

ПРИЧИНЫ ВЫСОКОЙ СМЕРТНОСТИ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКАХ ДИЗАЙНЕРСКИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОПИОИДОВ

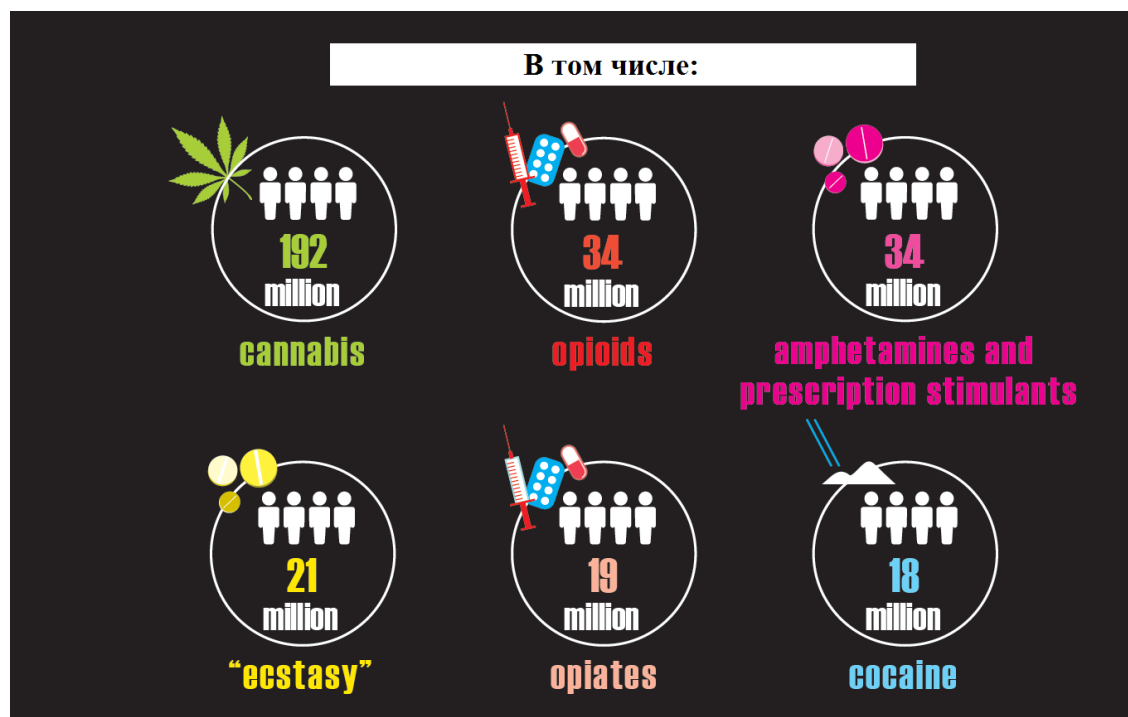
Головко А. И., Ивницкий Ю.Ю., Рейнюк
В.Л., Иванов М.Б., Лапина Н.В.

Институт токсикологии ФМБА России

2020

Данные World Drug Report 2018

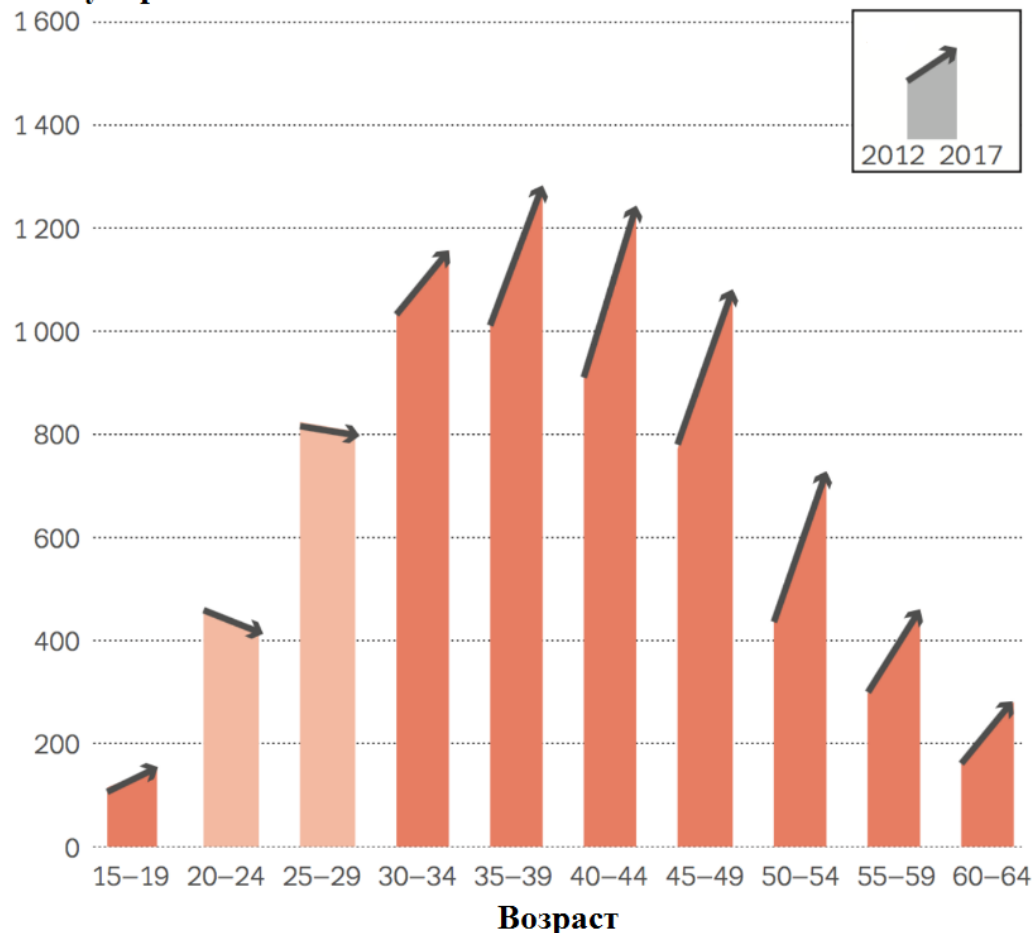
- За 2015 г умерли 450 тыс. наркопотребителей
- Из них 170 тыс. – от передозировки (в основном героином и синтетическими опиоидами)
- Около 275 млн. человек (5,6% от всей популяции) в 2016 г. хотя бы один раз употребили наркотическое средство или психотропное вещество в рекреационных (т.е. немедицинских) целях (возраст – от 15 до 64)



Смертельные передозировки в странах Евросоюза (включая Турцию и Норвегию)
http://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/content/faq-drug-overdose-deaths-in-europe_fi

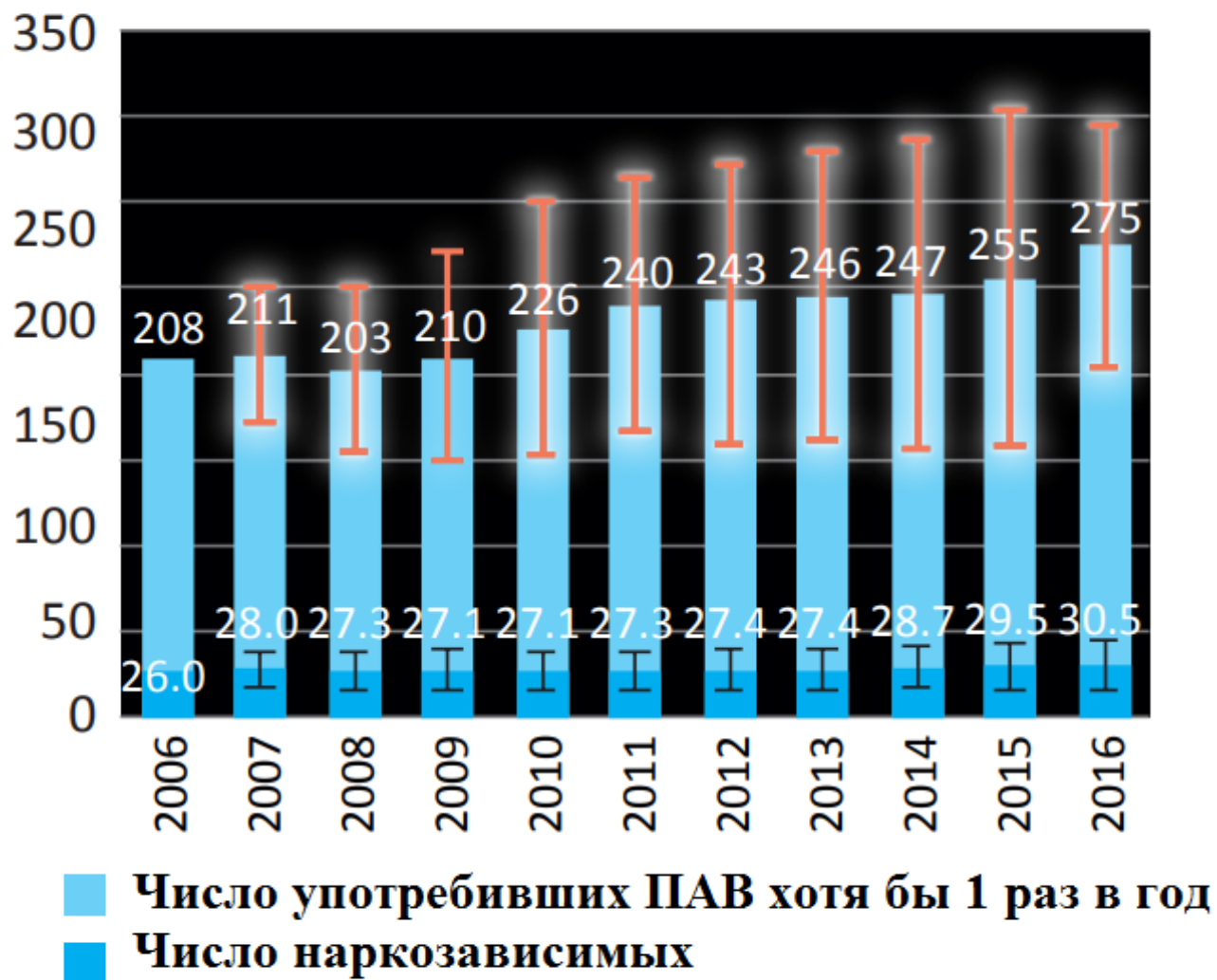
**2016 г – 9 397 случаев, 2017 г. – 9 461 случаев, в том числе в
возрастной категории 15-64 лет – 8799 смертей**

Число умерших



**В 77,8% случаев в
биопробах
выявлялись
опиаты/опиоиды
(чаще героин)**

Данные об использовании ПАВ



По оси ординат - число людей в млн.

В **2017 г.** число инъекционных потребителей наркотиков составило **11,3** млн чел.

Из них **43%** проживали в Китае, России и США.

Каждый восьмой инъекционный потребитель заражен ВИЧ (**1,4** млн чел.).

5,6 млн чел. заражены вирусом гепатита С.

У **1,2** млн чел. обнаружены оба вируса.

Производство

- **Опиума** в 2017 г. произведено **10500** т (рост на 65% по сравнению с 2016 г.). Из них 9000 т произведено в Афганистане (рост на 87%)
- **Кокаина** в 2016 г. произведено **1410** т (рост на 25% по сравнению с 2015 г.). Прирост за период 2013-2016 гг. – 56%. 866 т произведено в Колумбии

Мировое производство опиума (т)

2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
5,810	8,090	6,840	4,950	4,730	6,980	4,830	6,810	7,730	4,770	6,380	10,500

Глобальное производство героина (т)

2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
553	686	600	427	383	467	377	555	542	327	408	700-1,050

В 2018 г. мировое производство **опиума** составило 7790 т.

Определения

- ▣ Дизайнерские наркотики (ДН) – большая группа психоактивных веществ (ПАВ), не включенных в данный момент в ограничительные списки, что позволяет осуществлять их неконтролируемый оборот
- ▣ ПАВ, 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

Терминология

- Разработка «дизайнерских наркотиков» означает синтез новых ПАВ с целью обойти ограничения для последующего внедрения на нелегальном рынке. Следовательно, речь идет о синтетических ПАВ
- В официальных документах Европейского центра мониторинга наркотиков и наркозависимости и Управления ООН по наркотикам и преступности используется термин «новые психоактивные вещества (new psychoactive substances, NPS)», под которым понимают не только синтетические ПАВ, но и агенты природного происхождения: буфотенин, гармин, **Salvia Divinorum** (появились в незаконном обороте в странах ЕС в 2007 г.), ареколин (2010 г.)

Терминология

- Слово «Spice» (приправа, специя, пряность) входит в название многих курительных смесей: Spice Gold, Spice Diamond, Пер Spice и др. Чаще используется в Европе для обозначения курительных смесей, содержащих синтетические каннабиноиды. В США используется обозначение «K2» по названию второй после Джомолунгмы горной вершины в системе Каракорум.
- Синтетические психостимуляторы чаще обозначаются как «соли для ванн» - bath salts
- Другие названия ДН: удобрения для растений, research chemical

Классификации

- ❧ Дизайнерские наркотики – весьма многочисленная группа соединений, различающихся по химическому строению, нейрохимическому и поведенческому профилям, токсичности, наркогенному потенциалу и по иным характеристикам. Поэтому большинство классификаций ДН носит смешанный характер, то есть ранжирование в одном конкретном списке выполнено с позиций химического строения, фармакологических свойств, предполагаемой биологической мишени и т.д.
- ❧ Часто предпринимаются попытки создавать «локальные» классификации, объединяющие одну группу ПАВ: галлюциногены, психоделики, дизайнерские психостимуляторы. Между психоделиками и галлюциногенами сложно провести четкую границу. В соответствии с представлениями современной токсикологии, такие соединения целесообразно относить к психотомиметикам (психодислептикам), включающими также иллюзиогены, делириогены, эйфоригены и пр.

* Примеры классификаций

Сайт Wikipedia, the free encyclopedia, начало 2018 г.

Выделены 11 классов веществ, общее число соединений – 699

- * **Психodelики**, в том числе амиды лизергиновой кислоты, триптамины, бензофураны, фенилэтиламины
- * **Диссоциативные вещества («диссоциативы»)**, в том числе арилциклогексиламины, диарилэтиламины, разные
- * **Пиперазины**
- * **Эмпатогены**, в том числе замещенные метилендиоксифенилэтиламины, разные полициклические фенилэтиламины, триптамины, амфетамины
- * **Стимуляторы**, в том числе амфетамины, катиноны, пирролидинофеноны, тιοфены, тропаны и пиперидины, фенилморфолины, разные
- * **Седативные вещества**, в том числе опиоиды, бензодиазепины, аналоги оксибутирата натрия, аналоги метаквалона, разные
- * **Синтетические каннабиноиды**, в том числе «классические» каннабиноиды, производные индола и индазола
- * **Андрогены**, в том числе аналоги тестостерона и дигидротестостерона, эстраны, селективные модуляторы андрогеновых рецепторов, прочие
- * **Пептиды**, в том числе аналоги соматотропин-рилизинг-фактора и агонисты соответствующих рецепторов, прочие
- * **Ингибиторы фосфодиэстеразы ФДЭ-5**
- * **Ноотропы**

В приведенной классификации не все соединения являются наркотическими средствами и психотропными веществами. Кроме того, представленный список ДН не является исчерпывающим. Например, в нем отсутствуют сведения о синтетических каннабиноидах, появившихся на наркорынке в 2016-2017 гг. (CUMYL-5-F-P7AICA, CUMYL-4CN-B7AICA и др.)

Примеры классификаций (EMCDDA)

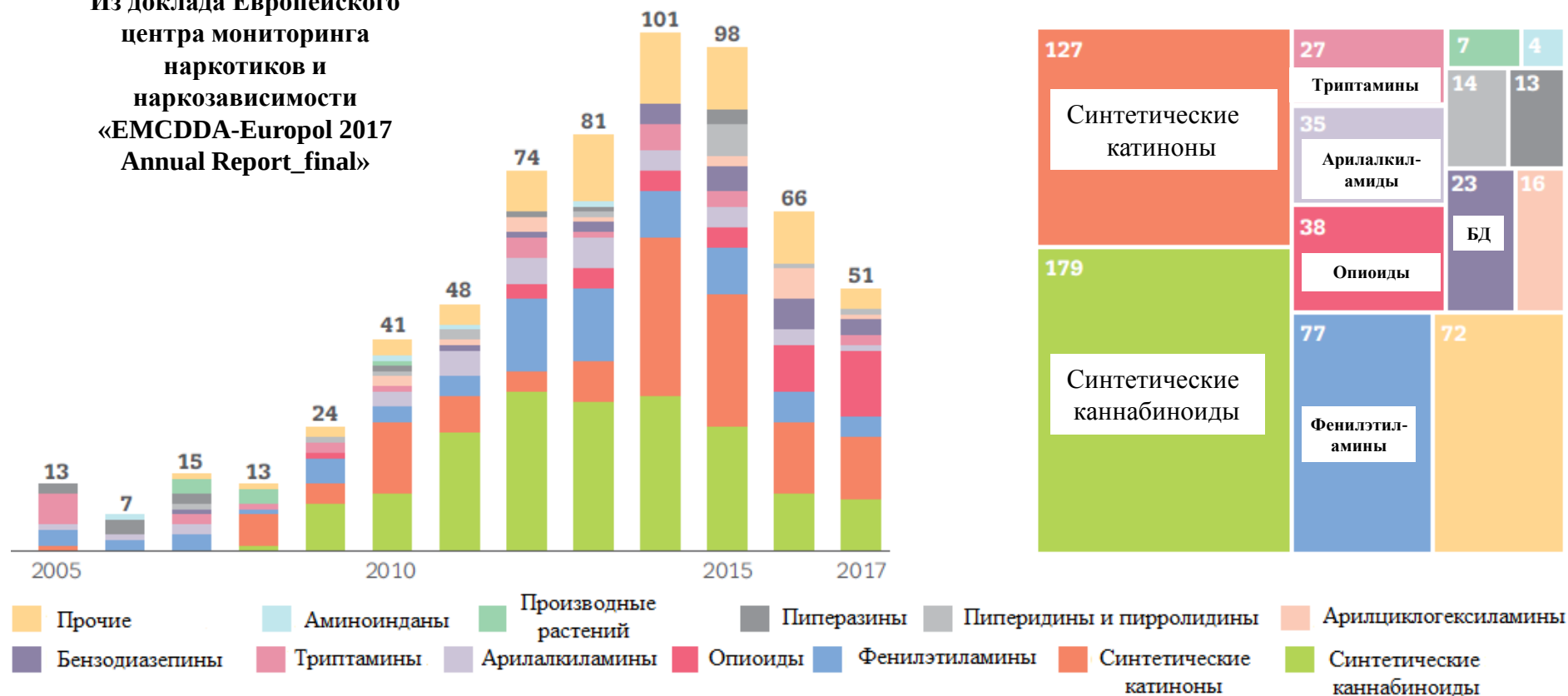
Химическая группа	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Σ
Синтетические каннабиноиды				1	9	11	23	30	29	30	24	11	168
Фенилэтиламины	3		4	1	5	5	5	14	14	9	9	6	75
Синтетические катиноны	1			6	4	15	8	5	7	31	26	14	117
Арилалкиламины									7	4	4	3	18
Опиоиды									5	5	4	9	23
Бензодиазепины							2		2	4	5	6	19
Триптамины	7		1	2	2	1		4	1	5	3		26
Аминоинданы		1				1	1		1				4
Арилциклогексиламины									1		2	6	9
Пиперидин/пирролидины							1		1		6	1	9
Пиперазины	2	3	2			1		1	1		3		13
Аминоалкилбензофураны		1				1	2						4
Производные амфетамина	1	2	1				1						5
Производные фенциклидина и кетамина						2	1						3
Вещества растительного происхождения			3	2		1							6
Синтетические производные кокаина				1		1							2
Алифатические амины						1							1
Вещества других химических групп			4		4	1	5	19	12	13	12	10	80
Всего	14	7	15	13	24	41	49	73	81	101	98	66	582

EMCDDA-Europol 2017 Annual Report final

- В 2017 г. выявлено новых психоактивных веществ – 51, в том числе:
- синтетических опиоидов – 13 (из них 10 фентанилов);
- синтетических катинонов – 12;
- синтетических каннабиноидов – 10;
- фенилэтиламинов – 4;
- бензодиазепинов – 3;
- триптаминов – 2;
- арилциклогексиламин – 1;
- арилалкиламин – 1;
- пирролидин – 1;
- прочие – 4.

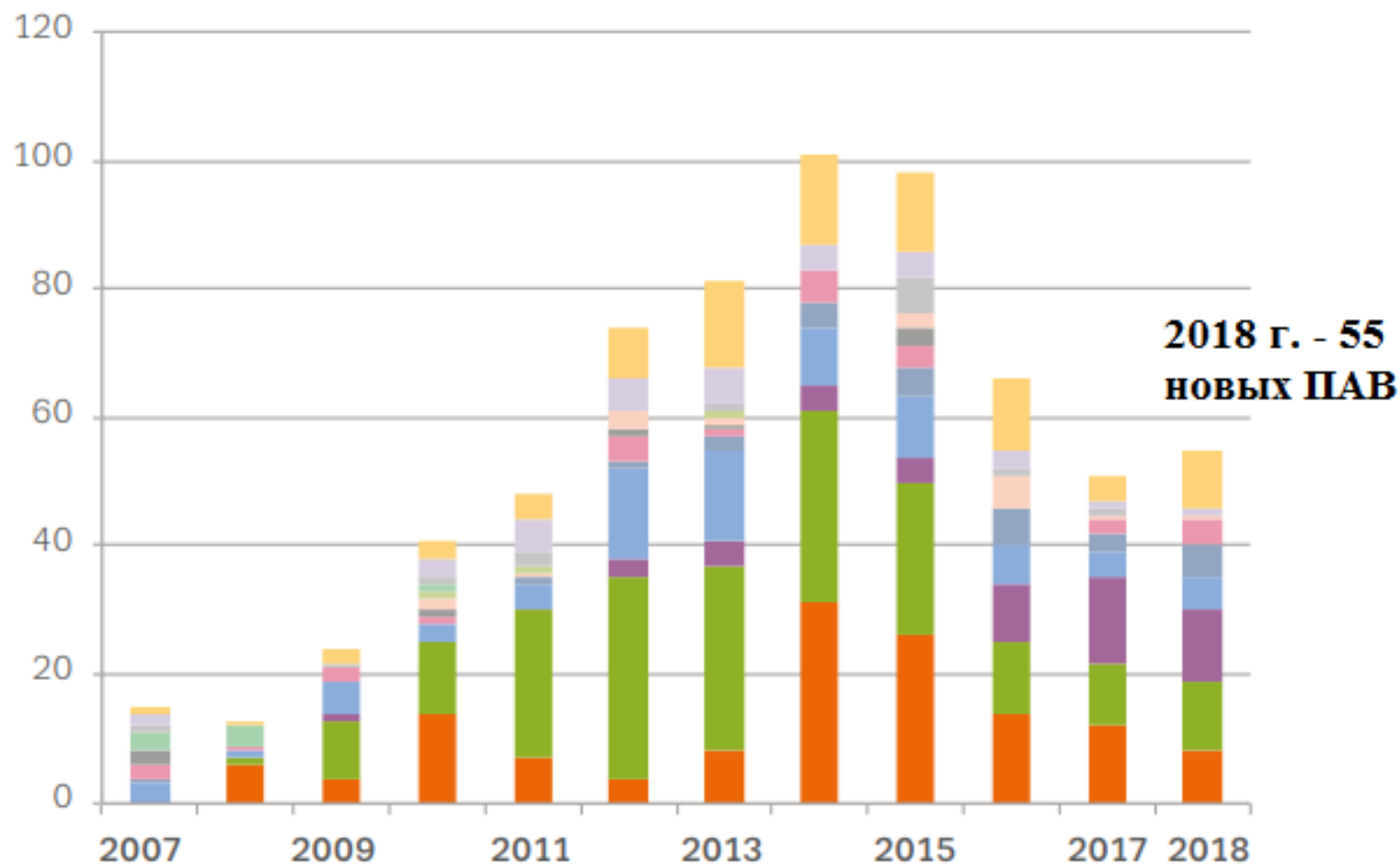
Новые ПАВ, обнаруженные в странах Евросоюза за период 2005-2017 гг.

Из доклада Европейского центра мониторинга наркотиков и наркозависимости «EMCDDA-Europol 2017 Annual Report_final»



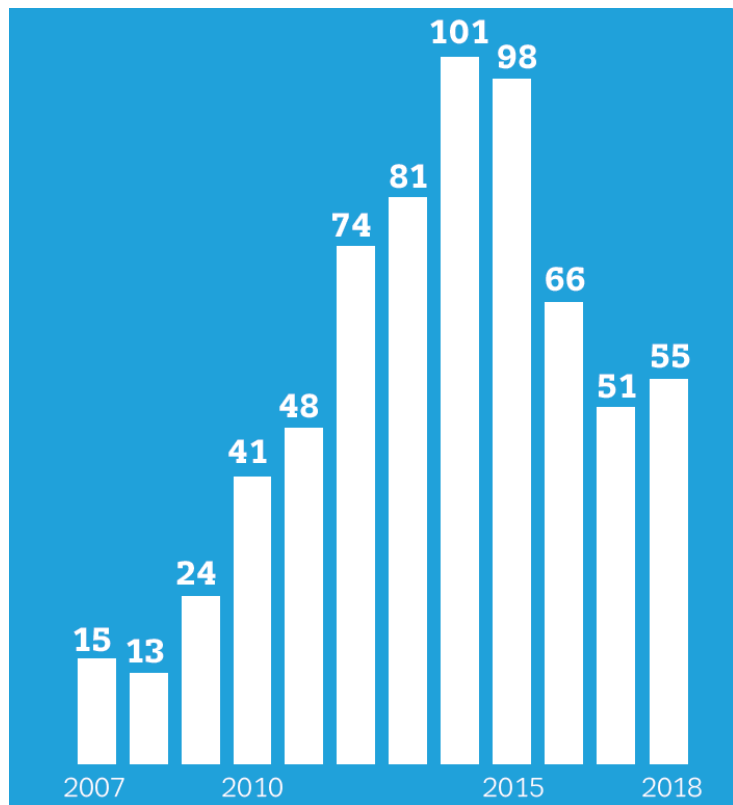
Общее число контролируемых ПАВ превысило **670** наименований. Для сравнения: число ПАВ, контролируемых ООН, в два раза меньше. За период 2005-2017 гг. в незаконном обороте выявлено:

синтетических каннабиноидов – 179; синтетических катинонов – 127; фенилэтиламинов – 77; синтетических опиоидов (в том числе фентанилов) – 38; арилалкиламинов – 35; триптаминов – 27; бензодиазепинов – 23; арилциклогексиламинов – 16; пиперидины и пирролидины – 14; пиперазины – 13; вещества растительного происхождения – 7; аминокинданы – 4; прочие – 72. В 2017 г. выявлено синтетических опиоидов – 13 (в том числе 10 фентанилов), катинонов – 12, синтетических каннабиноидов – 10, фенилэтиламины – 4, бензодиазепины – 3, триптамины – 2, прочие – 7.



- | | |
|------------------------------|------------------------|
| Other substances | Indolalkylamines |
| Arylalkylamines | Benzodiazepines |
| Piperidines and pyrrolidines | Phenethylamines |
| Plants and extracts | Opioids |
| Aminoindanes | Synthetic cannabinoids |
| Arylcyclohexylamines | Cathinones |
| Piperazines | |

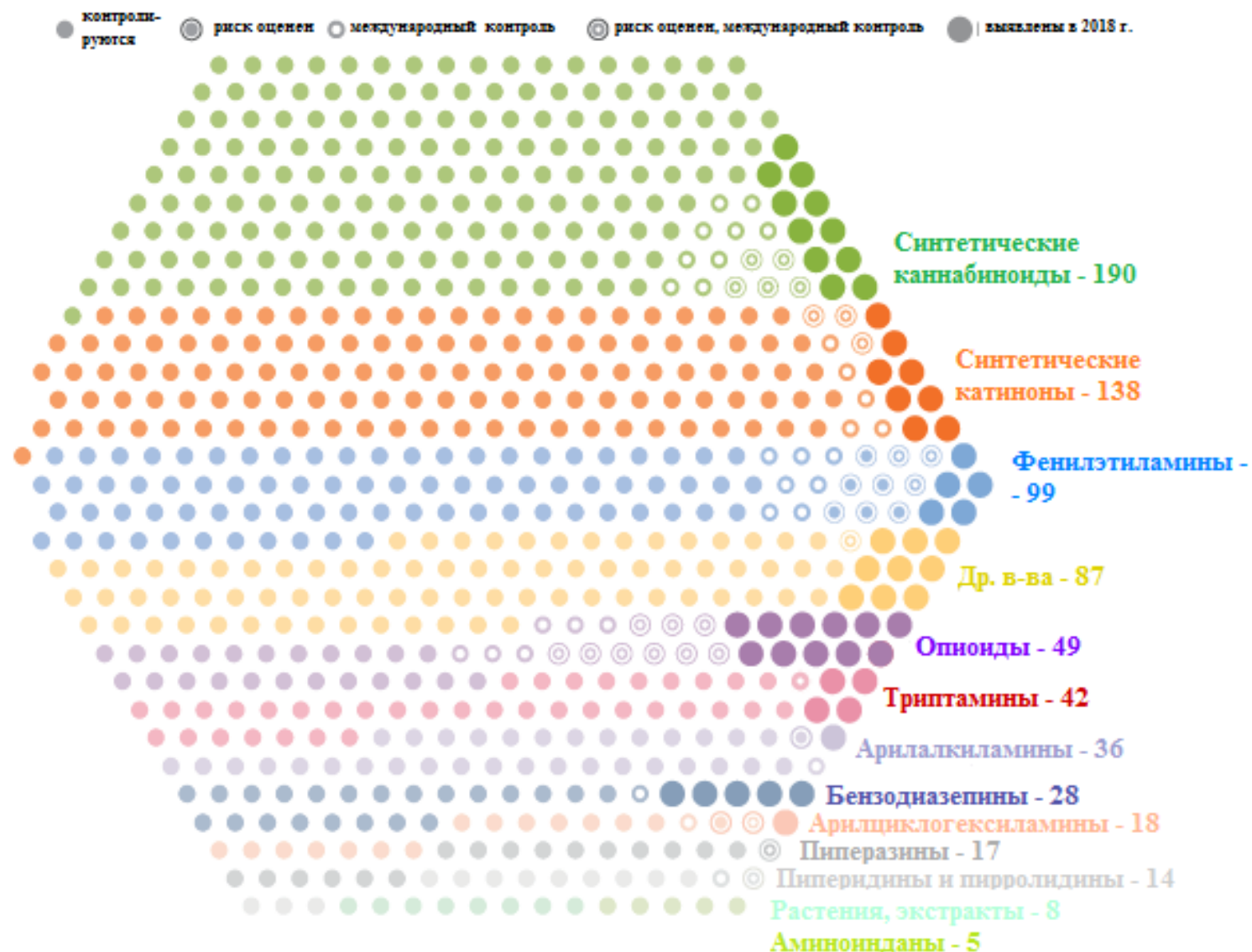
Данные из доклада «EMCDDA-Europol 2019, EU Drug Markets Report»



В 2018 г. В незаконном обороте выявлено:

синтетических каннабиноидов – 11;
синтетических катинонов – 8;
синтетических опиоидов – 11 (6 из них – производные фентанила);
бензодиазепины – 5;
фенилэтиламины – 5;
триптамины – 4;
арилалкиламин – 1;
арилциклогексиламин – 1;
прочие – 9.

Дизайнерские наркотики, выявленные в странах Евросоюза за период 1997-2018 гг. По данным доклада "EMCDDA-Europol 2019, EU Drug Markets Report". Всего - 731 агент



Стоимость

- **1 кг. фентанила – \$ 3500**
- **1 кг. героина – \$ 65000**

(Frank R., Pollack H., 2017; Skolnick P., 2018; Volkow N., Collins F., 2017)

Специалисты Европейского мониторингового Центра по наркотикам и наркомании (The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA) подсчитали, что для приготовления 10000 «уличных» доз («чеков» или таблеток) требуется 0,1 г карфентанила, а 3-метилфентанила – 2,5 г. Для сравнения: соответствующее количество синтетического каннабиноида RB-22 – 100 г, амфетамина – 100 г, кокаина – 200 г, «экстази» – 750 г [European drug report 2014].

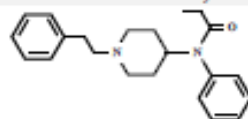
Синтетические опиоиды

- **Опиаты и опиоиды** являются полными или частичными агонистами, смешанными агонистами/антагонистами μ -, δ - и κ -опиоидных рецепторов
- **Опиатами** называют алкалоиды, выделяемые из опия, высушенного млечного сока мака снотворного (*Papaver somniferum*). Наиболее известные из них морфин, кодеин, папаверин, наркотин, лауданозин и др.
- **Опиоиды**, т.е. напоминающие опиаты, включают синтетические препараты (бупренорфин, буторфанол, трамадол, метадон, фентанилы и пр.) и естественные лиганды-агонисты опиоидных рецепторов (эндорфины, энкефалины, динарфины, эндоморфины, эндогенный морфин)
- Отдельное место занимают **полусинтетические опиоиды** героин (син.: диацетилморфин, получают путем ацетилирования опия) и дезоморфин (син.: «крокодил», синтезируется из кодеина)

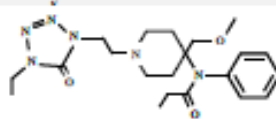
Клинические эффекты

- Обезболивающее (супраспинальный, спинальный и периферический уровни) действие
- Седативное действия
- Наркогенный потенциал (эйфоризирующие, нормотимические эффекты)
- Угнетение дыхания
- Гипотермия
- Каталепсия

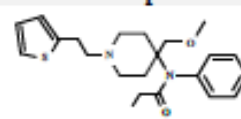
Фентанилы, используемые в клинике в качестве наркотических анальгетиков



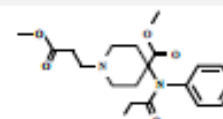
Фентанил



Альфентанил

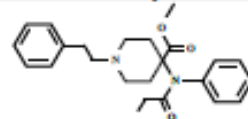


Суфентанил

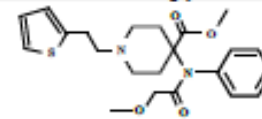


Ремифентанил

Фентанилы, используемые в ветеринарии для обездвиживания крупных животных

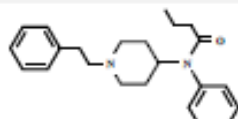


Карфентанил

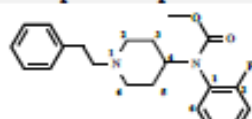


Тиафентанил

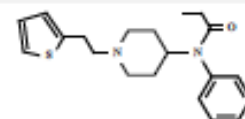
Некоторые запрещенные синтетические опиоиды



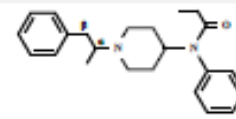
Бутирилфентанил



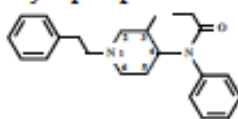
Окфентанил



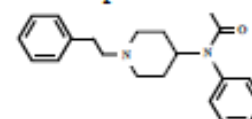
Тиюфентанил



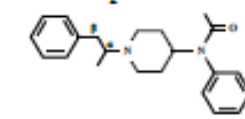
α-Метилфентанил



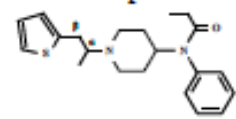
3-Метилфентанил



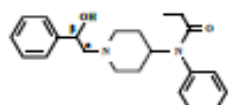
Ацетилфентанил



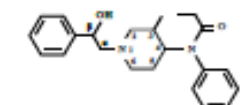
Ацетил-α-метилфентанил



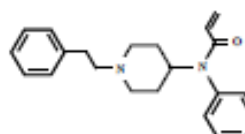
α-Метилтиофентанил



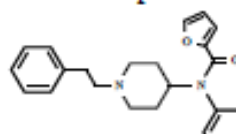
β-Гидроксифентанил



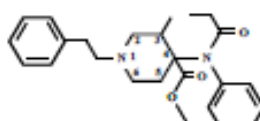
β-Гидрокси-3-метилфентанил



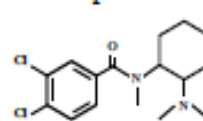
Акрилоилфентанил



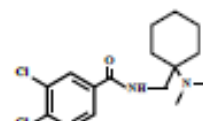
Фуранилфентанил



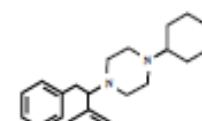
Лофентанил



U-47700

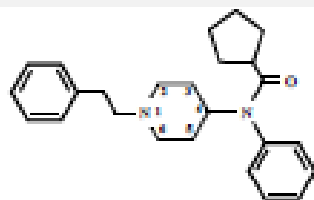


AH-7921

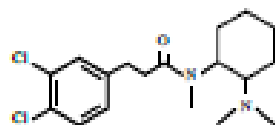


MT-45

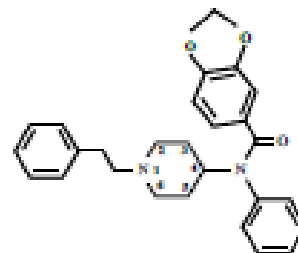
Некоторые запрещенные синтетические опиоиды, выявленные в странах Евросоюза в 2017 г.



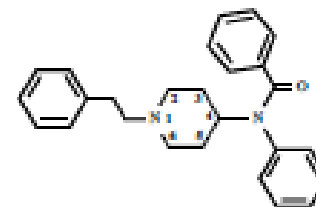
Циклопентилфентанил



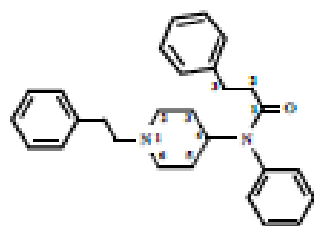
U-51754



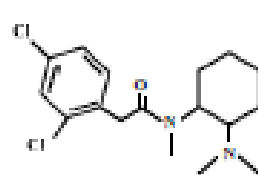
Бензодиоксолфентанил



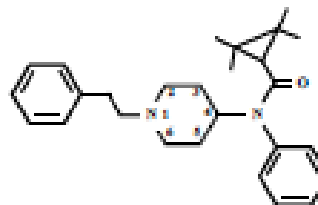
Бензоилфентанил



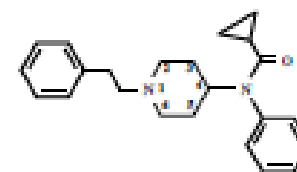
3-Фенилпропанонилфентанил



U-48800



Тетраметилциклопропилфентанил



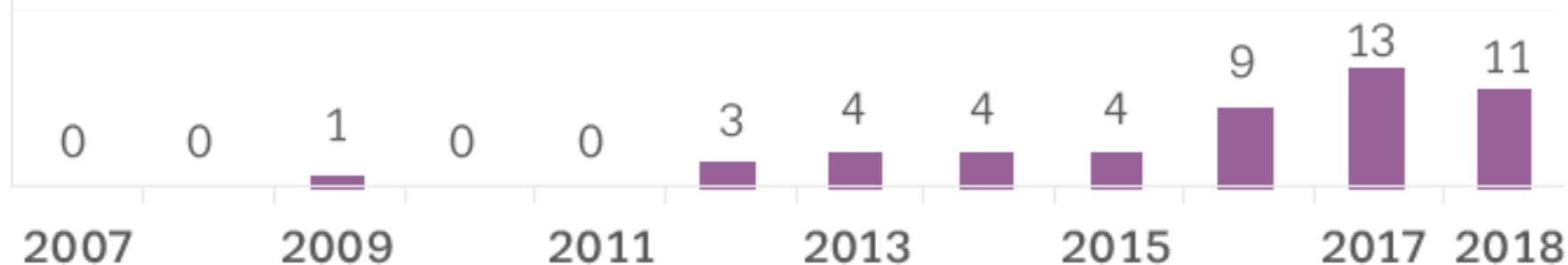
Циклопропилфентанил

Структурные формулы некоторых синтетических опиоидов

Примечания:

- название «АН-7921» отражает наименование компании, где разработан данный агент (company Allen and Hanburys Ltd.);
- сокращение «U» отражает название фирмы (Upjohn Company);
- точное значение аббревиатуры «MT-45» неизвестно. Предполагается, что это «уличное» название наркотика;
- официально первым синтетическим опиоидом, обнаруженным на наркорынке стран Евросоюза, считается активный метаболит трамадола О-дезметилтрамадол.

Выявление синтетических опиоидов в странах Евросоюза за период 2007-2018 гг.



активный
метаболит
трамадола О-
дезметилтрамадол

К наиболее опасным синтетическим опиоидам в странах Евросоюза отнесены акрилоилфентанил, фуранилфентанил, 4-фторизобутирилфентанил, тетрагидрофуранилфентанил, карфентанил, циклопропилфентанил, метоксияцетилфентанил

Schiller E.Y., Mechanic O.J., 2019

За последние годы число
зарегистрированных передозировок
опиатами/опиоидами в США составило
около 1000 случаев ежедневно, а число
смертельных отравлений – более 90

Ситуация с опиатам/опиоидами в США



130+

Ежедневно умирают от передозировки опиатами/опиоидами



10.3 млн.

Злоупотребляют официальными опиоидами



47,600

2017 г. Умерли от передозировок опиатами/опиоидами



2.0 млн.

Больны опийной наркоманией



81,000

2017 г. Впервые употребили героин



808,000

Героиновые наркоманы



2 млн.

2017 г. Впервые приняли официальные опиоиды не по назначению



15,349

Смертельные передозировки героином, 12-месячный период, включая февраль 2019 г.

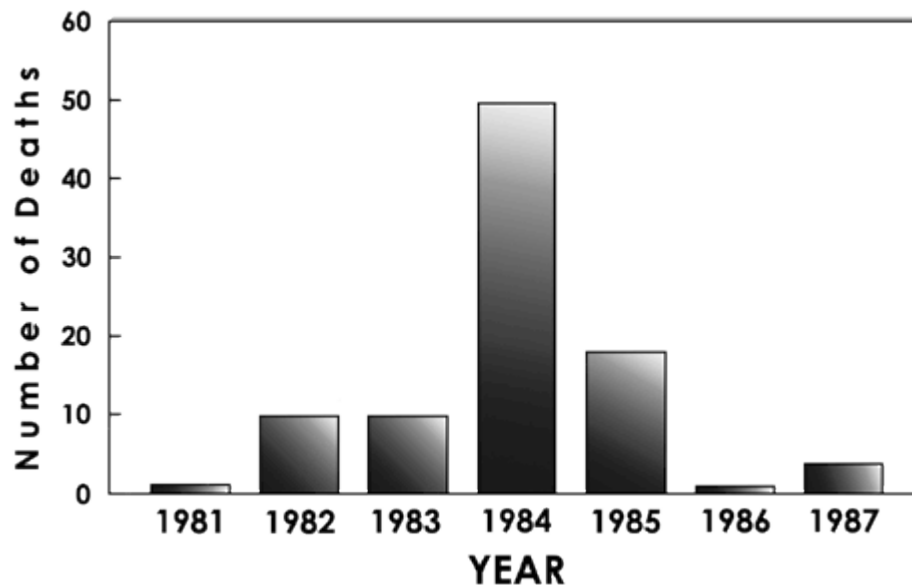


32,656

Смертельные передозировки синтетическими опиоидами (без метадона), 12-месячный период, включая февраль 2019 г.

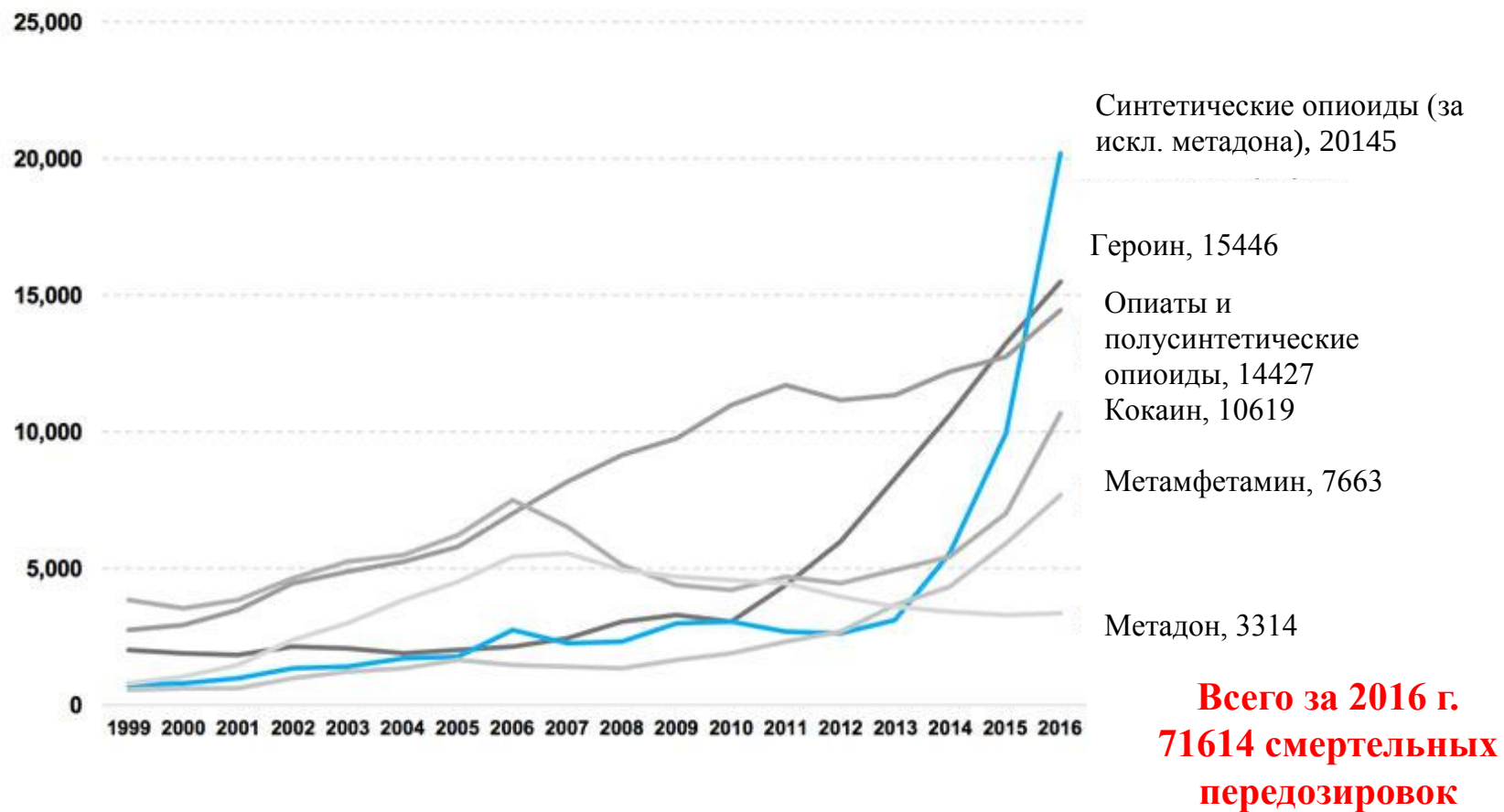
Случаи массовых смертельных передозировок синтетическими опиоидами

- Первые смертельные передозировки у героиновых наркоманов в конце 70-х - начале 80-х. Калифорния. Первый наркотик - альфа-метилфентанил, продававшийся под названием «China White»

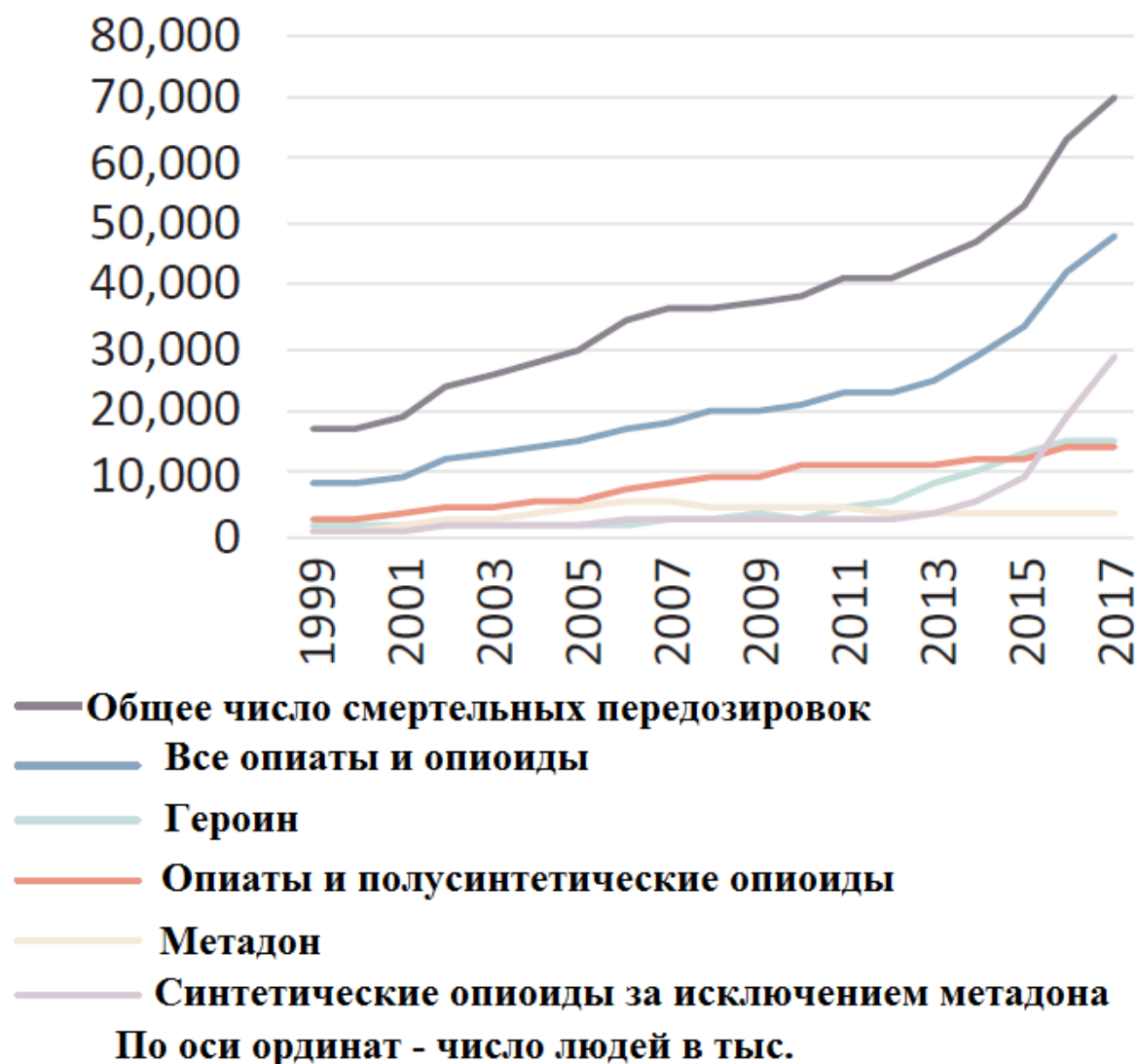


Число смертельных передозировок фентанилами (фентанил, альфа-метилфентанил, 3-метилфентанил и др.), подтвержденных в лаборатории университета Лос-Анджелеса (Henderson G.L., 1988)

Смертельные передозировки в США



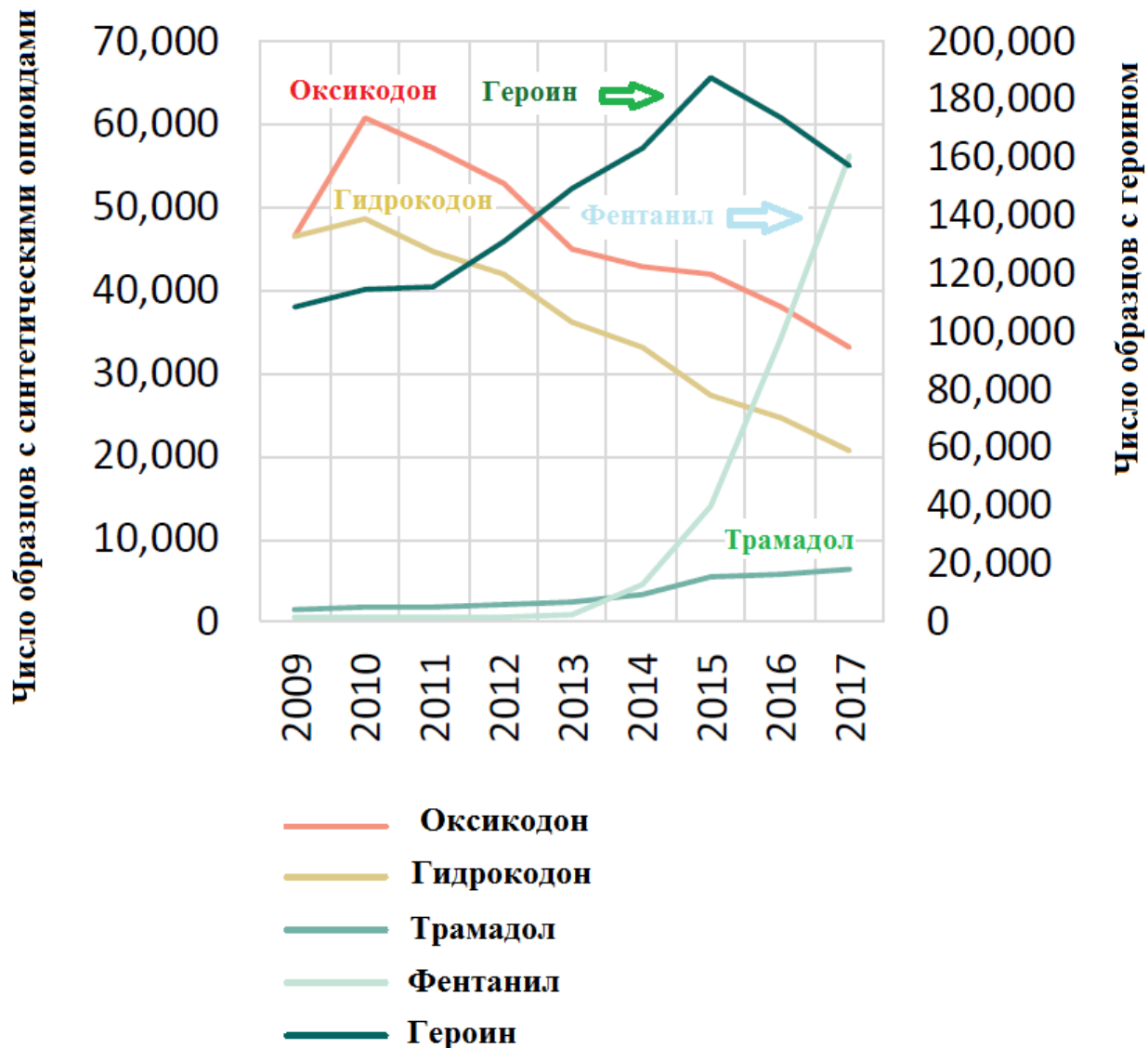
**Смертельные передозировки
США за период 1999-2017 гг. (WDR, 2018)**



Предварительные данные института National Institute on Drug Abuse (США) за 2017 г.

- **Общее число смертельных передозировок - 72306 случаев;**
- Выявлены **опиаты/опиоиды** (помимо других ПАВ) – 49068 случаев;
- Выявлен **героин** – 15958 случаев;
- Выявлены **синтетические опиоиды** (преимущественно фентанилы) – 29406 случаев;
- Выявлен **кокаин** – 14556 случаев;
- Выявлены **психостимуляторы** – 10721 случаев

Выявлено в суд. мед. лабораториях США за период
2009 - 2017 гг.



По данным Национального института по вопросам злоупотребления наркотиками США (National Institute on Drug Abuse, NIDA), за период 2007-2017 гг. отмечен двукратный прирост смертельных отравлений от **всех наркотиков**. Прирост смертности от отравлений **кокаином** составил величину 2.1, для **героина** – 6.5, для **психостимуляторов** – 7.5, а для **синтетических опиоидов (преимущественно фентанилов)** – 12.9. Реальный прирост еще выше, поскольку синтетические опиоиды обнаруживались в секционном материале умерших от бензодиазепинов, антидепрессантов и других лекарственных средств [Overdose death rates. National Institute on Drug Abuse].

Государственный антинаркотический комитет. Доклад о наркоситуации в Российской Федерации в 2017 году. – М., 2018. – 37 с.

В Российской Федерации в период с июня по декабрь 2016 года выявлены 64 факта изъятия **карфентанила** в 5 федеральных округах Российской Федерации (15 субъектов), то за 2017 год зафиксировано 526 факта его изъятия уже в 7 федеральных округах (27 субъектов).

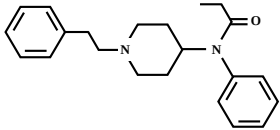
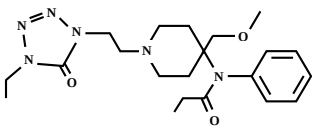
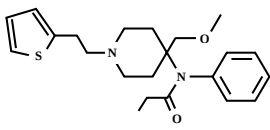
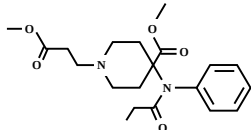
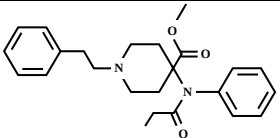
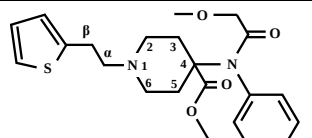
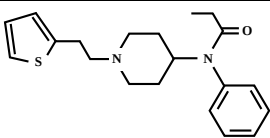
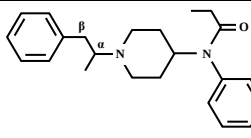
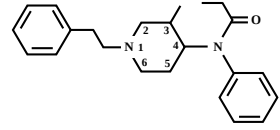
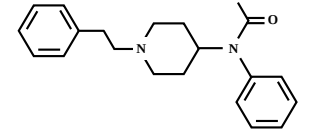
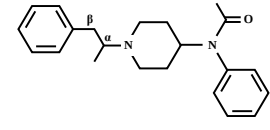
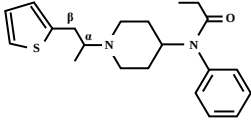
О «востребованности» этого наркотика среди наркопотребителей свидетельствует увеличение массы изымаемого наркотика. За 2016 года изъято 12,8 кг карфентанила, в то же время за 2017 год – свыше 29,3 кг. В странах Евросоюза изъято около 2,7 кг [CARFENTANIL Critical Review Report Agenda Item 4.8. 2017].

Государственный антинаркотический комитет. Доклад о наркоситуации в
Российской Федерации в 2018 году.

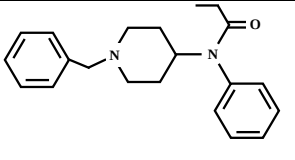
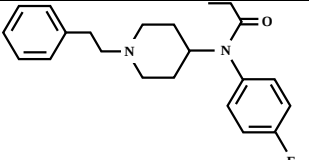
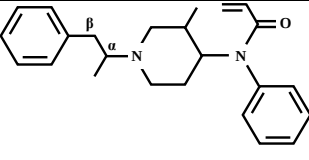
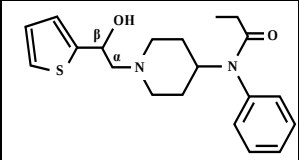
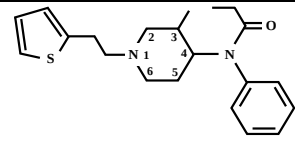
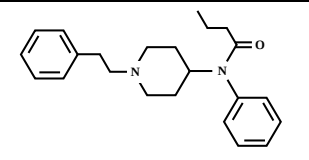
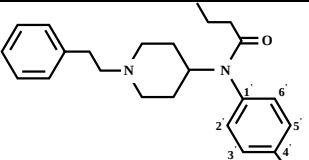
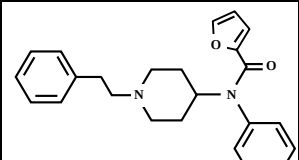
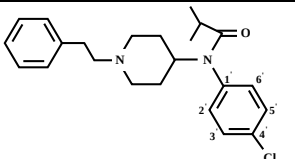
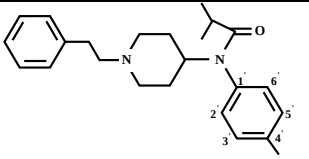
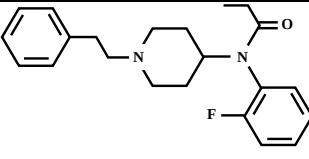
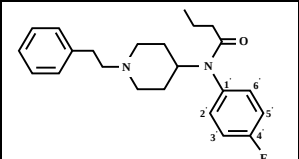
Органами безопасности отмечается переход героиновых наркоманов на синтетические аналоги опиатов метадон, карфентанил, 3-метилфентанил. По данным Роспотребнадзора, в 2018 году отравления метадоном занимают ведущее место в структуре летальности от отравлений наркотическими веществами – 37,1% (1 505 чел.), другими опиоидами – 27,1% (1 098 чел.) и героином – 14,4% (582 чел.).

Следовательно, в РФ от передозировок в 2018 г. умерли 4042 человека

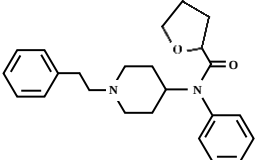
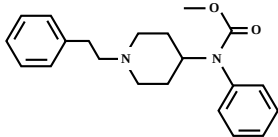
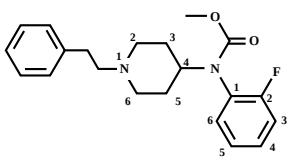
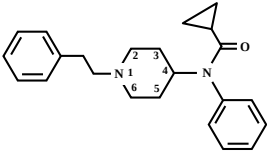
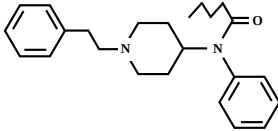
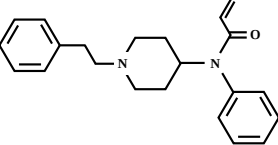
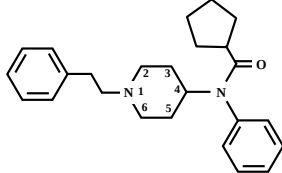
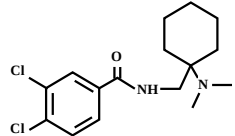
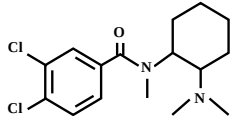
Хронология синтетических опиоидов

			
Фентанил, клиническое использование с 1963 г.	Альфентанил, клиническое использование с 1984 г.	Суфентанил, клиническое использование с 1976 г.	Ремифентанил, клиническое использование с 1993 г.
			
Карфентанил, на нарко рынке США и ЕС – с 2014 г. Используется в ветеринарии	Тиафентанил, используется в ветеринарии	Тиофентанил, США – с 1985 г.	α -Метилфентанил, на нарко рынке в США – 1979 г., ЕС – с 1990 г.
			
3-Метилфентанил, на нарко рынке в США – 1983 г., ЕС – с 2015 г.	Ацетилфентанил, на нарко рынке в США – 2013 г., ЕС – с 2012 г.	Ацетил- α -метилфен- танил, США – 1983 г.	α - Метилтиофентанил

Хронология синтетических опиоидов

			
Бензилфентанил, США – 1982 г., ЕС – 2017 г.	<i>p</i> -Фторфентанил, США – 1981 г.	α -Метилакрилоилфентанил, США - 1983	β -Гидрокситиофентанил, США – 1985 г.
			
3-Метилтиофентанил, США – 1985 г.	Бутирилфентанил, США – 1985 г., ЕС – 2015 г.	4-Метоксибутирилфентанил, США – 2016 г., ЕС – 2015 г.	Фуранилфентанил, США, ЕС – 2015 г.
			
4-Хлоризобутирилфентанил, ЕС – 2016 г.	4-Фторизобутирилфентанил, США – 2016 г., ЕС – 2015 г.	<i>o</i> -Фторфентанил, США – 2016 г.	4-Фторбутирилфентанил, США – 2016 г., ЕС – 2014 г.

Хронология синтетических опиоидов

			
Тетрагидрофуранилфентанил, США – 2017 г., ЕС – 2016 г.	Метоксиацетилфентанил, США – 2017 г., ЕС – 2016 г.	Окфентанил, ЕС – 2016 г.	Циклопропилфентанил, США, ЕС – 2017 г.
			
Валерилфентанил, США – 2016 г.	Акрилоилфентанил (акрилфентанил), США, ЕС – 2016 г.	Циклопентилфентанил ЕС – 2017 г.	АН-7921, США – 2016 г., ЕС – 2012 г.
			
U-47700, США – 2016 г., ЕС – 2014 г.			

Анальгетическая активность синтетических опиоидов*

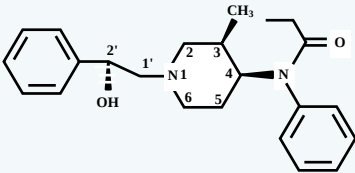
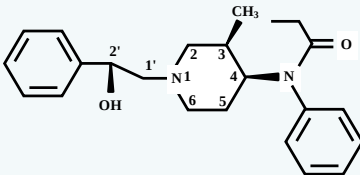
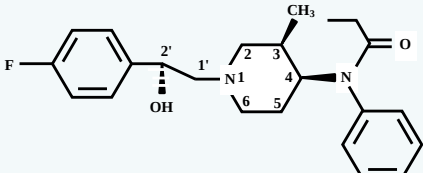
(Recommended methods for the identification and analysis of fentanyl and its analogues in biological specimens. Manual for use by National drug analysis laboratories. UNODC, 2017. 72 p.)

Вещества	Анальгетическая активность в сравнении с морфином
Morphine	1
Butyrylfentanyl	7
Furanylfentanyl	7
Acetylfentanyl	16
para-Fluorofentanyl	16
α -Methylfentanyl	56.9
Alfentanil	75
Acrylfentanyl	170
Remifentanil	220
Fentanyl	224
Sufentanil	4520
(+) cis-3-Methylfentanyl	5530
Carfentanil	10030
Isobutyrylfentanyl	1.3-6.9

* Опыты на грызунах. Методика: иммерсионный тест, tail-flick, корчей.
1 кг фентанила ~ 1 млн смерт. доз; 1 кг карфентанила ~ 30 млн смерт. доз
[Torralva P.R., Janowsky A., 2019]

Анальгетическая активность синтетических опиоидов

(Wang Z.X. et al., 1995; Yong Z. et al., 2003)

Вещества	Анальгетическая активность в сравнении с морфином
Морфин	1
Стереоизомер охмefентанила (-)-цис-1a 	2889*
Стереоизомер охмefентанила (+)-цис-1b 	13113*
(+)-цис-Фтор-охмefентанил 	17958**

* Опыты на мышах-самках, вещества вводили внутривбрюшинно. Методика: tail-flick

** Опыты на мышах, вещества вводили подкожно. Методика; tail-flick

Токсикокинетические причины различной токсичности морфина и синтетических опиоидов

- Различные пути биотрансформации
- Фентанил, суфентанил и альфентанил метаболизируются в печени с участием цитохрома Р-450 CYP3A4 посредством N-деалкилирования по азоту пиперидина
- Ремифентанил - на 95% подвергается биотрансформации с участием эстераз крови
- Бутирилфентанил: CYP2D6 и CYP3A4

Продукты биотрансформации синтетических опиоидов, как правило, неактивны (в отличие от метаболитов героина и морфина)

- Различная липофильность

Токсикодинамические причины различной токсичности морфина и синтетических опиоидов

- Более высокое сродство к рецепторам
- Различные опиоидные рецепторы-мишени

Принцип полиморфизма генов

Принцип различия сплайс-мозаики молекул рецепторов

- К настоящему времени известны десятки подтипов μ -опиоидных рецепторов, появляющихся в результате альтернативного сплайсинга

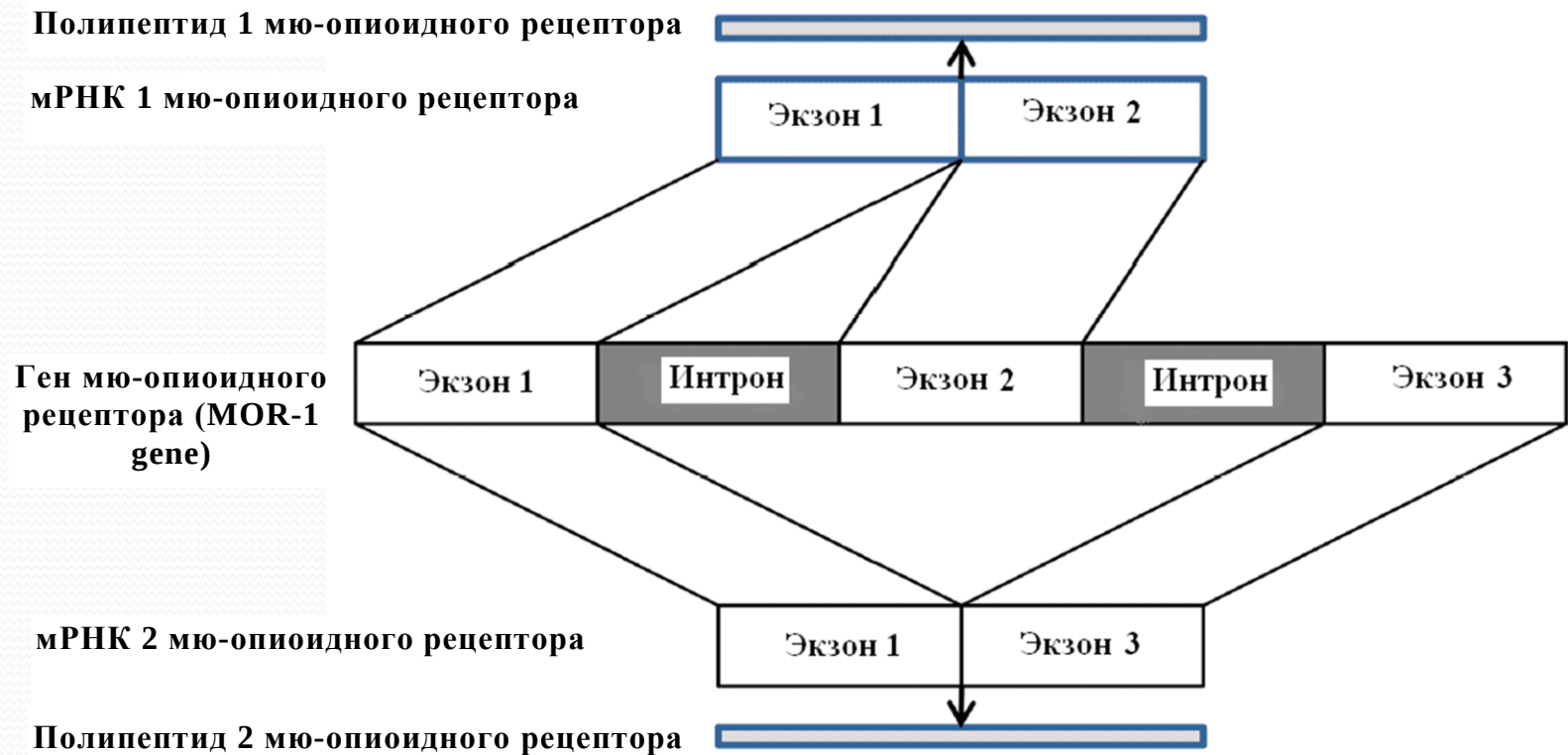


Схема альтернативного сплайсинга мРНК (Pasternak, 2010)

Токсикодинамические причины различной токсичности морфина и синтетических опиоидов

- Концепция «спящих» рецепторов
- Концепция «protean agonism» - трансформация фармакологической активности препарата в ряду «полный агонист - частичный агонист - смешанный агонист/антагонист - антагонист - частичный обратный агонист - полный обратный агонист» в зависимости от условий эксперимента
- Концепция «biased agonism», или «Agonist-Dependent Signaling», или «Biased Agonist Signaling» - на одном и том же сайте рецепторов сходные агонисты активируют разные системы трансдукции. Возможно, данный феномен объясняется и альтернативным сплайсингом

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

- Морфин, героин – преимущественно за счет угнетения дыхательного центра
- Синтетические опиоиды – за счет угнетения дыхательного центра и посредством развития ригидности дыхательной мускулатуры, мышц верхних дыхательных путей и гортани, жевательных мышц. Последний механизм начинает действовать уже в первые минуты от начала интоксикации, что ограничивает время для оказания медицинской помощи интубацию трахеи и проведение ИВЛ.
- У потребителей героина формируется перекрёстная толерантность к угнетению дыхания другими опиатами/опиоидами, за исключением производных фентанила.
- Налоксон менее эффективен в плане нормализации дыхания.

▣ Спасибо за внимание