

## МИРОВОЙ ОПИОИДНЫЙ КРИЗИС

Головко А.И., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л., Ивницкий Ю.Ю., Баринов В.А., Долго-Сабуров В.Б., Зацепин Э.П.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии  
Федерального медико-биологического агентства», 192019, Санкт-Петербург, Россия,  
ул. Бехтерева 1, тел./факс: (812) 365-06-80; E-mail: [institute@toxicology.ru](mailto:institute@toxicology.ru)*

**Резюме.** Последние годы в незаконном обороте многих стран появились новые наркотики из группы синтетических опиоидов. Это сопровождалось усилением наркотизации населения и возрастанием числа передозировок, в том числе и смертельных, у опийных наркоманов. Данное явление называют мировым опиоидным кризисом. В обзоре на примере США показаны особенности данного явления, сопровождающегося массовыми смертельными отравлениями. Дана краткая токсикологическая характеристика вовлечённых в него синтетических опиоидов.

**Ключевые слова:** мировой опиоидный кризис, синтетические опиоиды, смертельные передозировки.

## THE WORLD'S OPIOID CRISIS

Golovko A.I., Ivanov M.B., Rejniuk V.L., Ivnitsky J.J., Barinov V.A., Dolgo-Saburov V.B.,  
Zacepin E.P.

*«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency of Russia, 192019, Saint  
Petersburg, Russian Federation, ul Bekhtereva, 1, tel./fax (812) 365-06-80; E-mail:  
[institute@toxicology.ru](mailto:institute@toxicology.ru)*

**Abstract.** In recent years, new designer drugs from the synthetic opioid group have emerged in illicit trafficking in many countries. This was accompanied by an increase in the drug use of the population and an increase in the number of overdoses, including fatal ones, among opium addicts. This phenomenon is called the world opioid crisis. The review on the example of the United States shows the features of this phenomenon, accompanied by massive fatal poisoning. A brief toxicological description of the synthetic opioids involved is given.

**Key words:** the world's opioid crisis, synthetic opioids, fatal overdoses.

**Введение**

Понятием «мировой опиоидный кризис» обозначают взрывообразный рост незаконного оборота новых психотропных веществ из группы синтетических опиоидов [25, 32, 34]. Данное явление сопровождается увеличением числа передозировок, в том числе и смертельных [9, 12, 24]. В литературе встречается также термин «опиоидная эпидемия», под которой подразумевают повышение смертности у опийных наркоманов вследствие передозировок [5, 25, 26, 28]. По данным Европейского мониторингового Центра по наркотикам и наркомании (The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA), за период 2005-2017 гг. в странах Евросоюза выявлено 38 новых<sup>1</sup> синтетических опиоидов (из них 28 относятся к производным фентанила) [9, 12]. Только в 2017 г. количество новых синтетических опиоидов, появившихся в незаконном обороте в странах Евросоюза, составило 13 наименований (из них 10 – дериваты фентанила). Таким образом, число впервые выявленных синтетических опиоидов превзошло соответствующие данные для наркотиков-психостимуляторов катинонов (12 агентов) и синтетических каннабиноидов (10 агентов). Всего в 2017 г. на наркорынке впервые выявлено 51 психоактивное вещество [9, 11]. Примером опиоидной эпидемии может быть ситуация в США, где в последние годы наблюдается беспрецедентный рост числа смертельных передозировок синтетических опиоидов [24, 34]. Так, по данным Национального института по вопросам злоупотребления наркотиками США (National Institute on Drug Abuse, NIDA), за период 2007-2017 гг. общее число смертельных отравлений наркотиками увеличилось вдвое, в то время как для синтетических опиоидов (преимущественно фентанила и его дериватов) оно возросло в 12.9 раз. Реальный прирост может быть выше приведённых значений, поскольку синтетические опиоиды обнаруживались в секционном материале умерших от бензодиазепинов, антидепрессантов и других лекарственных средств [24]. Проблема неконтролируемого распространения синтетических опиоидов касается не только стран Евросоюза и США, но и других государств. Поэтому есть основания утверждать о формировании мирового опиоидного кризиса [4, 22]. Для обоснования медицинских мер противодействия этому явлению необходима осведомлённость медицинской общественности в свойствах синтетических опиоидов, вовлечённых в мировой опиоидный кризис.

---

<sup>1</sup> Большинство новых дизайнерских наркотиков в действительности синтезированы раньше. Понятие «новый» отражает лишь то, что они впервые обнаружены на наркорынке.

### **Цель работы**

Дать краткую токсикологическую характеристику наркотических средств и психотропных веществ из группы синтетических опиоидов, вовлечённых в мировой опиоидный кризис.

### **Терминологический аспект проблемы**

Синтетические опиоиды принадлежат к агонистам опиоидных рецепторов [4, 8, 12, 33]. Данный класс соединений включает также опиаты – алкалоиды, выделенные из опия, высушенного млечного сока снотворного мака (*Papaver somniferum*). Их общее число превышает 50 наименований. Наиболее известные из них морфин, кодеин, тебаин, носкапин (наркотин), папаверин, лауданозин и др. [1, 3]. Агонистическая активность в отношении опиоидных рецепторов наиболее выражена у морфина и кодеина. Опиоиды (т.е. напоминающие опиаты) представлены естественными лигандами опиоидных рецепторов (эндорфины, энкефалины и динорфины), а также синтетическими и полусинтетическими препаратами. К полусинтетическим опиоидам относятся героин, или диацетилморфин (синтезируют посредством ацетилирования опия), дезоморфин (сленговое название – «крокодил», получают из кодеина), а также некоторые наркотические анальгетики на основе алкалоидов опия (оксикодон, эторфин, бупренорфин и др.) [1, 3, 8, 16, 17].

Наиболее многочисленная группа синтетических опиоидов — производные фентанила. Оборот большинства из них запрещён. В клинической практике используются только фентанил, альфентанил, суфентанил и ремифентанил (в качестве наркотических анальгетиков), а в ветеринарии – карфентанил и тиафентанил<sup>2</sup> (в комбинации с центральными  $\alpha_2$ -адреноагонистами для обездвиживания крупных животных) [4, 27, 33]. Структуры некоторых синтетических опиоидов представлены на рисунке.

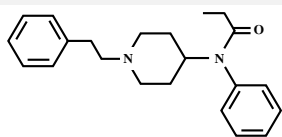
### **Биологическая активность синтетических опиоидов**

Биологические свойства синтетических опиоидов определяются их способностью активировать  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -опиоидные рецепторы [8, 12, 18, 33]. Опиоидные рецепторы являются метаботропными, т.е. передача информации осуществляется с вовлечением систем трансдукции: циклазных, кальциевых, фосфоинозитидных, ERK (extracellular-regulated kinases), MAPK (митоген-активируемые киназы) и др. (см. обзоры [8, 18, 30]).

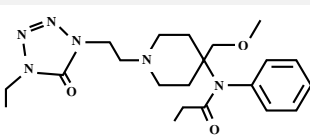
---

<sup>2</sup> Существует запрещенный синтетический опиоид со сходным названием «тиофентанил».

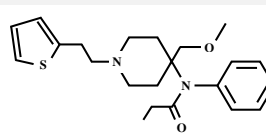
**Дериваты фентанила, используемые в клинике в качестве наркотических анальгетиков**



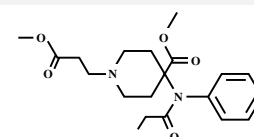
Фентанил



Альфентанил

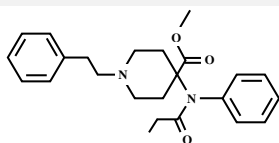


Суфентанил

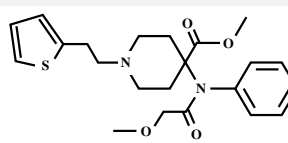


Ремифентанил

**Дериваты фентанила, используемые в ветеринарии для обездвиживания крупных животных**

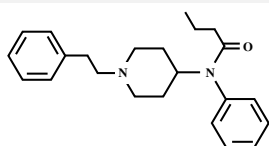


Карфентанил

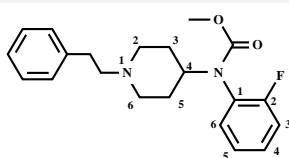


Тиафентанил

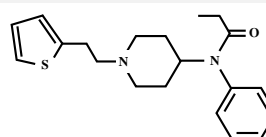
**Некоторые запрещённые синтетические опиоиды**



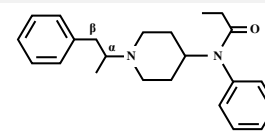
Бутирилфентанил



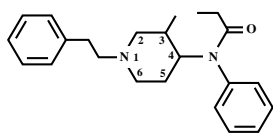
Окфентанил



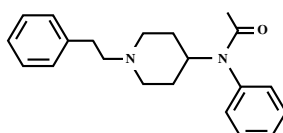
Тиафентанил



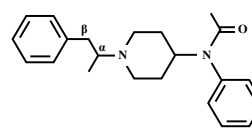
$\alpha$ -Метилфентанил



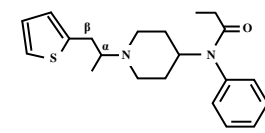
3-Метилфентанил



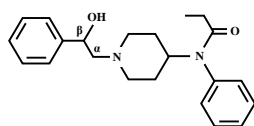
Ацетилфентанил



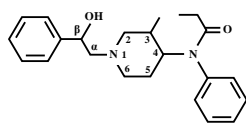
Ацетил- $\alpha$ -метилфентанил



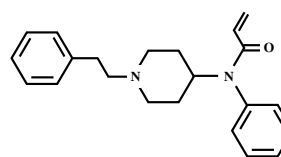
$\alpha$ -Метилтиофентанил



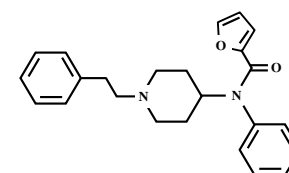
$\beta$ -Гидроксифентанил



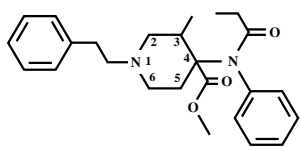
$\beta$ -Гидрокси-3-метилфентанил



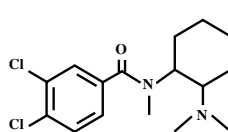
Акрилоилфентанил



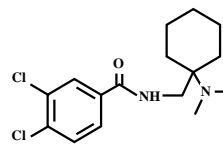
Фуранилфентанил



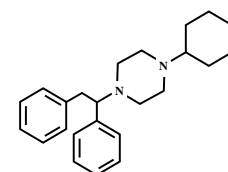
Лофентанил



U-47700



АН-7921



MT-45

**Некоторые запрещённые синтетические опиоиды, выявленные в странах Евросоюза в 2017 г. [9]**

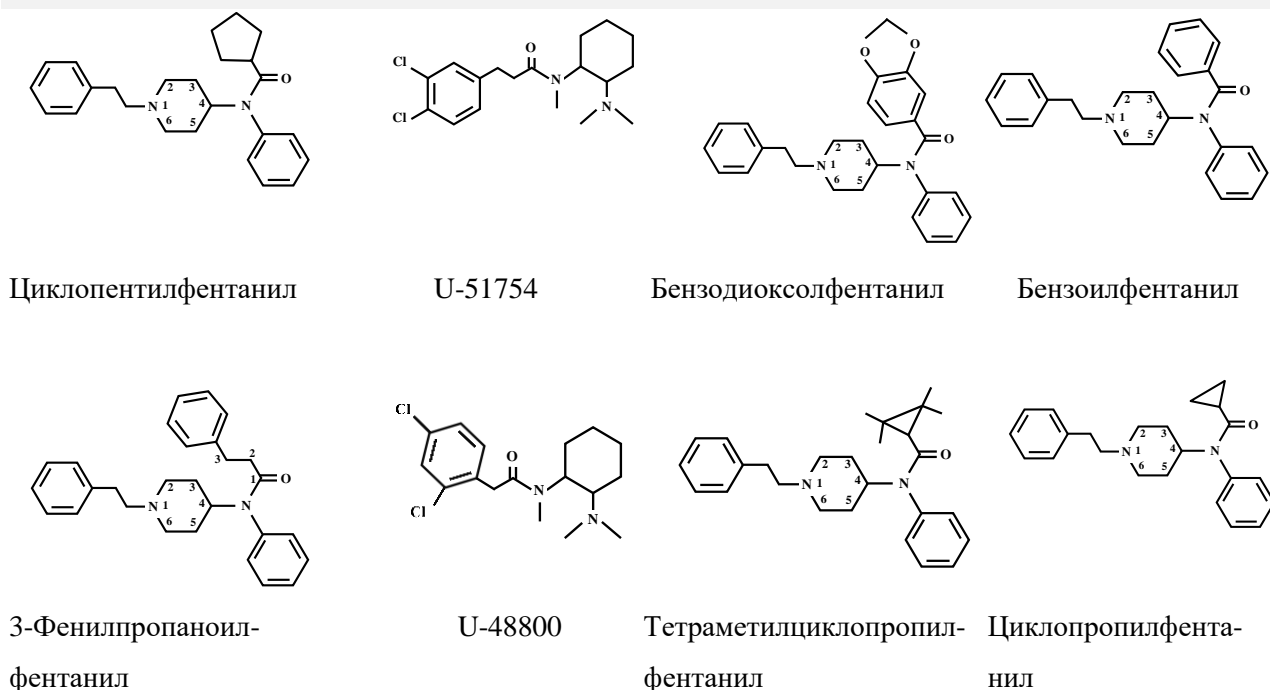


Рисунок 1. Структурные формулы некоторых синтетических опиоидов.

Примечания:

- название «АН-7921» отражает наименование компании, где разработан данный агент (company Allen and Hanburys Ltd.) [4, 17, 18];
- сокращение «U» — по названию фирмы (Upjohn Company) [4, 21, 31];
- точное значение аббревиатуры «MT-45» неизвестно. Предполагается, что это «уличное» название наркотика [7];
- официально первым синтетическим опиоидом, обнаруженным на наркорынке стран Евросоюза, считается активный метаболит трамадола О-дезметилтрамадол [10].

Совокупность опиоидергических нейронов, опиоидных нейропептидов,  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -рецепторов и систем трансдукции сигнала называют опиоидными нейромедиаторными системами [6, 15].

Функциональная роль опиоидных нейромедиаторных систем состоит в модуляции передачи нервного импульса, осуществляемой с участием иных трансмисмиттеров, преимущественно биогенных аминов (дофамина, норадреналина и серотонина), аминокислот (ГАМК, глутамата, глицина), ацетилхолина и др. [8, 30]. Синтетические опиоиды вызывают обезболивающие (антиноцицептивные), эйфоризирующие, каталептогенные (иммобилизирующие, или обездвиживающие), снотворные, седативные

эффекты. Они угнетают спонтанную двигательную активность, дыхание, перистальтику кишечника, нарушают когнитивные функции, зрение и пр. [13, 19, 26, 32].

Биологическая активность синтетических опиоидов, как правило, превышает таковую для опиатов [2, 19, 26, 33]. Например, фентанил по анальгетической активности и способности угнетать дыхание превосходит полусинтетический опиоид героин в 50 раз [5], а морфин – в 10-500 раз [4, 27]. По указанным показателям карфентанил сильнее фентанила в 100 раз, а морфина – в 10000 раз [5, 27]. Такие различия объясняются высоким сродством синтетических опиоидов к рецепторам и выраженной агонистической активностью. Более высокая активность и токсичность синтетических опиоидов связаны также с особенностями их кинетики: они, как правило, более липофильны и легче проникают в головной мозг в сравнении с растительными опиатами-алкалоидами [19, 29].

### **История отравлений синтетическими опиоидами и нынешнее состояние проблемы**

Первый случай многочисленных передозировок синтетическими опиоидами, в том числе и смертельных, имел место в Калифорнии в 1979 г. Тогда в нелегальном обороте появился  $\alpha$ -метилфентанил, продававшийся в качестве заменителя героина. Препарат получил сленговое название «China White». В последующем наркодилеры внедрились на рынок другие дериваты фентанила: 3-метилфентанил, 4-фторфентанил (парафторфентанил),  $\alpha$ -метилацетилфентанил и др. В период 1981-1984 гг. в Калифорнии произошло 110 смертельных передозировок дериватами фентанила [14, 25, 27]. Еще один случай массовых отравлений подобными веществами отмечен в Нью-Йорке в 1991 г. Тогда их смесь продавалась под названием «Tango and Cash» [27]. С 2012 г., эпидемия массовых отравлений синтетическими опиоидами развивалась как в США, так и в других странах (государства Евросоюза, Канада, Австралия и др.) [4, 27].

Тем не менее, проблемы опиоидного кризиса наиболее детально изучена в США. В нелегальном обороте находятся запрещённые агенты (3-метилфентанил, ацетилфентанил, U-47700, фуранилфенианил и др.), а также официальные препараты (трамадол, оксикодон, фентанил, карфентанил, суфентанил и др.) [4, 5, 20, 26].

В США быстро нарастает частота смертельных передозировок всех наркотических средств и психотропных веществ, но прирост фатальных отравлений синтетическими опиоидами происходит значительно быстрее [23]. Детально эта динамика представлена в таблице.

Таблица

Данные о смертельных передозировках наркотиками в США [24]

Смертельные передозировки	Годы					Прирост за 2007-2017 г.г.
	2007	2010	2013	2015	2017	
Всех наркотиков	36010	38329	43982	52404	70237	2.0
Всех опиатов и опиоидов	18515	21088	25050	33091	47600	2.6
Героина	2399	3036	8257	12989	15482	6.5
Фентанила и его производных	2 213	3007	3105	9580	28466	12.9

Особенностью США и стран Евросоюза является преобладание официальных лекарственных средств в перечне опиоидов, вызывающих смертельные передозировки [7-13]. В России и странах СНГ роль опиоидов, разрешённых к применению в клинической и ветеринарной практике, в наркотизации населения и смертельных передозировках незначительна: преобладают вещества, оборот которых запрещён [3].

### **Заключение**

В последние годы происходит активное внедрение синтетических опиоидов в нелегальный оборот во многих странах. Данное явление сопровождается нарастанием числа отравлений, в том числе и смертельных, у потребителей наркотических средств и психотропных веществ. Есть основания говорить о наличии мирового опиоидного кризиса. Наиболее многочисленная группа вовлечённых в него синтетических опиоидов — производные фентанила. В России наибольшую проблему представляет оборот веществ этой группы, оборот которых запрещён.

### **Вывод**

При организации профилактики наркотизации населения и передозировок опиоидов в России наиболее эффективными представляются мероприятия, направленные на пресечение оборота производных фентанила, не относящихся к разрешённым к применению в клинической или ветеринарной практике.

### Литература

1. Веселовская, Н.В. Наркотики. Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм / Н.В. Веселовская, А.Е. Коваленко. – М.: Триада-Х, 2000. – 206 с.
2. Мелентьев, К. Метаболизм дизайнерских наркотиков. Производные фентанила / К. Мелентьев, К. Катаев // Судебно-медицинская экспертиза. – 2015. – Т. 58, № 5. – С. 39-46.
3. Погосов, А.В. Опиные наркомании: история учения, этнокультуральные аспекты, клиника, лечение / А.В. Погосов, П.К. Мустафетова. – М.: Белые альвы, 1998. – 192 с.
4. Armenian, P. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review / P. Armenian, K.T. Vo, J. Barr-Walker, K.L. Lynch // *Neuropharmacology*. – 2018. – Vol. 134, Pt A. – P. 121-132.
5. Cole, J.B. Controversies and carfentanyl: We have much to learn about the present state of opioid poisoning / J.B. Cole, L.S. Nelson // *Am. J. Emerg. Med.* – 2017. – Vol. 35, № 11. – P. 1743-1745.
6. Cox, B.M. Challenges for opioid receptor nomenclature: IUPHAR Review 9 / B.M. Cox, M.J. Christie, L. Devi, L. Toll, J.R. Traynor // *Br. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172, № 2. – P. 317-323.
7. Critical Review Report Agenda item 5.1 Expert Committee on Drug Dependence Thirty-seventh Meeting Geneva, 16-20 November 2015. – 20 p. – Режим доступа: [http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.1\\_MT-45\\_CRev.pdf](http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.1_MT-45_CRev.pdf), свободный.
8. Dhawan, B.N. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors / B.N. Dhawan, F. Cesselin, R. Raghbir, T. Reisine, P.B. Bradley, P.S. Portoghesi, M. Hamon // *Pharmacol. Rev.* – 1996. – Vol. 48, № 4. – P. 567-592.
9. EMCDDA–Europol 2017 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. – 31 p. – Режим доступа: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/9282/20183924\\_TDAN18001ENN\\_PDF.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/9282/20183924_TDAN18001ENN_PDF.pdf), свободный.
10. EMCDDA–Europol 2009 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. – 25 p. – Режим доступа: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/553/2009\\_Implementation\\_report\\_281420.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/553/2009_Implementation_report_281420.pdf), свободный.
11. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2018). European Drug Report 2018: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg. – 96 p. – Режим доступа: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816\\_TDAT18001ENN\\_PD\\_F.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001ENN_PD_F.pdf), свободный.
12. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2018). Fentanils and synthetic cannabinoids: driving greater complexity into the drug situation. An update from the EU Early Warning System (June 2018), Publications Office of the European Union, Luxembourg. – 28 p. – Режим доступа: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816\\_TDAT18001ENN\\_PD\\_F.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001ENN_PD_F.pdf)



- [www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8870/2018-2489-td0118414enn.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8870/2018-2489-td0118414enn.pdf) , свободный.
13. Fentanyl and its analogues - 50 years on (2017). – 12 p. – Режим доступа: [http://www.unodc.org/documents/scientific/Global\\_SMART\\_Update\\_17\\_web.pdf](http://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_web.pdf), свободный.
  14. Henderson, G.L. Designer drugs: past history and future prospects / G.L. Henderson // J. Forensic Sci. – 1988. – Vol. 33, № 2. – P. 569-575.
  15. Holden, J.E. The endogenous opioid system and clinical pain management / J.E. Holden, Y. Jeong, J.M. Forrest // AACN Clin. Issues. – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 291-301.
  16. Katselou, M. A "krokodil" emerges from the murky waters of addiction. Abuse trends of an old drug / M. Katselou, I. Papoutsis, P. Nikolaou, C. Spiliopoulou, S. Athanaselis // Life Sci. – 2014. – Vol. 102, № 2. – P. 81-87.
  17. Katselou, M. AH-7921: the list of new psychoactive opioids is expanded / M. Katselou, I. Papoutsis, P. Nikolaou, C. Spiliopoulou, S. Athanaselis // Forensic Toxicol. – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 195-201.
  18. Logan, B.K. Reports of adverse events associated with use of novel psychoactive substances, 2013-2016: A review / B.K. Logan, A.L.A. Mohr, M. Friscia, A.J. Krotulski, D.M. Papsun, S.L. Kacinko, J.D. Roper-Miller, M.A. Huestis // J. Anal. Toxicol. – 2017. – Vol. 41, № 7. – P. 573-610.
  19. Misailidi, N. Fentanyls continue to replace heroin in the drug arena: the cases of ocfentanil and carfentanil / N. Misailidi, I. Papoutsis, P. Nikolaou, A. Dona, C. Spiliopoulou, S. Athanaselis // Forensic Toxicol. – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 12-32.
  20. Mounteney, J. Fentanyls: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe / J. Mounteney, I. Giraudon, G. Denissov, P. Griffiths // Int. J. Drug Policy. – 2015. – Vol. 26, № 7. – P. 626-631.
  21. Nikolaou, P. U-47700. An old opioid becomes a recent danger / P. Nikolaou, M. Katselou, I. Papoutsis, C. Spiliopoulou, S. Athanaselis // Forensic Toxicol. – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 11-19.
  22. Nolan, S. The threat of an international opioid crisis / S. Nolan, M.E. Socias, E. Wood // Current Addiction Reports. – 2018. – Vol. 5, № 4. – P. 473-477.
  23. O'Donnell, J.K. Trends in deaths involving heroin and synthetic opioids excluding methadone, and law enforcement drug product reports, by census region - United States, 2006-2015 / J.K. O'Donnell, R.M. Gladden, P. Seth // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2017. – Vol. 66, № 34. – P. 897-903.
  24. Overdose death rates. National Institute on Drug Abuse. – Режим доступа: <http://www.oxfordtreatment.com/fentanyl/lethal-dose/>, свободный.
  25. Pichini, S. Acute intoxications and fatalities from illicit fentanyl and analogues: An update / S. Pichini, R. Solimini, P. Berretta, R. Pacifici, F.P. Busardò // Ther. Drug Monit. – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 38-51.
  26. Prekupec, M.P. Misuse of novel synthetic opioids: A deadly new trend / M.P. Prekupec, P.A. Mansky, M.H. Baumann // J. Addict. Med. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 256-265.
  27. Recommended methods for the identification and analysis of fentanyl and its analogues in biological specimens. Manual for use by National drug analysis laboratories. UNODC

- (2017). – 72 p. – Режим доступа: [http://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended\\_methods\\_for\\_the\\_identification\\_and\\_analysis\\_of\\_Fentanyl.pdf](http://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended_methods_for_the_identification_and_analysis_of_Fentanyl.pdf), свободный.
28. Rudd, R.A. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths - United States, 2010-2015 / R.A. Rudd, P. Seth, F. David, L. Scholl // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2016. – Vol. 65, № 50-51. – P. 1445-1452.
29. Schug, S.A. Fentanyl formulations in the management of pain: An update / S.A. Schug, S. Ting // *Drugs.* – 2017. – Vol. 77, № 7. – P. 747-763.
30. Singh, V.K. Molecular biology of opioid receptors: recent advances / V.K. Singh, K. Bajpai, S. Biswas, W. Haq, M.Y. Khan, K.B. Mathur // *Neuroimmunomodulation.* – 1997. – Vol. 4, № 5-6. – P. 285-297.
31. Solimini, R. Pharmacotoxicology of non-fentanyl derived new synthetic opioids / R. Solimini, S. Pichini, R. Pacifici, F.P. Busardò, R. Giorgetti // *Front. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – Article 654. – 8 p. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020781/pdf/fphar-09-00654.pdf>, свободный.
32. Suzuki, J. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls / J. Suzuki, S. El-Haddad // *Drug Alcohol Depend.* – 2017. – Vol. 171. – P. 107-116.
33. Ujváry, I. Acryloylfentanyl, a recently emerged new psychoactive substance: a comprehensive review / I. Ujváry, R. Jorge, R. Christie, T. Le Ruez, H.V. Danielsson, R. Kronstrand, S. Elliott, A. Gallegos, R. Sedefov, M. Evans-Brown // *Forensic Toxicol.* – 2017. – Vol. 35, № 2. – P. 232-243.
34. Vadivelu, N. The opioid crisis: a comprehensive overview / N. Vadivelu, A.M. Kai, V. Kodumudi, J. Sramcik, A.D. Kaye // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2018. – Vol. 22, № 3. – Article 16. – 6 p. – Режим доступа: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11916-018-0670-z>, свободный.

Статья опубликована в журнале Medline.ru, том 20, ст.5 2019 год.