

Острые отравления диацетилморфином (героином) (обзор)

А. Т. Лоладзе¹, Г. А. Ливанов¹, Б. В. Батоцыренов¹, А. Л. Коваленко², А. Н. Лодягин^{1,3},
С. И. Глушкин¹, Д. В. Баранов¹, А. М. Антонова¹, Т. В. Харитонова¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,
192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3

² Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России,
Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Acute Diacetylmorphine (Heroin) Intoxication (Review)

Alexander T. Loladze, Georgy A. Livanov, Bair V. Batotsyrenov,
Alexey L. Kovalenko, Alexey N. Lodygin, Sergey I. Glushkov,
Dmitry V. Baranov, Anna M. Antonova, Tatiana V. Kharitonova

¹ I. I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine,
3 Budapeshtskaya Str., Saint-Petersburg 192242, Russia

² Institute of Toxicology, Federal Medico-Biological Agency of Russia,
1 Bechtereva Str., Saint-Petersburg 192242, Russia

³ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,
47 Piskarevskij prospect, St. Petersburg 95067, Russia

В обзоре представлены современные данные о механизме действия, избирательной токсичности, токсикокинетике и токсикодинамике диацетилморфина (героина). Острые отравления диацетилморфином рассмотрены в аспекте формирования критического состояния, при котором тяжесть отравления обусловлена развитием выраженных метаболических расстройств, связанных с прогрессированием гипоксии. Описаны основные жизнеопасные осложнения, которые возникают вследствие острых отравлений диацетилморфином со стороны ЦНС, системы дыхания, кровообращения, мочевыделительной системы. Учитывая, что основным фактором поражения является гипоксия, рассмотрены механизмы нарушений транспорта кислорода, а также патогенез активации свободнорадикального окисления при острых отравлениях диацетилморфином. Дано обоснование направлений совершенствования интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений диацетилморфином путем использования, помимо общереаниматологических мероприятий, субстратного антигипоксанта реамберина.

Ключевые слова: острые отравления; диацетилморфин; героин; гипоксия; налоксон; субстратные антигипоксанты; реамберин

This review presents current data on the mechanism of action, selective toxicity, toxicokinetics and toxicodynamics of diacetylmorphine (heroin). Acute diacetylmorphine poisoning is considered under taking into account the developing a critical state, in which the poisoning severity is determined by severe metabolic disorders associated with the progression of hypoxia. The main life-threatening complications of acute diacetylmorphine poisoning are described including those associated with the nervous system, respiratory, circulatory and urinary systems. Since hypoxia is the principal damaging factor, the mechanisms of oxygen transport disorders and the pathogenesis of activation of free radical oxidation in acute diacetylmorphine poisoning are discussed. The improvement of intensive care strategy for severe forms of acute diacetylmorphine poisoning by the inclusion of a substrate antihypoxant Reamberin into the list of routine critical care prescriptions is emphasized.

Key words: acute poisoning; diacetylmorphine; heroin; hypoxia; naloxone; substrate antihypoxants; Reamberin

DOI:10.15360/1813-9779-2016-6-64-81

Адрес для корреспонденции:

Баир Батоцыренов
E-mail: bbair@mail.ru

Correspondence to:

Bair Batotsyrenov
E-mail: bbair@mail.ru

Введение

Острые отравления наркотическими веществами в настоящее время являются одной из наиболее актуальных проблем современной клинической токсикологии, вопросам решения которой посвящено значительное количество исследований [1–10]. По литературным данным, в мире приблизительно 69 000 человек ежегодно умирают от передозировки опиоидами [11]. Высокая актуальность проблемы острых отравлений наркотическими веществами отражена и в проводимой в Российской Федерации стратегии государственной антнапротической политики, основанной на Указе Президента Российской Федерации №690 от 9 июня 2010 года «Об утверждении Стратегии государственной антнапротической политики Российской Федерации до 2020 года».

Особое место в потоке поступающих с острыми отравлениями наркотическими веществами занимают острые отравления диацетилморфином (героином) [12–16]. По нашим данным (отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе»), больные с острыми отравлениями наркотическими веществами составляют более 50% от всех госпитализированных в токсикологические центры, при этом более 30% из них находится в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. В последние годы (с 2013 по 2015 годы) сохранялась высокая частота поступления больных с острыми отравлениями наркотиками опиатной группы. Так, в 2013 году число поступивших с отравлениями опиатами составило 516 больных (умерло 8). В 2014 году из 690 поступивших с отравлениями опиатами умерло 4 больных. В 2015 году с отравлениями опиатами поступило 233 больных (умерло 2).

Эти данные свидетельствуют о том, что отравления наркотическими средствами из группы опиатов являются серьезной социальной, клинико-экономической и медицинской проблемой.

Терминология

Термин «опиоиды» используется для химических соединений, которые действуют на опиатные рецепторы.

Под «опиатами» понимаются алкалоиды, выделяемые из опиумного мака (морфин, кодеин, тебаин). Полусинтетические опиоиды (героин, оксикодон) были созданы путем химической модификации опиатов. Синтетические опиоиды – это химические соединения, не имеющие отношения к опиатам, но способные связываться с опиатными рецепторами и оказывать сходное действие [7, 10].

Производные опия или опиаты относятся к группе наркотических анальгетиков и включают

Introduction

Acute drug poisoning is one of the most urgent problems of current clinical toxicology. Considerable number of research teams have been intended to solve it [1–10]. According to the published data, approximately 69,000 people die worldwide each year from opioid overdose [11]. The topicality of the problem of acute drug poisoning is reflected in the Russian Federation State anti-drug policy strategy based on Presidential Decree No.690 as of June 9, 2010 "On Approval of the Russian State Anti-Drug Policy Strategy till 2020".

Patients with acute diacetylmorphine poisoning (heroin) are a special group among other patients with acute drug poisoning [12–16]. According to our data (Department of clinical toxicology, I.I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine), patients with acute drug poisoning constitute more than 50% of all patients admitted to toxicology centers, more than 30% of them are in a critical state and extremely critical state. Over the last years (from 2013 to 2015), the admission rate of patients with acute opiate poisonings remained high. For instance, in 2013, 516 patients were hospitalized with opiate poisoning (8 patients died). In 2014, 4 of 690 patients admitted with opiate poisoning died. In 2015, 233 patients were admitted with opiate poisoning (2 patients died).

These data suggest that the opiate poisoning is a serious social, clinical, economical, and medical problem.

Definitions

The term "opioids" stands for chemical compounds affecting opiate receptors.

The term "opiate" refers to alkaloids, isolated from the opium poppy (morphine, codeine, thebaine). Semisynthetic opioids (heroin, oxycodone) were created by a chemical modification of opiates. Synthetic opioids are chemical compounds that are not related to opiates, but capable of binding to opioid receptors and produce a similar effect [7, 10].

Opium derivatives or opiates belong to the pharmacological group of narcotic analgesics and include a large list of pharmaceutical products that are produced from various species of opium poppy or synthetically. The word "opium" comes from a Greek word *ορυό*, which means "juice". Opium has been known to the humankind since ancient times. Products of poppy processing have been used as analgesics, sedatives, and antidiarrheals for several millennia.

In the XIX century, a chemical analysis of opium demonstrated that most of its effects can be attributed to two alkaloids: morphine and codeine.

обширную группу фармакологических препаратов, получаемых из разных сортов снотворного мака, а также синтетическим путем. Название «опий» происходит от греческого слова *ορυό*, которое в переводе означает растительный сок. Опий известен человечеству с глубокой древности. Продукты переработки мака на протяжении нескольких тысячелетий использовались как болеутоляющие, успокаивающие и противодиарейные средства.

В XIX веке проведенный химический анализ опiumа выявил, что большую часть его эффектов можно отнести к двум алкалоидам — кодеину и морфину.

Диацетилморфин (героин) был впервые синтезирован в 1874 году в Англии, где была произведена более сильная, ацетилированная форма морфина, названная диацетилморфином или морфина диацетатом. Широкое распространение диацетилморфина получил спустя 23 года после его синтеза Ф. Хоффманном, который занимался ацетилированием морфина с целью получения кодеина. Вследствие ацетилирования была получена более мощная форма морфина, превышающая силу наркотического действия исходного вещества в полтора-два раза. Название препарата «героин» происходит от немецкого «heroisch», что означает «героический, сильный» (от древнегреческого слова «Эро ἥρως»).

Диацетилморфин (героин) использовался в медицинской промышленности как противокашлевое средство, не вызывающее привыкания, как замена морфию (морфину). Однако позже было обнаружено, что героин метаболизируется в морфин в печени. В связи с широким распространением злоупотребления героином в течение 1913 и 1914 года в Западной Европе и Северной Америке были принятые законы, которые разрешали использование диацетилморфина только в медицинских целях. В 1924 году Конгресс США запретили его продажу, импорт и производство. Комитетом здравоохранения Лиги Наций диацетилморфин был запрещен в 1925 году, хотя потребовалось более трех лет для внедрения запрета. В настоящее время диацетилморфин является незаконным для использования в немедицинских целях в странах, подписавших Единую конвенцию — договор о наркотических средствах. В мире с 1925 по 1930 годы было продано 34 тонны препарата. С 1920 по 1930 годы героин в ряде стран применялся в заместительной терапии для больных, страдающих морфиновой и кокаиновой наркоманиями. В немецких (ФРГ) аптеках героин можно было купить до 1971 года [17]. В настоящее время ни одна фирма мира не производит героин как лекарственное средство. Легально он в очень небольших количествах производится и продается только для исследовательских целей

Diacetylmorphine (heroin) was first synthesized by Alfred Wright in England in 1874. Wright produced a stronger, acetylated form of morphine called diacetylmorphine and morphine diacetate. However, diacetylmorphine became popular 23 years after its synthesis by another researcher, F.Hoffmann, who was studying acetylation of morphine to produce codeine.

Due to the acetylation, a more potent form of morphine was developed with a narcotic effect exceeded the effect of the original substance by 1.5-2-fold. The name of the drug, "heroin" comes from a German word "heroisch", which means "heroic, strong" (from the Greek word "ἥρως").

Diacetylmorphine (heroin) was used in medical industry as an antitussive agent to substitute morphine, and it was considered non-addictive. However, later heroin was found to be metabolized in the liver to produce morphine. Due to the widespread heroin abuse, in 1913 and 1914, new laws were adopted in the Western Europe and North America allowing the use of diacetylmorphine for medical purposes only. In 1924, the US Congress banned its distribution, import and production. The League of Nations Health Committee banned diacetylmorphine in 1925, although it took more than three years for the implementation of the ban. Currently, diacetylmorphine is illegal for non-medical purposes in the countries which have ratified the Single Convention on Narcotic Drugs. Over the period from 1925 and 1930, 34 tons of heroin were sold worldwide. From 1920 to 1930, heroin was used in some countries as a replacement therapy for patients with morphine and cocaine addiction. In the German pharmacies heroin could be bought until 1971 [17]. At present, no company in the world produces heroin as a medication. It is produced and sold legally in very small quantities for research purposes only or for the use in the palliative care (to relieve suffering of patients in fatal cases) [18, 19].

Semisynthetic opiate diacetylmorphine (heroin) is a morphine derivative. Its synonyms are acetomorfin; 3,6-diacetylmorphine; (5 α ,6 α)-7,8-dihidro-4,5-epoxi-17-methilmorfin-3,6-dioldiacetat; heroin; morphine diacetate; heroin hydrochloride. According to its physico-chemical properties, it is a solid crystalline or solid powder-like substance. The chemically pure substance is a white crystalline powder. The crude product is a bitter, gray-brown powder which consists of small crystals with an unpleasant smell [20–22]. Acetylation is associated with the replacement of hydrophilic hydroxyl groups by more hydrophobic acetyl groups; it makes heroin less soluble in water than morphine, but better soluble in lipophilic solvents.

Toxicokinetics and toxicity

From the clinical point of view, diacetylmorphine is a morphine precursor, but with different

или для его использования в паллиативном лечении (для облегчения страданий безнадежно больных) [18, 19].

Полусинтетический опиат диацетилморфин (героин) является производным морфина. Синонимы: ацетоморфин; 3,6-диацетилморфин; ($5\alpha,6\alpha$)-7,8-дидегидро-4,5-эпокси-17-метилморфин-3,6-диолдиацетат; героин; морфин диацетат; гидрохлорид героина. По физико-химическим свойствам это твердо-кристаллическое или твердо-порошкообразное вещество. Чистое вещество — белый кристаллический порошок. Неочищенный продукт — горьковатый, серовато-коричневый порошок в виде мелких кристаллов с неприятным запахом [20–22]. Ацетилирование, связанное с замещением гидрофильных гидроксильных групп на более гидрофобные ацетильные группы, приводит к тому, что героин хуже морфина растворяется в воде, но лучше в липофильных растворителях.

Токсикокинетика и токсичность

С лечебной точки зрения диацетилморфин является прекурсором морфина, но с отличиями по фармакокинетике и клинической картине. В головном мозге геройн после деацетилирования превращается в 6-моноацетилморфин и морфин. Диацетилморфин гидрохлорид в некоторых странах (но не в Российской Федерации) используется как анальгетик и имеет более сильный эффект, чем у морфина, но с более коротким периодом действия. В ряде стран диацетилморфин используется для лечения хронической боли в терминальных состояниях, в акушерстве и для лечения боли при инфарктах. Терапевтические дозы у взрослых составляют 5–10 мг при внутримышечных, под кожных и внутривенных инъекциях. Например, при операции кесарева сечения используется в среднем 5 мг диацетилморфина. Однако у лиц, злоупотребляющих наркотическими средствами, эффективная терапевтическая доза может составлять до 200 мг в день. У детей per os доза составляет 0,6 мг/кг в сутки, при внутривенном введении доза составляет 0,01 мг/кг в сутки [10].

Существуют различные пути поступления диацетилморфина в организм [23]. Пероральный путь используется относительно редко вследствие уменьшения наркотических эффектов. Ингаляционный — путем курения или вдыхания порошка. Парентеральный (инъекционный) путь введения является наиболее распространенным, однако этот путь связан с наибольшим количеством осложнений. Более редкие пути введения — ректальный или вагинальный [7]. По данным литературы, и по опыту нашей работы, встречаются отравления вследствие разгерметизации контей-

pharmacokinetics and clinical effects. In the brain, heroin is converted to 6-monoacetylmorphine and morphine after deacetylation. Diacetylmorphine hydrochloride is used as an analgesic drug in some countries (but not in Russian Federation); it possesses more potent effect than morphine, but with a shorter period of action. In some countries, diacetylmorphine is used to treat chronic pain in terminal conditions, in obstetrics, and for the treatment of pain in myocardial infarctions. Therapeutic doses in adults are equal to 5–10 mg in intramuscular, subcutaneous and intravenous injections. For example, an average of 5 mg diacetylmorphine is used during cesarean section. However, in patients with drug abuse, the effective therapeutic dose may be as much as 200 mg/day. A pediatric oral dose is 0.6 mg / kg/day; an intravenous dose is 0.01 mg / kg/day [10].

There are several routes of administration of diacetylmorphine [23]. The oral route is relatively rare due to attenuation of the narcotic effects. Inhalation is done by smoking or inhalation of the heroin powder. Parenteral (injectable) administration route is the most common one, but this way is associated with the largest number of complications. Rare routes include the vaginal or rectal administration [7]. According to literary sources and own clinical experience, sometimes poisonings are caused by opening of a container in drug smugglers' stomach [7].

The main effects of diacetylmorphine are determined by its agonist metabolites: 6 monoacetylmorphine (6-MAM), morphine (MOR) and morphine-6-glucuronide (of M6G), therefore the studies of toxicokinetics and toxicodynamics should take into account their mechanisms of action [10, 18, 24].

Speed and effector mechanisms of diacetylmorphine depend on ways of its administration [25]. After an oral administration, diacetylmorphine undergoes rapid biotransformation (deacetylation) and may be detected 3–7 minutes after administration, whereas following an intravenous administration, diacetylmorphine does not pass the first stage (acetyl groups make the drug more lipophilic than morphine) and immediately enters the brain by crossing the blood-brain barrier. In the brain, diacetylmorphine is deacetylated to inactive 3-monoacetylmorphine and active 6-monoacetylmorphine (6-MAM), and then to morphine. Morphine and 6-monoacetylmorphine are opioid agonists that bind to opioid receptors located in all structures of the brain, and are also present in the spinal cord and the intestine. The morphine-3-glucuronide metabolite has no effect on the opioid receptors; however, after a long-term abuse, it can produce a neurotoxic effect [26].

After an intravenous injection, a rapid increase of diamorphine blood concentration is followed by its precipitous decrease, and the drug cannot be detect-

неров внутри организмов лиц, занимающихся контрабандой наркотических средств [7].

Основные эффекты действия диацетилморфина определяют его метаболиты-агонисты: 6-моноацетилморфин (6-MAM), морфин (MOP) и морфин-6-глюкуронид (M6G), поэтому при изучении токсикокинетики и токсикодинамики важно изучение механизмов их действия [10, 18, 24].

Скорость, эффекторные механизмы диацетилморфина зависят от путей его введения [25]. При пероральном введении диацетилморфин подвергается быстрой биотрансформации (деацетилированию) и обнаруживается через 3–7 минут после введения, тогда как при внутривенном использовании диацетилморфин не проходит первого этапа (ацетильные группы делают его более липофильным нежели морфин) и сразу попадает в головной мозг через гематоэнцефалический барьер. В головном мозге диацетилморфин деацетилируется в неактивный 3-моноацетилморфин и активный 6-моноацетилморфин (6-MAM), а затем в морфин. И морфин и 6-моноацетилморфин являются опиоидными агонистами, которые связываются с рецепторами, расположенными практически во всех отделах головного мозга, а также присутствуют в спинном мозге и в кишечнике. Образующийся метаболит морфин-3-глюкуронид не действует на опиоидные рецепторы, однако при длительном злоупотреблении может оказывать нейротоксическое действие [26].

При внутривенном введении после резкого повышения концентрации диацетилморфина в крови в дальнейшем отмечается глубокое снижение, и уже через 45 мин наркотик может быть не обнаружен. Снижение концентрации диацетилморфина в плазме имеет двухфазную динамику: начальная фаза сверхбыстрого распределения, а затем фаза быстрого выведения [25]. В течение 24 часов после введения около 80% диацетилморфина выводится из организма с мочой в виде морфин-3-глюкуронида, морфина и 6-моноацетилморфина [23].

Токсикодинамика

Существует несколько основных типов опиатных рецепторов, каждый из которых включает в себя несколько подтипов [10]. Каждый состоит из семи трансмембранных сегментов с амино- и карбоксигруппами [27].

Отмечается сходство между трансмембранными участками рецепторов и различие между внутри- и внеклеточными частями рецептора. Эти непохожие части рецепторов отвечают за соединение с лигандом и передачей сигнала и, таким образом, определяют разницу между разными рецепторами.

Классификация опиатных рецепторов неоднократно менялись. Предыдущая номенклатура осно-

ед в 45 мин. The reduction of plasma concentrations of diacetylmorphine has a two-phase dynamics: the initial phase of ultrafast distribution followed by a rapid elimination phase [25]. Within 24 hours after administration, about 80% of diacetylmorphine is excreted with the urine as morphine-3-glucuronide and morphine-6 monoacetylmorphine [23].

Toxicodynamics

There are several main types of opioid receptors, each of them include several subtypes [10]. Each receptor contains seven transmembrane segments with amino and carboxyl groups [27].

There is a similarity between the transmembrane segments of the receptors and a difference between the inner and outer parts of the receptor. These different parts of receptors are responsible for binding to ligand and signaling, and thus determine the difference between the different receptors.

Classifications of opioid receptors has been changed many times. The previous nomenclature was based on the name of the ligands (KOR – cletocinlazocin, MOR – morphine) or product name (DOR – prepared from the mice), which were used to identify the receptor [28]. The current classification is based on the chronology of the discovery of the receptor and the endogenous ligands bound to opioid receptors (OP) [27]. It was adopted by the International Union of Pharmacology. This was done in order to synchronize receptor names with the name of neurotransmitters.

Morphine type mu-receptors (μ -receptors) (MOP receptors, OP₃ receptors). Almost all endogenous opioids bind to μ -receptors, but they also affect other receptors. There are two subtypes of μ -receptor (μ_1 and μ_2), but this fact has no clinical significance. μ -opioid receptors are located in the brain, in the spinal cord, and in the intestine. In the brain, they are concentrated in the gray matter of the midbrain around the aqueduct of Sylvius, in the olfactory bulb, in the nucleus accumbens, in some layers of the anterior cerebral cortex, and in some nuclei of the amygdala and neurons of the solitary tract. They are mainly located presynaptically. They are GPCR-metabotropic receptors, i.e. the receptors coupled to G-proteins that normally activate endorphins. Endorphins are the part of the body intrinsic analgesic system which is intended to control the level of pain.

Diacetylmorphine metabolites bind to opioid receptors. They can cause changes in the excitability of neurons by stimulating the presynaptic release of gamma-aminobutyric acid (GABA). Although GABA is an inhibiting mediator, its final effect depends on the part of the nervous system where its receptors are located, and on the state of the postsynaptic neurons. In addition, with regard to μ -opioid receptors, the effect depends on the specific agonist [29].

вывались на названии лигандов (KOR — клетоциклазоцин, MOR — морфин) или на названии препарата (DOR — препарирование из мышей), которые использовались для идентификации рецепторов [28]. Современная классификация основана на хронологии открытия рецептора и на эндогенных лигандах связанных с опиоидными рецепторами (OP) [27] и была принята Международным союзом фармакологов. Это сделано с целью синхронизации названия с названием неиротрансмитеров.

μ (мю)-рецепторы морфинового типа (MOP-рецепторы, OP₃-рецепторы) — почти все эндогенные опиоиды, которые связываются с μ -рецепторами, но при этом действуют и на другие рецепторы. Известны 2 подтипа μ -рецепторов (μ_1 и μ_2), однако этот факт не имеет клинического значения. μ -опиоидные рецепторы расположены в головном и в спинном мозге, а также в кишечнике. В головном мозге они сосредоточены в сером веществе среднего мозга вокруг сильвиева водопровода, в обонятельных луковицах, прилежащем ядре, некоторых слоях коры переднего мозга, а также в некоторых ядрах миндалины и нейронах солитарного тракта. В основном они расположены пресинаптически. Они представляют собой метаботропные GPCR-рецепторы — рецепторы, сопряженные с G-белками, которые в норме активируются эндорфинами. Эндорфины являются частью противоболевой системы, призванной контролировать уровень болевых ощущений.

Метаболиты диацетилморфина связываются с опиоидными рецепторами. Они могут вызывать изменения в возбудимости нейронов, стимулируя пресинаптическое выделение гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Хотя ГАМК тормозной медиатор, конечный эффект зависит от отдела нервной системы и состояния постсинаптических нейронов. Кроме того, в случае μ -опиоидных рецепторов он зависит от конкретного агониста [29].

κ (каппа)-рецепторы кетоциклоцидинового типа (КОР-рецепторы, OP₂-рецепторы) — находятся, главным образом, в спинном мозге, антиноцицептивных центрах головного мозга и черной субстанции. При их стимуляции развивается обезболивание на уровне спинного мозга, миоз и полиурия. В отличие от стимуляции μ -рецепторов для κ -рецепторов не характерны угнетение дыхания и запоры [10].

δ (дельта)-рецепторы (DOP-рецепторы, OP₁-рецепторы) — об этих рецепторах известно мало. Их эндогенными лигандами являются энкефалины.

NOP-рецепторы (ORL₁-рецепторы, OP₄-рецепторы) — участвуют в анксиолитическом и обезболивающих эффектах, однако клиническая значимость этих рецепторов не определена [10].

σ (сигма)-SKF10047 рецепторы аллилметазоцидинового типа не получили обозначения Комис-

Ketocyclazocine type kappa-receptors (κ -receptors) (KOR receptors, OP₂ receptors) are located mainly in the spinal cord, brain antinociceptive centers, and substantia nigra. Their stimulation causes analgesia at the spinal cord level, myosis, and polyuria. Unlike μ -receptors, respiratory depression and constipation are not typical for stimulation of κ -receptors [10].

Delta-receptors (δ -receptors) (DOP-receptors, OP₁-receptors). Little is known about these receptors. Enkephalins are their endogenous ligands.

The NOP receptors (ORL₁ receptors, OR₄-receptors) are involved in the anxiolytic and analgesic effects, but the clinical significance of these receptors is not clear [10].

Allilmetazotsin type σ (sigma)-SKF10047 were not classified by Committee on Nomenclature of the International Union of Pharmacology [10].

Toxicometry

The toxic and lethal doses of diacetylmorphine depend on the individual tolerance. 20 mg of diacetylmorphine are considered to be an absolutely lethal dose. Deaths after administration of 10 mg were reported. Morphine plasma concentration after lethal poisoning varied from 0.01 to 0.09 mg/l. In experimental studies, the diacetylmorphine lethal dose for mice was the following: LD₅₀ subcutaneously — 261.6 mg / kg, LD₅₀ intravenous — 21.8 mg / kg. In experiments on dogs, the LD_{min} subcutaneously was 25 mg / kg; in pigs, the LD_{min} subcutaneously was 400 mg / kg; in cats, the oral LD_{min} was 20 mg / kg; in rabbits, the LD_{min} subcutaneously was 150 mg / kg and LD_{min} intravenously was 9 mg / kg [7].

Chemico-toxicological identification

In order to diagnose acute diamorphine poisoning, a toxico-chemical analysis should be performed. Major metabolites of diamorphine, 6-monoacetylmorphine, morphine, morphine-3-glucuronide, morphine-6-glucuronide can be quantified in the blood, urine and plasma. Most of the tests available may demonstrate the cross-affinity to these metabolites, as well as to 6-acetylcodeine and codeine. In the interpretation of these tests it is very important to know patient's history of drug abuse. In long-term abusers, high levels of metabolites are usually detected. In methods based on hydrolysis, the results can be higher than with methods that allow to check each metabolite individually [10].

Mechanism of action

The mechanism of action of diacetylmorphine is determined by the effect of morphine as a typical (reference) opioid, which has a high affinity to μ_1 - and μ_2 -opiate receptors [30]. Diacetylmorphine itself has relatively low affinity to the μ -opioid receptor. However, when

тета по номенклатуре Международного союза фармакологов [10].

Токсикометрия

Токсические и летальные дозы зависят от индивидуальной толерантности к диацетилморфину. 20 мг диацетилморфина считается абсолютно смертельной дозой. Известны случаи смерти после приема 10 мг. Плазменная концентрация морфина после смертельной интоксикации варьировалась от 0,01 до 0,09 мг/л. В экспериментальных исследованиях летальные дозы диацетилморфина на мышах: LD₅₀ подкожно – 261,6 мг/кг, LD₅₀ внутривенно – 21,8 мг/кг. В опытах на собаках: LD_{min} подкожно – 25 мг/кг; на свиньях LD_{min} подкожно – 400 мг/кг; на кошках LD_{min} перорально – 20 мг/кг; на кроликах LD_{min} подкожно – 150 мг/кг, LD_{min} внутривенно – 9 мг/кг [7].

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

С целью диагностики острых отравлений диацетилморфином используется проведение токсико-химического анализа. Основные метаболиты диаморфина: 6-моноацетилморфин, морфин, морфин-3-глюкуронид, морфин-6-глюкуронид могут быть определены количественно в крови, в моче и в плазме. У большинства тестов имеется перекрестный аффинитет к этим метаболитам, а также к 6-ацетилкодеину и кодеину. При интерпретации этих тестов очень важно знание анамнеза употребления наркотиков. У длительно употребляющих лиц обычно высокое содержание метаболитов. При методах, основанных на гидролизе, показатели могут быть выше, чем при методах, которые позволяют проверить каждый метаболит по отдельности [10].

Механизм действия

Механизм действия диацетилморфина во многом определяется действием морфина как типичного (эталонного) опиата, обладающего высоким сродством [30] к μ_1 - и μ_2 -опиатным рецепторам. Сам диацетилморфин обладает сравнительно низким сродством к μ -опиатным рецепторам. Однако при внутривенном введении, в отличие от гидроморфина и оксиморфина, диацетилморфин вызывает более сильный выброс гистамина, приводя к более выраженному чувству «подъема», а некоторых случаях также к зуду [31].

Все опиаты, в том числе и диацетилморфин, имеют определенное структурное сходство с эндорфинами. У эндогенных, то есть произведенных самим организмом опиатов, структура молекулы позволяет точно взаимодействовать с

administered intravenously, unlike hydromorphone and oxymorphone, diacetylmorphine produces a more pronounced release of histamine, resulting in greater euphoria sensations and in itching (in some cases) [31].

All opioids including diacetylmorphine have certain structural similarities with endorphins. Endogenous, i.e. produced by the body, opiates has a structure of the molecule that allows interacting precisely with the desired receptor. The affinity of exogenous opiates molecule with receptor is relatively low, and this fact affects the efficacy and selectivity of their action greatly. Depending on their type, endorphins affect a strictly predetermined group of receptors, but opiates affect all of them at once. In comparison with endorphins, higher doses of opiates are needed to achieve the same effect [25].

Morphine also binds to the δ - and κ -opioid receptors. There is evidence that 6-monoacetylmorphine is associated with a subtype of μ -opioid receptor, which binds to a metabolite of morphine, morphine-6- β -glucuronide, but not morphine itself [10].

Opioid receptors belong to the family of receptors associated with G-protein. Activation of opioid receptors results in the activation of G_i protein. Activation of opioid receptors inhibits adenylate cyclase, thus decreasing the concentration of cell cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Electrophysiologically voltage-gated Ca²⁺ channels are blocked, and K⁺ channels are activated by internal rectification [32]. As a result, the activation of opioid receptors reduces neuronal excitability. Additionally, opioids contribute to the growth of arachidonic acid concentration using the protein kinase mechanism that leads to the activation of free radical processes in the cell.

In a toxicodynamic aspect, the effect of diacetylmorphine is similar to that of morphine and is determined by the route of administration of a toxic agent, dose, and patient tolerance. Diacetylmorphine, being highly lipophilic analog of morphine, has more rapid and intense effects on the central nervous system.

Diacetylmorphine and 6-monoacetylmorphine (6-MAM) have a low affinity for opioid receptors in the brain [7]. Absorption of diacetylmorphine is 1.5 times as fast as that of morphine and it is 2.5 times as strong and 200 times as soluble as morphine. The effect occurs faster, has a shorter duration, causes nausea and vomiting less frequently, but produces a more pronounced sedation [10]. For example, 3 mg of diacetylmorphine administered subcutaneously, intramuscularly or intravenously, produce an effect similar to that of morphine at a dose of 10 mg as an intravenous injection or 60 mg administered orally [7].

Heroin addiction

Diacetylmorphine became very popular among drug addicts, as compared to other opioids, due to

нужным рецептором. У экзогенных совпадение молекулы и рецептора относительно невелико, что значительно сказывается на селективности и эффективности их действия. Эндорфины, в зависимости от типа, действуют на строго заданную группу рецепторов, а опиаты на все сразу. По сравнению с эндорфинами для достижения одинакового эффекта необходимы более высокие дозы опиатов [25].

Морфин также связывается с δ - и κ -опиоидными рецепторами. Есть данные, что 6-моноацетилморфин связывается с подтипов μ -опиоидных рецепторов, с которыми связывается метаболит морфина морфин-6- β -глюкуронид, но не сам морфин [10].

Опиоидные рецепторы принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белком. Активация опиоидных рецепторов приводит к активации белка G_i. Активация опиоидных рецепторов ингибирует аденилатциклазу, как следствие снижается содержание клеточного циклического аденоциммонофосфата (ЦАМФ). Электрофизиологически потенциал-зависимые Ca²⁺-каналы блокируются, а K⁺-каналы внутреннего выпрямления активируются [32]. Как следствие, при активации опиоидных рецепторов возбудимость нейронов снижается. Кроме того, опиоиды способствуют росту концентрации арахидоновой кислоты по протеинкиназному механизму, что ведет к активации свободнорадикальных процессов в клетке.

В токсикодинамическом аспекте действие диацетилморфина похоже на действие морфина и обусловлено путем поступления токсического агента, дозой и толерантностью больного. Диацетилморфин, являясь высоко липофильным аналогом морфина, вызывает более быстрое и интенсивное воздействие на ЦНС.

Диацетилморфин и 6-моноацетилморфин (6-ММ) имеют низкое средство к опиоидным рецепторам мозга [7]. Абсорбция диацетилморфина в 1,5 раза быстрее, чем у морфина, в 2,5 раза сильнее и он в 200 раз более растворим, нежели морфин. Эффект возникает быстрее, имеет меньшую продолжительность, метаболит меньше вызывает тошноту и рвоту, но более сильную седацию [10]. Например, 3 мг диацетилморфина, введенного подкожно, внутримышечно или внутривенно, вызывает эффект аналогичный морфины в дозе 10 мг при внутривенном введении или 60 мг введенного перорально [7].

Героиновая зависимость

Значительную популярность в среде наркоманов, по сравнению с другими опиатами, диацетилморфин получил благодаря более выраженному наркотическому действию, чем у морфина [33]. В клинической картине основные эффекты диаце-

more apparent narcotic effects than that of morphine [33]. The main clinical effect of diacetylmorphine on the CNS is mediated by its action on the opioid μ -receptor, and, to a lesser extent, on opioid δ - and κ -receptors. The use of diacetylmorphine is associated with the relief of anxiety, a feeling of well-being, and mood changes with euphoria caused by the release of dopamine in the mesolimbic system after acting on the μ - and δ -receptors. Diacetylmorphine has a more pronounced euphoric effect unlike morphine, which has analgesic, anxiolytic and sedative effects due to its high lipophilicity; besides, these substances have different abilities to cross the blood-brain barrier [10].

Prolonged abuse leads to addiction, which is manifested by increased tolerance, physical and psychological dependence [34], which are more pronounced in the abuse of diacetylmorphine, as compared to morphine [26, 35]. It should be noted that the endogenous opioid system participates in regulation of important and complex forms of social behavior, which is involved in the formation of stable, emotionally committed social relationship [36].

The logical consequence of the heroin intake is the formation of physical addiction of the drug [37]. The withdrawal syndrome develops, if a drug addict is unable to take the next dose in time. This feature is directly related to the mechanism of action of diacetylmorphine. By interacting with opioid receptors, it inhibits the synthesis of endorphins and, thus, reduces the sensitivity of receptors. In case of drug withdrawal, a full or partial shutdown of the own analgesic system occurs. After a period of decompensation, the intrinsic analgesic system restores its function. Duration of decompensation depends on the state of the body, the history of drug addiction, and the drug dose. Physical dependence decreases or in some cases completely disappears. Severity of psychological addiction remains the same or increases [38].

When patient's state is normalized, a gradual reduction of clinical manifestations and subjective discomfort takes place. In fact, all clinical manifestations of addiction could be observed, but in reverse order. The duration of withdrawal syndrome may range from 3 to 15 days and depends on the treatment; in the absence of treatment this duration can significantly increase. The longer the abuse, the more severe and prolonged is the withdrawal syndrome [39].

A period of withdrawal is followed by the period of recovery, a strong psychological dependence retains, and there is growing fear of a repetition of this condition in the future [40].

Despite the severe symptoms and subjective extreme discomfort of the abstinence for the addict, this syndrome itself is not actually life threatening. Violent actions, which a drug addict suffering withdrawal symptoms may perform against himself or against the others, are dangerous, as well as possible deterioration of health in the event of comorbidities

тилморфина на ЦНС обусловлены действием на опиоидные μ -рецепторы, а также в меньшей степени опиоидных δ - и κ -рецепторов. Употребление диацетилморфина сопровождается снятием чувства тревоги, ощущением благополучия и изменениеями настроения с эйфорией за счет высвобождения дофамина в мезолимбической системе путем воздействия на μ - и δ -рецепторы. У диацетилморфина более выраженный эйфорический эффект в отличие от морфина, обладающего обезболивающим, анксиолитическим и седативным действием, что обусловлено его высокой липофильностью и разной способностью этих веществ проникать через гематоэнцефалический барьер [10].

При длительном злоупотреблении развивается зависимость, которая проявляется повышением толерантности, физической и психологической зависимостями [34], которые более выражены при злоупотреблении диацетилморфином, по сравнению с морфином [26, 35]. Следует отметить, что эндогенная опиоидная система считается важной и сложной формой в социальном поведении, которая участвует в формировании устойчивых, эмоционально совершенных отношений [36].

Закономерным следствием приема героина является формирование физической зависимости от приема средства [37]. При невозможности своевременного получения дозы начинает развиваться абстинентный синдром. Эта особенность напрямую связана с механизмом действия диацетилморфина. Взаимодействуя с опиоидными рецепторами, он угнетает синтез эндорфинов и, тем самым, снижает чувствительность рецепторов. В случае прекращения приема препарата происходит полное или частичное отключение противоболевой системы. После некоторого периода декомпенсации собственная противоболевая система начинает восстанавливать свою функцию. Длительность декомпенсации определяется состоянием организма, стажем наркомании и дозой наркотика. Происходит уменьшение или в некоторых случаях полное устранение физической зависимости. Выраженность психологической зависимости остается на прежнем уровне или усиливается [38].

В процессе нормализации состояния происходит постепенное уменьшение клинических проявлений и субъективно неприятных ощущений. По сути, наблюдаются все те же клинические проявления, что и при его развитии, только в обратном порядке. Длительность абстинентного синдрома может быть различной: при лечении от 3 до 15 дней, при его отсутствии длительность может существенно возрастать. Чем больше стаж приема и доза, тем тяжелее и длительнее абстинентный синдром [39].

После перенесенной абстиненции наступает период восстановления, сохраняется сильная психологическая зависимость, нарастает страх повторения подобного в дальнейшем [40].

(cardiovascular, neurological, infectious and other diseases). The main medical intervention at this stage is sedation of a drug addict [39].

The clinical signs of poisoning and their intensive care

Despite some variability, the clinical picture of acute opioid poisoning is known as an opioid syndrome, which includes mental confusion, disorders of respiratory function and hypoventilation, myosis and intestinal motility disorders [3, 4, 6, 7, 10].

The CNS depression is one of the most typical and common features of the acute diacetylmorphine poisoning [41–43]. Most common, it is clinically manifested as a toxico-hypoxic encephalopathy, resulting in loss of consciousness from mild torpor to atonic coma [7, 10, 44]. Sometimes the development of coma may be associated with hypothermia. Cerebral edema is the most severe form of the CNS injury; as a result, hypoxic injury is added to the direct toxic damage. Other lifethreatening CNS complications include seizures, which frequently may be caused by impurities (strychnine, cocaine, dextropropoxyphene). The late CNS complications in long-term abusers include infectious complications, such as bacterial meningitis, mycotic aneurysm, cerebral, subdural or epidural abscesses, ventriculitis. They can be caused by opportunistic infectious agents in patients with HIV infection [30]

After the central nervous system, respiratory system is the second most commonly affected vital organ. Clinically its injury is manifested as acute respiratory failure, one of the major life threatening complications of acute diacetylmorphine poisoning [45].

In the initial stage, it is neurogenic and manifests itself as a decrease in the depth and frequency of breathing, which is caused by a decrease in the sensitivity of the respiratory center to carbon dioxide [29]. Blood gas analysis of arterial blood and acid-base status in these patients demonstrates hypoxemia, hypercapnia, respiratory and metabolic acidosis.

Development of pulmonary hypertension contributes significantly to gas exchange disorders, which results in worsening of hypoxia, development of cardiac arrhythmias (atrial fibrillation), functional respiratory failure and lung damage. During prolonged exposure of poison in some cases pneumonia may develop, which has either aspiration or hypostatic origin. After that, the central mechanisms of acute respiratory failure become accompanied by pulmonary lesions and development of noncardiogenic pulmonary edema. Its pathogenesis involves several mechanisms: anaphylactic reaction, bronchospasm, arterial hypoxemia, increased capillary permeability and interstitial edema. The existence of a direct toxic impact of diacetylmorphine and its impurities on the lung tissue cannot be excluded.

Несмотря на сильно выраженную симптоматику и субъективно крайне тягостное для наркомана абстинентное состояние, оно само по себе фактически не угрожает его жизни. Опасны лишь действия, которые может совершить страдающий абстиненцией наркоман по отношению к себе или к окружающим, и возможные последствия для здоровья при наличии сопутствующей патологии (сердечно-сосудистых, неврологических, инфекционных и других заболеваний). Главным лечебным мероприятием на данном этапе является седация наркозависимого [39].

Клиническая картина и интенсивная терапия

Несмотря на некоторые отличия, клиническая картина острых отравлений опиоидами характеризуется как опиоидный синдром, который включает в себя угнетение сознания, нарушения функции внешнего дыхания в виде гиповентиляции, миоз и нарушения моторики кишечника [3, 4, 6, 7, 10].

Угнетение ЦНС является одной из характерных и обязательных особенностей острых отравлений диацетилморфином [41–43]. Как правило, клинически это проявляется развитием токсико-гипоксической энцефалопатии с развитием дефицитарных нарушений сознания от легкого оглушения до атонической комы [7, 10, 44]. Иногда развитие коматозного состояния может сопровождаться гипотермией. Наиболее тяжелой формой поражения ЦНС является развитие отека-набухания головного мозга, как следствие присоединения к токсическим механизмам гипоксических поражений. Из других наиболее жизненно опасных осложнений со стороны головного мозга можно отметить развитие судорожного синдрома, зачастую развивающегося вследствие наличия примесей (стрихнин, кокаин, декстропропоксилен). Из поздних осложнений со стороны ЦНС у лиц, длительно злоупотребляющих наркотическими веществами, выявляются инфекционные осложнения, которые включают в себя бактериальный менингит, грибковую аневризму, церебральный, субдуральный или эпидуральный абсцессы, вентрикулит. Они могут быть вызваны условно-патогенной инфекцией у больных с ВИЧ-инфекцией [30].

После ЦНС, наиболее часто поражаемой из систем жизнеобеспечения является дыхательная система. Клинически это проявляется в виде развития острой дыхательной недостаточности — одним из основных жизнеопасных осложнений острых отравлений диацетилморфином [45].

В начальной стадии она носит неврогенный характер и проявляется уменьшением глубины и частоты дыхания, что обусловлено уменьшением

Acute diacetylmorphine poisoning also impair the cardiovascular system [46, 47] in the form of arterial hypotension. Cardiac arrest usually is secondary and occurs due to hypoxia or due to hyperkalemia. According to ECG, patients may have bradycardia, tachycardia, atrial fibrillation, the QT interval prolongation, QRS widening, T-wave elevation. In addition, venous dilatation, reduced peripheral resistance (associated with the release of histamine), inhibition of baroreceptor reflexes, and vasoconstriction decrease in response to the increase in carbon dioxide partial pressure may occur. These effects lead to a drop of blood pressure.

Persons with a long-term drug abuse can also have infectious complications such as infective endocarditis, cerebral embolism, or heart embolism. Bacterial endocarditis may be complicated by septic embolism [7, 10]. Splenomegaly, bacterial peritonitis, visceral abscesses may complicate angiogenic sepsis [48].

Gastrointestinal signs are associated with exposure of μ - and σ -receptors to diacetylmorphine. The signs may include decreased motility of the gastrointestinal tract, gastrointestinal reflux, reduced secretion of bile, pancreatic and intestinal secretions. Gastric stasis may last up to 12 hours. Increased Oddi sphincter tone leads to increased pressure in the biliary tract, which becomes equal to that in the intestine. The most common symptoms are nausea and vomiting, which can lead to aspiration complications. In patients with the history of chronic drug abuse constipation sometimes leads to intestinal obstruction.

Liver damage develops, as a rule, as a result of long-term intravenous administration of drugs. It is known that most of the persons abusing drugs have viral hepatitis [7, 10, 48].

Lesions of the urinary system are caused by the direct ability of diacetylmorphine to increase the tone and contraction amplitude. In renal impairment, there are acute episodes in the form of oliguria to anuria [49, 50]. The most common and severe form of renal damage in acute diacetylmorphine poisoning results from positional compression during coma followed by toxic nephropathy. The severity of the patient's state can be considerably aggravated by the development of metabolic acidosis, hypovolemia, and hypoxia [50]. Rhabdomyolysis with myoglobinuria in the early stages is manifested by urine color turning black; lab tests show increased CPK activity and hyperkalemia; clinical signs include acute renal failure of various degrees of severity up to anuria [10, 50]. In addition to acute renal impairment in drug abusers, a chronic impairment in the form of glomerulonephritis (mostly due to the immunological conflict), glomerulosclerosis, segmental hyalinosis, nephrotic syndrome and renal amyloidosis may be observed [48, 51].

чувствительности дыхательного центра к углекислому газу [29]. При исследовании газового состава артериальной крови и кислотно-основного состояния у таких больных отмечаются гипоксемия, гиперкапния, респираторный и метаболический ацидоз.

Существенный вклад в нарушения газообмена вносит развитие легочной гипертензии, что ведет к усугублению гипоксии, развитию сердечной аритмии (фибрилляция предсердий), функциональной дыхательной недостаточности и повреждению легких. При длительной экспозиции яда в ряде случаев развивается пневмония, имеющая либо аспирационный, либо гипостатический характер. В дальнейшем к центральным механизмам развития острой дыхательной недостаточности могут присоединиться легочные поражения в виде развития некардиогенного отека легких. В его патогенезе принимает участие несколько механизмов: анафилактическая реакция, бронхоспазм, артериальная гипоксемия, увеличение проницаемости капилляров и интерстициальный отек. Нельзя исключить наличие прямого токсического действия диацетилморфина и его примесей на легочную ткань.

К другим формам поражений систем жизнеобеспечения при острых отравлениях диацетилморфином относятся нарушения сердечно-сосудистой системы [46, 47], клинически проявляющиеся в развитии артериальной гипотензии. Остановка сердца, как правило, носит вторичный характер и наступает вследствие прогрессирования гипоксии или вследствие гиперкалиемии. По данным ЭКГ-исследования у больных отмечается брадикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий, продленный интервал QT, расширение QRS, элевация зубца Т. Кроме того, наблюдаются венозная дилатация, уменьшение периферического сопротивления (связанные с высвобождением гистамина), ингибирование рефлексов барорецепторов, уменьшение ответной вазоконстрикции на увеличение парциального напряжения углекислого газа. Эти эффекты приводят к снижению артериального давления.

У лиц с длительным наркотическим стажем острые отравления диацетилморфином могут сопровождаться развитием таких осложнений, как инфекционный эндокардит, эмболии сосудов головного мозга или сердца. Бактериальный эндокардит может быть осложнен септическими эмболиями [7, 10]. Сplenомегалия, бактериальный перитонит, висцеральные абсцессы у больных развиваются вследствие наличия ангиогенного сепсиса [48].

Гастроинтестинальные эффекты связаны с воздействием диацетилморфина на μ -и σ -рецепторы. Отмечаются уменьшение перистальтики ЖКТ, ухудшение пищеварительного рефлюкса,

An analysis of the mortality rate in patients with acute opioid poisoning admitted for treatment to a specialized toxicological department in 2009–2014 identified the following features: 28–37% of deaths due to severe acute opioid poisoning were observed within the first 24 hours as a result of the direct toxic effect of high doses of narcotic substances and impurities of surrogate components. The second peak in mortality (32–46%) was observed on days 5–9 and was associated with the development of sepsis. Patients with fatal outcome demonstrated signs of systemic inflammation as early as on day 1; these mechanisms along with multiple organ failure and the presence of bacterial infection led to the development of severe sepsis [5].

Impairment of the oxygen homeostasis has essential pathogenetic significance for acute diacetylmorphine poisoning. The leading factor in triggering the development of hypoxia in acute opiates poisoning is neurogenic respiratory failure. In the early stage of acute poisoning, the immediate cause of death is a failure of the oxygen-transporting systems [13].

In most cases of severe acute opiate poisoning, hypoxia has a systemic effect and involves almost all chains of oxygen transport. According to leading toxicologists, in acute opiate poisoning, hypoxia is one of the leading causes of irreversible changes [4, 5, 6]. There are reports describing impairment of different parts of the oxygen transport in the body following acute drugs poisoning [55, 56]. Disorders of oxygen-transporting systems include neurogenic, obstructive, aspiration, pulmonary and combined types [4, 6, 57].

Thus, the most frequent and severe manifestation of acute opiates poisoning is the development of a combined hypoxia due to hypoxic hypoxia, which results from disorders of external respiration, circulatory hypoxia as a result of disorders of general and regional circulation and microcirculation, hemic and secondary tissue hypoxia [58].

Ultimately, hypoxia is the leading factor for various metabolic disorders that have their effect at the cellular, sub-cellular and molecular levels.

The leading role in the therapeutic interventions in acute opiate poisoning belongs to restoration of oxygen delivery to the cells. However, it should be noted that the recovery of oxygen delivery during hypoxia may have a positive effect only under the condition of normal function of the respiratory chain. At the same time with the development of hypoxia, other pathological processes related to the energy deficiency and disorders of intracellular homeostasis develop. Taking into account the fact that impairment of free radical metabolism is an important mechanism in the formation of critical states [59], as well as recognizing the importance of depression of the systems of antioxidant and anti-

уменьшение выделения желчи, панкреатического и кишечного секрета. Желудочный застой может продолжаться до 12 часов. Повышение тонуса сфинктера Одди приводит к повышению давления в желчевыводящих путях до уровня давления в кишечнике. Наиболее типичными симптомами является тошнота и рвота, которые могут привести к аспирационным осложнениям. У лиц с хроническим употреблением наркотика описывают запоры, иногда приводящие к непроходимости.

Поражения печени развиваются, как правило, в результате длительного внутривенного введения наркотических веществ. Известно, что у большинства лиц, злоупотребляющих наркотическими средствами, имеет место вирусный гепатит [7, 10, 48].

Поражения мочевыделительной системы обусловлены непосредственным влиянием диацетилморфина на повышение тонуса и амплитуды сжатия. В поражении почек отмечаются острые эффекты, клинически проявляющиеся олигурией (до анурии) [49, 50]. Наиболее частая и тяжелая форма поражения почек при острых отравлениях диацетилморфином развивается вследствие длительно перенесенного коматозного состояния и развития синдрома позиционного сдавления с токсической нефропатией. Тяжесть состояния больного может быть значительно усугублена развитием метаболического ацидоза, гиповолемии и гипоксией [50]. Радомиолиз с миоглобинурией на ранних стадиях выявляется изменениями цвета мочи до черного, при лабораторных исследованиях в виде увеличения активности КФК, гиперкаlemии, и клинически в виде острой почечной недостаточности различной степени тяжести вплоть до анурии [10, 50]. Помимо острых поражений почек у лиц, злоупотребляющих диацетилморфином, отмечаются и хронические поражения в виде гломерулонефрита (чаще всего вследствие иммунологического конфликта), гломерулосклероза, сегментарного гиалиноза, нефротического синдрома и почечного амилоидоза [48, 51].

В ходе проведенного анализа летальных исходов у больных с острыми отравлениями веществами наркотического действия опийной природы, поступивших на лечение в специализированное токсикологическое отделение за период 2009–2014 гг. выявлены следующие особенности: от 28 до 37% летальных исходов при острых отравлениях веществами наркотического действия опийной природы тяжелой степени наблюдались в первые 24 часа в результате токсического действия высокой дозы наркотического вещества и примесей суррогатных компонентов. Второй пик летальности (32–46%) наблюдался на 5–9-е сутки и ассоциировался с развитием сепсиса. У пациентов с летальным исходом уже через 1 сутки были выявлены признаки системного воспаления, что в сочетании с развитием полиорганной недостаточ-

radical protection and activation of free radical processes in the accumulation of toxic intermediates, such as malondialdehyde, we can assume that the activation of lipid peroxidation, along with other mechanisms, plays a significant role in the development of metabolic disorders in acute severe opiates poisoning [60]. It should be noted that at present the importance of free radical (FR) processes in the functioning of cell membranes, their role in the adaptation to hypoxia, in deadaptation, and in direct destruction of the body cells of the patient is generally accepted [58].

Treatment of acute drug poisoning traditionally includes measures to prevent further accumulation and accelerate the elimination of the poison, the use of antidotes, and a set of measures for the maintenance of vital functions and the body homeostasis, and prevention and treatment of complications [6, 56, 61].

According to the literary sources, the most common care of acute diacetylmorphine poisoning includes the use of antidote therapy, i.e. opioid receptor antagonist naloxone administration [7, 10, 62–67]. According to its pharmaceutical properties, naloxone is an opioid receptor antagonist. It acts using the competitive antagonism mechanism by blocking the diacetylmorphine binding to the receptor or by washing the receptor off it. It has the greatest affinity to μ -receptors.

Naloxone has been introduced into clinical practice in late 1960s. There were reports about its side effects (increased heart rate and blood pressure) and more serious complications (pulmonary edema). It is known that the removal of opioids effects by naloxone is accompanied by hemodynamic shifts, mediated by mechanisms such as pain, or a rapid awakening and activation of the sympathetic nervous system, which is not always associated with pain. It was also found that patients treated with naloxone for blocking of opioid effects experienced hypothermia due to intraoperative heat loss, accompanied by rapid (two- to three-fold) increase of oxygen consumption and minute tidal volume [68]. The increase in metabolic demands leads to overload of the cardiovascular system due to increased cardiac output. Because of a short half-life of naloxone the central respiratory depression may relapse. The rebound effect occurs more frequently after the use of naloxone for removing the effects of long-acting opioids [69, 70]. It is reported, that administration of opioid receptor blockers may aggravate withdrawal symptoms. Sometimes administration of naloxone may trigger acute lung injury syndrome, hypertension and arrhythmias [10]. We think, that the data on the effectiveness of naloxone in intensive therapy of acute diacetylmorphine poisoning in critical states and severe hypoxia is uncertain. The intensive therapy of severe acute diacetylmorphine poisoning in cases of complications in the form of acute respiratory failure, hemodynamic disorders, impairment of the

ности и наличием очагов бактериальной инфекции приводило к развитию тяжелого сепсиса [5].

Существенную патогенетическую значимость в клинике острых отравлений диацетилморфином имеют нарушения кислородного гомеостаза. Ведущим пусковым фактором развития гипоксии при острых отравлениях опиатами является неврогенные нарушения дыхания. В ранней стадии острого отравления непосредственной причиной смерти является несостоительность кислородотранспортных систем [13].

Чаще всего при острых тяжелых отравлениях опиатами гипоксия носит комплексный характер с поражением практически всех звеньев транспорта кислорода [60]. По мнению ведущих специалистов-токсикологов, при острых отравлениях опиатами гипоксия является одной из ведущих причин развития необратимых изменений [4–6]. В литературе имеются сообщения, касающиеся нарушений звеньев системы обеспечения организма кислородом при острых отравлениях наркотическими средствами [55, 56]. Выявлены нарушения кислородотранспортных систем: нарушения функции внешнего дыхания, в структуре которых отмечают неврогенный, обтурационно-аспирационный, легочной и смешанный типы [4, 6, 57].

Таким образом, наиболее частым и тяжелым проявлением острых отравлений опиатами является развитие смешанной гипоксии, обусловленной гипоксической гипоксией вследствие нарушения внешнего дыхания, циркуляторной гипоксией в результате расстройств общего и регионарного кровообращения и микроциркуляции, гемической и вторичной тканевой гипоксией [58].

В конечном счете, гипоксия является ведущим фактором при различных нарушениях обмена веществ, проявляющихся на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях.

Ведущим фактором в лечебных мероприятиях при острых отравлениях опиатами является восстановление доставки кислорода к клетке. Однако следует отметить, что восстановление доставки кислорода при гипоксии может иметь положительное действие только в условиях сохранности дыхательной цепи. Параллельно с развитием гипоксии развиваются процессы, связанные с энергодефицитом и нарушениями внутриклеточного гомеостаза. Принимая во внимание положение о нарушении процессов свободнорадикальных процессов как важного механизма в формировании критических состояний [59], а также признавая значимость угнетения систем антиоксидантной и антирадикальной защиты и активации свободнорадикальных процессов в развитии накопления токсичных интермедиаторов, в частности малонового диальдегида, можно предположить, что активация процессов ПОЛ, наряду с другими механизмами, играет существ-

уриной системе must follow the routine critical care management of patients. It is necessary to use methods for the early elimination of the toxicant from the body [3, 6].

It should be noted that in the majority of the patients admitted to the intensive care unit, the severity of the metabolic derangements is related to the duration and severity of hypoxic lesions determining the outcome of poisoning in addition to the specific mechanisms of action of diacetylmorphine. Therefore, therapy of the severe complicated forms of acute diacetylmorphine poisonings should include elimination of universal pathogenetic mechanisms. The importance of such approach to the treatment of critical states in acute poisoning is emphasized by leading Russian experts [1–3, 6].

The most promising approach of intensive care of acute drug poisoning is represented by a complex pathogenetic treatment, which combines rapid and effective reduction of exogenous toxicosis, restoration of efficiency of oxygen delivery systems, reduction of the impact of existing hypoxia, relief of endotoxemia manifestations, improvement of microcirculation and rheological properties of blood, and the use of immunomodulators.

One of the leading trends of intensive care of acute diacetylmorphine poisoning is the most rapid and effective correction of metabolic disorders associated with hypoxia. Substrate succinate-containing antihypoxants are used in modern clinical practice [6, 56, 70, 71]. It should be noted that succinate oxidase-mediated oxidation is the most rapid alternative in correction of hypoxia, which is achieved by increasing the activity of succinate dehydrogenase and improvement of exogenous succinate penetration into mitochondria [71–74].

Modern conception of biochemical mechanisms of cellular death describes a very important role of the acute energy deficiency. Therefore, studies of the succinate effect in acute narcotic poisoning are of a great interest.

Reamberin is the most widely used succinate-containing medication in critical care medicine, which is a balanced infusion solution containing the active ingredient, mixed sodium N-methyl glutamine salt of succinic acid, magnesium chloride, potassium chloride, sodium chloride. According to its pharmacological properties, sodium succinate belongs to the substrate (metabolic) antihypoxants [6, 70, 73, 74]. The clinical practice of critical care has demonstrated anti-hypoxic, antitoxic, antioxidant properties of the drug.

Conclusion

In conclusion, it should be noted that the urgency of acute diacetylmorphine poisoning remains high. Deep understanding of the mecha-

венную роль в развитии метаболических расстройств при острых тяжелых отравлениях опиатами [60]. Следует отметить, что в настоящее время общепризнано значение свободнорадикальных (СР) процессов в функционировании клеточных мембран, их роль в адаптации организма к гипоксии, в дезадаптации и прямом разрушении клеток больного организма [58].

Лечение острых отравлений наркотическими средствами традиционно включает в себя мероприятия по прекращению дальнейшего поступления и ускоренному выведению яда, применение антидотов, а также комплекс мер по поддержанию витальных функций и постоянства внутренней среды организма, профилактику и терапию осложнений [6, 56, 61].

По данным литературы, при острых отравлениях диацетилморфином наиболее широкое распространение получило использование антидотной терапии путем использования антагониста опиоидных рецепторов налоксона [7, 10, 62–67]. Фармакологически налоксон является чистым антагонистом опиоидных рецепторов. Он действует по механизму конкурентного антагонизма, блокируя связывание диацетилморфина с рецептором или отмывая от него receptor. Наибольшим средством налоксон обладает к μ -рецепторам.

Налоксон был введен в клиническую практику в конце 1960-х гг., имелись сообщения о его побочных эффектах (увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления) и более серьезных осложнениях (отек легких). Известно, что снятие действия опиоидов налоксоном сопровождается гемодинамическими сдвигами, путем опосредованных механизмов, таких как боль, быстрое пробуждение и активация симпатоадреналовой системы, которое не всегда связано с болью. Также установлено, что у больных, получавших налоксон для купирования действия опиоидов, отмечалась гипотермия из-за интраоперационных потерь тепла, при этом резко (в два-три раза) возрастало потребление кислорода и минутная вентиляция легких [68]. Такие метаболические потребности также приводят к напряжению сердечно-сосудистой системы за счет увеличения сердечного выброса. В связи с коротким периодом полуыведения налоксона возможно повторное центральное угнетение дыхания. «Ренаркотизация» возникает чаще после использования налоксона для снятия эффектов опиоидов длительного действия [69, 70]. Описано, что введение блокаторов опиатных рецепторов может привести к обострению развития абстинентного синдрома. Иногда после введения налоксона может развиться синдром острого повреждения легких, артериальная гипертония и аритмии [10]. На наш взгляд, данные об эффективности налоксона в интенсивной терапии острых отравлений диацетилморфином в случаях развития критического

nisms of the toxic action of this drug makes it possible to determine main goals of the intensive care: routine critical care (maintenance of vital systems), rational antidote therapy (morphine receptor antagonists), elimination of hypoxia and its consequences (to ensure efficient delivery of oxygen by the use of substrate antihypoxants).

состояния и гипоксии вызывают сомнения. При интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений диацетилморфином в случаях развития осложнений в виде ОДН, гемодинамических нарушений, нарушений со стороны мочевыделительной систем необходимо придерживаться общереаниматологической тактики ведения больных. При этом необходимо использовать методы по скорейшему выведению токсиканта из организма [3, 6].

Следует отметить, что у большинства поступающих в реанимационные отделения больных, помимо специфических механизмов действия диацетилморфина, тяжесть состояния определяют глубина метаболических расстройств, связанных с длительностью и тяжестью гипоксических поражений, определяющих исход отравления. Поэтому терапия тяжелых осложненных форм острых отравлений диацетилморфином должна быть направлена, в том числе, на купирование универсальных механизмов поражений. О важности синдромного подхода к терапии критических состояний при острых отравлениях пишут в своих работах ведущие специалисты РФ [1–3, 6].

Наиболее перспективным направлением в лечебных программах критических состояний при острых отравлениях наркотическими средствами становится комплексное патогенетическое воздействие, включающее в себя максимально быстрое и эффективное снижение уровня экзотоксикоза, повышение эффективности кислородотранспортных систем и снижение последствий уже имеющейся гипоксии, уменьшение проявлений эндотоксикоза, воздействие на микроциркуляцию и реологические свойства крови, использование иммуномодуляторов.

Одним из ведущих направлений интенсивной терапии острых отравлений диацетилморфином является максимально быстрая и эффективная коррекция метаболических расстройств, связанных с перенесенной и продолжающейся гипоксией. В настоящее время в клинической практике применяют субстратные антигипоксанты, содержащие сукцинат [6, 56, 70, 71]. Следует отметить, что в коррекции гипоксии наиболее быстрым альтернативным путем коррекции является сукцинатоксидазное окисление, которое достигается через повышение активности сукцинатдегидрогеназы и улучшения проникновения экзогенного сукцинатата в митохондрии клетки [71–74].

Современные представления о биохимических механизмах клеточной гибели отводят острому энергетическому дефициту очень важное место. Поэтому большой интерес представляет изучение модифицирующей активности сукцинат при острых отравлениях наркотическими веществами.

Наиболее широко в медицине критических состояний используется реамберин, который представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, содержащий активное вещество — смешанная натрий N-метилглюкоминовая соль янтарной кислоты, магния хлорид, калия хлорид, натрия хлорид. Сукцинат натрия по фармакологическим свойствам относится к субстратным (метаболическим) антигипоксантам [6, 70, 73, 74]. В клинике критических состояний выявлены антигипоксантные, антитоксические, антиоксидантные свойства препарата.

Литература

- Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 434.
- Сенцов В.Г., Богданов С.И., Кошкина Е.А., Ружников Ю.Н. Острые отравления суррогатами опия и героином: опыт Екатеринбурга. *Вопросы наркологии*. 2001; 6: 38–47.
- Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология. М.: МИА; 2008: 576.
- Шилов В.В., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Шикалова И.А., Лоладзе А.Т. Коррекция неспецифических поражений при острых отравлениях наркотическими веществами из группы опиатных наркотиков у больных в критическом состоянии. *Воен.-мед. журнал*. 2011; 332 (11): 36–39. PMID: 22329170
- Шилов В.В., Пивоварова Л.П., Лукин В.А., Малышев М.Е., Осипова И.В., Аристкина О.Б., Попенко Л.Н. Диагностика и прогнозирование тяжелого сепсиса у пациентов с острыми отравлениями опиатами. *Вопросы наркологии*. 2012; 6: 28–34.
- Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т., Глушков С.И., Коваленко А.Л. Использование реамберина в комплексе интенсивной терапии острых отравлений. *Клин. медицина*. 2016; 94 (5): 339–346.
- Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. Elsevier; 1988: 1512.
- Coffin P.O., Galea S., Aherm J., Leon A.C., Vlahov D., Tardiff K. Opioids, cocaine and alcohol in accidental drug overdose death in New York City, 1990–1998. *Addiction*. 2003; 98 (6): 739–747. PMID: 12780362
- Bird S.M., Robertson J.R. Toxicology of Scotland's drugs-related deaths in 2000–2007: presence of heroin, methadone, diazepam and alcohol by sex, age-group and era. *Addict. Res. Theory*. 2011; 19 (2): 170–178.
- Hoffman R.S., Howland M.A., Lewin N.A., Nelson L.S., Goldfrank L.R. (eds.). Goldfrank's toxicologic emergencies. 10-th ed. 2015: 1904.
- Европейский центр мониторинга наркотиков и наркомании. Годовой доклад 2011 год: Состояние проблемы наркотиков в Европе. Люксембург: Бюро публикаций Европейского союза; 2011. www.emcdda.europa.eu/online/annual-report/2011.
- Darke S., Zador D. Fatal heroin 'overdose': a review. *Addiction*. 1996; 91 (12): 1765–1772. PMID: 8997759
- Zador D., Sunjic S., Darke S. Heroin-related deaths in New South Wales, 1992: toxicological findings and circumstances. *Med. J. Aust.* 1996; 164 (4): 204–207. PMID: 8604187
- Darke S., Ross J. Heroin-related deaths in South Western Sydney, Australia, 1992–1996. *Drug Alcohol Rev.* 1999; 18: 39–45. http://dx.doi.org/10.1080/09595239996743
- Всемирная организация здравоохранения. Руководство по фармакологическому лечению опиоидной зависимости с психосоциальным сопровождением. Женева; 2010: 122.
- Всемирная организация здравоохранения. Профилактика смертности от острых состояний, связанных с употреблением наркотиков, среди лиц, только что освободившихся из мест заключения. Копенгаген: Региональное бюро ВОЗ для Европы; 2010: 30.
- Запороженко В.Г. Героин: исторический обзор. *Профилактическая медицина*. 2000; 3 (6): 31–36.
- Rentsch K.M., Kullak-Ublick G.A., Reichel C., Meier P.J., Fätinger K. Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in sub-

Заключение

В заключение необходимо отметить, что актуальность острых отравлений диацетилморфином в настоящее время остается высокой. Глубокие знания механизмов токсического действия этого наркотического средства позволяют четко сформулировать направления интенсивной терапии: общереаниматологические меры (поддержание систем жизнеобеспечения), рациональная антидотная терапия (антагонисты морфиновых рецепторов), борьба с гипоксией и ее последствиями (обеспечение эффективной доставки кислорода и применение субстратных антигипоксантов).

References

- Luzhnikov E.A., Kostomarova L.G. Ostrye otrovleniya. Rukovodstvo dlya vrachei. [Acute poisonings. Manual]. Moscow: Meditsina Publishers; 2000: 434. [In Russ.]
- Sentsov V.G., Bogdanov S.I., Koskhina E.A., Ruzhnikov Yu.N. Ostrye otrovleniya surrogatami opiya i geroinom: opyt Ekaterinburga. [Acute poisoning with substitutes of opium and heroin: Yekaterinburg experience]. *Voprosy Narkologii*. 2001; 6: 38–47. [In Russ.]
- Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. Klinicheskaya toksikologiya. [Clinical toxicology]. Moscow: Meditsinskoie Informatsionnoe Agentstvo; 2008: 576. [In Russ.]
- Shilov V.V., Batotsyrenov B.V., Vasilyev S.A., Shikalova I.A., Loladze A.T. Korrektsiya nespetsificheskikh porazhenii pri ostrykh otrovleniyakh narkoticheskimi veshchestvami iz gruppy opiatnykh narkotikov u bolnykh v kriticheskikh sostoyaniyah. [Correction of nonspecific damages in acute poisoning of substance from the group of opiate drug in patients in critical condition]. *Voenno-Meditsinsky Zhurnal*. 2011; 332 (11): 36–39. PMID: 22329170. [In Russ.]
- Shilov V.V., Pivovarovva L.P., Lukin V.A., Malyshev M.E., Osipova I.V., Ariskina O.B., Popenko L.N. Diagnostika i prognozirovanie tyazhelogo sepsisa u pacientov s ostryimi otrovleniyami opiatami. [Diagnostics and prognosis of the severe sepsis in patients with acute opiate intoxications]. *Voprosy Narkologii*. 2012; 6: 28–34. [In Russ.]
- Livanov G.A., Lodygin A.N., Batotsyrenov B.V., Loladze A.T., Glushkov S.I., Kovalenko A.L. Ispolzovanie reamberina v komplekse intensivnoi terapii ostrykh otrovlenii. [The use of reamberin in combined intensive care of acute poisoning]. *Klinicheskaya Meditsina*. 2016; 94 (5): 339–346. [In Russ.]
- Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. Elsevier; 1988: 1512.
- Coffin P.O., Galea S., Aherm J., Leon A.C., Vlahov D., Tardiff K. Opioids, cocaine and alcohol in accidental drug overdose death in New York City, 1990–1998. *Addiction*. 2003; 98 (6): 739–747. PMID: 12780362
- Bird S.M., Robertson J.R. Toxicology of Scotland's drugs-related deaths in 2000–2007: presence of heroin, methadone, diazepam and alcohol by sex, age-group and era. *Addict. Res. Theory*. 2011; 19 (2): 170–178.
- Hoffman R.S., Howland M.A., Lewin N.A., Nelson L.S., Goldfrank L.R. (eds.). Goldfrank's toxicologic emergencies. 10-th ed. 2015: 1904.
- Evropeisky tsentr monitoringa narkotikov i narkomanii. Godovoi doklad 2011 goda: Sostoyanie problemy narkotikov v Evrope. Lyuksemburg: Byuro publikatsii Evropeiskogo soyuzu; [European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Annual report 2012: the state of the drugs problem in Europe Luxembourg: Publications Office of the European Union]; 2011. www.emcdda.europa.eu/online/annual-report/2011. [In Russ.]
- Darke S., Zador D. Fatal heroin 'overdose': a review. *Addiction*. 1996; 91 (12): 1765–1772. PMID: 8997759
- Zador D., Sunjic S., Darke S. Heroin-related deaths in New South Wales, 1992: toxicological findings and circumstances. *Med. J. Aust.* 1996; 164 (4): 204–207. PMID: 8604187
- Darke S., Ross J. Heroin-related deaths in South Western Sydney, Australia, 1992–1996. *Drug Alcohol Rev.* 1999; 18: 39–45. http://dx.doi.org/10.1080/09595239996743
- Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Rukovodstvo po farmakologicheskemu lecheniyu opioidnoi zavisimosti s psikhosotsialnym sопровождением. Женева; 2010: 122.
- Всемирная организация здравоохранения. Профилактика смертности от острых состояний, связанных с употреблением наркотиков, среди лиц, только что освободившихся из мест заключения. Копенгаген: Региональное бюро ВОЗ для Европы; 2010: 30.
- Запороженко В.Г. Героин: исторический обзор. *Профилактическая медицина*. 2000; 3 (6): 31–36.
- Rentsch K.M., Kullak-Ublick G.A., Reichel C., Meier P.J., Fätinger K. Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in sub-

- jects who are addicted to narcotics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 70 (3): 237–246. <http://dx.doi.org/10.1067/mcp.2001.117981>. PMID: 11557911
19. Fischer B., Rehm J., Kirst M., Casas M., Hall W., Krausz M., Metrebian N., Reggers J., Uchtenhagen A., van den Brink W., van Ree J.M. Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *Eur. J. Public Health.* 2002; 12 (3): 228–234. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/12.3.228>. PMID: 12232964
 20. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. Наркотики. Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. М.: Триада-Х; 2000: 196.
 21. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е., Паназов И.П. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. М.: Наркнет; 2002: 232.
 22. Brenneisen R., Hasler F.J. GC/MS determination of pyrolysis products from diacetylmorphine and adulterants of street heroin samples. *J. Forensic. Sci.* 2002; 47 (4): 885–888. <http://dx.doi.org/10.1520/JFS15456J>. PMID: 12137001
 23. Zandvliet A.S., Huitema A.D.H., de Jonge M.E., den Hoed R., Sparidans R.W., Hendriks V.M., van den Brink W., van Ree J.M., Beijnen J.H. Population pharmacokinetics of caffeine and its metabolites theobromine, paraxanthine and theophylline after inhalation in combination with diacetylmorphine. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 96 (1): 71–79. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto960111.x>. PMID: 15667599
 24. Rook E.J., Hillebrand M.J.X., Rosing H., van Ree J.M., Beijnen J.H. The quantitative analysis of heroin, methadone and their metabolites and the simultaneous detection of cocaine, acetylcodeine and their metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2005; 824 (1–2): 213–221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.05.048>. PMID: 16103023
 25. Girardin F., Rentsch K.M., Schwab M.A., Maggiozini M., Pauli-Magnus C., Kullah-Ubllich J.A., Meier P.J., Fattinger K. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74 (4): 341–352. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00199-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00199-1). PMID: 14534521
 26. Baca C.T., Grant K.J. What heroin users tell us about overdose. *J. Addict. Dis.* 2007; 26 (4): 63–68. http://dx.doi.org/10.1300/J069v26n04_08. PMID: 18032233
 27. Al-Hasani R., Bruchas M.R. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology.* 2011; 115 (6): 1363–1381. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bbab6>. PMID: 22020140
 28. Burford N.T., Wang D., Sadée W. G-protein coupling of l-opioid receptors (OP3): elevated basal signalling activity. *Biochem. J.* 2000; 348 (Pt 3): 531–537. <http://dx.doi.org/10.1042/0264-6021:3480531>. PMID: 10839983
 29. Lalley P.M. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008; 164 (1–2): 160–167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2008.02.004>. PMID: 18394974
 30. Warner-Smith M., Darke S., Lynskey M., Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction.* 2001; 96 (8): 1113–1125. <http://dx.doi.org/10.1080/09652140120060716>. PMID: 11487418
 31. Hendriks V.M., van den Brink W., Blanken P., Bosman I.J., van Ree J.M. Heroin self-administration by means of ‘chasing the dragon’: pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001; 11 (3): 241–252. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X\(01\)00091-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(01)00091-8). PMID: 11418285
 32. Minami M., Satoh M. Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci. Res.* 1995; 23 (2): 121–145. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-0102\(95\)00933-K](http://dx.doi.org/10.1016/0168-0102(95)00933-K). PMID: 8532211
 33. van den Brink W., Hendriks V.M., Blanken P., Koeter M.W.J., van Zwieten B.J., van Ree J.M. Medical prescription of heroin to chronic, treatment-resistant heroin dependent patients; two randomized controlled trials. *Brit. Med. J.* 2003; 327 (7410): 310–315. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjj.327.7410.310>. PMID: 12907482
 34. Карадашян Р.А. Клиника аффективных нарушений при синдроме отмены, вызванной злоупотреблением героином, и их корреляция с показателями обмена дофамина и серотонина. *Вопросы наркологии.* 2003; 5: 43–54.
 35. Пятницкая И.Н. Общая и частная наркология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2008: 640.
 36. Culpepper-Morgan J.A., Holt P.R., LaRoche D., Kreek M.J. Orally administered opioid antagonists reverse both mu and kappa opioid agonist delay of gastrointestinal transit in the guinea pig. *Life Sci.* 1995; 56 (14): 1187–1192. [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00057-D](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(95)00057-D). PMID: 7475895
 37. Шнейдер Р. Опиоидная зависимость. Зарубежные практические руководства по медицине. М.; 1998: 485.
 38. Фридман Л.С. Наркомания. СПб.; 1998: 317.
 39. Всемирная организация здравоохранения. Практические рекомендации по психосоциальной поддержке наркотиками. [World Health Organization. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence]. Женева; 2010: 122. [In Russ.]
 40. Всемирная организация здравоохранения. Профилактика смртности от острой хоспитализации, связанных с употреблением наркотиков, среди лиц, только что вышедших из тюрьмы. [World Health Organization. Prevention of mortality from acute conditions associated with drug use among released prisoners]. Копенгаген: Regionalnoe Byuro VOZ dlya Evropy; 2010: 30. [In Russ.]
 41. Запороженко В.Г. Героин: исторический обзор. [Heroin: an outline of history]. *Профилактическая Медицина.* 2000; 3 (6): 31–36. [In Russ.]
 42. Rentsch K.M., Kullak-Ublick G.A., Reichel C., Meier P.J., Fattinger K. Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in subjects who are addicted to narcotics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 70 (3): 237–246. <http://dx.doi.org/10.1067/mcp.2001.117981>. PMID: 11557911
 43. Fischer B., Rehm J., Kirst M., Casas M., Hall W., Krausz M., Metrebian N., Reggers J., Uchtenhagen A., van den Brink W., van Ree J.M. Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *Eur. J. Public Health.* 2002; 12 (3): 228–234. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/12.3.228>. PMID: 12232964
 44. Veselovskaya N.V., Kovalenko A.E. Наркотики. Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. [Drugs. Properties, actions, pharmacokinetics, metabolism]. Moscow: Triada-X; 2000: 196. [In Russ.]
 45. Veselovskaya N.V., Kovalenko A.E., Panazov I.P. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. [Drugs. Properties, actions, pharmacokinetics, metabolism]. Moscow: Narkonet; 2002: 232. [In Russ.]
 46. Brenneisen R., Hasler F.J. GC/MS determination of pyrolysis products from diacetylmorphine and adulterants of street heroin samples. *J. Forensic. Sci.* 2002; 47 (4): 885–888. <http://dx.doi.org/10.1520/JFS15456J>. PMID: 12137001
 47. Zandvliet A.S., Huitema A.D.H., de Jonge M.E., den Hoed R., Sparidans R.W., Hendriks V.M., van den Brink W., van Ree J.M., Beijnen J.H. Population pharmacokinetics of caffeine and its metabolites theobromine, paraxanthine and theophylline after inhalation in combination with diacetylmorphine. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 96 (1): 71–79. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto960111.x>. PMID: 15667599
 48. Rook E.J., Hillebrand M.J.X., Rosing H., van Ree J.M., Beijnen J.H. The quantitative analysis of heroin, methadone and their metabolites and the simultaneous detection of cocaine, acetylcodeine and their metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2005; 824 (1–2): 213–221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.05.048>. PMID: 16103023
 49. Girardin F., Rentsch K.M., Schwab M.A., Maggiozini M., Pauli-Magnus C., Kullah-Ubllich J.A., Meier P.J., Fattinger K. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74 (4): 341–352. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00199-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00199-1). PMID: 14534521
 50. Baca C.T., Grant K.J. What heroin users tell us about overdose. *J. Addict. Dis.* 2007; 26 (4): 63–68. http://dx.doi.org/10.1300/J069v26n04_08. PMID: 18032233
 51. Al-Hasani R., Bruchas M.R. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology.* 2011; 115 (6): 1363–1381. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bbab6>. PMID: 22020140
 52. Burford N.T., Wang D., Sadée W. G-protein coupling of l-opioid receptors (OP3): elevated basal signalling activity. *Biochem. J.* 2000; 348 (Pt 3): 531–537. <http://dx.doi.org/10.1042/0264-6021:3480531>. PMID: 10839983
 53. Lalley P.M. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008; 164 (1–2): 160–167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2008.02.004>. PMID: 18394974
 54. Warner-Smith M., Darke S., Lynskey M., Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction.* 2001; 96 (8): 1113–1125. <http://dx.doi.org/10.1080/09652140120060716>. PMID: 11487418
 55. Hendriks V.M., van den Brink W., Blanken P., Bosman I.J., van Ree J.M. Heroin self-administration by means of ‘chasing the dragon’: pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001; 11 (3): 241–252. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X\(01\)00091-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(01)00091-8). PMID: 11418285
 56. Minami M., Satoh M. Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci. Res.* 1995; 23 (2): 121–145. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-0102\(95\)00933-K](http://dx.doi.org/10.1016/0168-0102(95)00933-K). PMID: 8532211
 57. van den Brink W., Hendriks V.M., Blanken P., Koeter M.W.J., van Zwieten B.J., van Ree J.M. Medical prescription of heroin to chronic, treatment-resistant heroin dependent patients; two randomized controlled trials. *Brit. Med. J.* 2003; 327 (7410): 310–315. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjj.327.7410.310>. PMID: 12907482
 58. Карадашян Р.А. Клиника аффективных нарушений при синдроме отмены, вызванной злоупотреблением героином, и их корреляция с показателями обмена дофамина и серотонина. *Вопросы наркологии.* 2003; 5: 43–54.
 59. Пятницкая И.Н. Общая и частная наркология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2008: 640.
 60. Culpepper-Morgan J.A., Holt P.R., LaRoche D., Kreek M.J. Orally administered opioid antagonists reverse both mu and kappa opioid agonist delay of gastrointestinal transit in the guinea pig. *Life Sci.* 1995; 56 (14): 1187–1192. [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00057-D](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(95)00057-D). PMID: 7475895
 61. Шнейдер Р. Опиоидная зависимость. Зарубежные практические руководства по медицине. М.; 1998: 485.
 62. Фридман Л.С. Наркомания. СПб.; 1998: 317.
 63. Всемирная организация здравоохранения. Практические рекомендации по психосоциальной поддержке наркотиками. [World Health Organization. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence]. Женева; 2010: 122. [In Russ.]
 64. Всемирная организация здравоохранения. Профилактика смртности от острой хоспитализации, связанных с употреблением наркотиков, среди лиц, только что вышедших из тюрьмы. [World Health Organization. Prevention of mortality from acute conditions associated with drug use among released prisoners]. Копенгаген: Regionalnoe Byuro VOZ dlya Evropy; 2010: 30. [In Russ.]
 65. Запороженко В.Г. Героин: исторический обзор. [Heroin: an outline of history]. *Профилактическая Медицина.* 2000; 3 (6): 31–36. [In Russ.]
 66. Rentsch K.M., Kullak-Ublick G.A., Reichel C., Meier P.J., Fattinger K. Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in subjects who are addicted to narcotics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 70 (3): 237–246. <http://dx.doi.org/10.1067/mcp.2001.117981>. PMID: 11557911
 67. Fischer B., Rehm J., Kirst M., Casas M., Hall W., Krausz M., Metrebian N., Reggers J., Uchtenhagen A., van den Brink W., van Ree J.M. Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *Eur. J. Public Health.* 2002; 12 (3): 228–234. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/12.3.228>. PMID: 12232964
 68. Veselovskaya N.V., Kovalenko A.E. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. [Drugs. Properties, actions, pharmacokinetics, metabolism]. Moscow: Triada-X; 2000: 196. [In Russ.]
 69. Veselovskaya N.V., Kovalenko A.E., Panazov I.P. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. [Drugs properties, actions, pharmacokinetics, metabolism]. Moscow: Narkonet; 2002: 232. [In Russ.]
 70. Brenneisen R., Hasler F.J. GC/MS determination of pyrolysis products from diacetylmorphine and adulterants of street heroin samples. *J. Forensic. Sci.* 2002; 47 (4): 885–888. <http://dx.doi.org/10.1520/JFS15456J>. PMID: 12137001
 71. Zandvliet A.S., Huitema A.D.H., de Jonge M.E., den Hoed R., Sparidans R.W., Hendriks V.M., van den Brink W., van Ree J.M., Beijnen J.H. Population pharmacokinetics of caffeine and its metabolites theobromine, paraxanthine and theophylline after inhalation in combination with diacetylmorphine. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 96 (1): 71–79. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto960111.x>. PMID: 15667599
 72. Rook E.J., Hillebrand M.J.X., Rosing H., van Ree J.M., Beijnen J.H. The quantitative analysis of heroin, methadone and their metabolites and the simultaneous detection of cocaine, acetylcodeine and their metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2005; 824 (1–2): 213–221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.05.048>. PMID: 16103023
 73. Girardin F., Rentsch K.M., Schwab M.A., Maggiozini M., Pauli-Magnus C., Kullah-Ubllich J.A., Meier P.J., Fattinger K. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74 (4): 341–352. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00199-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00199-1). PMID: 14534521
 74. Baca C.T., Grant K.J. What heroin users tell us about overdose. *J. Addict. Dis.* 2007; 26 (4): 63–68. http://dx.doi.org/10.1300/J069v26n04_08. PMID: 18032233
 75. Al-Hasani R., Bruchas M.R. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology.* 2011; 115 (6): 1363–1381. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bbab6>. PMID: 22020140
 76. Burford N.T., Wang D., Sadée W. G-protein coupling of l-opioid receptors (OP3): elevated basal signalling activity. *Biochem. J.* 2000; 348 (Pt 3): 531–537. <http://dx.doi.org/10.1042/0264-6021:3480531>. PMID: 10839983
 77. Lalley P.M. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008; 164 (1–2): 160–167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2008.02.004>. PMID: 18394974
 78. Warner-Smith M., Darke S., Lynskey M., Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction.* 2001; 96 (8): 1113–1125. <http://dx.doi.org/10.1080/09652140120060716>. PMID: 11487418
 79. Hendriks V.M., van den Brink W., Blanken P., Bosman I.J., van Ree J.M. Heroin self-administration by means of ‘chasing the dragon’: pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001; 11 (3): 241–252. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X\(01\)00091-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(01)00091-8). PMID: 11418285
 80. Minami M., Satoh M. Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci. Res.* 1995; 23 (2): 121–145. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-0102\(95\)00933-K](http://dx.doi.org/10.1016/0168-0102(95)00933-K). PMID: 8532211
 81. van den Brink W., Hendriks V.M., Blanken P., Koeter M.W.J., van Zwieten B.J., van Ree J.M. Medical prescription of heroin to chronic, treatment-resistant heroin dependent patients; two randomized controlled trials. *Brit. Med. J.* 2003; 327 (7410): 310–315. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjj.327.7410.310>. PMID: 12907482
 82. Карадашян Р.А. Клиника аффективных нарушений при синдроме отмены, вызванной злоупотреблением героином, и их корреляция с показателями обмена дофамина и серотонина. *Вопросы наркологии.* 2003; 5: 43–54.
 83. Пятницкая И.Н. Общая и частная наркология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2008: 640.
 84. Culpepper-Morgan J.A., Holt P.R., LaRoche D., Kreek M.J. Orally administered opioid antagonists reverse both mu and kappa opioid agonist delay of gastrointestinal transit in the guinea pig. *Life Sci.* 1995; 56 (14): 1187–1192. [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00057-D](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(95)00057-D). PMID: 7475895
 85. Шнейдер Р. Опиоидная зависимость. Зарубежные практические руководства по медицине. М.; 1998: 485.
 86. Фридман Л.С. Наркомания. СПб.; 1998: 317.
 87. Всемирная организация здравоохранения. Практические рекомендации по психосоциальной поддержке наркотиками. [World Health Organization. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence]. Женева; 2010: 122. [In Russ.]
 88. Всемирная организация здравоохранения. Профилактика смртности от острой хоспитализации, связанных с употреблением наркотиков, среди лиц, только что вышедших из тюрьмы. [World Health Organization. Prevention of mortality from acute conditions associated with drug use among released prisoners]. Копенгаген: Regionalnoe Byuro VOZ dlya Evropy; 2010: 30. [In Russ.]
 89. Запороженко В.Г. Героин: исторический обзор. [Heroin: an outline of history]. *Профилактическая Медицина.* 2000; 3 (6): 31–36. [In Russ.]
 90. Rentsch K.M., Kullak-Ublick G.A., Reichel C., Meier P.J., Fattinger K. Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in subjects who are addicted to narcotics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 70 (3): 237–246. <http://dx.doi.org/10.1067/mcp.2001.117981>. PMID: 11557911
 91. Fischer B., Rehm J., Kirst M., Casas M., Hall W., Krausz M., Metrebian N., Reggers J., Uchtenhagen A., van den Brink W., van Ree J.M. Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *Eur. J. Public Health.* 2002; 12 (3): 228–234. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/12.3.228>. PMID: 12232964
 92. Veselovskaya N.V., Kovalenko A.E. Наркотики. Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. [Drugs. Properties, actions, pharmacokinetics, metabolism]. Moscow: Triada-X; 2000: 196. [In Russ.]
 93. Veselovskaya N.V., Kovalenko A.E., Panazov I.P. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. [Drugs properties, actions, pharmacokinetics, metabolism]. Moscow: Narkonet; 2002: 232. [In Russ.]
 94. Brenneisen R., Hasler F.J. GC/MS determination of pyrolysis products from diacetylmorphine and adulterants of street heroin samples. *J. Forensic. Sci.* 2002; 47 (4): 885–888. <http://dx.doi.org/10.1520/JFS15456J>. PMID: 12137001
 95. Zandvliet A.S., Huitema A.D.H., de Jonge M.E., den Hoed R., Sparidans R.W., Hendriks V.M., van den Brink W., van Ree J.M., Beijnen J.H. Population pharmacokinetics of caffeine and its metabolites theobromine, paraxanthine and theophylline after inhalation in combination with diacetylmorphine. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 96 (1): 71–79. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto960111.x>. PMID: 15667599
 96. Rook E.J., Hillebrand M.J.X., Rosing H., van Ree J.M., Beijnen J.H. The quantitative analysis of heroin, methadone and their metabolites and the simultaneous detection of cocaine, acetylcodeine and their metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2005; 824 (1–2): 213–221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.05.048>. PMID: 16103023
 97. Girardin F., Rentsch K.M., Schwab M.A., Maggiozini M., Pauli-Magnus C., Kullah-Ubllich J.A., Meier P.J., Fattinger K. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74 (4): 341–352. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00199-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00199-1). PMID: 14534521
 98. Baca C.T., Grant K.J. What heroin users tell us about overdose. *J. Addict. Dis.* 2007; 26 (4): 63–68

Reviews

39. Рокшина М.Л. Наркомания. Токсикомании: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. М.: Литтера; 2010: 255.
40. Pollini R.A., Banta-Green C.J., Cuevas-Mota J., Metzner M., Teshale E., Garfein R.S. Problematic use of prescription-type opioids prior to heroin use among young heroin injectors. *Subst. Abuse Rehabil.* 2011; 2 (1): 173–180. <http://dx.doi.org/10.2147/SAR.S24800>. PMID: 23293547
41. Карпец А.В., Соловьев В.В., Израэль А.Г., Понивалов С.Н. Клиника и лечение передозировки героина и ее осложнений: опыт Екатеринбурга. *Вопросы наркологии.* 2002; 6: 26–32.
42. Карпец А.В. Клиника и диагностика передозировки героина и ее осложнений. *Вопросы наркологии.* 2003; 3: 66–71.
43. Gutiérrez-Cebollada J., Torre R., Ortúñoz J., Garcés J., Camí J. Psychotropic drug consumption and other factors associated with heroin overdose. *Drug Alcohol Depend.* 1994; 35 (2): 169–174. [http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716\(94\)90124-4](http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716(94)90124-4). PMID: 7914483
44. Tagliaro T.X., Battisti Z. Heroin overdose is often the truer description. *Addiction.* 1999; 94 (7): 973–974. <http://dx.doi.org/> PMID: 10707431
45. UNODC, WHO. Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality. Vienna: United Nations Office of Drugs and Crime, World Health Organization; 2013.
46. Сенцов В.Г., Богданов С.И., Бенехис Е.А., Новикова О.В. Состояние центральной гемодинамики у больных с острыми отравлениями опиатами. *Уральский мед. журнал.* 2007; 4: 65–69.
47. Богданов С.И., Сенцов В.Г., Новикова О.В., Бенехис Е.А. Острые отравления опиатами и состояние центральной гемодинамики. *Психическое здоровье.* 2008; 6 (2): 54–58.
48. Vassal T., Pezzano M. Medical complications of heroin addiction. *Rev. Prat.* 1987; 37 (29): 1729–1734. PMID: 3589440
49. Dettmeyer R., Wessling B., Madea B. Heroin associated nephropathy – a post-mortem study. *Forensic. Sci. Int.* 1998; 95 (2): 109–116. [http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738\(98\)00082-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738(98)00082-6). PMID: 9722975
50. Михальчук М.А., Шилов В.В., Калмансон М.Л., Великова В.Д. Синдром позиционного сдавления. Этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение. СПб.: изд-во Политехнического Университета; 2009: 127.
51. Сорокина В.В., Галютин С.Г. Героиновые нефропатии. *Наркология.* 2007; 6 (10): 41–43.
52. White J.M., Irvine R.J. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction.* 1999; 94 (7): 961–972. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.9479612.x>. PMID: 10707430
53. Darke S., Kaye S., Duflou J. Systemic disease among cases of fatal opioid toxicity. *Addiction.* 2006; 101 (9): 1299–1305. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01495.x>. PMID: 16911729
54. Slemmer J.E., Shacka J.J., Sweeney M.I., Weber J.T. Antioxidants and free radical scavengers for the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15 (4): 404–414. PMID: 18288995
55. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>. PMID: 16978905
56. Александров М.В., Васильев С.А., Кузнецова О.А., Андрианов А.Ю., Шикалова И.А., Лоладзе А.Т., Батотьренов Б.В. Использование цитофлавина в комплексе нейрометаболической терапии острой церебральной недостаточности при острых отравлениях нейротропными ядами. *Клин. медицина.* 2010; 88 (2): 58–61. PMID: 21105475
57. Gilgun-Sherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E., Offen D. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state. *Pharmacol. Rev.* 2002; 54 (2): 271–284. <http://dx.doi.org/> PMID: 12037143
58. Crimi E., Sica V., Williams-Ignarro S., Zhang H., Slutsky A.S., Ignarro L.J., Napoli C. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40 (3): 398–406. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.054>. PMID: 16443154
59. Hatwalne M.S. Free radical scavengers in anaesthesiology and critical care. *Indian J. Anaesth.* 2012; 56 (3): 227–233. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.98760>. PMID: 22923819
60. Паниченко Л.Ф., Пирожков С.В., Надеждин А.В., Баронец В.Ю. Переокисное окисление липидов, система антипероксидальной защиты плазмы крови и патология печени и сердца у подростков, злоупотребляющих героином. *Вопросы мед. химии.* 1999; 45 (6): 501–506. PMID: 10761216
61. Dietze P., Cantwell K., Burgess S. Bystander resuscitation attempts at heroin overdose: does it improve outcomes? *Drug Alcohol Depend.* 2002; 67 (2): 213–218. [http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00063-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00063-7). PMID: 12095671
62. Burris S., Norland J., Edlin B.R. Legal aspects of providing naloxone to heroin users in the United States. *Int. J. Drug Policy.* 2001; 12 (3): 237–248. [http://dx.doi.org/10.1016/S0955-3959\(01\)00080-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0955-3959(01)00080-9)
63. telyami obmena dopamina i serotoninina. [Clinic affective disorders with withdrawal syndrome, caused by heroin abuse, and their correlation with the performance of dopamine and serotonin metabolism]. *Voprosy Narkologii.* 2003; 5: 43–54. [In Russ.]
64. Pyatnitskaya I.N. Obschchaya i chastnaya narkologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. [General and special narcology. Manual]. Moscow: Meditsina Publishers; 2008: 640. [In Russ.]
65. Culpepper-Morgan J.A., Holt P.R., LaRoche D., Kreek M.J. Orally administered opioid antagonists reverse both mu and kappa opioid agonist delay of gastrointestinal transit in the guinea pig. *Life Sci.* 1995; 56 (14): 1187–1192. [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00057-D](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(95)00057-D). PMID: 7475895
66. Sheider R. Opioindnaya zavisimost. Zarubezhnye prakticheskie rukovodstva po meditsine. [Opioid dependence. Foreign medical manuals]. Moscow; 1998: 485. [In Russ.]
67. Fridman L.S. Narkomaniya. [Addiction]. Sankt-Peterburg; 1998: 317. [In Russ.]
68. Rokhлина М.Л. Наркомания: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. М.: Литтера; 2010: 255.
69. Pollini R.A., Banta-Green C.J., Cuevas-Mota J., Metzner M., Teshale E., Garfein R.S. Problematic use of prescription-type opioids prior to heroin use among young heroin injectors. *Subst. Abuse Rehabil.* 2011; 2 (1): 173–180. <http://dx.doi.org/10.2147/SAR.S24800>. PMID: 23293547
70. Karpets A.V., Solov'ykh V.V., Izraэl A.G., Ponivalov S.N. Klinika i lechenie peredozirovki geroina i ee oslozhnenii: opyt Ekaterinburga. [Clinic and treatment of a heroin overdose and its complications: Yekaterinburg experience]. *Voprosy Narkologii.* 2002; 6: 26–32. [In Russ.]
71. Karpets A.V. Klinika i diagnostika peredozirovki geroina i ee oslozhnenii. [Clinic and diagnosis of a heroin overdose and its complications]. *Voprosy Narkologii.* 2003; 3: 66–71. [In Russ.]
72. Gutiérrez-Cebollada J., Torre R., Ortúñoz J., Garcés J., Camí J. Psychotropic drug consumption and other factors associated with heroin overdose. *Drug Alcohol Depend.* 1994; 35 (2): 169–174. [http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716\(94\)90124-4](http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716(94)90124-4). PMID: 7914483
73. Tagliaro T.X., Battisti Z. Heroin overdose is often the truer description. *Addiction.* 1999; 94 (7): 973–974. <http://dx.doi.org/> PMID: 10707431
74. UNODC, WHO. Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality. Vienna: United Nations Office of Drugs and Crime, World Health Organization; 2013.
75. Sentsov V.G., Bogdanov S.I., Benekhis E.A., Novikova O.V. Sostoyanie tsentralnoi gemodinamiki u bolnykh s ostryimi otravleniyami opiatami. [Condition of the central hemodynamics in patients with acute poisoning by opiates]. *Ural'sky Meditsinsky Zhurnal.* 2007; 4: 65–69. [In Russ.]
76. Bogdanov S.I., Sentsov V.G., Novikova O.V., Benekhis E.A. Ostrye otravleniya opiatami i sostoyanie tsentralnoi gemodinamiki. [Acute opiate poisoning and hemodynamic system state]. *Psichicheskoe Zdorovye.* 2008; 6 (2): 54–58. [In Russ.]
77. Vassal T., Pezzano M. Medical complications of heroin addiction. *Rev. Prat.* 1987; 37 (29): 1729–1734. PMID: 3589440
78. Dettmeyer R., Wessling B., Madea B. Heroin associated nephropathy – a post-mortem study. *Forensic. Sci. Int.* 1998; 95 (2): 109–116. [http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738\(98\)00082-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738(98)00082-6). PMID: 9722975
79. Mikhalchuk M.A., Shilov V.V., Kalmanson M.L., Velikova V.D. Sindrom pozitsionnogo svaleniya. Etiologiya, patogenet, diagnostika, klinika, lechenie. [Compartment syndrome position. Etiology, pathogenesis, diagnosis, clinical features, treatment]. Sankt-Peterburg: izdatelstvo Politehnicheskogo Universiteta; 2009: 127. [In Russ.]
80. Sorokina V.V., Galyutin S.G. Geroinovye nefropati. [Heroin-associated nephropathy]. *Narkologiya.* 2007; 6 (10): 41–43. [In Russ.]
81. White J.M., Irvine R.J. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction.* 1999; 94 (7): 961–972. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.9479612.x>. PMID: 10707430
82. Darke S., Kaye S., Duflou J. Systemic disease among cases of fatal opioid toxicity. *Addiction.* 2006; 101 (9): 1299–1305. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01495.x>. PMID: 16911729
83. Slemmer J.E., Shacka J.J., Sweeney M.I., Weber J.T. Antioxidants and free radical scavengers for the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15 (4): 404–414. PMID: 18288995
84. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>. PMID: 16978905
85. Aleksandrov M.V., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A., Andrianov A.Yu., Shikalova I.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V. Ispolzovanie tsitoflavina v kompleksnoi neirometabolicheskoi terapii ostroei tserebralnoi nedostatochnosti pri ostrykh otravleniyakh neirotropnymi yadami. [The use of cytoflavin in combined neurometabolic therapy of acute cerebral insufficiency associated with acute poisoning with neurotropic poisons]. *Klinicheskaya Meditsina.* 2010; 88 (2): 58–61. PMID: 21105475. [In Russ.]

63. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (1): 1–9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00003>. PMID: 23277895
64. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal in Russian cities. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (8): 1051–1060. <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.811080>. PMID: 23730942
65. Kerr D., Kelly A.M., Dietze P., Jolley D., Barger B. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction*. 2009; 104 (12): 2067–2074. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02724.x>. PMID: 19922572
66. Sporer K.A., Firestone J., Isaacs S.M. Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting. *Acad. Emerg. Med.* 1996; 3 (7): 660–667. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03487.x>. PMID: 8816181
67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Community-based opioid overdose prevention programmes providing naloxone — United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2012; 61 (6): 101–105. PMID: 22337174
68. Just B., Delva E., Camus Y., Lienhart A. Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss. *Anesthesiology*. 1992; 76 (1): 60–64. PMID: 1729937
69. Kim H.K., Nelson L.S. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone: a pharmacologic review. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015; 14 (7): 1137–1146. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.1037274>. PMID: 25865597
70. Алекснович А.В., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н., Леженина Н.Ф., Ливанов А.С. Сравнительная оценка клинической эффективности антигипоксантов у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-58>
71. Орлов Ю.П., Говорова Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 65–82. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>
72. Александрович Ю.С., Пшенислов К.В. Инфузионные антигипоксанты при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>
73. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кирнышев А.Г., Смирнов Д.Б., Кравченко-Бережная Н.Р. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 33–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>
74. Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжелыми отравлениями метадоном. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>
- Поступила 13.09.16**
65. Hatwalne M.S. Free radical scavengers in anaesthesiology and critical care. *Indian J. Anaesth.* 2012; 56 (3): 227–233. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.98760>. PMID: 22923819
66. Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Nadezhdin A.V., Baronets V.Yu., Usmanova N.N. Pereksinoe okislenie lipidov, sistema antiperoksilnoi zashchity plazmy krov'i i patologiya pecheni i serdtsa u podrostkov, zloutopreblyayushchikhi geronom. [Lipid peroxidation, peroxy radical-scavenging system of plasma and liver and heart pathology in adolescence heroin users]. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*. 1999; 45 (6): 501–506. PMID: 10761216. [In Russ.]
67. Dietze P., Cantwell K., Burgess S. Bystander resuscitation attempts at heroin overdose: does it improve outcomes? *Drug Alcohol Depend.* 2002; 67 (2): 213–218. [http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00063-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00063-7). PMID: 12095671
68. Burris S., Norland J., Edlin B.R. Legal aspects of providing naloxone to heroin users in the United States. *Int. J. Drug Policy*. 2001; 12 (3): 237–248. [http://dx.doi.org/10.1016/S0955-3959\(01\)00080-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0955-3959(01)00080-9)
69. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (1): 1–9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00003>. PMID: 23277895
70. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal in Russian cities. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (8): 1051–1060. <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.811080>. PMID: 23730942
71. Kerr D., Kelly A.M., Dietze P., Jolley D., Barger B. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction*. 2009; 104 (12): 2067–2074. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02724.x>. PMID: 19922572
72. Sporer K.A., Firestone J., Isaacs S.M. Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting. *Acad. Emerg. Med.* 1996; 3 (7): 660–667. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03487.x>. PMID: 8816181
73. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Community-based opioid overdose prevention programmes providing naloxone — United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2012; 61 (6): 101–105. PMID: 22337174
74. Just B., Delva E., Camus Y., Lienhart A. Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss. *Anesthesiology*. 1992; 76 (1): 60–64. PMID: 1729937
75. Kim H.K., Nelson L.S. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone: a pharmacologic review. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015; 14 (7): 1137–1146. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.1037274>. PMID: 25865597
76. Alekhnovich A.V., Ilyashenko K.K., Elkov A.N., Lezhnenina N.F., Livanov A.S. Sravnitel'naya otsenka klinicheskoi effektivnosti antigipoksantov u bolnykh s ostrymi otrovaleniyami psichotropnymi preparatami. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Comparative assessment of the clinical efficacy of antihypoxants in patients with acute poisoning by psychotropic agents. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (1): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-58>. [In Russ.]
77. Orlov Yu.P., Gvorzova N.V. Rol suktinatov pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role of succinates in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 65–82. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>. [In Russ.]
78. Aleksandrovich Yu.S., Pshenislav K.V. Infuzionnye antigipoksanты pri kriticheskikh sostoyaniyakh u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>. [In Russ.]
79. Shak B.N., Lapshin V.N., Kyrnyshew A.G., Smirnov D.B., Kravchenko-Berezhnaya N.R. Metabolicheskie effekty substratnogo antigipoksanta na osnove yantarnoi kisloty. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Metabolic effects of a succinic acid-based substrate antihypoxant. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (1): 33–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>. [In Russ.]
80. Batotsyrenov B.V., Livannov G.A., Andrianov A.Yu., Vasilev S.A., Kuznetsov O.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya i korreksiya metabolicheskikh rasstroistv u bolnykh s tyazhelyimi otrovaleniyami metadonom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The clinical course and correction of metabolic disturbances in patients with severe methadone poisoning. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>. [In Russ.]

Received 13.09.16