

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО СЪДЕБНА МЕДИЦИНА И ДЕОНТОЛОГИЯ

МОРФОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ПРОМЕНИ В
СЪРДЕЧНОСЪДОВА И ДИХАТЕЛНА СИСТЕМИ ПРИ УПОТРЕБА
НА НАРКОТИЧНИ ВЕЩЕСТВА

Д-р ИЛИНА ЛЮБОМИРОВА БРАЙНОВА-МИЧИЧ

дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен „ДОКТОР”

Научна специалност „Съдебна медицина”, шифър 03.01.59

Научен ръководител проф. д-р Станислав Христов, дм

Научен консултант доц. д-р Александър Александров, дм

София, 2015г.

Съдържание:

I. Въведение.....	стр. 5
II. Литературен обзор.....	стр. 10
1. Исторически преглед на употребата на психоактивни вещества.....	стр.10
2. Здравни последици от употребата на наркотични вещества – общ преглед.....	стр.12
3. Социални фактори и тенденции в употребата на психоактивни вещества.....	стр. 13
4. Психоактивни вещества – общи характеристики, основни представители, ефекти, патология.....	стр. 16
4.1. Опиевидни производни.....	стр. 16
4.1.1. Обща характеристика.....	стр. 16
4.1.2. Основни представители.....	стр. 17
4.1.3. Употреба, метаболизъм, ефекти.....	стр. 18
4.1.4. Патология и причини за смърт.....	стр. 21
4.2. Стимуланти.....	стр. 25
4.2.1. Обща характеристика.....	стр. 25
4.2.2. Основни представители.....	стр. 26
4.2.3. Употреба, метаболизъм, ефекти.....	стр. 27
4.2.4. Патология и причини за смърт.....	стр. 30
4.3. Халюциногени.....	стр. 34
4.3.1. Обща характеристика.....	стр. 34
4.3.2. Основни представители, метаболизъм, ефекти, патология, причини за смърт.....	стр. 35
4.4. Екстази – характеристика, метаболизъм, ефекти, патология, причини за смърт.....	стр. 37
4.5. Нетипични халюциногени – канабисови продукти: характеристика, метаболизъм, основни представители, ефекти, патология, причини за смърт.....	стр. 40
4.6. Дизайнерска дрога (“законни дроги”) - характеристика, метаболизъм, основни представители, ефекти, патология, причини за смърт.....	стр. 42
4.7. Инхаланти (райски газ, етер, органични разтворители) - характеристика, метаболизъм, основни представители, ефекти, патология, причини за смърт.....	стр. 44

4.8. Седативни средства - характеристика, метаболизъм, основни представители, ефекти, патология, причини за смърт.....	стр. 47
III. Цели и задачи.....	стр. 50
IV. Материали и методи.....	стр. 53
V. Резултати.....	стр. 58
1. Статистическо проучване.....	стр. 58
1.1. Статистическо проучване за 2011 година.....	стр. 62
1.2. Статистическо проучване за 2012 година.....	стр. 65
1.3. Статистическо проучване за 2013 година.....	стр. 68
1.4. Статистическо проучване за 2014 година.....	стр. 72
1.5. Обобщено статистическо проучване за периода 2011г.-2014г.....	стр. 76
2. Морфологично проучване.....	стр. 82
2.1. Дихателна система.....	стр. 84
2.1.1. Макросопска аутопсионна находка.....	стр. 84
2.1.2. Хистологична находка.....	стр. 87
2.2. Сърдечносъдова система.....	стр. 91
2.2.1. Макроскопска аутопсионна находка.....	стр. 91
2.2.2. Хистологична находка.....	стр. 95
2.3. Мекотъканны патологични увреждания, свързани със засягане на кръвоносни съдове, насочващи за употреба на наркотични вещества.....	стр. 97
2.4. Други насочващи за наркомания морфологични находки.....	стр. 107
VI. Обсъждане.....	стр. 115
VII. Изводи.....	стр. 148
VIII. Справка за научните приноси.....	стр. 150
IX. Списък на публикациите свързани с темата на дисертационния труд.....	стр. 151
X. Участия в научни конгреси и конференции през периода на разработка на дисертационния труд.....	стр. 152
XI. Библиография.....	стр. 156

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АДХ – антидиуретичен хормон

ГИТ – гастроинтестинален тракт

ДВ – държавен вестник

ДС – дихателна система

КСМД – МФ – МУ – Катедра по съдебна медицина и деонтология
при Медицински факултет на Медицински университет

МAM - моноацетилморфин

МПС – моторно превозно средство

ОБН – остра бъбречна недостатъчност

ПТП – пътнотранспортно произшествие

СПИН – синдром на придобитата имунна недостатъчност

ССС - сърдечносъдова система

ХЕ – хематоксилин-еозин

ЦНС – централна нервна система

DMT – диметилтриптами

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

HIV – human immunodeficiency virus

LSD – диетиламид на лизергиновата киселина

MDA – метилендиоксиамфетамин

MDEA – 3, 4-етилендиокси-N-етиламфетамин

MDMA – метилендиоксиметамфетамин

PCP – фенциклидин

THC – тетраhydroканабинол

WPW – Wolff-Parkinson-White

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Първоначално понятията „наркотични вещества” и „наркотици” са въведени за обозначаване на медикаменти, предизвикващи сън – наркоза. В съвременето, с тези понятия се означават веществата, към които се създава толерантност и зависимост, имат опасни за здравето последствия, употребата им е свързана със социални проблеми и са посочени в специални списъци, актуализирани периодично. Всяка държава има такъв списък, законово утвърден по съответния ред. В Република България списъкът със забранени субстанции е неизменна част от съдържанието на Закона за контрол на наркотичните вещества и прекурсорите - ДВ, брой 30 от 02.04.1999г.

Общоприето е като наркотици да се означават вещества, към които се развива психическа и физическа зависимост, което определение не е пълно и точно, тъй като за да бъде приета една субстанция за наркотична, същата трябва да бъде забранена от закона. В Република България алкохолът и тютюнът, към които се създават толерантност и зависимост, но не са законово забранени, не се приемат за наркотици. Това е валидно и за повечето държави с християнско население, докато в тези с официална мюсюлманска религия е тъкмо обратното – алкохолът е официално законово забранено за употреба вещество, докато опиумът е неизменна част от културата.

Съществуват различни класификации на наркотичните вещества. За целите на настоящото проучване е подходяща класификация на психоактивните вещества, основана едновременно върху техните ефекти и принадлежност към дадена фармакологична група, според химическата им структура:

Класификация на психоактивните вещества:

1. *Опиеви производни – класически опиати и синтетични опиоиди:*

- *алкалоиди на опиума - морфин, кодеин, наркотин, папаверин, тебаин;*

- *полусинтетични производни на морфина – хероин (диацетилморфин);*

- *синтетични опиоиди – метадон, бупренорфин.*

2. *Стимуланти:*

- *естествени – кокаин, ефедрин, кхат, амфетамини;*

- *синтетични – амфетамини, метамфетамин.*

3. *Халюциногени:*

- *естествени – мескалин, псилоцибин, псилоцин, буфотенин, атропин, скополамин, мускарин;*

- *полусинтетични – диетиламид на лизергиновата киселина – LSD;*

- *синтетични – фенциклидин (PCP), кетамин.*

4. *Екстази.*

5. *Нетипични халюциногени – канабисови продукти:*

- *марихуана;*

- *хашиш;*

- *синсемила (хашишово масло).*

6. *Дизайнерска дрога (“законни дроги”):*

- *синтезирани на базата на метамфетамин;*

- *синтезирани на базата на опиоиди;*

- *синтезирани на базата на халюциногени;*

- *синтетични канабиноиди и канабиноли;*

- *други.*

7. *Инхаланти – райски газ, етер, органични разтворители.*

8. *Седативни средства – барбитурати, бензодиазепини, антихистаминови препарати.*

В разбирането на термините употреба и злоупотреба също има известно развитие и диференцировка. Първоначално приетият термин „злоупотреба” днес се използва единствено като синоним на проблемна, неумерена, неразумна употреба. Съществува разлика между нея и немедицинската употреба или употреба за удоволствие – „recreational use” в англоезичната литература. Проблемна е употребата, при която се поема съществен риск за здравето и живота на употребяващия (Караджов, 2001). В резултат на хронична употреба на дадено вещество, количеството от същото, с което да бъде постигнат същият ефект, се повишава и именно в това се изразява развитието на толерантност. Толерантност се развива не само към наркотичните вещества, но и към някои медикаменти, което се отчита при изговянето на терапевтичната схема.

Наркозависимостта се приема за психическо заболяване, като употребяваните наркотици директно и индиректно причиняват дисфункция на нервните клетки и невротоксичност (Cunha-Oliveira et al., 2008). Зависимостта се извява с определен симптомокомплекс, характеризиращ т.нар. абстинентен синдром, който е свързан с ефекта на отнемане на хронично употребявано вещество от организма. Според нарушаването на психичните или други физиологични функции, зависимостта бива психическа или физическа. В миналото са провеждани проучвания и разработвани теории за причините водещи до зависимости – психосоциални и метаболитни (Dole et al., 1967), като предвид развитието на медицинската наука и практика към момента, е редно да се отчита комплексността на фактори, водещи до развитие на зависимост – генетични (Lubke et al., 2012), психични,

физически, социални и други индивидуални особености (Crano et al., 2008).

Продължава да е широко разпространено схващането за злоупотребата с наркотици като абстрактен проблем, засягащ предимно низшите социални слоеве на обществото (Lyman, 2011). Част от Националната стратегия за борба с наркотиците 2009-2013г. е разработването на публична информационна система и научно-изследователска дейност в тази област (НФЦНН, 2011). Употребта на психоактивни вещества и наркозависимостта съществено засягат общественото здраве и са тежък социален проблем. Синтезът на наркотични вещества често се осъществява в лоши условия и с некачествени реактиви, което води до наличие на примеси и допълнителни продукти със собствени негативни ефекти. Конкуренцията и стремежът към по-голяма и по-бърза печалба на пазара за дрога, водят до въвеждането на нови технологии и „рационализации“ за добив на крайни продукти, в някои случаи с неясен количествен и качествен състав. Освен това наркотиците съдържат т. нар. „разредители“, които се добавят на всеки етап от процеса на трафика (Inoue et al., 2008) с цел увеличаване на количеството, имитиране или повишаване на фармакологичните ефекти. Собствените токсични ефекти на тези примеси, независимо от тяхното предназначение, трябва да се имат предвид при интерпретацията на резултатите от токсикологичния анализ, съпоставени със съответна клинична симптоматика и морфологична находка. Някои често добавяни разредители са талк, домашен прах, тебешир, кофеин, парацетамол, прокаин, захари и т.н. (Cole et al., 2011). Употребата съвместно на повече от едно психоактивни вещества повишава риска от настъпване на усложнения и фатален изход (Cunha-Oliveira et al., 2013a).

Изборът на употребяваните наркотични вещества зависи от много фактори, сред които са социалният статус и материалното състояние. (Pavlović et al., 2008). Увреждащото действие на наркотиците, зависи от характеристиките на дрогата, генетични и външни фактори (Galea et al., 2006; Thiriet et al., 2011).

Актуалността на разработваната проблематика се определя от прогресивното увеличение на употреба на психоактивни субстанции, както и постоянното въвеждане на нови такива на черния пазар – т. нар. дизайнерски или позволени дроги, с настъпване на широк спектър патологични увреждания и повишаваща се смъртност сред относително млади работоспособни индивиди.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Исторически преглед на употребата на психоактивни вещества.

Употребата на вещества с ефекти върху психиката, към които се развиват толерантност и зависимост, води началото си от древността и съпътства неизменно развитието на човечеството, независимо от различната социална структура, ниво на развитие и културни ценности на обществата (Караджов, 2001). Съществуват данни за култивиране на опиев мак в Месопотамия около 3400г. пр. Хр. (Trescot et al, 2008). Бил е познат в Древен Египет, Древна Гърция, Римската Империя и Древен Китай, където е използван при ритуали, за лечение, като отрова (Schiff Jr., 2002; Karch, 2002). В Европа опиумът е привнесен главно като част от различни микстури, които го съдържат, като бил използван в лечението на различни заболявания от Парацелз, Сиденхам и Доувър (Schiff Jr, 2002; Karch, 2002). В края на XIXв. много от жените от висшите социални слоеве използвали опиати за преодоляване на умората, стреса, скуката, всякакви физически заболявания, носталгия по дома и т.н. (Kandall, 1996). През 1803-04г. Фридрих Сертюрнер успял да изолира морфин в чист вид, като наименованието му произхожда от името на гръцкия бог на съня Морфей (Trescot et al., 2008). През 1898г. хероинът бил въведен на пазара от фирмата Bayer (Караджов, 2001). Опиумът е станал причина за двете Опиумни войни между Китай и Англия в средата на 19в. (Караджов, 2001). След Гражданската война в САЩ, над 1 000 000 войници страдали от т. нар. „болест на войниците” - зависимост от морфин (Trescot et al., 2008). В края на войната във Виетнам се увеличила употребата на хероин и други опиати сред войниците (Price et al., 2001).

Кокаинът, наричан днес „шампанското на дрогите“ е използван още преди около 3000 години от индианското племе аймара (Караджов, 2001). В Европа свойствата на коката добили известност около XIXв., като сред най-популярните продукти с кока било виното на Мариани; през 1844г. кокаинът е изолиран в чист вид и произвеждан от фирмата Merck (Караджов, 2001; Burnett, 2012). През 1884г. за пръв път е използвано анестетичното действие на кокаина, а до края на XIXв. са докладвани няколко случая на смърт след употреба на кокаин (Burnett, 2012). След появата на крека през средата на 80-те години на XXв., употребата на кокаин се е увеличила многократно (Караджов, 2001). През 1887г. е синтезиран първият и най-известен синтетичен амфетамин, като широката му употреба датира от Втората световна война, когато често бил употребяван от пилотите и войниците; сред шофьорите на дълги разстояния през 40-те години на XXв. бил популярен като „шофьорски аспири“ или „втори пилот“ (Караджов, 2001). Съществуват данни за употреба на халюциногени още през древността (Salomone III, 2011; Parish, 2011). През 1938г. Алберт Хофман случайно синтезирал LSD, като най-голяма популярност съединението получило през 60-те години на XXв., по време на хипи движението (Караджов, 2001). През 50-те, 60-те и 70-те години на XXв. халюциногените, наричани още „психиделици“, „психотимиметици“, „мистикомиметици“, „психодислептици“, „илюзогенетици“, „психотогенетици“, предизвикали голям научен интерес, свързан с ефектите им върху психиката както на клинично здрави индивиди, така и на диагностицирани с различни психиатрични заболявания, особено шизофрения (Strassman, 1994). По подобие на останалите наркотични вещества, свойствата на канабиса са известни още от древни времена в Европа, Азия, Африка (Караджов, 2001). Екстази, или метилendioкси-метамфетамин, MDMA, е синтезиран

първоначално през 1912-13г. и изпитван като анорексиген от фирмата Merck; през 80-те години на ХХв. екстази се използвал от много студенти в САЩ, като при това е имало възможност да бъде закупен легално в някои барове (Караджов, 2001; Hahn, 2011).

2. Здравни последици от употребата на наркотични вещества – общ преглед.

Проблемната употреба на наркотични вещества се свързва с широк спектър от негативни здравни последици, особено при хронично употребяващите. Известно е, че при наркозависимите е повишен рискът от трансмисивни болести и болести предавани по полов път – СПИН, хепатит В, С, D, което е обусловено от една страна от използването на едни и същи игли и спринцовки от няколко индивида, и от друга от повишения промискуитет сред зависимите от психоактивни субстанции (Uuskula et al., 2008; НФЦНН, 2011; Todd et al., 2011). Превенцията на трансмисивни заболявания сред наркозависимите се осъществява чрез разработване и прилагане на програми за достъп до нови стерилни спринцовки и игли за еднократна употреба (Coffin et al., 2007; Fuller et al., 2002). При някои проучвания е установено наличие на коморбидност при пациенти, диагностицирани с психиатрични нозологични единици и зависимост от психоактивни субстанции (Kumar et al., 1998; Nolen-Hoeksema et al., 2007; Wüsthoff et al., 2011; Dakwar et al., 2011; Lev - Ran et al., 2013).

Голям процент от смъртните случаи в млада възраст са свързани с употреба и предозиране с хероин, в последните години и с кокаин, като рискът се повишава при използване на повече от едно наркотично вещество – полинаркомания (Nickman et al., 2007).

Пренасянето на наркотици в тялото е много разпространен начин за трафик (т. нар. „мулета”), криещ реална опасност от разкъсване на

пакетите – полиетиленови пликкове, алуминиево и найлоново фолио, кондоми, което води до остри интоксикации. Най-много доклади за пренасяне на наркотични вещества по този начин има от Европа и Северна Америка, които са основни таргетни дестинации за трафик. Най-често пакетите се пренасят чрез поглъщане, по-рядко във вагината, ануса, ректума, ушния канал и т.н. (Olumbe et al., 2004; Sribanditmongkol et al., 2006).

Предозирането продължава да е една от водещите причини за смърт при наркозависими, което е в пряка връзка и с индивидуални фактори, като социална среда, раса, етнос, вид на употребения наркотик, полинаркомания (Galea et al., 2003a; Galea et al., 2003b; Galea et al., 2003c; Tracy et al., 2005). При проведени анкети сред наркозависими, преживели нефатални свръхдоза, най-често е употребен хероин, в половината от случаите в комбинация с етилов алкохол (Pollini et al., 2006). Освен предозирането, причина за смърт по пряк или косвен начин могат да станат множеството патологични увреждания и усложнения, свързани с употребата на наркотични вещества (Gotway et al., 2002; Taylor et al., 2005; Cottin et al., 2009; Александров, 2010; Todorović et al., 2011; Daneshparvar et al., 2011).

3. Социални фактори и тенденции в употребата на психоактивни вещества.

Съществуват редица социални фактори, предразполагащи към употреба на наркотични вещества – възпитание, култура, материално осигуряване, принадлежност към малцинствени социални и социално-етнически групи, както и групи с високо ниво на криминогенност. Употребата на психоактивни субстанции може да доведе до сериозни последици, като социална изолация, преминаване към престъпен начин на живот, загуба на работно място, отделяне от семейна среда и

друго близко обкръжение (Gust et al., 1989; Cook, 1989; Langsam 2000; Galea et al., 2002; EMCDD, 2008; Hines, et al., 2012). В общества, претърпели войни, икономически и социални кризи, злоупотребата с нелегални наркотични вещества, алкохол и цигари е по-разпространена (Šušnjara et al., 2011; Sekulic et al., 2012). По-висока е смъртността, свързана с употреба на наркотици сред бивши затворници, като причините за това са комплексни и свързани, както с техния социален статус и начин на живот, така и с понижена в някои случаи толерантност и настъпване на смъртен изход от относително по-малка доза (Andrews et al., 2012). Един от основните рискови фактори, имащи отношение към домашното насилие над деца, е употребата на психоактивни вещества (Ovens, 2009; De Bortoli et al., 2012).

Свръхдозата е втора по честота причина за смърт в САЩ сред възрастовата група от 15-64 години (Coffin et al., 2007). Към 31.12.2009г., 6 на всеки 1000 български граждани на възраст между 15 и 64г. са проблемно употребяващи (ЕФЦНН, 2011). Най-голям дял от хората започват употребата на наркотични вещества до 29-годишна възраст (Chen et al., 1995). Най-употребяваното наркотично вещество сред младите работоспособни индивиди е канабисът, следван от синтетичните стимуланти – амфетамини, екстази; увеличава се употребата на кокаин, като съществува обща тенденция за увеличаване на употребата на наркотици, предимно канабис, амфетамини, екстази, включително и в България (Gust et al.; 1989; Cook, 1989; НФЦНН, 2011).

През 2008г. са идентифицирани 13 нови психоактивни субстанции, разпространявани в Европа, от тях 11 са нови синтетични наркотици, 2 са с растителен произход; 6 от новорегистрираните субстанции са били деривати на катинона. Повечето са със стимулиращи ефекти, а 3 – с халюциногенни. През 2008г. за първи път

е докладвано и засечено производството на синтетични канабиноиди. Продукти продавани он-лайн – т.нар. „подправки”, са достъпни от 2006г. Повишава се популярността на гамахидроксибутирата и кетамината сред наркозависимите (EMCDD, 2008).

След повишаване на честотата на смъртните случаи, свързани с употреба на наркотични вещества в Европа, след 80-те години, в момента тази честота е трайно висока за повечето европейски страни (ЕЦМНН, 2011). В ориенталските страни психоактивните субстанции се употребяват предимно от мъже, като най-често използваните дроги са хероин и опиум (Daneshparvar et al., 2011). В значителен процент от случаите на предозирание, при токсикологичния анализ се установяват хероин, кокаин и етилов алкохол (Coffin et al., 2003).

Статистически отчетените стойности на смъртни случаи, свързани с употребата на наркотични вещества са по-ниски от реалните. Не са регистрирани всички случаи, не се отчитат някои от случаите на смърт, свързани с употреба на наркотични вещества, които не са в резултат на предозирание (Hickman et al., 2003). Все повече се увеличава употребата на вещества, извън „класическите” наркотици, като в тази група се включват анаболи, медикаменти за преодоляване на еректилна дисфункция, вещества, потискащи апетита и увеличаващи физическата и психическата издръжливост, които са също обект на нелегален синтез и могат да причинят патологични увреждания и смърт (Mcveigh et al., 2012).

В световен мащаб се развиват програми за превенция и лечение на наркозависимостта и употребата на психоактивни субстанции, като се повишава нивото на знанията по въпроса, главно сред прицелни групи индивиди – ученици, студенти (EMCDD, 2008).

4. Психоактивни вещества – общи характеристики, основни представители, ефекти, патология.

4.1. Опиев производни.

4.1.1. Обща характеристика.

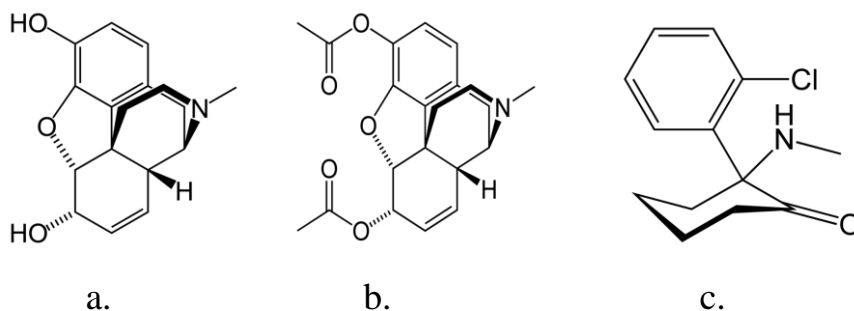
Опиат е термин, с който се означават опиума и естествените му деривати. Опиоидите са субстанции с естествен и синтетичен произход, които имат подобни на опиевите ефекти. Опиум се добива от опиевия мак и се произвежда основно в регионите на Златния Триъгълник, който включва Бирма, Лаос и Тайланд, и Златния полумесец – Афганистан, Централна и Южна Африка. Опиумът, морфинът и кодеинът са естествени деривати на опиумния мак (IDDR, 2004). Очертава се стабилна тенденция в повишаването на продукцията на опиев мак в Афганистан (Zerell et al., 2004; Zerell et al., 2005; WDR, 2005; Chouvy, 2006). Към 2012г. цената на 1kg свеж опиум е 183.38\$, а на 1kg изсушен опиум е 254.39\$ (AOS, 2012). Опиумът съдържа до 10-20% алкалоиди, сред които морфин, кодеин, тебаин, наркотин, папаверин и др. (Cunha-Oliveira et al., 2013a). Един килограм тинктура от опиев мак е еквивалентна на 100 грама опиум, а килограм екстракт - на 2 килограма опиум (INCB, 2004). Обработката на суровият опиум преминава през следните основни етапи: получаване на морфин-база, кафява хероин-база, бяла хероин-база и бял хероин хидрохлорид като краен продукт (Zerell et al., 2005). Основната достъпна форма на хероина на черния пазар е т.нар. „кафяв хероин”, чиито главен източник в световен мащаб е Афганистан; производството на бял хероин е концентрирано в Югоизточна Азия, като в Европа нараства продажбата му (Zyck, 2012). Чистота на хероина в Европа е между 16% и 32% (ЕЦМНН, 2011).

Опиоидите могат да се разделят на следните групи според химическата им структура: 1. Фенантрени - морфин, кодеин,

хидроморфин, леворфанол, оксикодон, бупренорфин; 2. Бензоморфани – пентазоцин; 3. Фенилпиперидини - фентанил, алфентанил, суфентанил, меперидин; 4. Дифенилхептани - пропоксифен, метадон; 5. Трамадол – атипичен опиоид, който не се отнася към никоя от групите (Trescot et al., 2008).

4.1.2. Основни представители.

Морфинът (Фигура №1а) е мощен наркотичен аналгетик (Illum et al., 2002). Приет назално, във вид на прост разтвор, морфинът има ограничена спрямо интравенозната абсорбция и бионаличност около 10% спрямо тази при интравенозна употреба. Бионаличността на морфина при перорална употреба е между 20 и 32% от тази при интравенозна (Illum et al., 2002). Кодеинът (3-метилморфин) е опиоид с антитусивно, аналгетично, антихипертензивно, анксиолитично и антидиарийно действия. Папаверинът е опиев алкалоид с основен антиспазматичен ефект (Liu et al., 2005). Хероинът - диацетилморфин (Фигура №1b) е полусинтетичен опиоид (естерно съединение) (Smilh et al., 2000). Кетаминът (Фигура №1с) е синтетичен опиоид, използван във ветеринарната медицина, както и като дисоциативен анестетик, който се употребява нелегално като наркотик (Bergman, 1999; Siegel, 1978). Трамадолът е опиоиден аналгетик с нисък потенциал за злоупотреба, но въпреки това, такива случаи са докладвани (De Decker et al., 2008). Метадонът и бупренорфинът са синтетични опиоиди, използвани както с медицинска цел, предимно за лечение на хероинова зависимост, така и нелегално като добавка към уличен хероин, в съчетание с други наркотични вещества или самостоятелно (Cone et al. 2002; Bryant et al., 2004)



Фигура №1. Структурни формули на опиоиди: а. морфин; б. хероин;
с. кетамин.

Източник: Anne Marie Helmenstine, Molecular Structures Index.

4.1.3. Употреба, метаболизъм, ефекти

Зависимите от опиоиди най-често ги употребяват венозно ежедневно или почти ежедневно, въпреки здравните и други проблеми – арести, криминални прояви, които тази употреба им създава (Cerdá et al., 2013). Толерантността може да се различава по степен за различните ефекти на наркотика (Barr et al., 2011). Някои разстройства на личността и психопатологични състояния са в пряка връзка с възможността за развитие на хероинозависимост (Tasic et al., 2012). Въпреки личностовите и физиологични особености, при повечето употребяващи хероинът води до силна физическа и психическа зависимост (Shewan et al., 2005). Освен венозно, опиоидите, и в частност хероина, могат да се приемат чрез „смъркане” или вдишване на нагрети върху фолио пари (Александров, 2013). При перорална употреба опиоидите имат по-слаб ефект поради малката им липоразтворимост, свързването с плазмени протеини, бързата конюгация с глюкоронова киселина и йонизация при физиологично рН (Trescot et al., 2008). В организма хероинът бързо се ацетилира до б-моноацетилморфин и морфин. Установената минимална летална доза е 200mg, но при хероинозависимите тя може да бъде многократно по-голяма (Rop et al., 1997). Абсорбцията на хероина е 1,5 пъти по-

висока от тази на морфина, с 2-4 пъти по-мощно действие и 200 пъти по-голяма разтворимост. Хероинът е относително водоразтворим и бавно се разпределя в тъканите. Хероинът и 6-МAM преминават кръвно-мозъчната бариера по-лесно от морфина. Плазменият полуживот на хероина е 2-5min, на 6-МAM е 6-25min, а на морфина – 1,5-7h. Метаболизмът на хероина включва следните основни звена, осъществяващи се главно в черния дроб: Хероин => 6-МAM => морфин-3-глюкоронид (М3G) и морфин-6-глюкоронид (М6G), като М6G е активен метаболит на хероина (Cunha-Oliveira et al., 2013a). Хероинът е седем пъти по-токсичен от морфина и три пъти по-токсичен от 6-МAM при интревенозна употреба (Sporer, 1999).

Разработени са различни методики и тестове за качествено доказване на опиати в биологични проби, като един от достъпните и стабилни такива е имунологичният метод за тестване на урината, разработен и за други наркотични вещества (Smilh et al., 2000). Въпреки че установяването на 6-МAM при токсикологичния анализ е знак за скорошен прием на хероин, диференцирането на хероина от други опиати, особено морфин, при наличие в пробите само на морфин и неговите метаболити, е трудно. Чрез изчисление на отношенията на метаболите във взетите послесмъртно проби кръв се прецизира анализа на първично приетия наркотик (Burt et al., 2001). Анализът на косми и нокти дава представа за употребата на наркотични вещества за по-дълъг период от време (Lemos et al., 2000; Musshoff et al., 2005). Възможно е след консумация на макови семена да се засекат опиеви метаболити в урината, но стойности на морфина в урината в концентрации над 5000ng/ml, както и стойности за концентрацията на кодеина в урината над 300ng/ml, в комбинация със съотношение мофин/кодеин над 2, са показателни за употреба на наркотични вещества (Meadway et al., 1998). Един от сравнително

често срещаните примеси добавяни към „уличния“ хероин е трамадолът, притежаващ собствени ефекти; други често срещани примеси са кофеин, метронидазол, аналгин, диазепам, талк, прах, стрит тебешир (Mahdy et al., 2012a; Mahdy et al., 2012b).

Опиевите производни се свързват с група пептидни рецептори, които се намират както в ЦНС, така и в периферните тъкани. Последните се стимулират от ендогенни пептиди – енкефалини, ендорфини, динорфини (Lee et al., 2015; Bird et al., 2015). Те са разделени на няколко основни вида (Stucke, 2008; Pasternak, 2013; López-Bellido, 2013; Cui et al., 2014):

Вид рецептор	Локализация	Агонисти	Ефекти
μ-рецептори μ1 – рецептори μ2-рецептори	Мозъчен ствол, медиален таламус	Морфин, метадон, кодеин	аналгезия, еуфория, спокойствие потискане на дишането, сърбеж, пролактинова секреция, зависимост, анорексия, седация
κ-рецептори	лимбичната и др. диенцефални региони, мозъчен ствол, гръбначен мозък	Кетоциклозацин бупренорфин (парциален)	спинална аналгезия, седация, диспнея, зависимост, дисфория, респираторна депресия
δ-рецептори	Широко разпространени в главния мозък	Делта-аланин-делта- левцин-енкефалин	психомиметични, дисфорични
σ-рецептори	Широко разпространени в главния мозък	N-алилнорметазоцин	психомиметични, дисфория, индуцирана от стрес депресия

Таблица №1. Опиоидни рецептори-класификация.

Някои вещества са агонисти/антагонисти – пентазоцин, налбуфин. Антагонисти на опиоидните рецептори са налоксон и налтрексон, което има важно практическо значение за специфична терапия при остри отравяния с опиоиди (Trescot et al., 2008). Както ендогенните, така и екзогенните опиоиди активират пресинаптичните рецептори на ГАВА-невроните, с пряк резултат инхибиране на освобождаването на ГАВА във вентралната тегментална зона. Това води до увеличаване на

допаминовата медиация, което е свързано с чувство на удоволствие (Domingues et al., 2006). Опиоидите в различна степен антагонизират NMDA-медиацията чрез повлияване на серотониновата и норадреналиновата медиация, което има отношение към аналгетичното им действие. Много от страничните, нежелани ефекти на опиоидите се дължат на действието на техните метаболити, като зависят и от индивидуални особености, като пол, възраст, общо състояние (Domingues et al., 2006). Ефектите на опиоидите са: понижена активност на симпатиковата нервна система, ортостатична хипотензия, периферна вазодилатация, зачервяване на кожата, уртикароподобни обриви (в резултат на хистаминолиберация), алергични реакции, еметично действие, потискане на дихателния център, свиване на зениците, спазъм на сфинктера на Оди, понижена перисталтика (Trescot et al., 2008), шум в ушите, обърканост, сънливост, жажда, залитане, обща отпадналост, изпотяване, усещане за еуфория, гърчове (Александров, 2000). Основен интоксикационен синдром при отравяния с тази група психоактивни субстанции е церебротоксичният – миоза, степенно нарушение на съзнанието до кома, потискане на дихателния център – брадипнеа до апнеа (Хубенова, 2007). Хероинът има по-малко странични ефекти в резултат на хистаминолиберация в сравнение с морфина (Naemming et al., 2001).

4.1.4. Патология и причини за смърт .

Още през 80-те години на ХХв. е регистрирана значително по-голямата честота на смъртни случаи сред хероинозависими в сравнение с останалата част от популацията (Bucknall et al., 1986; Degenhardt et al., 2010). Съществува тенденция за бавно увеличаване на честата на употребата на хероин, с краткотрайни спадания на кривата на

честотата и често оформящи се криви с вид на плато (Gerostamoulos et al., 2000; Sánchez-Niubò et al., 2013). Към 2006г. е отбелязана повишена честота на смъртните случаи, свързани с употреба на хероин (EMCDD, 2008). Към 2011г. най-голям дял на заболяемостта и смъртността, свързани с употреба на наркотици в Европа се дължи на употребата на хероин (ЕЦМНН, 2011). Съществува тенденция за увеличаване на злоупотребата и честота на смъртните случаи в резултат на предозиране с опиоиди, използвани за медицински цели – метадон, опиоидни аналгетици и т.н. (Cerdá et al., 2013). В много от смъртните случаи токсикологичният анализ доказва наличие на опиоиди, но концентрациите не са фатални сами по себе си. В тези случаи смъртта настъпва в резултат на усложнения или понижен толеранс (Gerevich et al., 2005). Хероинозависимите са индивиди с по-висок риск за развитие на различни патологични усложнения – соматични, психологични, по-висока заболяемост от кръвно-трансмисивни и полово-трансмисивни инфекции, по-ниско качество на живот, с развитие на множество инфекциозни заболявания, особено при инжекционни наркомани (Skeie et al., 2011; ЕЦМНН, 2012). Употребата на опиати, заразяването с HIV-1 и заболяването от СПИН са свързани явления с характер на епидемии (Hauser et al., 2012).

Основна причина за смърт в млада възраст сред хероиноманите е свръхдозата (Neira-León et al., 2011). При предозиране с опиоиди смъртта най-често не настъпва бързо, а в рамките на 1-3 часа (Davidson et al., 2002). Фактори, оказващи влияние при предозиране, са полинаркомания (Jenkins et al., 2011), чистота на дрогата, примеси, толерантност, начин на прием, суициден риск (Darke et al., 2003; Mahdy et al., 2012b). По-голям риск от свръхдоза и настъпване на смърт съществува при дългогодишни отколкото при „млади“ хероинозависими. Понижена толерантност се регистрира при

наркозависими, освободени от затвора, ако не са употребявали или са употребявали по-малко хероин при престоя си. При пушене на хероин рискът от предозирание е по-малък в сравнение с венозния прием (Darke et al., 2003). Смъртните случаи, свързани с предозирание на хероин и/или морфин сред индивидите от женски пол са значително по-редки от тези при мъжете (Morgan et al., 2006). Според някои проучвания има циркадианен ритъм при предозирането с опиати, отразяващо такъв ритъм в индивидуалната чувствителност, като най-рисков интервал от време, в който настъпват най-много смъртни случаи от предозирание е между 3.00 и 8.59 часа (Gallerani et al., 2001). При провеждани проучвания сред хероинозависими, голяма част от тях заявяват готовност да администрат налоксон на друг, предозирал в тяхно присъствие (Lagu et al., 2006). При регистрирани смъртни случаи на „мулета” са установявани оток на белите дробове и мозъка, наличие на свободен хероин в гастроинтестиналния тракт, липса на метболитите му в кръвта и органните проби (Olumbe et al., 2004).

От съществено значение за развитието на болестни усложнения са фактори като продължителност и честота на употреба, начин на прием, чистотата на дрогата, промени в нормалната физиологична активност и понижаване на имунитета (ЕЦМНН, 2012; ЕЦМНН, 2013). При употреба на опиати са регистрирани: пародонтоза, разрушаване на зъбите, наличие на пресни и стари следи от иглени бодове, някои от които във вид на хронични кожно-венозни фистули, улцерации, флегмони и абцеси в местата на бодове, специфични и неспецифични възпалителни процеси в белите дробове, съдови увреждания – артериити, тромбози, фиброза на съдовете от малък калибър, наличие на грануломи тип „чуждо тяло”, както и кристалоидни субстанции в малките съдове, дистрофични промени в черния дроб, абцеси във

вътрешните органи, увреждане на тубулоинтерстициалния апарат с интерстициална фиброза в бъбреците, исхемични промени в миокарда, (Александров, 2010; Александров, 2013) лимфедем на горните крайници, некротизиращ фасциит, хистамин-свързана уртикария (Karch, 2002). Регистрирани са единични случаи на остър миокарден инфаркт непосредствено след употреба на хероин (Yu et al., 2004). Според някои съвременни проучвания, има сигнификантна асоциация между употребата на опиум и развитието на карцином на стомаха (Shakeri et al., 2013). Голяма част от хероинозависимите имат проявен невропсихиатричен дефицит, абстинентни синдроми, промяна на личността – антисоциално и криминално поведение, когнитивен дефицит, фронтална дисфункция (Polunina et al., 2007; Vora et al., 2012). Хероинът предизвиква нарушение на митохондриалните функции, с последващи невротоксични ефекти (Cunha-Oliveira et al., 2007). Доказани са промени на епигенетчно ниво - модификации на хистоните и метилация на ДНК (Fragou et al., 2013).

Съществуват програми за лечение на хероиновата зависимост с цел понижаване на употребата на хероин, криминалните прояви свързани с тази употреба, заболяемостта от СПИН, понижаване на смъртността, подобряване на социалния статус на зависимите (Rehma et al., 2005; Neira-León et al., 2011). Терапията, базирана на опиоидно заместване, се практикува в някои държави от повече от 40 години, като към момента тя се прилага като най-ефективна. За заместителната терапия са въведени опиоидни агонисти - метадон, 1-ацетилметадон, бупренорфин, както и фармацевтичен клас хероин (Coffin et al., 2006). Най-често използван е метадонът (Cone et al., 2002; Shekarchizadeh et al., 2012). Установено е, че поддържащата терапия с опиоиди при лечение на зависимостта значително намалява смъртността в дългосрочен план. Не са отчетени съществени разлики при лечението

с метадон или бупренорфин (Gibson et al., 2008). При метадоновото лечение е възможно увеличаване риска и честота на предозиране с метадон или комбинация метадон/хероин и смъртни случаи, като според някои проучвания с увеличаването на възрастта се увеличава риска от предозиране с метадон, най-изразено между 35-44 годишна възраст, и се понижава риска от предозиране с хеорин (Bryant et al., 2004). В градски райони в САЩ се наблюдава значително увеличаване на смъртните случаи поради употреба на опиоиди, като голям дял заемат случаите на предозиране с метадон (Cerdá et al., 2013). Кетаминът може да има известно позитивно влияние при терапията на хероиновата зависимост (Krupitsky et al., 23).

4.2. Стимуланти.

4.2.1. Обща характеристика.

Нелегалните стимуланти са психоактивни субстанции с общо стимулиращо действие и висок потенциал за злоупотреба. Най-често употребяваните са: кокаин, амфетамини, метамфетамини, аминоксафен, катинон, фенетилин, меткатинон, мефедрон, метиламинорекс (Preda, 2011). Употребата на кокаин в Европа се увеличава, като основен производител на кокаин е Южна Америка, следвана от Северна Америка и Европа. Чистотата на кокаина варира от 1% до 90%, като най-често е 25-55%. Към 2006г. цената за грам кокаин е 50-75 EUR. Кокаинът е вторият по честота (след канабиса) използван наркотик в Европа - 12млн европейци поне един път в живота си са употребили кокаин (EMCDD, 2008). Амфетамините също са сред най-употребяваните незаконни психоактивни субстанции в Европа. Към 2009г. около 80% от лабораториите за производство на амфетамини се намират в Европа. По приблизителни данни около

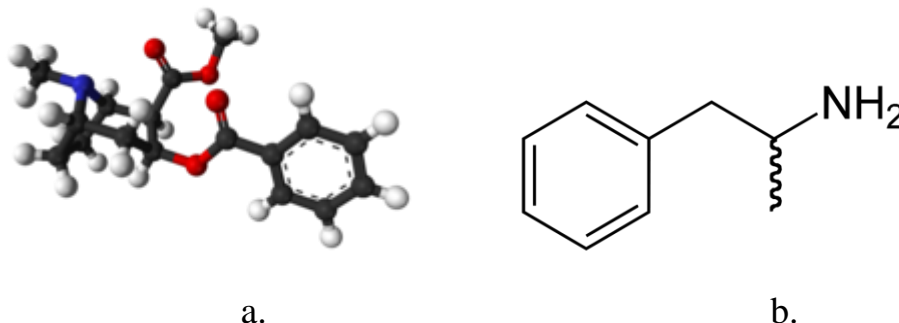
1,5% от младите европейци са употребявали амфетамини (ЕЦМНН, 2011).

4.2.2. Основни представители.

Кокаинът (Фигура №2а) е естествен стимулант - алкалоид, изолира се от листата на растението *Erythroxylon coca* (Burnett, 2012). Основните производители на кокаин са Колумбия, Перу, Боливия. Средната чистота на пробите кокаин в Европа най-често варира между 25% и 43% (ЕЦМНН, 2011). Крек се получава като хидрохлоридната молекула се отделя чрез етерна екстракция до свободна кокаин-база, която е термоустойчива - при температура 98°C се топи, а при високи температури се изпарява, като парите се вдишват. Подобно на кокаинът, крекът е мастноразтворим, поради което абсорбцията му през белодробните капиляри е много бърза (Burnett, 2012).

Амфетамините и метамфетамините (Фигура №2b) са група сходни по химическа структура вещества със стимулиращо действие върху централната и периферната нервна система, индиректи симпатомиметици – предизвикват увеличено отделяне на биогенни амини в синаптичната цепка (Handly, 2012). Използвани са за лечение на синдрома на хиперактивност при деца и нарколепсия (Larson, 2011). Прекурсорите, които се използват при синтеза, са най-често ефедрин и псевдоефедрин, като е възможно дори при напълно еднаква процедура на синтез крайният продукт да се различава по чистота, количество и примеси (Inoue et al., 2008). Кат (Khat) е единственият широко разпространен естествено добиван амфетамин, използван от векове във вид на листа, съдържащи катинон, които се дъвчат (Preda, 2011; Larson, 2011). Синтетичната форма на катинона – меткатинон, се произвежда нелегално от 1989г. (Larson, 2011). L-ефедринът се съдържа в редица продукти от растителен произход, като действието му е подобно на това на амфетамин и метамфетамин. Билки

съдържащи L-ефедрин, като ма-хуанг, са препоръчвани за лечение на астма, понижаване на апетита, при липса на енергия, за подсилване на сексуалната потентност (Bowyer et al., 2000).



Фигура №2. Структурни формули на стимуланти: а. кокаин; б. амфетамин.
Източник: Anne Marie Helmenstine, Molecular Structures Index.

4.2.3. Употреба, метаболизъм, ефекти.

Кокаинът може да бъде приеман през лигавиците – носна, орална, гастроинтестинална и вагинална, интравенозно и перорално. Абсорбцията на кокаин от стомашната лигавица е минимална, поради киселата реакция на стомашното съдържимо, и по-пълна в дванадесетопръстника. Най-често кокаинът се приема инхалаторно – чрез „съркане (Burnett, 2012). Крекът се пуши със специална лула, съдържаща около 50-100mg или цигара, съдържаща около 300mg. При пушенето на крек се избягва ефекта на вазоконстрикция, който се наблюдава при съркането, поради което бързината на настъпване на ефектите, както и техните качествени и количествени характеристики, са сходни с тези при венозен прием на кокаин. При пушенето на крек се използва маньовърът на Валсалва - задържа се дишането и се издишва през присвити устни (Burnett, 2012). При пушенето на крек и интравенозния прием на кокаин началото на ефектите е след 1-15s, най-силно са изразени след 1-5min, а продължителността на ефектите е до 20-30min. При прием чрез съркане началото на ефектите е около

3-та минута, най-силно са изразени около 15min и продължителността е около 45-90min. При перорална употреба ефектите започват да се усещат след около 15min, като продължителността им е около 60min, а интензивността е по-малка. При продължителна повтаряща се употреба се развива толерантност към ефектите на кокаина, като „рундовете“ могат да са през 10min и дневната доза приет кокаин може да достигне 10g при развитите толерантност. Възможно е да се развие обратен толеранс (Burnett, 2012).

Около 30-50% от кокаина се метаболизира от чернодробната естераза и плазмената холинестераза, като се получава метаболитът екгонинметилестер. В резултат на спонтанна неензимна хидролиза около 30-40% от кокаина се метаболизира до бензоилекгонин. И двата метаболита са водно-разтворими и метаболитно активни. Бензоилекгонинът има по-дълъг плазмен полуживот – около 7,5h. Останалата част се метаболизира чрез N-деметиране в активния метаболит норкокаин. Около 1-5% от кокаина се екскретира от бъбреците за около 6h след последната употреба (Burnett, 2012; Cunha-Oliveira et al., 2013b). Според някои проучвания *in vitro*, повишената температура ускорява метаболизма на кокаина, което не винаги се потвърждава от клиничните резултати *in vivo* (Blaho et al., 2000).

Първичният ефект на кокаина е блок на норепинефриновите рецептори, а вторичният - освобождаване на значително количество норепинефрин в синаптичната цепка. Кокаинът предизвиква освобождаване и блок на обратното захващане на серотонина и допамина (Burnett, 2012). Амфетамините и производните им са силно липорастворими, като в най-високи концентрации се установяват в черен дроб, бъбрек, бял дроб, ликвор и мозък. Те са слаби бази с ниско молекулно тегло. Сързването им с протеини е нискостепенно. Характеризират се с висок обем на разпределение и плазмен

полуживот 6-15h. Преминават кръвно-мозъчната бариера, като повлияват серотониновата, допаминовата и норадреналиновата медиация. Наличието на метилова група в молекулата на метамфетамин улеснява допълнително преминаването на кръвно-мозъчната бариера (Trash et al., 2009). Амфетамините и метамфетамините се метаболизират от CYP2D6 ензима система до активни метаболити – амфетамин, 4-хидроксиметамфетамин, а след деаминация до фенилацетон или оксидация до норелефедрин (Cunha-Oliveira et al., 2006). Метамфетаминът е допаминергичен и адренергичен рептейк инхибитор и във високи концентрации – моноаминоксидазен инхибитор (Trash et al., 2009). Амфетамините инхибират обратното захващане и активността на моноаминоксидазата, осъществяват down регулация на рецепторите, което е от значение за развитието толерантност (Handly, 2012). Алкалоидите от групата на ефедрин повлияват субтипозите α -адренергични рецептори (Ma et al., 2007).

Ефектите на стимулантите върху ЦНС, обусловени от повлияването на гореспоменатите медиаторни системи са: повишена активност, добро самочувствие, еуфория, безсъние, анорексия, психотични симптоми, ускорен пулс (Preda, 2011), стимулиране на центрове и кръговете на удоволствието (Cunha-Oliveira et al., 2006b), загуба на тегло, хипертензия, гърчове и миокардни инфаркти, които могат да доведат до смърт (Ma et al., 2007). През 70-те години на ХХв. е доказано, че има количествена разлика в ефектите на ефедрин и псевдоефедрин, като при псевдоефедрин е необходима няколко пъти по-голяма доза за постигане на ефектите от дозата на ефедрин (Drew et al., 1978).

4.2.4. Патология, причини за смърт.

Патологичните ефекти на кокаина са най-често кардиоваскуларни: атеросклероза, кардиомиопатия, аритмии, миокардна исхемия, цереброваскуларни инциденти и припадъци (EMCDD, 2008). Причини за смърт могат да бъдат тахидисритмии, вазоспазъм, остър миокарден инфаркт, мозъчносъдови инциденти, хипертермия, последствията на ажитиран делириум, травми (Burnett, 2012). Кардиоваскуларните ефекти са резултат от директно действие на кокаина върхи миокарда и индиректно действие чрез ефектите на ЦНС: тахикардия, вазоконстрикция, хипертония, повишена консумация на кислород от миокарда, нарушаване на провежданото на нервните импулси в камерите с последващи камерни Re-entry тахидисритмии, катехоламинава токсичност, малигнена аритмия в резултат на натрупване на катехоламини в тъканта на лявата камера, индуциране на миокардит, левокамерна хипертрофия, допълнителни пътища за провеждане на нервните импулси с резултат WPW-синдром, кардиомиопатии, кардиомегалия, по-тежки атеросклеротични промени. Наблюдава се увеличен вазоконстрикторен ефект чрез повишаване на инфлукса на калций през ендотелиалната клетъчна мембрана, а комбинацията от интимална хиперплазия, усложнена (напреднала) атеросклероза и нарушена ендотелна функция създават условия за увеличена тромбогенеза (Burnett, 2012). Има данни, че кокаинът повлиява развитието на СПИН при ХИВ-позитивни, поради модулация на имунитета (Cook et al., 2008). В резултат на употреба на кокаин се проявяват невроексцитаторни адаптации в глутаматергичните синапси във вентралната тегментална област и нуклеус акумбенс, изразени с психомоторна сензитизация и поведенчески промени (Koya et al., 2012). Пулмоналните му ефекти са: изкашляне на черни храчки, астма, хемоптиза, хиперсензитивен

пулмонит, „крек – бял дроб”, дифузни алвеоларни инфилтрати без изливи, пулмонална и системна еозинофилия. Възможни са още баротравма – пневмоторакс (удължен маньовър на Валсалва или кашляне при затворен глотис), пневмомедиастинум, пневмоперикард, пулмонални кръвоизливи и инфаркти, дифузни пулмонални кръвоизливи, белодробен оток, хрипове поради спазъм на бронхиалната мускулатура, дразнене на дихателните пътища, поради увреждане на бронхиалния епител и допълнителна вагусова стимулация – бронхоспазъм, обострена астма (Burnett, 2012). Ефектите на кокаина върху ЦНС са: неврогенен белодробен оток, потискане на респираторния център, синдром на внезапна смърт при деца, пулмонална хипертензия. Наблюдавани са още перфорация на носната преграда, аспирация, облитериращ бронхиолит, пневмония, грануломатоза, синусит, епиглотит, бронхит, мидриаза, изгаряния по пръстите при пушене на крек, флебити, васкулити, абсцеси, хипертермия, руптури на церебрални аневризми и артерио-венозни малформации, екстрапирамидна симптоматика – „crack dancing”, психиатрични усложнения, бъбречни инфаркти, хиперкалиемия, ацидоза (Burnett, 2012). Амфетамините имат сходни с ефектите на кокаина, но с по-голяма продължителност – 10-12h. Могат да се употребяват перорално, инхалаторно (пушене, смъркане), интравенозно. Началото на ефектите е около 1h след приема. Ефектите им се дължат на увеличените нива на катехоламините, допамина, серотонина (Handly, 2012). Ефектите на амфетамините върху централната нервна система са: безпокойство, тремор, тревожност, замаяност, депресия, нарушения на съня, суицидно поведение (Larson, 2011), установена е асоциация между употребата на амфетамини и шизофренията (Walter et al., 2012). Дългосрочната употреба на амфетамини води до изчерпване на допамина, като повлияването на

допаминовата медиация има отношение към развитие на паркинсонизъм при млади индивиди (Cunha-Oliveira et al., 2006a; Perfeito et al., 2012). Установена е т.нар. метамфетамин-индуцирана стриална дисфункция с резултат нарушения на моториката и равновесието (Pereira et al., 2012). За употребата на метамфетамин са характерни мозъчносъдови инциденти, сърдечносъдова патология, миокардна исхемия, миокардни инфаркти, невротоскичност, ограничаване растежа на зародиша при бременни, заболявания на зъбите (ЕЦМНН, 2011). Смъртта при употреба на амфетамини може да настъпи в резултат на: припадъци – епилептичен статус; хипертензия; тахикардия; хипертермия; съдови инциденти; остър миокарден инфаркт (Handly, 2010). При изследвания върху трупове на починали с данни за употреба на амфетамини и метамфетамини, са установени по-голяма честота на сърдечносъдовата патология, увреждания на коронарните съдове, кардиомегалия и вътречерепни кръвоизливи (Karch et al., 1999a; Pilgrim et al., 2009). Употребата на стимуланти има значение в случаи с травматични причина за смъртта – ПТП, убийства, самоубийства (Narongchai et al., 2007).

Кокаинът се използва в комбинации с всички останали групи и видове наркотични вещества и етилов алкохол (Burnett, 2012). Между 30% и 60% от употребяващите кокаин го комбинират с алкохол. Съчетаната употреба на кокаин и алкохол води до по-висока честота на смъртните случаи в резултат на сърдечносъдови усложнения, хепатотоксичност и рисково поведение водещо до травматични увреждания. Това се дължи на образуването на кокаетилен, чиито стимулиращи ефекти са сходни качествено и количествено с тези на кокаина, но токсичността е по-висока и плазменият му полуживот е по-дълъг (Burnett, 2012). Според някои проучвания комбинацията кокаин – етанол не се свързва със сигнификантно повишена кокаинова

токсичност (Karch et al., 1999b). Често срещана е комбинираната употреба на кокаин с хероин – „speedball”, като хероинът най-често се използва интравенозно или чрез „смъркане”, което е последвано от употреба на кокаин или крек, и води до по-чести усложнения, изискващи спешна медицинска помощ и често със смъртен изход (Burnett, 2012). Употребява се и комбинация между хероин и амфетамини (goofball) със сходни ефекти и последствия (Jenkins et al., 2011). Рискът от усложнения при употреба на кокаин е значително повишен при комбинираната му употреба с медикаменти от групите на моноаминооксидазните инхибитори, трициклични антидепресанти, резерпин, алфа-метилдопа, антагонисти на обратния захват на серотонина (Burnett, 2012).

Количественото определяне на кокаин и неговите метаболити при случаи на починали със съмнение за употреба на кокаин може да даде достоверни данни и да участва в изясняването на причината и генезата на настъпване на смъртта. Изследването на количеството на кокаин и неговите метаболити в скелетна мускулатура е от значение в случаите, когато е изминало повече време между настъпването на смъртта и взимането на пробите (Rees et al., 2013).

Провеждат се съвременни проучвания върху възможността за прилагане на различни подходи при лечението на зависимостта към стимуланти - овладяване на кардиоваскуларната симптоматика с пропранолол (Saladin et al., 2013), когнитивна терапия (Moeller et al.), блокада на някои рецептори в ЦНС, като невропептид S рецепторите в хипоталамуса, което предизвиква понижено желание за прием на кокаин (Kallupi et al., 2012).

4.3. Халюциногени.

4.3.1. Обща характеристика.

Халюциногените са разнородна по химически състав група психоактивни субстанции, които причиняват промяна във възприятията, мислите и настроението, най-често по типа на псевдохалюцинациите (Salomone III, 2011; Parish, 2011). Според химичната си структура се класифицират в следните групи: 1. Лизергамиди - диетиламид на лизергиновата киселина, хидроксиетиламид на лизергиновата киселина; 2. Индолалкиламини – псилоцин, псилоцибин, буфотенин, диметилтриптамин (DMT), алфа-метилтриптамин (AMT), 5-метокси-N,N-диметилтриптамин (5-MeO-DMT), 5-метокси-N,N-диизопропил-триптамин(5-MeO-DIPT); 3. Фенилетиламини – мескалин, метамфетамини, 3,4-метиледиоксимеафетамин (MDMA), 3,4-метилендиоксиетамфетамин (MDEA), 3-метокси-4,5-метилендиоксиамфетамин (MMDA), 4-метил-2,5-диметоксиметамфетамин (DOM); 4. Пиперидини – кетамин, фенциклидин (PCP); 5. Канабиноли – тетраhydroканабинол; 6. Други - антихолинергици – атропин, скополамин, GABA-рецепторни агонисти, ибутенови киселини, мусцимол (Salomone III, 2011; Parish, 2011). Халюциногените имат сходна със серотонина структура и афинитет към 5-HT рецептори, като LSD е едновременно агонист-антагонист на последните. 5-HT_{2A}-рецепторите имат значение за възприятията в пирамидните неврони в префронталната кора, което обуславя ефектите на халюциногените върху възприятията, познанията, емоциите (от страх до еуфория), настроението. Серотониновите рецептори в locus coeruleus са важни за модулацията на сетивността и симпатикомиметичните ефекти, което обуславя хипертензия, тахикардия, световъртеж, загуба на апетит, ксеростомия, усилено потене, тремор, гадене, скованост (Brenner, 2012).

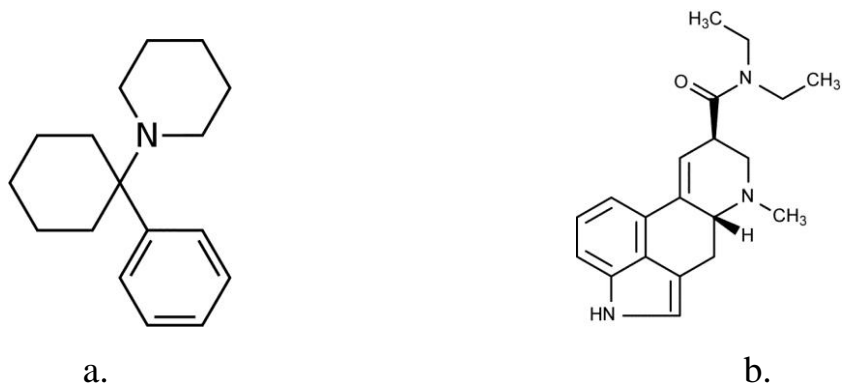
4.3.2. Основни представители, метаболизъм, ефекти, патология, причини за смърт.

Мескалинът се изолира от кактуса пейот. Предполага се, че предизвиква халюцинации по подобен на амфетамините механизъм. Употребява се най-често перорално. Ефектите са с начало след 30min до 2h и продължителност - до 10-12h. Състоят се в гадене, повръщане, диафореза, атаксия (Parish, 2011). Основният представител на пиперидините е фенциклидин – РСР (Фигура №3а), използван през 50-те години на ХХ век като дисоциативен анестетик. През 60-те става популярен като дрога. Началото на ефектите е 2-5min след поглъщане или пушене (често в цигари марихуана), пикът им е около петнадесетата минута, а продължителността на действие - 16-24-48h. Има разнообразни и непредсказуеми клинични ефекти: атаксия, гримасничене, мускулна ригидност, миоклонус, хипертермия, рабдомиолиза и остра бъбречна недостатъчност (Parish, 2011). Често РСР е продаван на улицата като други видове дрога – марихуана, LSD, кокаин, амфетамин, псилоцибин, мескалин. Съществува в прахообразна, течна и таблетна форма. Често с него бива напояван магданоз или други листа и се пуши под формата на „джойнт” (Petersen et al., 1978). В зависимост от начина на синтез фенциклидинът може да съдържа разнообразни примеси, включително и калиев цианид. Автономните и сърдечносъдови ефекти са обусловени от симпатомиметична активност и са подобни на кокаиновите ефекти (Petersen et al., 1978): анестезия, психомоторна стимулация, седативно-хипнотично действие, халюцинаторно действие, локална анестезия (Johnson, 1978). Наблюденията при субхронична и хронична експозиция на опитни животни на РСР показват поведенчески промени, сходни с тези при шизофренията (Egerton et al., 2008). Кетаминът е с подобна на РСР структура и

ефекти (Parish, 2011). Кетаминът и фенциклидинът осъществяват действието си като N-метил-D-аспартатни антагонисти. Пикът на ефекти на кетамина настъпва почти непосредствено след венозната му апликация (Winger et al., 2002).

През последните години се наблюдава нарастване на интереса към естествени халюциногенни вещества, особено халюциногенните гъби (ЕЦМНН, 2011). Индолалкиламините повлияват серотониновите рецептори. Основният представител е псилоцибинът, който се съдържа в три основни рода гъби *Psilocybe*, *Conocybe*, *Panaeolus* – „вълшебни гъби”. Продължителността на ефектите е около 4-6h. DMТ е с кратка продължителност на действието – 15-60min, поради което е известен като „businessman trip”. Употребява се чрез пушене и смъркане. Буфотенинът се изолира от жаби от рода *Bufo* – *Bufo marinus*, *Bufo albarinus*. Приема се перорално и чрез пушене (Parish, 2011). LSD – диетиламид на лизергиновата киселина (Фигура №3b) е синтезиран през 1938 от Алберт Хофман. През 50-те и 60-те години на ХХв. е използван като експериментално лечение на шизофренията (Mechem, 2011; Parish, 2011; Brenner, 2012). LSD има бърза абсорбция след перорална употреба, с начало и пик на ефектите съответно след 30-60min и 2-4-12h. Доза от 50-200mcg е достатъчна за получаване на желаните ефекти. След перорална употреба се метаболизира бързо в черния дроб чрез N-деметиране, N-деетиране и ароматна дехидроксиация. Основните му метаболити са N-диметил-LSD (нор-LSD), етиламид на лизергиновата киселина (ELA), изо-ELA, монооксилиран LSD, хидроксилиран LSD. При употреба на LSD не се развива психическа и физическа зависимост, но бързо се развива толерантност, поради down регулация на 5-HT_{2A}-рецепторите. Основните ефекти са свързани с промени в мисленето, усещанията, чувствата и настроението. Има минимални ефекти върху паметта и

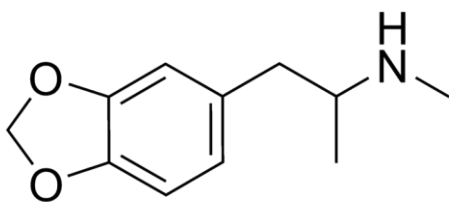
ориентацията, псевдохалюцинации, синестезии, като най-често предизвиква визуални халюцинации (Brenner, 2012). Леталната доза е 16 000mcg, т.е. има широк токсичен индекс. Възможни усложнения при употреба на LSD са: респираторен арест, кома, повърщане, хипертермия, автономна нестабилност и кръвоизливи (Brenner, 2012). Смъртните случаи, свързани с употреба на LSD, рядко са резултат на токсичните ефекти на drogата и по-често са травми (Mechem, 2011).



Фигура №3. Структурни формули на халюциногени: а. фенциклидин; b. LSD.
Източник: Anne Marie Helmenstine, Molecular Structures Index.

4.4. Екстази – характеристика, метаболизъм, ефекти, патология, причини за смърт.

Екстази (Фигура №4) е синтетичен амфетаминов дериват, като има някои съществени разлики в ефектите му.



Фигура №4. Структурна формула на екстази.
Източник: Anne Marie Helmenstine, Molecular Structures Index.

В България, Естония, Латвия и Литва са отчетени по-високи равнища на разпространение на екстази в сравнение с другите

европейски държави към 2007г. (ЕЦМНН, 2011). MDEA – 3,4-метилендиокси-N-етиламфетамин е основен компонент на екстази, с описани смъртни случаи в резултат на употребата му (Weinmann et al.). Метилендиоксиметмафетамина (MDMA) е дериват на метилендиоксиамфетамина (MDA) (Creighton et al., 1991). Продава се във вид на таблетки с щампи, капсули, прах или течност. Употребява се най-често перорално и по-рядко чрез пушене, смъркане, инжекционно. Продължителността на действието след перорална употреба е 8-24h. Съдържанието на MDMA в една таблетка е средно около 50-100mg. Ефективната доза е 1-2mg/kg. Начало на ефектите настъпва след 30-60min, пикът е около 90min след употреба, а продължителността - около 4-8h (Hahn, 2011). Най-често оралната улична доза екстази съдържа 75-159mg MDMA. Екстази се метаболизира главно в черния дроб чрез деметилация до 3,4-метилендиоксамфетамин (MDA). Около 65% се екскретира в непроменен вид с урината (Lin et al., 2009). Експериментално е доказано, че метаболитите съдържащи катехол-група в състава си са по-токсични от MDMA сам по себе си (Milhazes et al., 2006). Екстази причинява бързо повишаване на нивата на серотонина и допамина (Wareing et al., 2000), със стимулация и халюциногенни ефекти. След употреба се наблюдава чувство на еуфория, понижени задръжки, усещане за близост, емпатия, повишена сензитивност, безпокойство, превъзбуда, тахикардия, повишено артериално налягане, параноя, аритмии, хипертермия (Hahn, 2011), нарушения на настроението (превъзбуда, депресия, раздразнителност), нарушения на съня и апетита, нарушения на паметта и когнитивните функции (Wareing et al., 2000), ксеростомия, тремор, бруксизъм (Barnes et al., 2009). В резултат на повишения мускулен тонус на дъвкателната мускулатура се получават абразивни промени, ерозии, изтъркване на режещия ръб

на кучешките зъби (Milosevic et al., 1999). Притежава значителна кардиоваскуларна токсичност (Cerretani et al., 2008). Възможни са фатални дисритмии, камерна фибрилация, асистолия. При индивиди с WPW-синдром рискът е повишен (Hahn, 2011). Други ефекти са хипонатремия в резултат на увеличен прием на вода, потене, повишаване на секрецията на АДХ, мозъчен оток, припадъци, кома; субарахноидни кръвоизливи; хепатотоксичност – фулминантен токсичен хепатит, чернодробна некроза, чернодробна енцефалопатия и кома; депресия, превъзбуда, паник атаки, (Hahn, 2011). При леки отравяния симптоматиката включва: гадене, повръщане, мидриаза, ксеростомия, изпотяване, неспокойствие, тремор, хиперрефлексия, бледост, бруксизъм, тризъм, палпитации. При тежки отравяния се наблюдават: делириум, кома, гърчове, хипотензия, тахидисритмии, хипертермия – $t > 40^{\circ}\text{C}$, ОБН – рабдомиолиза, серотонинов синдром, интракраниални кръвоизливи (de la Torre et al., 2004) некротизиращ ангиит с резултат остър панкреатит, хипертензия (Jones et al., 1999). 24-48h след прием се наблюдава депресия, летаргия, анорексия, дисфория (Hahn, 2011).

Смъртта може да настъпи от хипертермия, припадъци, аритмии, остър миокарден инфаркт, остра бъбречна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, хипертермия и дехидратация, интрацеребрални кръвоизливи (Hahn, 2011). При употреба на екстази, особено по-продължителна, е възможно да се развият психози с параноиден характер, както и т.нар. флашбекове – краткотрайно възвръщане на усещанията преживени под влияние на дрогата дни, а понякога и след по-дълги периоди от последния прием, което е една от причините за повишена честота на травматичните увреждания, които могат да бъдат и причина за смърт – скачане от високо, ПТП и др. (Creighton et al., 1991; Lin et al., 2009). Като аутопсионни находки при

починали с данни за употреба на екстази са установени кардиомиопатия, ексцентрична левокамерна дилатация, миокардиофиброза, увреждане на клапния апарат на сърцето (Karch, 2011).

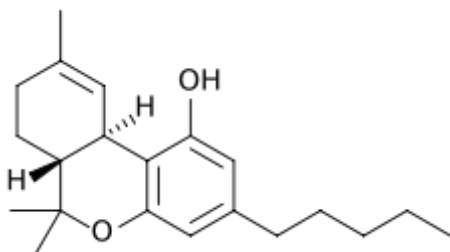
Според някои автори е възможно да има връзка между паркинсонизъм и други подобни двигателни разстройства при млади индивиди и употреба на екстази (Kish, 2003). При употребяващите екстази са възможни симптоми в резултат на вторичен серотонинов дефицит (изчерпване) – депресии. По-често депресивни симптоми са описани при полинаркоманията (Guillot, 2007). При пациенти с депресия, екстази повлиява симптоматиката, но с последващо възвръщане на симптомите – ефект, наречен „тъжна сряда” (Blue Wednesday) или „синдром на махмурлука”. Провеждат се проучвания относно лечебния потенциал на екстази при психотерапията (Sessa et al., 2007; Doblin, 2002; Dumont et al., 2009; Johansen et al., 2009; Mithoefer et al., 2011).

Съществуват данни за екскреция на екстази и метаболитите му чрез потта, което дава възможности за тестове и детекция на наркотичните вещества в този биологичен материал, което е приложимо при изследването на живи лица, тъй като методът не е инвазивен (Barnes et al., 2009).

4.5. Нетипични халюциногени – канабисови продукти: характеристика, метаболизъм, основни представители, ефекти, патология, причини за смърт.

Канабисът е един от първите наркотици, които подрастващите започват да употребяват (Takagi et al., 2011). Към 2006г. глобалната продукция н канабис възлиза на над 41t годишно. Около 70млн европейци на възраст 15-64 години поне веднъж в живота си са

употребявали канабис. Най-голям процент от употребяващите канабис са на възраст между 15 и 24 години (EMCDD, 2008). Един kg тинктура е еквивалентна на около 100g канабис, а 1kg екстракт е еквивалентен на около 7kg канабис (INCB, 2004). Култивира се в 172 държави и територии. България е един от източниците на канабис, който се използва в Централна и Източна Европа. Най-големият производител на канабисова смола (хашиш) е Афганистан, като производството се оценява на около 1200-3700t годишно. Основна активна съставка на канабисовите продукти е делта-9-тетрахидроканабинол (Фигура №5) (ЕЦМНН, 2011).



Фигура №5. Структурна формула на тетрахидроканабинол – ТНС.

Източник: Anne Marie Helmenstine, Molecular Structures Index.

ТНС в канабисовата смола е в количества 3-17% (ЕЦМНН, 2011), като същият е изразено липофилен. Плазменият му полуживот е 2,9-5 дни. Метаболизира се основно в черния дроб от CYP2C19 до 11-хидрокси – ТНС и нор-11-хидрокси-ТНС (който не е психоактивен), с последващо метаболизиране до канабиноидни метаболити - терпени и алкени. Канабиноидните рецептори са два основни вида: CB1 с локализация в ЦНС, и нервните влакна инервиращи ГИТ, и CB2, установени в имуни клетки (Cunha-Oliveira et al., 2013a). Острите ефекти при употреба на канабисови продукти са тревожност, панически атаки, психотични реакции, халюцинации. Хроничните ефекти са свързани най-вече с респираторни заболявания (НФЦНН,

2011). При индивиди хронично употребяващи канабисови продукти са установени промени в мозъчната тъкан, загуба на сиво мозъчно вещество, активация на лимбичната система и префронталната област, като най-тежки са промените при пациенти с шизофрения и други зависимости (Ahsaini et al., 2011; Walter et al., 2012; Solowij et al., 2013). Канабисът се използва за лечение на Tourette – синдром, като лечението не причинява значим когнитивен дефицит или други вредни последици за здравето на пациентите (Müller-Vahl et al., 2001).

4.6. Дизайнерска дрога (“законни дроги”) - характеристика, метаболизъм, основни представители, ефекти, патология, причини за смърт.

Термините „дизайнерска дрога” и „законни дроги” са въведени през 80-те години за означаване на химически променени структурни и функционални аналози на известните психоактивни субстанции (ЕЦМНН, 2011). През 2010г. са идентифицирани 41 нови вещества - синтетични катиони и канабиноиди, синтетични производни на кокаина, фенциклидина, кетамина (ЕЦМНН, 2011). Голяма част от дизайнерските дроги са деривати на метамфетамини, но се увеличава броя на деривати на опиатите (Salomone, 2011). Новосинтезираните психоактивни субстанции са предизвикателство за законодателните мерки срещу тях. Продават се все по-често по интернет, както и в така наречените “head” и “smart” шопове (Sumnall et al., 2011). Продажбата на дизайнерска дрога по интернет е алтернативен, лесно достъпен и по-евтин начин за набавяне на дрога. С голяма популярност са две психоактивни вещества, притежаващи много от ефектите на известните психоактивни вещества: мефедрон и метилон. Мефедронът е синтетичен стимулант във вид на таблетки или в пархообразно състояние, като най-често се приема перорално, чрез смъркане или

инжекционно. „Горовете за растения” и „соли за вана” най-често съдържат мефедрон и са лесно достъпни по интернет или в специални магазини (Kolecki, 2011; Murphy et al., 2013). Мефедронът (диметилметкатинон) притежава много от ефектите на екстази, метамфетамините и кокаина: понижени задръжки, еуфория, стговорчивост, повишена тактилна сетивност (Preda, 2011; Kolecki, 2011; Larson, 2011). Още при първите данни за употреба на мефедрон са докладвани смъртни случаи. От април 2010г. е поставено началото на законодателните ограничителни мерки за контрол върху мефедрона. През 2010г. има данни за 65 смъртни случая в Англия, свързани с употребата му (ЕЦМНН, 2011). Метилонът – 3,4-метилендиоксиметкатинон има подобни ефекти, но в по-слаба степен. Декстрометорфанът е антитусивно средство, което се използва с немедицински цели поради ефекта му на еуфория и дисоциативни психотични състояния с халюцинации, делюзии и параноя. Същият е сравнително лесно достъпен, включително и по интернет, като са регистрирани смъртни случаи в резултат на употребата му (Logan et al., 2009). Широко разпространени са синтетичните катинони, имащи следните ефекти: сърдечносъдови - синусова тахикардия, палпитации, гръдна болка, хипертония, промени в ST-сегмента, миокардити, миокарден инфаркт; когнитивни – дезориентация, загуба на представа за време, място и собствена личност, дългосрочен когнитивен дефицит; психиатрични – агресия, психози, панически атаки, понижена мотивация, криминално поведение, депресия, самоубийства, делюзии, халюцинации; неврологични – нарушения на съня, тремор, припадъци, хипертермия, парестезии, бруксизъм, моторни автоматизми; хематологични – анемия, тромбоцитопения, ДИК-синдром (Zawilska et al., 2013).

Разработена е система за ранно предупреждаване на Европейския съюз – механизъм за бързо реагиране при откриване на новопоявили се наркотични вещества на черния пазар (ЕЦМНН, 2011).

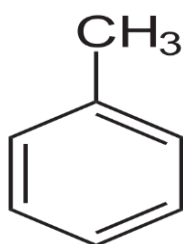
4.7. Инхаланти - характеристика, метаболизъм, основни представители, ефекти, патология, причини за смърт.

Инхалантите могат да бъдат класифицирани според химическия си строеж: летливи нитрити, азотен оксид, алкани, халогенирани алифатни въглеводороди, ароматни въглеводороди, етери и техните производни (Balster et al., 2009). Злоупотребата с инхаланти е една от най-слабо проучените области на злоупотребата с психоактивни субстанции (Howard et al., 2009). Инхалантите са сред първите наркотици, които подрастващите започват да употребяват (Medina-Mora et al. 2008; Takagi et al., 2011), което се смята за един от рисковите фактори за употреба на други наркотични вещества и етанол сред тази група (Siqueira et al., 2006; MacIver, 2009; Driscoll et al., 2012). Според някои проучвания инхалантите са най-употребяваните психоактивни вещества сред подрастващите, след канабисовите продукти (Wu et al., 2004; Ridenour et al., 2007). Употребата на инхаланти е широко разпространена и сред по-ниските социални слоеве (Vaughna et al., 2007; Baydala, 2010; Malkowska-Szkutnik et al., 2011). Употребяващите повече от един вид психоактивни субстанции, които употребяват и инхаланти, започват употребата на по-ранна възраст, тя е по-честа, с по-изразено увреждане на функциите на ЦНС (Scott et al. 2011). Поради горепосоченото, оценката на зависимостта и употребата на психоактивни вещества трябва да включва и оценка относно употреба на инхаланти (Perron et al., 2008a; Perron et al., 2008b).

Широката употреба на инхаланти се обуславя от факта, че те се съдържат в множество широко достъпни продукти, (Perron et al., 2010), което е и основна причина да се употребяват често от подрастващи (Basu et al., 2004; Kumar et al., 2008; Perron et al., 2008a). Някои често използвани продукти от бита, които спадат към инхалантите и имат компоненти с психотропни ефекти са лак за коса, лак за нокти, ацетон (съдържащ се в бои, лакове, лакочистители), лепила, бензин и др (Perron et al., 2009). Изпаренията се вдишват директно от опаковката на веществото, от торбичка, в която се намира, или от напоена с органичен разтворител текстилна материя (Howard et al., 2011). Към инхалантите се развиват зависимост и толерантност, с необходимост от повишване на честотата и количеството на приетата доза, и абстинентен синдром при прекратяване на приема. Симптоматиката на абстинентния синдром при употребяващи инхаланти клинично наподобява симптоматиката на абстинентния синдром при злоупотреба на етилов алкохол (Perron et al., 2009). Употребата на инхаланти води до промени предимно в GABA-медиаторните системи в ЦНС (Beckstead et al., 2001; O'Leary-Moore et al., 2009; MacIver, 2009). Освен това повлияват функцията на серотониновата (Lopreato et al., 2003) и допаминовата секреция (Ridenour, 2005; Riegel et al., 2007). За употребата на инхаланти е характерно бързо развитие на ефектите и бързо възстановяване. Ефектите са еуфория и дезинхибиция, световъртеж, гадене, повръщане, атаксия, неясна реч, кашлица, потискане на дишането, кома и припадъци, аспирация на стомашно съдържимо и развитие на токсични пневмонити (Doogue et al., 2005; Bowen et al., 2010). ЦНС е най-ранима спрямо ефектите на инхаланти, особено при хронична употреба. Установена е ясна връзка между употребата им и възникващия когнитивен дефицит, особено при изпълнение на

логически тип действия (Takagi et al., 2011). Описани са хипоксични състояния, както и т.нар синдром на внезапна смърт при прием на инхаланти – sudden sniffing death syndrome (SSDS) – най-вероятно ритъмна смърт; хипотензия; тахикардия; нарушена помпена функция на миокарда; брадикардия; вазодиалатация - ортостатична хипотензия и синкопи (Kurtzman et al., 2001). Механизмът на настъпване на смърт най-често включва сърдечни аритмии. При хронична употреба са регистрирани увреждания на малкия мозък и мозъчната кора, както и токсични пневмонити, хепатити, потискане на костния мозък и бъбречна недостатъчност (Doogue et al., 2005). Някои от ефектите на инхалантите наподобяват тези на депресантите н ЦНС (Wiley et al., 2003).

Толуенът (Фигура №6) е най-често използваният за злоупотреба органичен разтворител.



Фигура №6. Структурна формула на толуен.

Източник: Anne Marie Helmenstine, Molecular Structures Index.

Съдържа се в бои, лакове, лепила (Bowen et al., 2007a; Bowen et al., 2007c), горива, анестетици (Konghom et al., 2010). Ефектът на стимулация при употребата му е съизмерим с този на диазепам (Tracy et al., 2013). При употреба от бременни жени, толуенът преминава през плацентарната бариера и кумулира в плода (Bowen, et al., 2007b). За проучвания върху ефектите на инхалантите широко се използват опитни животни (Shelton, 2009). Експериментално е установено, че приемането на инхаланти, съдържащи в състава си толуен през

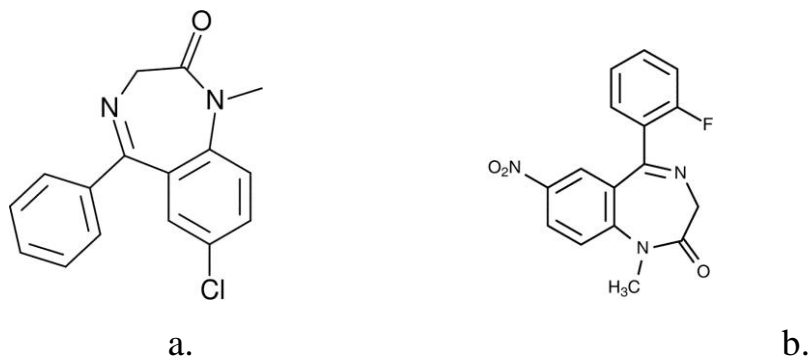
юношеските години повлиява развитието на бялото мозъчно вещество, обуславящо невробиологични промени и когнитивен дефицит (Duncan et al., 2012).

Немедицинската употреба на азотен оксид и алкил нитритите е относително широко разпространена (Zacny et al., 2010). С изключение на медицинското им приложение при лечение на ангина пекторис и като антодоти при отравяния с цианиди, останалите им ефекти не могат да бъдат обсъждани като терапевтични. Поради ефектите им върху гладката мускулатура са използвани като вещества подпомагащи сексуалното поведение. Възможни странични ефекти са главоболие, гадене, припадъци. Те имат дразнещо действие върху кожата и лигавицата на дихателните пътища. Поглъщането и вдишването им води до аноксични състояния в резултат на метхемоглобинемия с резултат тъканна аноксемия. Летливите нитрити се използват за немедицинска употреба, като високи нива на такава употреба е докладвана в края на 70-те и началото на 80-те години на ХХв. При често употребяващи инхалати се стига до изразена еректилна дисфункция (Wood, 1988).

4.8. Седативни средства - характеристика, метаболизъм, основни представители, ефекти, патология, причини за смърт.

Бензодиазепините са широко разпространени медикаменти, с голям потенциал за немедицинска употреба и интоксикации (Jones et al., 2011), като честотата на употребата им се повишава (Ajit et al., 2013). Използват се при лечението на абстинентния синдром при злоупотреба с етанол (Amato et al., 2010). Съобщавани са случаи на предозиране с бензодиазепини, както и с комбинации от такива, нерядко със смъртен изход (Fraser et al., 1986; Augenstein et al., 1988; Mur et al. 1995; Jenkins et al, 1997; Michaud et al., 1999; Mullins 1999;

Rathod et al., 2001). Злоупотребяващите с опиоиди често ги комбинират с бензодиазепини, което усилва и потенцира ефектите им (Votava et al., 2002). Сред най-често използваните бензодиазепини от хероинозависими са дизапам (Фигура № 7a), алпразолам и флунитразепам (Фигура № 7-b) (Segura et al., 2001).



Фигура №7. Структурни формули на бензодиазепини: а. дизапам; б. флунитразепам.

Източник: Anne Marie Helmenstine, Molecular Structures Index.

Алпразоламът е сред често използваните и с голям токсичен потенциал бензодиазепини (Isbister et al. 2004; Samms et al., 2011). Последният се използва при леченето на панически атаки и тревожност, като притежава анксиолитично, седативно, хипнотично, антиконвулсивно и миорелаксиращо действие. Продължителната му употреба може да доведе до физическа зависимост с изразен абстинентен синдром при прекратяване на употребата (Kumar et al., 2002). Самостоятелната употреба на алпразолам няма сериозни последици, но рискът от предозиране и настъпване на смърт се увеличава при комбинирането му с наркотични и други психоактивни субстанции (Jones et al., 2012). Бензодиазепините често се комбинират и с останалите групи психоактивни субстанции – стимуланти, халюциногени, екстази и канабисови продукти (Black et al., 2009), поради сравнително лесния им достъп (Rejent et al., 1976).

Част от пациентите, на които са предписани бензодиазепини и опиоиди по повод незлокачествени хронични болки, развиват зависимост и злоупотребяват с тях. Този проблем, предвид характеристиките на злоупотребяващата група индивиди, е труден за идентификация и оценка в голяма част от случаите (Jones et al 2007; Monheit, 2010). Симулацията с цел получаване на рецепти за бензодиазепини („пазаруване при лекаря”) е фактор, който може да наложи определени ограничения при употребата им в лечебната практика (Pradel et al., 2010).

От съдебномедицинска гледна точка, остават дискутабилни следните проблеми, свързани с употребата на психоактивни субстанции:

- Оценка на характерни в различна степен морфологични находки в органите на дихателната и сърдечносъдовата системи при починали лица с данни за наркомания.

- Оценка на възможността да се обсъжда определена степен на комплексна специфичност с насочващо и потвърждаващо значение в случаи на починали с данни за употреба на наркотични вещества.

- Значение на вида и количеството на примесите, както за настъпване на болестни усложнения, така и за предозиране.

- Зависимост на моментната толерантност към дадено вещество при зависимите индивиди от различни фактори: количество на последната доза, състояние на имунната система; налични патологични усложнения свързани с употребата на наркотични вещества; полинаркомания.

- Оценка на нарастващата употребата на стимуланти и дизайнерски дроги и свързаната с нея патология и смъртност.

III. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛИ НА ПРОУЧВАНЕТО:

1. Установяване на макроскопски и хистологични морфологични промени в тъканите и органите на сърдечносъдовата и дихателната системи при употреба на наркотични вещества.
2. Установяване честотата и вида на сърдечносъдовата и дихателната патология при употреба на опиоиди, стимуланти, халюциногени и дизайнерска дрога.
3. Установяване на участието на тези патологични изменения в генезата на смъртта.
4. Съпоставка между установената морфологична находка и резултатите от проведения токсикологичен анализ.

ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО:

1. Снемане на предварителни медицински и криминалистични данни, доколкото това е възможно при извършване на съдебномедицинската експертна дейност, при всеки отделен случай на починали лица след употреба на наркотични вещества.

2. Снемане на предварителни медицински и криминалистични данни при всеки отделен случай при подозрения за починали наркозависими лица (след продължителна употреба на наркотици).

3. Използване на възможностите на токсикологичния анализ при изследване на съдебномедицинските случаи със съмнение и/или данни за употреба на наркотични вещества.

4. Извършване на статистически анализ относно брой на починалите лица с данни за употреба на наркотични вещества на територията на гр. София, изследвани в Катедра по съдебна медицина и деонтология – МФ, МУ, гр. София, разпределение по пол, възраст, видове употребявани наркотични вещества и причини за смърт за периода 1989г.-2014г.

5. Извършване на статистически анализ относно брой на починалите лица с данни за употреба на наркотични вещества на територията на гр. София, изследвани в Катедра по съдебна медицина и деонтология – МФ, МУ, гр. София, разпределение по пол, възраст, видове употребявани наркотични вещества, установена морфологична находка и причини за смърт за периода 2011г.-2014г.

6. Установяване на макроскопските промени в тъканите и органите на сърдечносъдовата и дихателната системи при починали лица с данни за наркомания.

7. Установяване на микроскопските промени в тъканите и органите на сърдечносъдовата и дихателната системи при починали лица с данни за наркомания.

8. Изследване на морфологичните изменения в тъканите и органите на сърдечносъдовата и дихателната системи, техните вид, начало и честота, при контролна група, включваща починали лица във възрастовата група 15-35 години, без данни за употреба на наркотични вещества.

9. Съпоставка между получените резултати за изследваната група починали лица с данни за употреба на наркотични вещества и контролната група починали лица без данни за такава употреба, с цел извършване на анализ и обсъждане на зависимостта между установената морфологична находка и употребата на наркотици.

IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Статистически анализ.

В представения научен труд е извършен статистически анализ на случаите на починали лица с данни за употреба на наркотични вещества, обект на съдебномедицинско изследване в Катедра по съдебна медицина и деонтология при МФ – МУ - София за периода 1989г.-2014г. През указания период в КСМД-МФ-МУ, гр. София са извършени 30880. Спрямо общия брой на извършените за периода аутопсии е отчетен брой на случаите на починали лица с данни за употреба на психоактивни субстанции, процент на случаите с регистрирани остри отравяния спрямо общия брой на аутопсиите, процентното съотношение на острите отравяния с психоактивни вещества спрямо останалите случаи, както и разпределението по пол и възраст.

За периода 2011г.-2014г. е извършен статистически анализ на изследваните в КСМД съдебномедицински случаи – общо 3945. Освен изброените критерии, при проучването за периода са отчетени също и разпределение според причини за смърт при лица с данни за употреба на психоактивни вещества, вид на употребените наркотици, регистрираните примеси към тях, разпределение на случаите според употреба на един или повече от един вид наркотик, зависимост между резултатите от токсикологичния анализ и установената морфологична находка.

2. Токсикологичен анализ.

Извършен е токсикологичен анализ върху проби - биологични материали взети по стандартната техника в химически чисти контейнери по време на извършване на съдебномедицинските аутопсии, включващи кръв, урина, стомах и тънко черво със

съдържимо, черен дроб, заедно с жлъчния мехур и съдържимата жлъчна течност. По преценка според конкретния случай, са изследвани проби от бели дробове, вътреочна течност, обтривки иззети със стандартен памучен химически чист тампон от носни кухини, както и използвани от починалото лице спринцовки и инжекционни игли, установени по време на огледа на трупа на мястото на намирането му. Интерпретацията на резултата включва концентрации на различните видове наркотични и други вещества и техните метаболити, като според особеностите на биотрансформация и биоелиминация за всяко конкретно вещество стандартните първи пътища (стомах, тънко черво и съдържимо) са интерпретирани като втори пътища – метаболитите на хероина, по-конкретно морфина, се екскретират и елиминират освен през стандартните втори пътища – черен дроб и бъбрек, и през стомашната лигавица, която в случая се явява елиминаторен орган, т.е. стомахът и съдържимото му се интерпретират като втори пътища. При изследване на бял дроб отново е приложен критичен анализ относно участието му в различни метаболитни фази за различните вещества, като пробите от бял дроб са интерпретирани като първи пътища (т.е. място на навлизане на веществата) в случаи, при които има данни за инхалаторна употреба, и като втори пътища в случаи, при които се касае за елиминация на летливи редуциращи вещества през белия дроб, поради богатото му кръвоснабдяване.

Токсикологичният анализ е проведен в Токсикологична лаборатория на КСМД по методите на тънкослойната хроматография, УВ-спектрофотометрия, газова хроматография, като пробите урина са изследвани и ориентировъчно относно качествен състав с имунологични скринингови тестове. При проведените химически изследвания с горепосочените проби стандартно са използвани

следните количества: 4ml кръв, 20ml урина, 50 – 70g от пробите вътрешни органи и съдържимо, както и наличното количество материал в иззетите обтривки, спринцовки и инжекционни игли. Екстракцията на проби кръв и урина се осъществява през колони Extrelut (MERCCK) с хлороформ и изопропанол при различни киселинност на средата. Пробите кръв и урина се хидролизират в солнокисела среда за 2h на водна баня, след което се екстрхират из алкална среда при рН=9 с хлороформ и изопропанол. Сухите алкални екстракти се изследват по системния ход на Съдебнохимическата лаборатория с метода на тънкослойната хроматография – неподвижен слой силикагел 254 и проявители: реактив на Цвикер, етанол-сярна киселина, реактив на Драгендорф, подкислен йодплатинат, реактив на Братон-Маршал. УВ-спектрофотометрията от 200 до 400nm е токсикологичен аналитичен метод, при който се използват различни разтворители за различните групи съединения. При доказване на наркотични вещества и/или техни метаболити пробите във вид на сухи органични екстракти, се изследват с техниката на газовата хроматография. Анализът се осъществява чрез газов хроматограф TRACE GC THERMO-FINNIGAN при следните работни условия: капилярна колона Alltech EC – 5/30m и температурен режим T1=200°C – 2min, T2=280°C (10°C на минута), продължителност на анализа 15min, Tинж.=250°C, Tдетектор(NPD)=300°C. От пробите се доказват наличие на синтетични, полусинетични и естествени наркотични вещества от всички групи – опиоиди, стимуланти, халюциногени, екстази, канабисови продукти, дизайнерска дрога с химически строеж, отговарящ на някоя от основните групи наркотични вещества, както и метаболити на сочените субстанции. При токсикологичния анализ се доказват още лекарствени средства от следните фармацевтични групи: бензодиазепини, барбитурати, салицилати, фенотиазини и

имипрамини, някои от които имат отношение към интерпретация на резултата, поради наличието им във вид на примеси или при комбинирани отравяния.

3. Хистологично изследване.

Проведено е хистологично изследване на органи и тъкани, взети по време на аутопсиите на починали лица с данни за употреба на наркотици, както и на починали лица без такива данни, използвани като контролна група спрямо изследваната. След фиксиране в 10% формалинов разтвор пробите са обработвани по класическия метод до парафинови блокчета и са оцветявани с хемалаун-еозин. Микроскопското изследване на изготвените препарати е извършено на микроскоп МСХ 300, произведен от Micros-Австрия, съоръжен с дигитален фотоапарат Canon-Power Shot A650 IS, с основни технически характеристики 12,1 мегапиксела, 6x оптично приближаване.

При проведеното проучване, за всеки един от случаите е извършван комплексен анализ, включващ данните от предварителните сведения (ако такива са налице), информацията получена при огледа на местопроизшествието с участието на съдебен лекар, вкл. и разширен, провеждан по кръговия или вълнообразен принцип с отчитане на обстановката, в която е намерен трупа и съответно е настъпила смъртта, наличие на веществени доказателства, насочващи към употреба на наркотични вещества – спринцовки, инжекционни игли, заготовки, субстанции суспектни за наркотични вещества или празни опаковки от такива в близост до починалия, предоставени за изследване такива веществени доказателства от страна на разследващите органи с цел последваща съпоставка с резултатите от

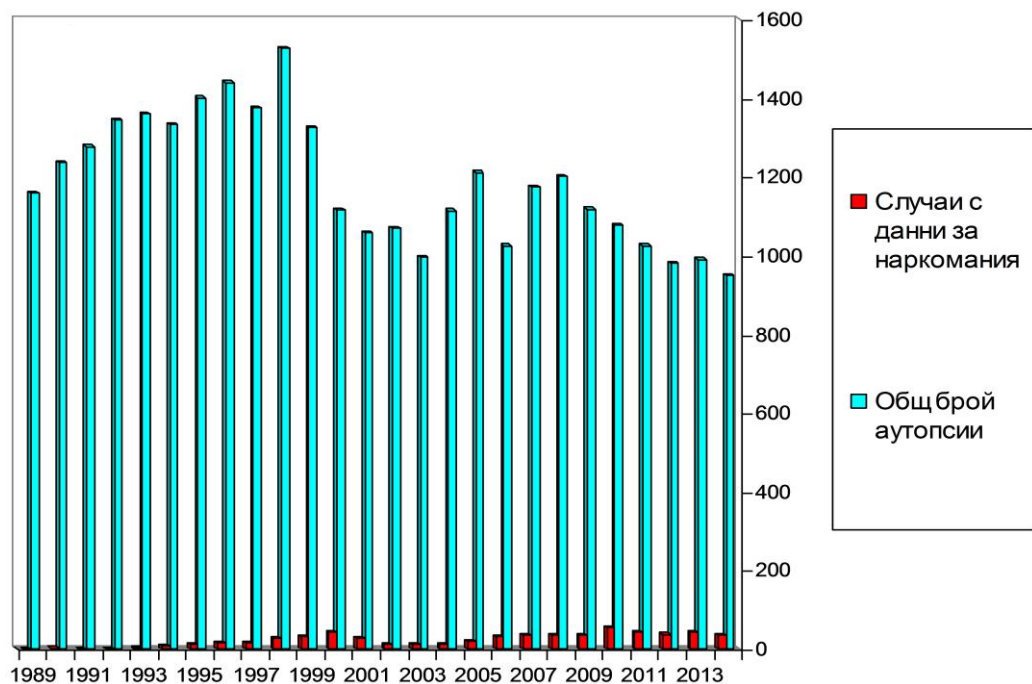
токсикологичния анализ на пробите взети от трупа. Във всеки от случаите е извършван първоначален оглед на трупа с насоченост към предилекционни места за инжекционен или друг вид прием на наркотици, реакции на организма (повърнати хранителни материи и др.). При възможност са събирани данни от близки, познати, свидетели, анализирани са представени от разследващите органи криминалистични данни, имащи отношение към конкретния казус. Извършен е подробен анализ на установената при съдебномедицинското изследване морфологична находка от огледа и аутопсията, данните от хистологично изследване и резултатите от химическия анализ. Всички изброени изследвания и подходи оформят методиката на стъпаловидно изясняване на случая, с критичен анализ и съпоставка до оформяне на крайното заключение.

V. РЕЗУЛТАТИ

1. Статистическо проучване.

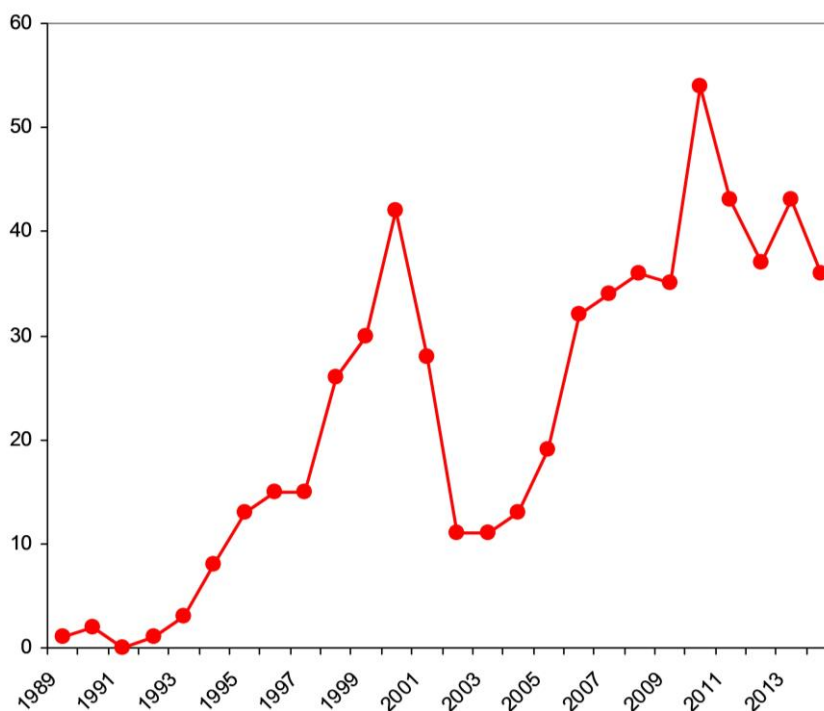
Регистрираните резултати при провежданите съдебномедицински изследвания в Катедра по съдебна медицина и деонтология-МФ, МУ, гр. София, дават база за провеждане на статистически анализ на наличните данни за изясняване на тенденциите при употребата на наркотични вещества, както и болестността и смъртността, свързани с тази употреба през последните 25 години.

Проведено е проучване върху случаите на аутопсирани в КСМД починали лица на територията на град София през периода 1989г.-2014г., като са отчетени отношението на извършени аутопсии в случаи с данни за употреба на психоактивни субстанции, спрямо общия брой извършени аутопсии.



Фигура №8а. Количествена съпоставка между общия брой аутопсии и аутопсиите на починали лица с данни за наркомания за периода 1989г.-2014г.

Брой случаи



Фигура №8b. Вариации в броя на аутопсиите на починали лица с данни за наркомания за периода 1989г.-2014г.

За сочения период от 25 години в КСМД са извършени общо 30880 съдебномедицински изследвания върху трупове, като от тях 578 са били случаи, в които има данни за употреба на наркотични вещества. Анализът на статистическата информация относно броя на изследвани починали лица с данни за употреба на наркотични вещества на територията на гр. София, аутопсирани в КСМД показва тенденция за устойчиво във времето увеличаване, както в абсолютни стойности, така и като дял от общия брой извършени в КСМД аутопсии за изследвания период. През 1989г. от всички изследваните трупове на починали лица в КСМД е регистриран само един случай на отравяне с наркотични вещества, което е 0,086%. През 1991г. не е регистриран нито един случай на отравяне с наркотици. До края на 90-те години на миналия век се оформя трайна тенденция за увеличаване на броя случаи на починали лица с данни за наркомания – 13 случая

или 0,93% през 1995г., 30 случая или 2,262% през 1999г., с оформяне на първи пик през 2000г. – 42 случая или 3,76%. Отчетено чрез относителния дял на починалите лица с данни за наркомания, изследвани в КСМД – гр. София, спрямо общия брой аутопсии за съответните години, през 2000г., се наблюдава приблизително 43-кратно увеличение на случаите на починали наркомани спрямо 1989г. През следващите четири години се наблюдава първоначален относително рязък спад с последващо своеобразно ниско плато в броя на случаите с данни за употреба на наркотици: 28 случая или 2,647% през 2001г., по 11 случая и съответно 1,028% и 1,104% през 2002г. и 2003г., 13 случая или 1,166% през 2004г., 19 случая или 1,156% през 2005г. През 2006г. започва ново рязко увеличаване на броя на случаи на изследвани в КСМД починали наркомани – 32 случая или 3,122%. През следващия период до 2009г. включително, се оформя високо плато с по 34-36 случая годишно, с относителни дялове съответно 2,899% за 2007г., 3% за 2008г. и 3,131% за 2009г. През 2010г. се оформя нов пик – 54 случая или 5% спрямо всички аутопсии извършени за годината в КСМД. През 2011г. има спад – 43 случая или 4,195% с оформяне на ново своеобразно високо плато през годините до 2014г. включително, с 36 случая или 3,793% през 2014г.

За проучения период половото разпределение между лицата, починали с данни за употреба на наркотични вещества, с общ брой 578, е 505 случая или 87,37% мъже и 73 случая или 12,629% жени.

Проведен е подробен анализ върху случаите на лица починали с данни за употреба на наркотични вещества, изследвани в Катедра по съдебна медицина и деонтология – МУ, МФ, гр. София през периода от началото на 2011г. до края на 2014г., по отношение на възрастово и полово разпределение, резултати от токсикологичния анализ, установената макроскопска и хистологична морфологична находка,

причината за смърт. Проучването е провеждано насочено за утвърждаване на статистически значими зависимости между изброените показатели, съпоставимо с наличните данни за употреба на наркотични вещества от изследваните починали лица. Общият брой аутопсии, извършени за периода в КСМД, е 3945, като от тях 159 случая или 4,030% са аутопсии на починали лица с данни за употреба на наркотици. В някои от изследваните случаи, въпреки наличните предварителни данни и морфологична находка, насочващи за наркомания, при токсикологичният анализ се отчете отрицателен резултат. Въпреки това, тези случаи са включени в настоящото проучване, тъй като имат отношение към максимално обективното изясняване на тенденциите по отношение на причини за смъртта, възраст при настъпване на смъртта, настъпили патологични усложнения в резултат на прием на наркотични вещества във всеки конкретен случай.

За целите на настоящото проучване, изготвеният статистически анализ за периода 2011г.-2014г. по отношение на причините за смърт, е основан на разделянето им в три главни групи – смърт в резултат на остри отравяния с наркотични вещества, смърт в резултат на патологичен процес – болестни причини за смърт, и насилствена смърт – самоубийства, убийства и нещастни случаи, включващи случаи на смърт извън тези в резултат на остри отравяния, най-често във връзка с травматични увреждания. Основните три групи причини за настъпване на смъртния изход са подразделени на подгрупи в зависимост от конкретно установената находка

1.1. Статистическо проучване за 2011 година.

Общият брой на аутопсиите, извършени в КСМД през 2011г. е 1025, а случаите на починали с данни за употреба на наркотични вещества са 43 или 4,195%, от които 5 от женски пол и 38 от мъжки.

Възрастовото разпределение на случаите е: възрастова група 15-19г. – 2 случая; възрастова група 20-24г. – 7 случая; възрастова група 25-29г. – 13 случая; възрастова група 30-34г. – 14 случая; възрастова група 35-39г. – 5 случая; възрастова група 40-44г. – 1 случай; възрастова група 45-49г. – 1 случай.

Видно от резултатите за разпределение според възрастта на възрастови групи обхващащи петгодишен интервал, е че най-висока е смъртността във възрастовите групи 25-29 години и 30-34 години.

Разпределението според резултатите от токсикологичните изследвания по отношение на установените вещества в изследваните проби, иззети по време на аутопсиите е следното: наличие на хероин и/или метаболити на хероина – 13 случая; наличие на хероин, метадон и/или техни метаболити – 4 случая; наличие на метадон – 4 случая; наличие на хероин, метадон и/или техни метаболити и примеси – 4 случая; наличие на хероин, кокаин и/или техни метаболити и примеси – 2 случая; наличие на хероин и/или метаболити, тетраhydroканабиноли, псилоцин, примеси, органични разтворители – 1 случай; наличие на кокаин и/или метаболити – 1случай; наличие на метадон и тетраhydroканабиноли – 1 случай; наличие на метадон и етилов алкохол – 1 случай; наличие на етилов алкохол – 1 случай; наличие на дизайнерска дрога – 1 случай; наличие на медикаменти: диазепам, рохипнол, паркизан, тегретол, резохин, зопиклон и др. – 4 случая; отрицателен резултат от токсикологичния анализ – 6 случая. Видно е, че в най-голяма част от случаите се установява наличие на

хероин и метадон - самостоятелно, в комбинация помежду си, или в комбинация с други наркотични вещества и/или примеси. В 23 от случаите, или 53,488% от всички аутопсии на починали наркозависими, се установява наличие на хероин в пробите. В 14 от случаите, съставляващи 32,558%, при токсикологичния анализ е установено наличие на метадон.

Разпределението по отношение на причината за настъпване на смъртта на изследваните случаи е както следва:

1) Остри отравяния с наркотични вещества - 20 случая: Остри отравяния с един вид наркотично вещество са установени в 9 от случаите – 8 случая на остра интоксикация с хероин, 1 случай на отравяне с дизайнерска дрога, с близка до метамфетаминовата химическа структура. Комбинирани отравяния са били причина за смъртта в 11 случая, като в 5 от случаите се касае за комбиниране на метадон с хероин, с или без други примеси, 2 случая на комбинирано отравяне с хероин и етилов алкохол, с аспирация на повърнато стомашно съдържимо в единия, 2 случая на комбинирано отравяне с метадон и етилов алкохол, 1 случай на комбинация между хероин, псилоцин, примеси и органични разтворители, 1 случай на комбинирано отравяне с хероин и кокаин. В един от случаите смъртта е настъпила в резултат на интоксикация само с етилов алкохол. В 2 от случаите причината за смърт е била интоксикация с медикаменти - 1 случай на комбинирано отравяне с резохин и зопиклон, самоубийство; 1 случай на комбинирано отравяне с ривотрил, солиан и диазепам – най-вероятно самоубийство.

2) Патологична (болестна) причина за настъпване на смъртта:

В 11 от случаите на починали лица с данни за употреба на наркотици през 2011 година причината за смъртта е болестна: В 8

случая е установена белодробна патология, довела до смъртта - 5 случая на двустранна бронхопневмония с отрицателен резултат от токсикологичния анализ, като в единия от случаите пневмонията е протекла на фона на кахексия, а в друг - на фона на туберкулоза и СПИН; 3 случая на двустранна бронхопневмония на фона на употреба на психоактивно вещество – паркизан в един от случаите, и метадон в останалите два. В 3 случая причината за смъртта е сърдечносъдова патология - кръвоизлив под атеросклеротична плака на фона на алкохолно повлияване и прием на метадон; хроничен миокардит на фона на прием на метадон; белодробна тромбемболия, като усложнение на тромбоза на лява бедрена вена с абсцес в областта.

Видно е, че патологичните причини за настъпване на смъртта са нозологични единици, засягащи сърдечносъдовата и дихателна системи, на фона на болестни изменения в останалите органи и системи и нарушен имнунен отговор, като в някои от случаите в генезата на смъртта се наслажда пореден прием на наркотично вещество.

3) Случаи на насилствена смърт, общо 9 – самоубийства, убийства и нещастни случаи, извън интоксикациите с психоактивни субстанции: 4 случая на височинна травма – падания от високо, самоубийства, като в два от случаите резултатът от токсикологичния анализ е отрицателен; 3 случая на механична асфиксия – две самоубийства чрез обесване и един случай на удавяне – самоубийство или нещастен случай, като и в трите случая при токсикологичния анализ са установени различни наркотични вещества и техни метаболити в пробите; 1 случай на огнестрелно нараняване на гърдите – самоубийство, на фона на прием на кокаин; 1 случай на електротравма – самоубийство, извършено под влияние на метадон и тетрахидроканабинол. От всички случаи на насилствена смърт, 8 са

самоубийства и 1 е неясен – самоубийство или нещастен случай, като само в два случая резултатът от токсикологичния анализ е отрицателен.

1.2. Статистическо проучване за 2012 година.

Общият брой на аутопсиите, извършени в КСМД през 2012г. е 981, а случаите на починали с данни за употреба на наркотични вещества са 37 или 3,772%, от които 6 от женски пол и 31 от мъжки.

Възрастовото разпределение на случаите е: възрастова група 15-19г. – 4 случая; възрастова група 20-24г. – 5 случая; възрастова група 25-29г. – 6 случая; възрастова група 30-34г. – 13 случая; възрастова група 35-39г. – 5 случая; възрастова група 40-44г. – 2 случая; възрастова група 45-49г. – 0 случая; възрастова група 50-54г. – 2 случая. Най-висока е смъртността във възрастовата група 30-34 години. Прави впечатление и наличието на смъртни случаи на лица с данни за употреба на психоактивни субстанции под 20- и над 50-годишна възраст.

Разпределението според резултатите от токсикологичните изследвания по отношение на установените вещества в изследваните проби, иззети по време на аутопсиите е следното: наличие на хероин и/или метаболити на хероина – 6 случая; наличие на хероин, метадон и/или техни метаболити – 3 случая; наличие на хероин, кокаин и/или техни метаболити – 2 случая; наличие на тетрахидроканабиноли – 2 случая; наличие на етилов алкохол, хероин и хероинови метаболити – 2 случая; наличие на дизайнерска дрога – 2 случая; наличие на хероин, метаболити на хероина и примеси – 1 случай; наличие на хероин, метадон и/или техни метаболити и примеси – 1 случай; наличие на хероин, кокаин и/или техни метаболити и етилов алкохол – 1 случай;

наличие на хероин, амфетамини и/или техни метаболити и примеси – 1 случай; наличие на хероин, тетраhydroканабиноли и/или техни метаболити – 1 случай; наличие на кокаин и/или метаболити – 1 случай; наличие на метадон – 1 случай; наличие на метадон и амфетамини – 1 случай; наличие на метадон и тетраhydroканабиноли и примеси – 1 случая; наличие на метадон и етилов алкохол – 1 случай; наличие на етилов алкохол и тетраhydroканабиноли – 1 случай; наличие на етилов алкохол, хероин и хероинови метаболити, кокаин – 1 случай; наличие на етилов алкохол, тетраhydroканабиноли и хероин и техни метаболити – 1 случай; наличие на етилов алкохол и луминал – 1 случай; наличие на етилов алкохол и диазепам – 1 случай; наличие на медикаменти: мидазолам, фентанил, рохипнол, луминал – 3 случая; отрицателен резултат от токсикологичния анализ – 2 случая.

В най-голяма част от случаите се установява наличие на хероин и метадон, самостоятелно, в комбинация помежду си, или в комбинация с други наркотични вещества и/или примеси. В 20 от случаите, или 54,054% от всички аутопсии на починали лица с данни за употреба на наркотични вещества, се установява наличие на хероин в пробите. В 8 от случаите, съставляващи 21,622%, при токсикологичния анализ е установено наличие на метадон.

Разпределението по отношение на причината за настъпване на смъртта на изследваните случаи е както следва:

1) Остри отравяния с наркотични вещества - 15 случая, като от тях: Остри отравяния с един вид наркотично вещество са установени в 6 от случаите, като при всички тях е регистрирана остра интоксикация с хероин, а в два - аспирация на повърнато стомашно съдържимо. Комбинирани отравяния са били причина за смъртта в 9 случая – в 4 от случаите се касае за комбиниране на метадон с хероин, с или без

други примеси, 2 случая на комбинирано отравяне с хероин и етилов алкохол, 2 случая на комбинирано отравяне с хероин и кокаин, 1 случай на комбинирано отравяне с хероин, кокаин и етилов алкохол. В един от случаите смъртта е настъпила в резултат на интоксикация само с етилов алкохол. В 1 от случаите причината за смърт е била комбинирано отравяне с медикаменти – мидазолам и фентанил – самоубийство. В 1 случай смъртта е настъпила в резултат на комбинирано отравяне с луминал и етилов алкохол.

2) Патологична (болестна) причина за настъпване на смъртта:

В 8 от случаите на починали лица с данни за употреба на наркотици през 2012 година причината за смъртта е болестна: Болестни процеси от страна на дихателната система са причина за смъртта в 6 случая- двустранна бронхопневмония на фона на прием на метадон; абсцес на белите дробове на фона на прием на луминал; двустранна абсцедираща пневмония на фона на кахексия и хепатит С; тежка форма на милиарна туберкулоза на фона на СПИН и хроничен хепатит С; белодробна тромемболия на фона на прием на метадон и амфетамин; аспирация на стомашно съдържимо на фона на паралитичен илеус, перитонит и пореден прием на хероин. В 2 случая непосредствената причина за смъртта е свързана със сърдечносъдова патология - пресни инфаркти на миокарда, като в единият смъртта е настъпила на фона на прием на дизайнерска дрога с близка до метамфетаминовата химическа структура, а в другия – на фона на прием на хероин и метадон. Установените болестни изменения в резултат на употребата на наркотични вещества, довели до смъртния изход в изследваните случаи, засягат предимно органите на дихателната и сърдечносъдовата системи, на фона на последен прием на наркотик или употреба, предхождаща смъртта.

3) Случаи на насилствена смърт, общо 12 – самоубийства, убийства и нещастни случаи, извън интоксикациите с психоактивни субстанции: 4 случая на механична асфиксия – 1 случай на съчетана механична асфиксия от обесване и позиционна асфиксия на фона на прием на дизайнерска дрога, 1 случай на самоубийство чрез обесване, 1 случай на удавяне на фона на тежка комбинирана интоксикация с етилов алкохол и метадон - нещастен случай, 1 случай на аспирация на хранителна хапка – нещастен случай. В четирите случая при токсикологичния анализ са установени различни наркотични вещества и техни метаболити в пробите. В 4 случая смъртта е настъпила в резултат на височинна травма – падания от високо, като във всички случаи се касае за самоубийства. Изследвани са и: 1 случай на огнестрелно нараняване на бедрото със засягане на бедрената артерия – убийство, с прием на кокаин преди смъртта; 1 случай на починал при пътнотранспортно произшествие след употреба на канабис; 1 случай на термичен шок вследствие изгаряния на кожата трета степен; 1 случай на общо преохлаждане след прием на канабис, метадон и диазепам. От всички случаи на насилствена смърт, 5 са самоубийства, 6 са нещастни случаи и един е убийство.

1.3. Статистическо проучване за 2013 година.

Общият брой на аутопсиите, извършени в КСМД през 2013г. е 990, а случаите на починали с данни за употреба на наркотични вещества са 43 или 4,343%, от които 7 от женски пол и 36 от мъжки.

Възрастовото разпределение на случаите е: възрастова група 15-19г. – 2 случая; възрастова група 20-24г. – 5 случая; възрастова група 25-29г. – 13 случая; възрастова група 30-34г. – 11 случая; възрастова група 35-39г. – 7 случая; възрастова група 40-44г. – 1 случай;

възрастова група 45-49г. – 1 случай; възрастова група 50-54г. – 0 случая; възрастова група 54-59г. – 2 случая; възрастова група 60-64г. – 1 случай. Най-висока е смъртността във възрастовите групи 25-29 години и 30-34 години. Във възрастовите групи 54-59г. и 60-64г. има съответно по 2 и 1 случая, като при токсикологичния анализ са установени наркотични вещества от групата на стимулантите – амфетамини, метамфетамини и кокаин.

Разпределението според резултатите от токсикологичните изследвания по отношение на установените вещества в изследваните проби, иззети по време на аутопсиите е следното: наличие на хероин и/или метаболити на хероина – 8 случая; наличие на хероин, метаболити на хероина и примеси – 4 случая; наличие на хероин, метадон и/или техни метаболити и примеси – 3 случая; наличие на метадон – 3 случая; наличие на хероин, метадон и/или техни метаболити – 2 случая; наличие на метадон и примеси – 2 случая; наличие на амфетамини, метамфетамини и/или метаболити – 2 случая; наличие на хероин/метаболити на хероина, амфетамин, метадон – 1 случай; наличие на хероин, амфетамини и/или техни метаболити и примеси – 1 случай; наличие на хероин, тетрахидроканабиноли и/или техни метаболити – 1 случай; наличие на хероин, метадон, амфетамини, тетрахидроканабиноли и/или техни метаболити и примеси – 1 случай; наличие на хероин и/или метаболити, тетрахидроканабиноли, амфетамини - 1 случай; наличие на хероин и/или метаболити, мефедрон и примеси – 1 случай; наличие на кокаин и/или метаболити – 1 случай; наличие на кокаин и/или метаболити и примеси – 1 случай; наличие на хероин, кокаин и/или метаболити, тетрахидроканабиноли – 1 случай; наличие на амфетамини, метамфетамини и/или метаболити и примеси – 1 случай; наличие на

метадон, тетраhydroканабиноли и примеси – 1 случай; наличие на тетраhydroканабиноли – 1 случай; наличие на етилов алкохол, хероин и хероинови метаболити – 1 случай; наличие на етилов алкохол, хероин и хероинови метаболити и метадон – 1случай; наличие на етилов алкохол, кокаин и кокаинови метаболити – 1 случай; наличие на етилов алкохол, тегретол и диазепам – 1 случай; наличие на медикаменти: ембутрамид, лепонекс – 2 случая; отрицателен токсикологичен резултат – 1 случай. Най-често се установява наличие на хероин и метадон, самостоятелно, в комбинация помежду си, или в комбинация с други наркотични вещества и/или примеси. В 26 от случаите, или 60,465% от всички аутопсии на починали лица с данни за употреба на наркотични вещества, се установява наличие на хероин в пробите. В 14 от случаите, съставляващи 32,558%, при токсикологичния анализ е установено наличие на метадон. Установява се тенденция на увеличаването на случаите, в които при токсикологичния анализ са установени наркотични вещества от групата на стимулантите – кокаин, амфетамини, метамфетамини – общо 11 случая или 25,581%.

Разпределението по отношение на причината за настъпване на смъртта на изследваните случаи е както следва:

1) Остри отравяния с наркотични вещества - 28 случая: Остри отравяния с един вид наркотично вещество са установени в 13 от случаите – 9 случая на остра интоксикация с хероин, 4 случая на остри отравяния с метадон. Непосредствена причина за смърт са били комбинирани отравяния в 15 случая, като в 2 от тях се касае за комбиниране на метадон с хероин, с или без други примеси, 2 случая на комбинирано отравяне с хероин и етилов алкохол, 2 случая на комбиниране на метадон и алкохол, 2 - хероин и стимулант, 7 –

комбинации от повече от два вида психоактивни вещества. В 2 от случаите причината за смърт е била интоксикация с медикаменти – 1 случай на комбинирано отравяне с тегретол и диазепам и 1 случай на отравяне с лепонекс – самоубийство. При 12 случая на остри отравяния е установена аспирация на повърнато стомашно съдържимо.

2) Патологична (болестна) причина за настъпване на смъртта:

В 10 от случаите на починали лица с данни за употреба на наркотици през 2013 година причината за смъртта е болестна: Белодробна патология установихме в 3 от тях - двустранни пневмонии, като в единия случай смъртта е настъпила на фона на употреба на етилов алкохол и ембутрамид, а в другия - на фона на употреба на амфетамин; белодробна туберкулоза на фона на употреба на метамфетамин. В 6 случая сърдечносъдовата патология е била причина за смъртта - остра сърдечна недостатъчност след прием на кокаин и след прием на хероин; интрацеребрални кръвоизлив на фона на употреба на стимуланти – кокаин, ТНС и диазепам; амфетамин; пресен инфаркт на миокарда на фона на употреба на кокаин; миокардиопатия с вероятна токсична – кокаинова, генеза. В 1 случай непосредствената причина за смъртта е остра кръвозагуба в резултат на масивни стомашни ерозии, като има вероятност да са получени след предозиране на иснулинов препарат. Патологичните причини за смърт са предимно с основно засягане на сърдечносъдовата и дихателна система, във всички случаи в генезата на смъртта се наслагва пореден прием на наркотично вещество. Установени са два мозъчносъдови инцидента свързани с прием на стимуланти.

3) Случаи на насилствена смърт, общо 3 – самоубийства, убийства и нещастни случаи, извън интоксикациите с психоактивни субстанции: 1 случай на огнестрелно нараняване на главата –

самоубийство, след прием на амфетамини и метамфетамини; 1 случай на пътнотранспортно произшествие – нещастен случай - починал водач след употреба на канабис; 1 случай на остра кръвозагуба от порезни рани на подбедриците – самоубийство след употреба на хероин (Снимка №1).



Снимка №1. Порезни наранявания на лява подбедрица (самоубийство).

1.4. Статистическо проучване за 2014 година.

Общият брой на аутопсиите, извършени в КСМД през 2014г. е 949, а случаите на починали с данни за употреба на наркотични вещества са 36 или 3,793%, от които 4 от женски пол и 32 от мъжки.

Възрастовото разпределение на случаите е: възрастова група 15-19г. – 0 случая; възрастова група 20-24г. – 9 случая; възрастова група 25-29г. – 2 случая; възрастова група 30-34г. – 11 случая; възрастова група 35-39г. – 10 случая; възрастова група 40-44г. – 2 случая; възрастова група 45-49г. – 0 случая; възрастова група 50-54г. – 2 случая. Най-висока е смъртността във възрастовите групи 25-29

години и 30-34 години, като се оформя и пик на смъртността във възрастовата група 20-24г.

Разпределението според резултатите от токсикологичните изследвания по отношение на установените вещества в изследваните проби, иззети по време на аутопсията е следното: наличие на етилов алкохол, хероин и хероинови метаболити – 6 случая; наличие на метадон – 3 случая; наличие на хероин и/или метаболити на хероина – 2случая; наличие на хероин, метаболити на хероина и примеси – 2 случая; наличие на хероин, кокаин и/или техни метаболити – 2 случая; наличие на тетраhydroканабиноли – 2 случая; наличие на етилов алкохол и метадон – 2 случая; наличие на хероин, метадон и/или техни метаболити, тетраhydroканабиноли – 1 случай; наличие на хероин, метадон и/или техни метаболити и примеси – 1 случай; наличие на хероин, кокаин и/или техни метаболити и метадон – 1 случай; наличие на хероин, амфетамини и/или техни метаболити – 1 случай; наличие на хероин, тетраhydroканабиноли и/или техни метаболити – 1 случай; наличие на кокаин и/или метаболити – 1 случай; наличие на амфетамини и/или метаболити и тетраhydroканабиноли – 1 случай; наличие на метадон, амфетамини и примеси – 1 случай; наличие на етилов алкохол – 1 случай; наличие на етилов алкохол, хероин и хероинови метаболити и примеси – 1 случай; наличие на етилов алкохол, кокаин и кокаинови метаболити – 1 случай; наличие на етилов алкохол, метадон и примеси – 1 случай; наличие на етилов алкохол, хероин, кокаин и метаболити – 1 случай; наличие на етилов алкохол и тетраhydroканабиноли – 1 случай; наличие на медикаменти: стероиди – 1 случай; отрицателен резултат от токсикологичния анализ – 2 случая. В 19 от случаите, или 52,778% от всички аутопсии на починали лица с данни за употреба на наркотични вещества, се

установява наличие на хероин в пробите. В 10 от случаите – 27,778%, при токсикологичния анализ е установено наличие на метадон. В 9 от случаите или 25,000% са установени стимуланти. Прави впечатление относително големият брой случай, при които се установява комбинация между наркотични вещества и етилов алкохол, като има и един случай на остро отравяне с етилов алкохол при лице с данни за наркомания - общо 14 случая или 38,889%, в които е установено наличие на етилов алкохол.

Разпределението по отношение на причината за настъпване на смъртта на изследваните случаи е както следва:

1) Остри отравяния с наркотични вещества - 18 случая, като от тях: Остри отравяния с един вид наркотично вещество се регистрираха в 7 от случаите – 5 случая на остра интоксикация с хероин, 1 случай на отравяне с кокаин, 1 случай на остро отравяне с метадон. В 11 случая причината за настъпване на смъртта са комбинирани отравяния - 6 случая на комбинирани отравяния с наркотични вещества и етилов алкохол, 3 случая на комбинирани отравяния с повече от две наркотични вещества, 2 случая на комбинирани отравяния с хероин и кокаин, 1 случай на комбинирано отравяне с хероин и амфетамини с установена аспирация на повърнатото стомашно съдържимо. В един от случаите смъртта е настъпила в резултат на интоксикация само с етилов алкохол.

2) Патологична (болестна) причина за настъпване на смъртта:

В 9 от случаите на починали лица с данни за употреба на наркотици през 2014 година причината за смъртта е болестна: 6 случая на белодробна патология - двустранна пневмония, съответно на фона на употреба на метадон, на фона на употреба на метадон, амфетамини и примеси, и на фона на прием на хероин; туберкулоза на фона на

употреба на метадон; интерстициална пневмония и миокардит на фона на употреба на хероин и рохипнол. В 1 случай смъртта е настъпила в резултат на дисекация на възходящата аорта с ангажиране на коронарните съдове и остра исхемия на миокарда, на фона на употреба на хероин, метадон и тетраhydroканабиноли. В 1 случай непосредствената причина за смъртта е била енцефалит, на фона на възпалителни промени на белите дробове, като резултатът от токсикологичния анализ е отрицателен и има анамнестични данни за употреба на екстази, амфетамини и марихуана. В 1 случай установихме тежък мозъчен оток с неясна етиология, на фона на употреба на стероиди и налични анамнестични данни за употреба на марихуана. В танатологичните механизми участват предимно патологични увреждания и усложнения от страна на дихателната и сърдечносъдовата системи, като в повечето от случаите в генезата на смъртта се наслагва пореден прием на наркотично вещество.

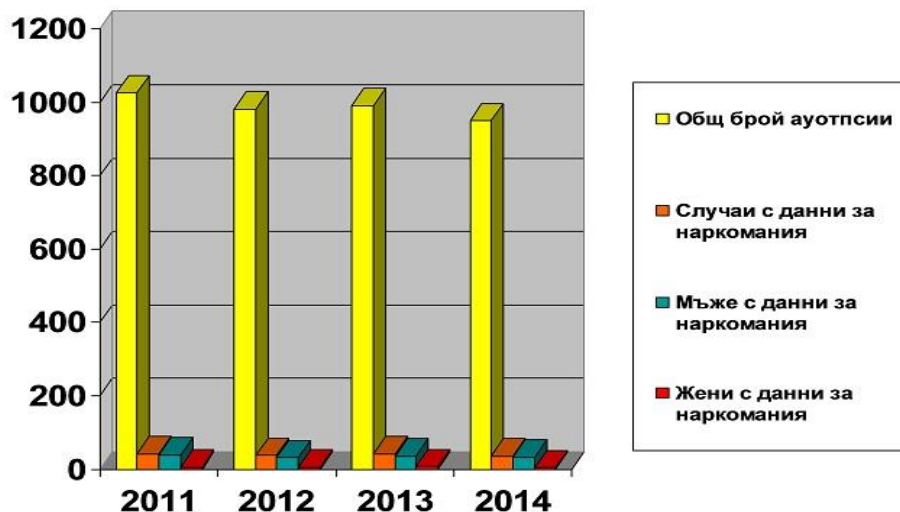
3) Случаи на насилствена смърт, общо 8 – самоубийства, убийства и нещастни случаи, извън интоксикациите с психоактивни субстанции: 2 случая на огнестрелно нараняване – 1 случай на самоубийство, след употреба на кокаин и 1 случай на убийство на дилър на дрога, повлиян от тетраhydroканабиноли; 2 случая на пътнотранспортни произшествия – 1 нещастен случай с починал водач, който е бил повлиян от тетраhydroканабиноли и амфетамини и 1 нещастен случай с починал мотоциклетист повлиян от тетраhydroканабиноли; 1 случай на височинна травма – падане от високо, самоубийство след прием на кокаин; 1 случай на механична асфиксия от обесване - самоубийство, след прием на хероин и тетраhydroканабиноли; 2 случая на наранявания от остри предмети - 1 случай на прободно-порезно нараняване на гърдите – самоубийство и 1 случай на нанасяне на прободно порезни наранявания на шията

(Снимки №№2 и 3) с последващо падане от високо, най-вероятно след отключен остър психотичен епизод. От всички случаи на насилствена смърт, 4 са самоубийства, 2 са нещастни случаи, 1 е убийство и 1 е неясен – самоубийство или нещастен случай.



Снимки №№2 и 3. Прободно-порезни наранявания на шията – самоубийство, остра психоза след употреба на канабис.

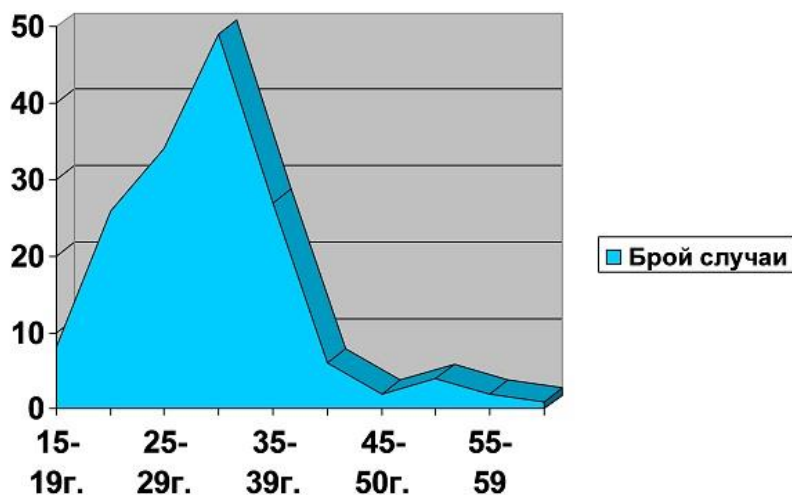
1.5. Обобщено статистическо проучване за периода 2011г.-2014г.



Фигура №9. Съотношение между починалите наркомани спрямо общия брой аутопсии; полово разпределение на починалите наркомани.

За периода 2011г.-2014г. в КСМД – София са извършени 3945 аутопсии, като от тях 159 са в случаи с данни за употреба на наркотични вещества – 4,030%. От всички аутопсираны починали лица с данни за употреба на наркотични вещества с различна давност, 22 са били от женски пол, а 137 – от мъжки, т.е. съотношението е приблизително 1:6 (Фигура №9).

Възрастовото разпределение за периода е следното: възрастова група 15-19г. – 8 случая; възрастова група 20-24г. – 26 случая; възрастова група 25-29г. – 34 случая; възрастова група 30-34г. – 49 случая; възрастова група 35-39г. – 27 случая; възрастова група 40-44г. – 6 случая; възрастова група 45-49г. – 2 случая; възрастова група 50-54г. – 4 случая; възрастова група 55-59г. – 2 случая; възрастова група 60-64г. – 1 случай. Най-висока е смъртността във възрастовия интервал 20-39 години, с оформяне на пик в интервала 30-34г. (Фигура №10):



Фигура

№10. Крива на разпределението на починалите наркозависими за периода 2011-2014г. по възраст, с оформяне на пик в интервала 30-34г.

Статистическата обработка на данните по отношение на вида на употребявани психоактивни вещества показва следното разпределение според честота на срещане на различните видове: хероин и метаболити – 88 случая/55,356 %; метадон – 46 случая/28,931 %; наличие на примеси към наркотиците – медикаменти повлияващи ЦНС и примеси без отношение към въздействието на наркотика – 32 случая/20,126%; етилов алкохол – 26 случая/16,352%; кокаин и метаболити – 18 случая/11,321%; тетраδροканабиноли – 18 случая/11,321%; амфетамини и метамфетамини – 11 случая/6,918%; наличие само на медикаменти повлияващи ЦНС самостоятелно и в комбинация – 11 случая/6,918%; наличие на дизайнерска дрога – 3 случая/1,887%; наличие на халюциногени - псилоцин – 1 случай/0,629 %; наличие на стероиди – 1 случай/0,629%; наличие на органични разтворители – 1 случай/0,629%. Хероинът и метадонът са най-често употребяваните самостоятелно и в комбинация наркотични вещества. В относително голям процент от случаите освен наркотични вещества преди смъртта е употребен и етилов алкохол. В 11 случая/6,918% резултатът от токсикологичния анализ е отрицателен, като тези случаи са включени в обсъждането, поради налични данни, че починалите са употребявали наркотици за различен период.

Забележка – сборът от абсолютните и относителните стойности е по-голям съответно от простия сбор на изследваните случаи и 100% при относителния им дял, тъй като са отчетени, отравянията както с един вид наркотик или друго психоактивно вещество, така и комбинираните отравяния, с цел изясняване честотата на всеки тип вещество поотделно.

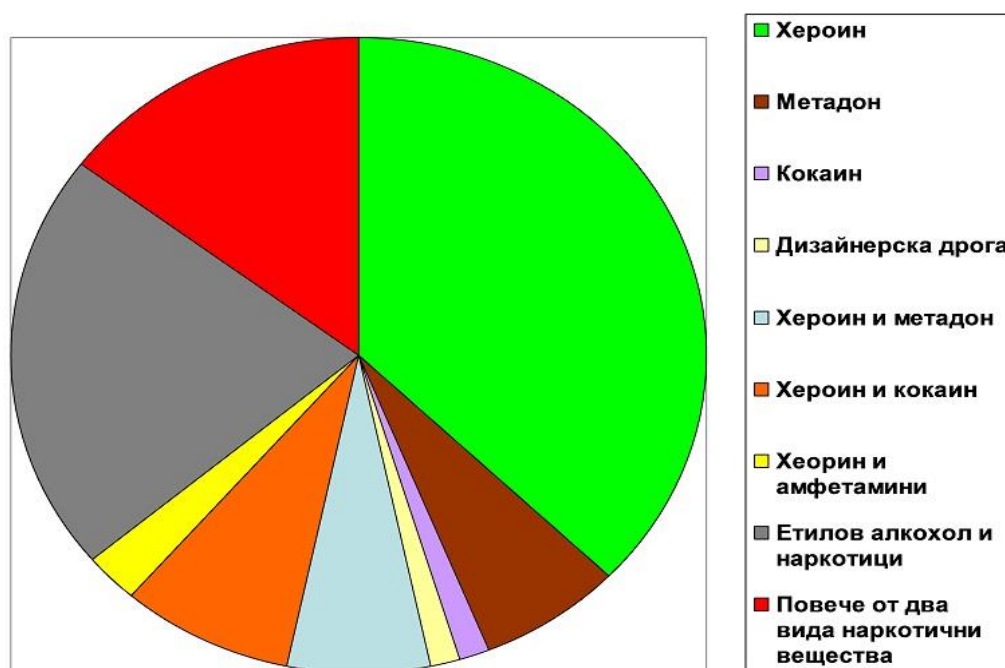
Разпределението, отчитащо причините за смърт за изследвания период е следното:

1) Остри отравяния с наркотични вещества – общо 81 случая/50,943% от всички случаи, както следва:

1.1) Остри отравяния с един вид наркотик – 35 случая/43,210% от всички остри отравяния, от които остри отравяния с: хероин – 28 случая/34,568%; метадон – 5 случая/6,172%; кокаин – 1 случай/1,235%; дизайнерска дрога – 1 случай/1,235%.

1.2) Комбинирани отравяния с наркотични вещества – 46 случая/56,790% от всички остри отравяния, от които: наркотични вещества и етилов алкохол – 15 случая/18,519%; хероин и метадон – 11случая/13,580%; повече от два вида наркотични вещества – 11 случая/13,580%; хероин и кокаин – 6 случая/7,407%; хероин и амфетамини – 2 случая/2,469%; хероин, кокаин, етилов алкохол – 1 случай/1,235%.

Резултатът е демонстриран графично чрез Фигура №11.



Фигура №11. Разпределение според вида на наркотични вещества при острите отравяния за периода 2011-2014г.

Установени са 3 случая на остри отравяния само с етилов алкохол, 5 случая на отравяния с медикаменти повлияващи ЦНС и 1

случай на комбинирано остро отравяне с етилов алкохол и медикаменти, повлияващи ЦНС.

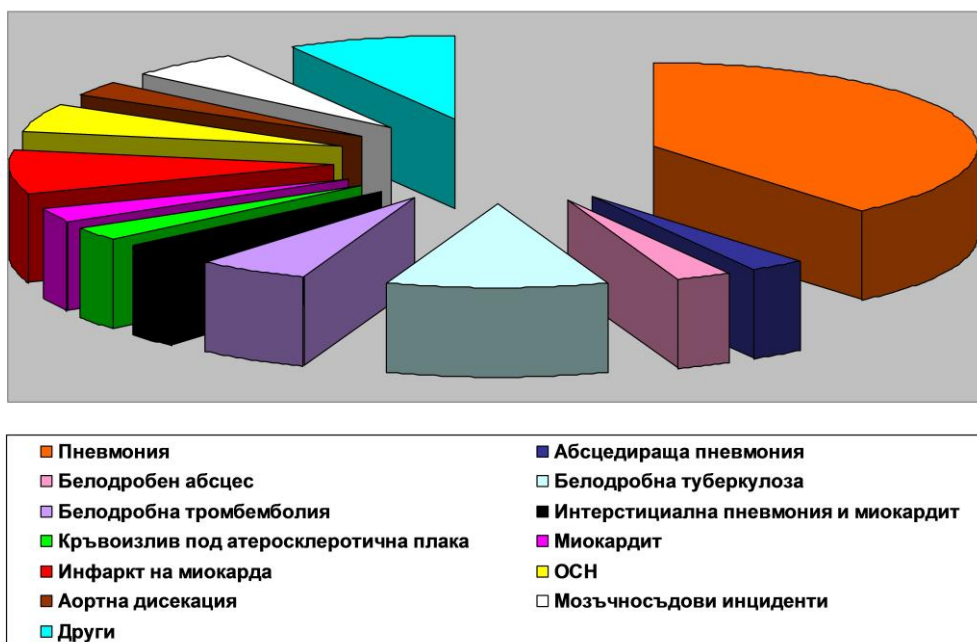
2) Болестни причини за смърт – общо 37 случая/23,270% от всички случаи, от които:

- 21 случая на белодробна патология - 14 случая на пневмония и бронхопневмония; 4 случая на белодробна туберкулоза; 2 случая на белодробна тромбоемболия; 1 случай на абсцедираща пневмония; 1 случай на белодробен абсцес;

- 11 случая със сърдечносъдова патология - 3 случая на остър инфаркт на миокарда; 2 случая на остра сърдечна недостатъчност; 1 случай на кръвоизлив под атеросклеротична плака; 1 случай на миокардит; 1 случай на миокардиопатия с токсична генеза; 1 случай на дисекция на възходящата аорта; 2 случая на интрацеребрални кръвоизливи;

- Други: 1 случай на интерстициална пневмония и миокардит; 1 случай на мозъчен оток с неясна етиология; 1 случай на енцефалит и възпалителни промени на белите дробове; 1 случай на паралитичен илеус и перитонит; 1 случай на остра кръвозагуба от гастроинтестиналния тракт.

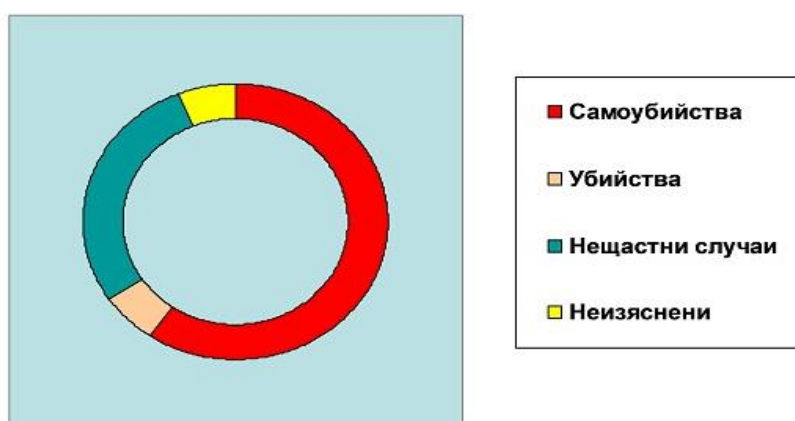
От резултатите е видно, че в 33 от случаите на настъпила смърт при наркозависими в резултат на болестна причина, се касае за патология на дихателната и сърдечносъдовата системи, което е почти 90% от всички случаи с болестна причина за смъртта (Фигура №12).



Фигура №12. Дялово разпределение на болестните причини за смърт при наркозависими за периода 2011-2014г.

3) Насилствена смърт – общо 32 случая/20,126 от всички случаи, от които:

3.1) Според рода на смъртта случаите са разпределени както следва: 19 самоубийства, 2 убийства, 9 нещастни случая, 2 случая неизяснени като самоубийства или нещастни случаи (Фигура №13).



Фигура №13. Дялово разпределение на случаите на насилствена смърт при наркозависими според рода на смъртта за периода 2011-2014г.

3.2) Според причината за смъртта: 9 случая на падания от високо; 8 случая на механична асфиксия; 5 случая на огнестрелни наранявания; 4 случая на пътнотранспортни произшествия; 3 случая на наранявания от остри предмети; 1 случай на електротравма; 1 случай на хипотермия; 1 случай на изгаряне (Фигура №14).



Фигура №14. Дялово разпределение на случаите на насилствена смърт при наркозависими за периода 2011-2014г.

2. Морфологично проучване.

При извършените изследвания през периода 2011г.-2014г. в КСМД-София върху трупове на починали лица с данни за употреба на психоактивни субстанции, са установени разнообразни макроскопски и хистологични находки, като техния вид и честота е съпоставен с резултатите от токсикологичния анализ за изграждане на цялостно заключение по отношение на причината и генезата на смъртта, развитие на патологични усложнения и ролята им за настъпване на смъртта. Основни фактори, които оказват влияние върху развитието на болестни изменения, пряко водещи до смъртта или наслагващи се в генезата ѝ, са: вид на използваните наркотични вещества;

продължителност на употребата; чистота на дрогата – наличие на фармацевтично активни или инертни механични примеси; начин на приемане на дрогата – през храносмилателната система, инхалаторно, венозно, мускулно и др.; употреба на два и повече вида наркотични вещества съвместно в различни комбинации, както и комбинации между наркотици и етилов алкохол; неспазване на принципите на асептика и антисептика при инжекционния прием на наркотици.

За морфологичното проучване са извършени макроскопски и хистологични изследвания на група от случаи – 54 на брой, на лица починали с данни за употреба на наркотични вещества, избрани на случаен принцип. За сравнение и съпоставка на установената при наркозависими морфологична находка, както и за установяване на корелацията между наркоманията и развитие на болестни увреждания, е използвана контролна група, съставена от 28 лица на възраст между 17 и 34 години, починали в резултат на болестни или травматични причини, без данни за употреба на наркотични вещества към момента на смъртта или в миналото.

Най-честите морфологични находки са: увреждания с характерен вид в областта на апликация на наркотика при венозна апликация; патологични промени на дихателна и сърдечносъдова системи; циркулаторни нарушения в мозъка, регистрирани като оток и остър венозен застой; чернодробна и бъбречна патология. В някои от случаите установените патологични промени непосредствено водят до смъртния изход на фона на поредна употреба на наркотик или без такава. Най-честата патология, довела до смърт при наркозависими за изследвания период е белодробната и сърдечносъдовата. В някои от случаите непосредствената болестна причина за смърт се е развила на фона на хронично протичащи заболявания, свързани най-често с дългогодишната инжекционна употреба на наркотици и нарушения

имунитет – хепатит С, СПИН, туберкулоза, кахексия, поотделно или в съчетание. В случаите, при които смъртта е настъпила в резултат на остро отравяне или травма, също са установени макроскопски и хистологични патологични находки, предимно в дихателната и сърдечносъдовата системи, които са резултат от употребата на наркотични вещества.

2.1. Дихателна система.

2.1.1. Макроскопска аутопсионна находка.

Както вече бе отбелязано и подкрепено от резултатите на статистическото проучване, в голям процент от случаите причината за смъртта на изследваните лица с данни за наркомания е свързана с белодробна патология – пневмонии, бронхопневмонии, абсцедиращи пневмонии, белодробни абсцеси, белодробна тромбемболия, различни форми на белодробна туберкулоза, на фона на употреба на наркотични вещества или при отрицателен токсикологичен резултат. При един от случаите причината за смъртта е енцефалит на фона на възпалителни промени в белите дробове. В част от случаите, при които причината за смъртта е свързана с остри интоксикации с наркотични вещества, медикаменти и/или етилов алкохол при лица с данни за наркомания, както и при травматичните причини за смърт, при макроскопското изследване са установени патологични промени в различни отдели на дихателната система, които са пряк или косвен резултат на употребата на наркотични вещества – белодробен оток, атрофия на носната лигавица, трахеити, бронхити, пневмонии, включително и такива с абсцедиращ характер, плеврални изливи – хидроторакс, серо-фибринозен плеврит, гноен плеврит, данни за прекарани в миналото възпалителни процеси на белия дроб – плеврални сраствания, аспирация на повърнатото стомашно съдържимо, която е била

непосредствената причина за смъртта и е резултат от остри отравяния. В един от случаите непосредствената причина за смъртта е аспирация на повърнатата жлъчна течност е резултат на пералитичен илеус и перитонит с входна врата на инфекцията през хронична фистула в слабинната област.

Резултатите от макроскопската морфологична находка при случаите и контролите са представна в Таблица №2:

Патологична находка	Брой случаи	Относителен дял на случаите (N=54)	Брой контроли	Относителен дял на контролите (N=28)
Белодробен Оток	43	79,630%	14	50,000%
Трахеобронхит	13	24,074%	6	21,429%
Пневмония	17	31,481%	6	21,429%
Белодробен абсцес	1	1,852%	0	0%
Белодробна тромбемболия	1	1,852%	0	0%
Белодробна туберкулоза	3	5,556%	0	0%
Плеврални изливи	5	9,259%	0	0%
Аспирация на повърнатото стомашно съдържимо	8	14,815%	0	0%
Плеврални сраствания	11	20,370%	1	3,571%

Таблица №2. Честота на макроскопските морфологични находки при изследваните случаи и контроли – дихателна система.

От случаите, в които макроскопски е регистриран белодробен оток, 5 бяха с много тежък такъв, морфологично демонстриран с наличието на ръждива на цвят пяна около устата и носните отвори (Снимка №4). В тези случаи причината за смъртта е остро отравяне с метадон в 1 случай, остро комбинирано отравяне с хероин и кокаин – 2 случая, с хероин и етилов алкохол – в 1 случай, и с хероин и метадон – 1 случай. При контролите не се регистрира толкова тежко изразен оток на белия дроб.



Снимка №4. Тежък белодробен оток с наличие на дребномехуреста пяна в носните отвори и устата – остро комбинирано отравяне с хероин и метадон.

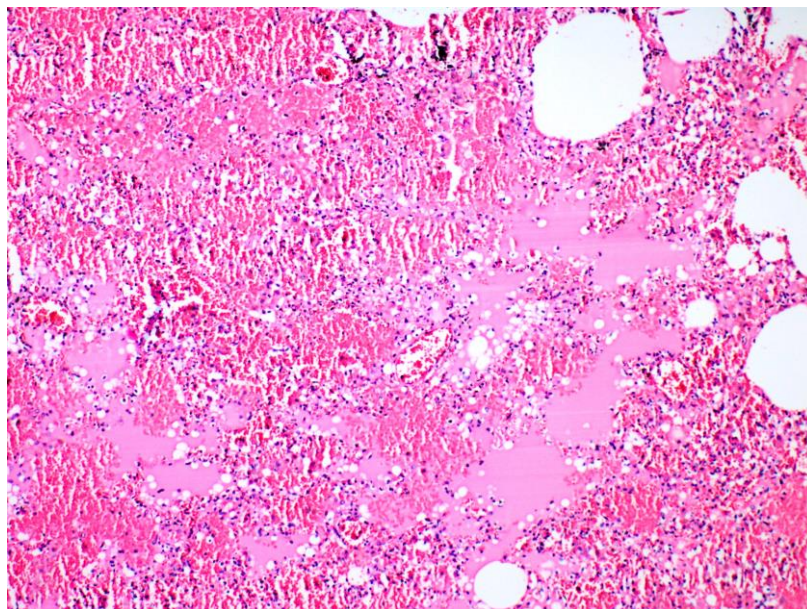
От установените при наркомани плеврални изливи, 5 бяха във вид на хидроторакс, 1 – серо-фибринозен плеврит и 1 – гноен плеврит. В случаите на аспирация на повърнато стомашно съдържимо, 2 са в резултат на отравяне с хероин, 1 – с метадон, и 5 са при остри комбинирані отравяния – 1 случай хероин и етилов алкохол, 1 случай етилов алкохол и тегретол, 1 случай с хероин и амфетамини, и 2 случая на остро комбинирано отравяне с повече от три психоактивни субстанции. Описаният случай на белодробна тромбемболия е в

реултат на тромбоза на бедрена вена, с образуван абсцес в областта около нея.

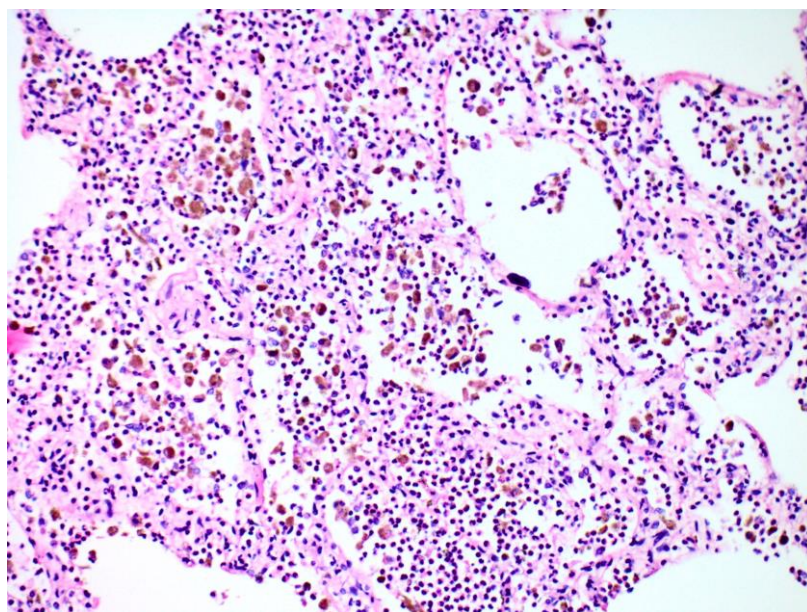
2.1.2. Хистологична находка

При хистологичното изследване в случаите на починали лица с данни за наркомания се установиха възпалителни промени в дихателните пътища – трахеити и бронхити. Установеният макроскопски белодробен оток е потвърден и хистологично, като се регистрира различна тежест – от умерено до силно изразен. При хистологичното изследване се установи наличие на венозна хиперемия в белия дроб при 43 случая (79,630%). В значителна част от случаите се установиха данни за нови и стари кръвоизливи – инфилтрация с еритроцити (Снимка №5) и наличие на хемосидерофаги (Снимка №6), като общия брой случаи с данни за белодробни кръвоизливи са 38 (70,370%). Резултатът от токсикологичният анализ в случаите с белодробни кръвоизливи показва наличие на хероин, метадон, кокаин, етилов алкохол, амфетамини, дизайнерска дрога, поотделно и в различни комбинации. От тях, в 25 случая са установени нови и стари кръвоизливи в комбинация, в 7 случая са установени само хемосидерофаги, а в 6 – само инфилтрация с еритроцити. При изследваната група случаи се установиха още компенсаторен (Снимка №7) и остър емфизем – в 23 случая – 42,593%. Възпалителни промени в белодробния паренхим, кореспондиращи с установената макроскопска находка - бронхопневмонии, лобуларни, лобарни, с абсцедиращ характер (Снимки №№8, 9) и интерстициални пневмонии. При хистологичното изследване на един от случаите с лобарна пневмония се установи наличие на бактериална колония (Снимка №10). Регистрираха се възпалителни процеси от специфичен тип в белия дроб - белодробна туберкулоза (Снимка №11). При

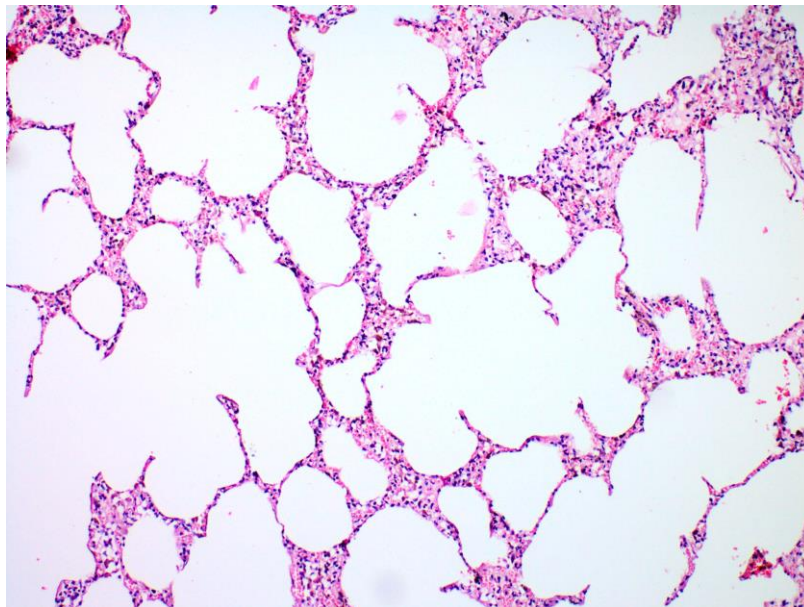
установените макроскопски случаи на аспирация на чужди материи в белия дроб, диагнозата е потвърдена хистологично.



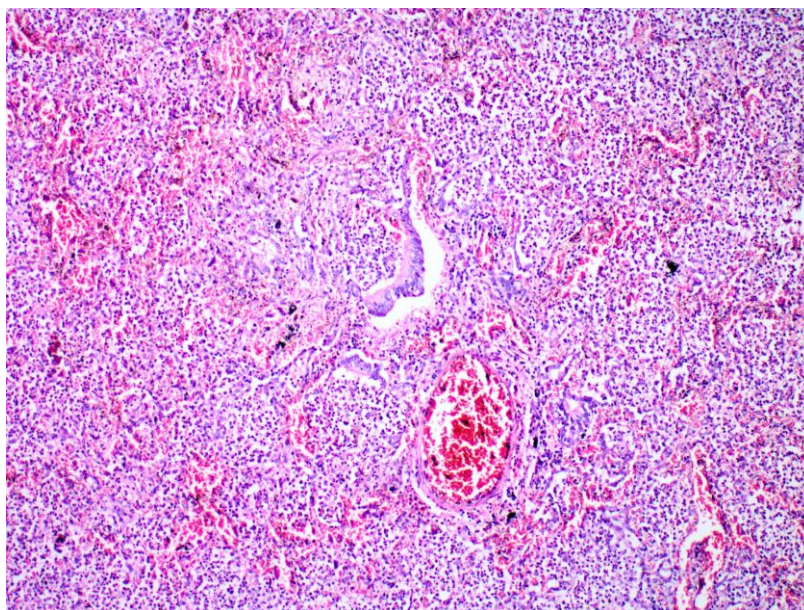
Снимка №5. Наличие на кръвоизливи в белия дроб, оцв. ХЕ, обектив 10x10.



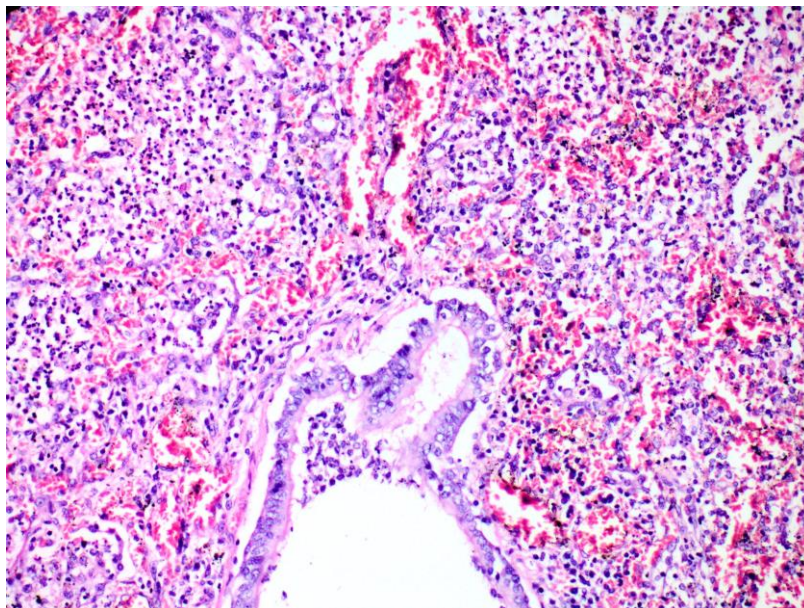
Снимка №6. Наличие на хемосидерофаги – стари кръвоизливи, в бял дроб, оцв. ХЕ, обектив 10x20.



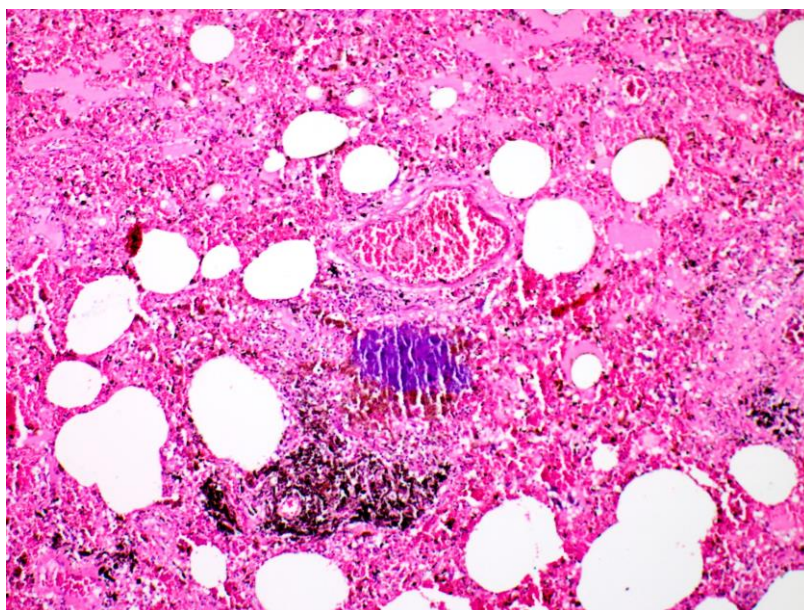
Снимка 7. Компенсаторен емфизем, оцв. ХЕ, обектив 10x10.



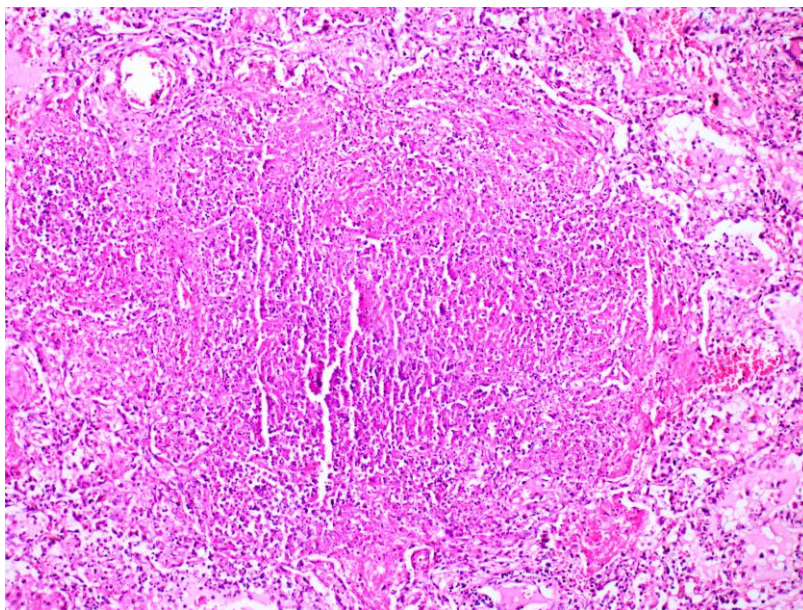
Снимка №8. Абсцедираща бронхоневмония, оцв. ХЕ, обектив 10x10.



Снимка №9. Абсцедираща бронхопневмония, оцв. ХЕ, обектив 10x20.



Снимка №10. Наличие на бактериална колония в белодробния паренхим, оцв. ХЕ, обектив 10x20.



Снимка №11. Туберкулозен гранулом с казеозна некроза в бял дроб, оцв. ХЕ, обектив 10x10.

При контролите се установиха: остри катарални промени в дихателните пътища в 3 случая (10,714%); оток на белия дроб; венозна хиперемия на белия дроб в 14 случая (50%). Хистологичното изследване показва, че пневмониите са интерстициални.

2.2. Сърдечносъдова система.

2.2.1. Макроскопска аутопсионна находка.

При макроскопското изследване на случаите с данни за наркомания се установи разнообразна сърдечносъдова патология. Регистрираха се пресни инфаркти на миокарда след употреба на наркотични вещества – кокаин и хероин. В един от случаите се установи наличие на миокардит, който е бил и основна причина за настъпване на смъртта. В един от случаите с данни за употреба на кокаин се установи миокардиопатия, която най-вероятно е с токсична генеза, именно в резултат на въздействието на кокаина. В голяма част от случаите се установиха макроскопски морфологични данни за

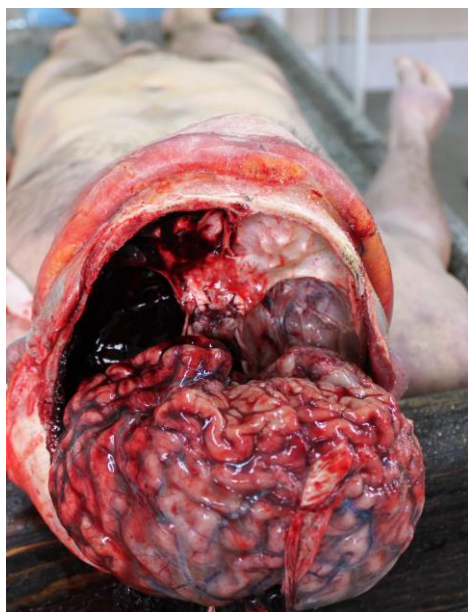
хипертония – общо 26 случая, от които в 10 са установени левокамерна хипертрофия и нефросклероза в комплекс, в 15 е установено само наличие на левокамерна хипертрофия, а в един – само наличие на артериоло- или артериосклеротична нефросклероза. Токсикологичният анализ в тези случаи показва наличие както на опиоиди, така и на стимуланти. Данни за хронична исхемична болест на сърцето, изразена макроскопски с миокардиофиброза, има в 11 случая, като при токсикологичния анализ са установени наркотични вещества от групите на опиоидите, стимулантите и примеси. Освен това са установени случаи с коронаросклероза – общо 19 случая, като в 14 от тях са установени липидни петна и единични атеросклеротични плаки, а само в 5 от случаите се регистрира изразена коронаросклероза. В петте случая с изразена атеросклероза се установи генерализирана такава, като се касае за следното разпределение по възраст, пол и според резултата от токсикологичния анализ: 1. 29-годишен мъж - хероин и ТНС; 2. 55-годишен мъж - кокаин, алкохол, ТНС; 3. 35-годишен мъж – етилов алкохол; 4. 33-годишен мъж – амфетамини и метадон; 5. 52-годишен мъж – метадон. В един от случаите смъртта се дължеше на дисекация на възходящата аорта с обхващане на коронарните съдове след употреба на кокаин. В три случая са установени мозъчносъдови инциденти - два са интрацеребрални кръвоизливи (Снимки №№12а, 12б), а един е спонтанен субарахноиден кръвоизлив с пробив към субдуралното пространство (Снимки №№13а, 13б, 13в), след употреба на стимуланти – кокаин и амфетамини, като в един от случаите се установи комбинация между кокаин и етилов алкохол.



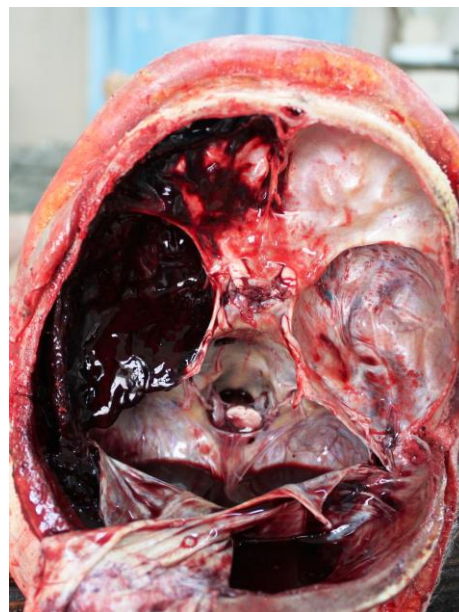
Снимка №12а. Масивен интрацеребрален кръвоизлив след употреба на амфетамини – макрокопска аутопсионна находка.



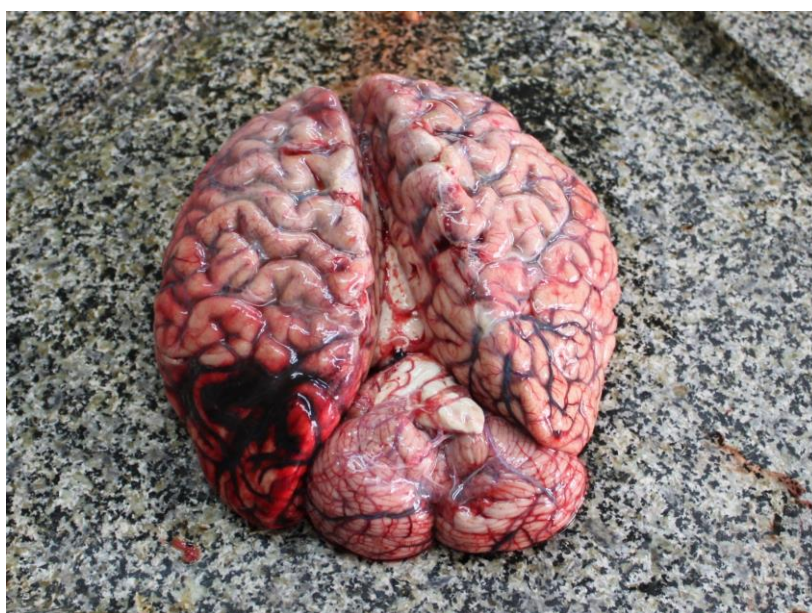
Снимка №12б. Масивен интрацеребрален кръвоизлив след употреба на амфетамини – макрокопска аутопсионна находка след фиксиране на мозъка в 10% формалин.



Снимка №13а.



Снимка №13б.



Снимка №13в.

Снимки №№13а, 13б, 13в. Спонтанен субарахноиден кръвоизлив с пробив към субдуралното пространство – макроскопска аутопсионна находка.

Разликите в относителния дял на най-честата патология при случаите с данни за наркомания и контролите е представена в Таблица №3:

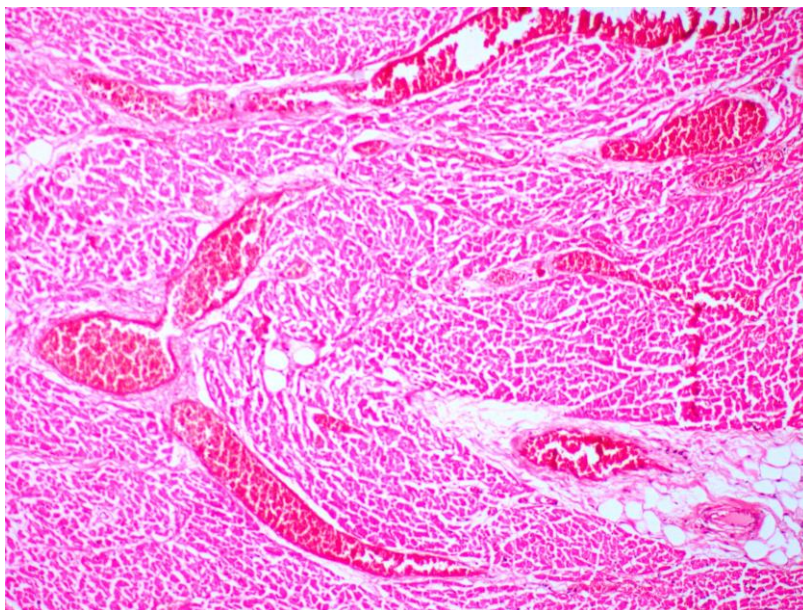
Патологична находка	Брой случаи	Относителен дял на случаите (N=54)	Брой контроли	Относителен дял на контролите (N=28)
Хипертония	26	48,148%	3	10,714%
Миокардиофиброза	11	20,370%	2	7,143%
Коронаросклероза	19	35,185%	8	28,571%
Мозъчносъдови инциденти	3	5,556%	0	0%

Таблица №3. Разлики в честотата на макроскопски регистрираната сърдечносъдова патология при изследваните случаи и контроли.

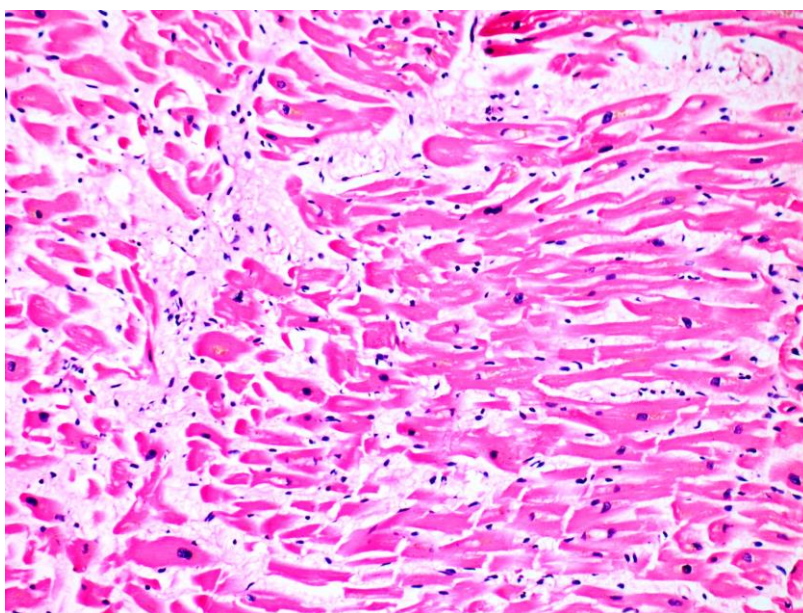
Видно е, че при починалите лица с данни за наркомания е значително по-голяма честотата на сърдечносъдовата патология, включително хипертония и хронична исхемична болест на сърцето в относително млада възраст.

2.2.2. Хистологична находка.

При хистологичното изследване на случаите са установени: ранни хистологични белези за остра исхемия на миокарда – фрагментация и ондулация на миокардиоцитите; остър венозен застой в миокарда (Снимка №14); миокардиофиброза (Снимка №15); хипертрофия на миокардиоцитите; миокардит; промени в бъбречните съдове в резултат на хипертония – нефроангиосклероза и хипертрофия на бъбречни артериоли.



Снимка №14. Остър венозен застой в миокарда, оцв. ХЕ, обектив 10x20.



Снимка №15. Миокардиофиброза, оцв. ХЕ, обектив 10x20.

В Таблица №4 са представени разликите между често установяваните хистологични промени в миокарда и съдовете при лица с данни за наркомания и при контролната група:

Хистологична находка	Брой случаи	Относителен дял на случаите (N=54)	Брой контроли	Относителен дял на контролите (N=28)
Ранни исхемични промени	17	31,481%	4	14,286%
Остър венозен застои в миокарда	23	43,523%	11	39,286%
Миокардиофиброза	24	44,444%	5	17,857%
Миокардна хипертрофия	25	46,296%	2	7,172%

Таблица №4. Съпоставка между установената хистологична находка при случаите и контролите – сърдечносъдова система.

2.3. Мекотъканни патологични увреждания, свързани със засягане на кръвоносни съдове, насочващи за употреба на наркотични вещества.

При съдебномедицинското изследване на труповете на починали лица с данни за наркомания са установени макроскопски морфологични находки, касаещи мекотъканни увреждания – предимно кожа и подкожни меки тъкани, със засягане на кръвоносни съдове и развитие на съдова патология. Инжекционна апликация на наркотични вещества е свързана с находки, дължащи се на въздействието на инжекционната игла, качествения състав на инжектирания разтвор, наличие на примеси, включително такива с чисто физично въздействие върху съдовата стена, като например талк, липса на асептично инжектиране. В зависимост от броя, давността и кратността на инжекционно въздействие, при представеното проучване се регистрираха няколко основни типа находки: 1) пресни иглени бодове в предилекционни места – най-често по крайниците, в области с подлежащи венозни съдове; 2) цикатрикси с удължена форма, с

наличие на пигментация или обезцветяване на кожата, най-често разположени по крайниците, с калцификация на подлежащия на цикатрикса венозен съд – т.нар. *needle tracks*, или следи от въздействието на инжекционна игла; 3) цикатрикси с най-общо окръглена или овална форма, с хлътно дъно, като на практика същите са външната част на кожно-съдова хронична „фистула” между кожната повърхност и подлежащ по-често венозен, а в някои случаи - артериален съд. Комуникацията морфологично представлява фиброзна тъкан, разполагаща се между кожната повърхност и съда, като в областта се наслагват инжекционните въздействия, докато това е възможно, т.е. докато съдът облитерира. Описаната морфология е означена като фуниеvidен ръбец, като предилекционните области за формирането им са слабинните гънки и пениса.

От изследваните 54 случая на починали наркомани, в 41 (75,926%) са установени следи от въздействие на инжекционни игли с различна давност, поотделно или в комбинация: в 15 случая има само пресни иглени бодове (Снимка №16); в 8 случая са установени само фуниеvidни ръбци (Снимка №17), включително и по гърба на пениса (Снимка №18); наличие само на *needle tracks* (Снимка №19) се установява в 1 случай; комбинация между пресни иглени бодове и фуниеvidни ръбци (Снимка №20), и пресни иглени бодове с *needle tracks* е установена в съответно 6 и 8 случая; комбинация между наличие на фуниеvidни ръбци и *needle tracks* е регистрирана в 2 случая. В един случай е установено наличие едновременно и на трите вида морфологични находки в резултат на въздействие на инжекционни игли. В случаите на наличие на пресни и стари иглени бодове и следи от наслагващи се инжекционни въздействия, пресните са разположени в области на цикатрикси или извън тях в предилекционните области. В някои случаи се установи наличие на

некроза в областта на наличен фуниеvidен цикатрикс (Снимка №21). В един от случаите на починал хероинозависим установихме абсцес в лява слабинна област с комуникация с лява бедрена вена (Снимка №22), която бе тромбозирала, като в генезата на смъртта се наслагват две конкуриращи се причини – остра кръвозагуба от бедрената вена и масивна белодробна тромбемболия с източник от същия съд.



Снимка №16. Пресни игледни бодове – макроскопска аутопсионна находка.



Снимка №17. Фуниеvidен цикатрикс в лява слабинна гънка – макроскопска аутопсионна находка.



Снимка №18. Фуниевиден цикатрикс в резултат на инжектиране на дрога по гърба на пениса – макроскопска аутопсионна находка.



Снимка №19. Линеен ръбец в дясна лакътна област (needle track) в резултат на многократно инжекционно въздействие в областта.



Снимка №20. Фуниевиден цикатрикс с насложен пресен иглен бод в лява слабинна гънка – макроскопска аутопсионна находка.



Снимка №21. Фуниевиден цикатрикс с некроза в лява слабинна гънка – макроскопска аутопсионна находка.



Снимка №22. Абсцес и некроза в лява слабинна област – случай остра кръвозагуба от кожно-венозна фистула – макроскопска аутопсионна находка.

При макроскопското изследване в дълбочина на фуниевидните цикатрикси се установява фиброзна комуникация с подлежащ съд, най-често венозен, и в редки случаи – артериален, деформация на съдовата стена във вид на „придърпване” в резултат на развилата се фиброзна тъкан, наличие в някои случаи на кръвонасядане в резултат на насложен пресен иглен бод в областта, наличие на тромби в подлежащите съдове (Снимки №№23-25).



Снимка №23. Фуниевиден цикатрикс с насложен пресен иглен бод – маркоскопско изследване след фиксиране в 10% формалин.



Снимка №24. Фуниевиден цикатрикс с тромбоза на подлежащия венозен съд – маркоскопско изследване след фиксиране в 10% формалин.



Снимка №25. Кожно-венозна фистула, гледана отвътре – маркоскопско изследване след фиксиране в 10% формалин.

При хистологичното изследване на хроничните кожно-съдови фистули се установи наличие на фиброзна тъкан свързваща съда с кожната повърхност, в някои случаи инфилтрация с кръв в резултат на насложен нов инжекционен бод, тромбоза на подлежащия съд, възпалителни промени.

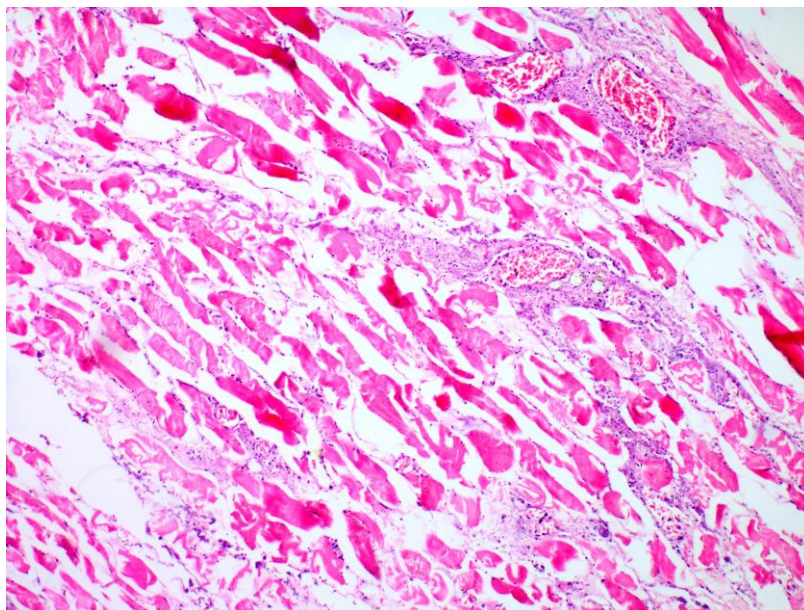
В един от случаите на починал наркоман, при който токсикологичният анализ показва наличие на метадон в пробите, установихме некротизиращ фасциит и миозит на десния горен крайник, с гнойно-фибриозна инфилтрация на меките тъкани и тромбоза на венозните съдове (Снимки №№26, 27), като диагнозата е потвърдена и хистологично (Снимки №№28, 29). В същия случай установихме и множество трофични язви в областта на лицето и долните крайници, с тромбоза на венозните съдове на долните крайници.



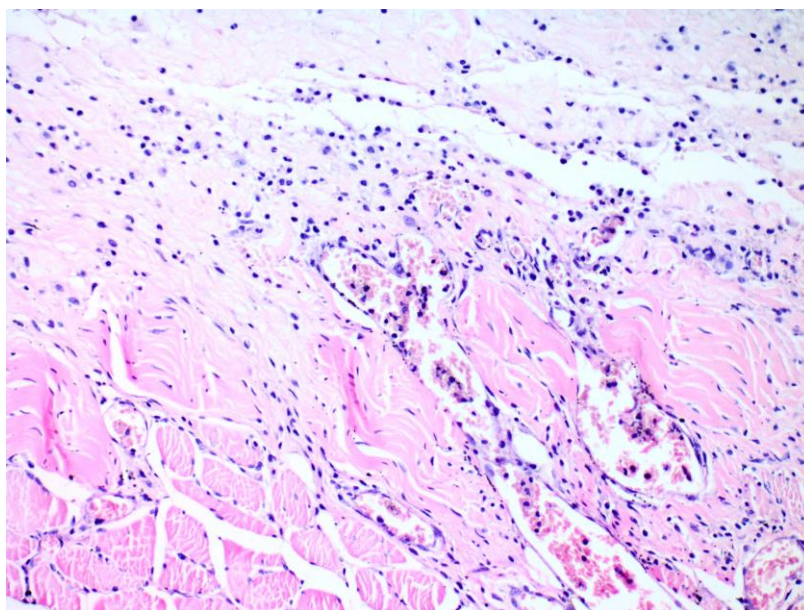
Снимка №26. Некротизиращ фасциит и миозит – макроскопска морфологична находка, външен оглед.



Снимка №27. Некротизиращ фасциит и миозит – макроскопска морфологична находка, вътрешно изследване.



Снимка №28. Некротизиращ фасциит и миозит – хистологично изследване, оцв ХЕ, обектив 10x10.



Снимка №29. Некротизиращ фасциит и миозит – хистологично изследване, оцв ХЕ, обектив 10x20.

В някои от случаите при хероинозависими, включително и такива на метадонова терапия, се установиха тежки трофични изменения на

долните крайници, с тромбоза на подлежащите венозни съдове (Снимка №30).



Снимка №30. Тежки трофични изменения на подбедриците в резултат на тромбоза на венозните съдове при хероинозависим на метадонова терапия – макроскопска аутопсионна находка.

Никоя от гореописаните мекотъканни и съдови морфологични находки не е установена при изследваната контролна група.

2.4. Други насочващи за наркомания морфологични находки.

В мнозинството от случаи на изследвани трупове на починали с данни за употреба на наркотици са регистрирани комплекс от морфологични белези на бързо настъпила смърт – интензивни послесмъртни петна, тъмноредна течна кръв, точковидни кръвоизливи, остър венозен застой във вътрешните органи, сбръчкана капсула на слезката, белодробен и мозъчен оток.

Общото охранване на починалите също би могло да бъде интерпретирано като насочващ белег за употреба на наркотици. В почти половината случаи то е под средното, с почти пълно редуциране

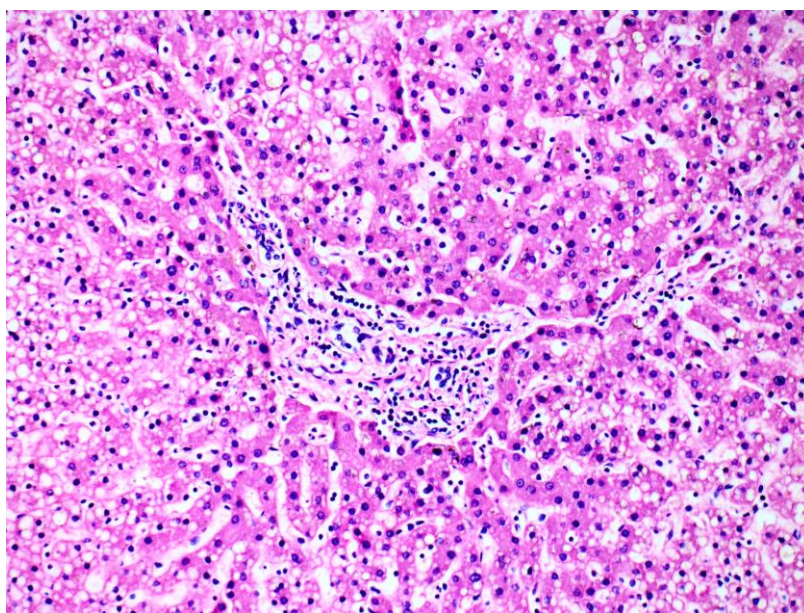
на подкожната мастна тъкан до кахексия, като такава находка е по-характерна за дългогодишни венозни наркомани, които са употребявали предимно хероин, както и за хероиномани на метадонова терапия. От друга страна, са регистрирани голям брой случаи на починали наркозависими с нормално телесно тегло, като при казусите, в които е отчетен прием на стимуланти, най-често нормална телесна маса е в норма, а в някои случаи - добре развита мускулатура.

При изследваните лица с данни за наркомания са отчетени характерни промени в зъбния статус, нетипични за индивиди в съответните възрастови групи – от изтриване на отделни фасетки от зъбния емайл до значителни кариозни и пародонтозни промени с отпадане на зъби, поради разрушаване на коронките и умъртвяване на зъбната пулпа във възрастта до 30-35години (Снимки №№31, 32). При един от случаите в които е установено наличие на хероин и кокаин при токсикологичния анализ, починалият беше с наложена шина против бруксизъм, което е показателно за повишения мускулен тонус на дъвкателната мускулатура.

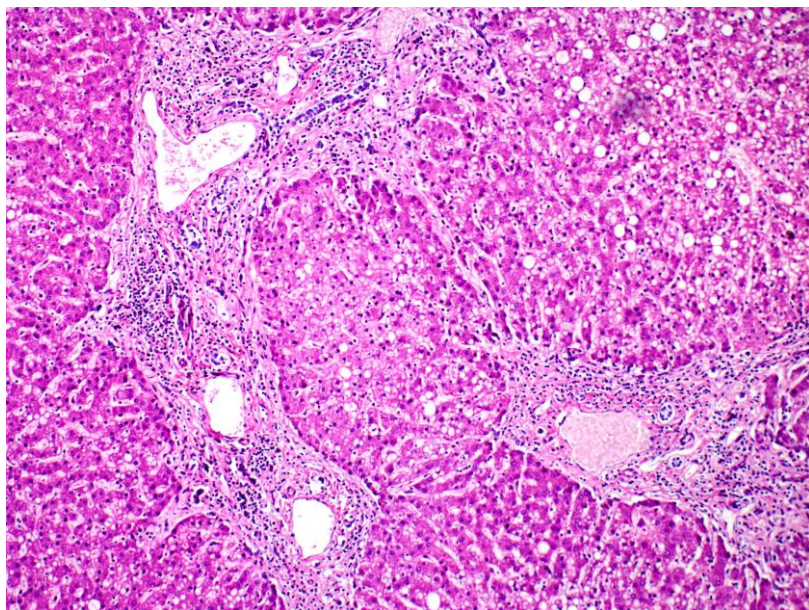


Снимки №№31 и 32 – характерни тежки патологични изменения в зъбния статус при дългогодишна наркомания.

При макроскопското изследване, в почти 50% от случаите е установена хепатоспленомегалия, а в повече от 50% макроскопски и хистологично е регистрирана чернодробна стеатоза. Хистологичното изследване в тези случаи показва наличие предимно на смесена – едро- и дребнокапчеста мастна дегенерация на черния дроб. Установи се наличие на възпалителни инфилтрати, съставени предимно от лимфоцити в порталните области – триадит, или възпаление на порталните триади (жлъчни каналчета, чернодробни венули и портални вени) (Снимка №33). В някои от случаите има ананместични и морфологични данни за вирусни хепатити. Чернодробна цироза е установена в 4 от случаите на починали наркомани (Снимка №34).

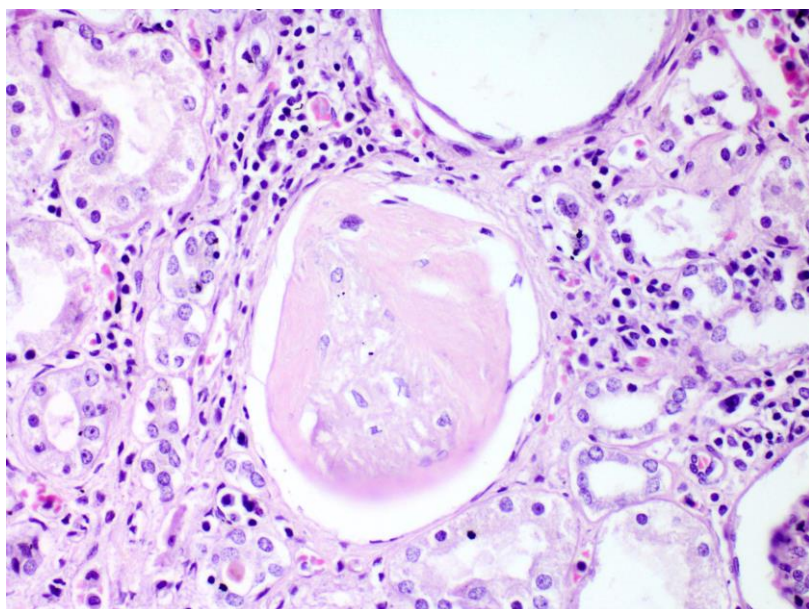


Снимка №33. Триадит – предимно лимфоцитна инфилтрация на порталните триади, оцв. ХЕ, обектив 10x20.



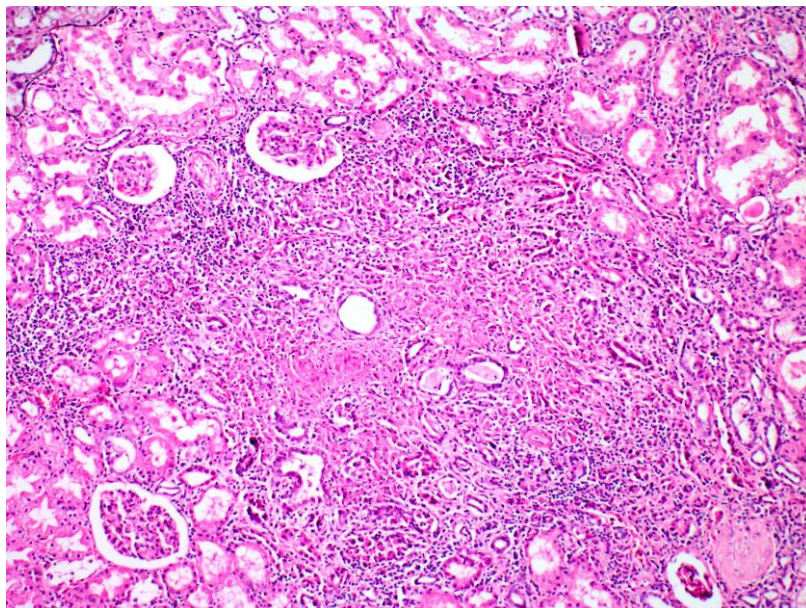
Снимка №34. Чернодробна цирроза, оцв. ХЕ, обектив 10x10.

При макроскопското и хистологично изследване на бъбреците, в относително голям дял от случаите се констатира наличие на възпалителни процеси – пиелит и пиелонефрит, интерстициален нефрит и увреждания на гломерулите (Снимка №35).

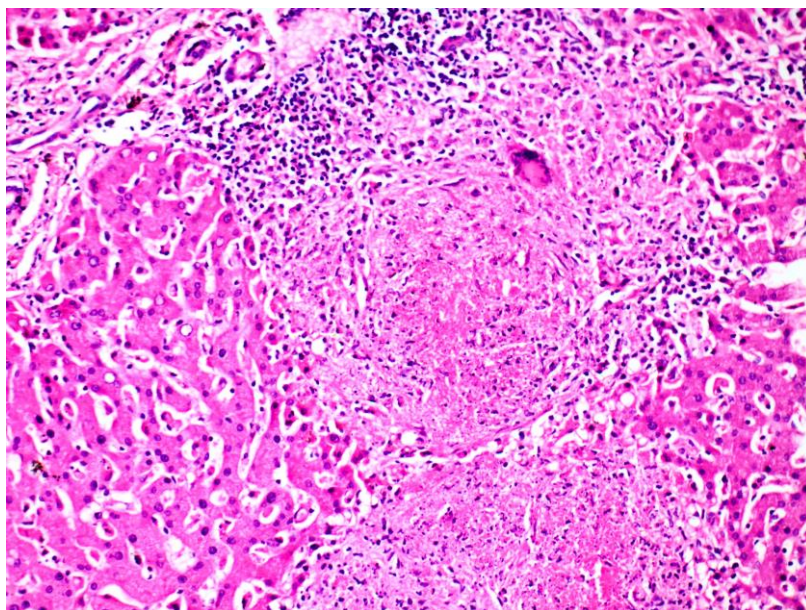


Снимка №35. Интерстициален нефрит и хиалинизация на гломерул, оцв. ХЕ, обектив 10x40.

В 6 от случаите е установена макроскопска морфологична находка на анемия (извън случаите на следкръвоизливна анемия). Като съпътстваща и фонова патология, свързана с употребата на наркотици са установени СПИН и туберкулоза с дисеминация във вътрешните органи - слезка, бъбреци (Снимка №36), черен дроб (Снимка №37).

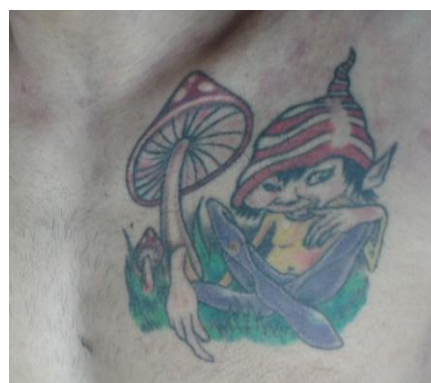
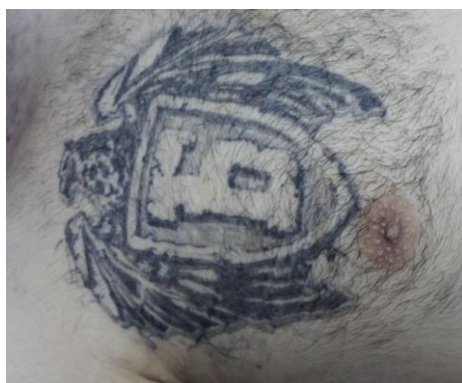


Снимка №36. Милиарна туберкулоза – бъбрек, оцв. ХЕ, обектив 10x10.



Снимка №37. Милиарна туберкулоза - черен дроб, оцв. ХЕ, обектив 10x20.

В 14 от изследваните случаи имаше татуировки, като се отчита не само тяхното наличие, но и вида им – с антисоциално значение, предствляващи надписи, мисли (Снимки №№38, 39) и рисунки (Снимки №№40, 41), показателни за личността на починалия, качество на изпълнението им, както и настъпили усложнения и патологични процеси след татуажа. В един от случаите установихме некроза на кожата и подкожието в областта на татуировка (Снимка №42). В един от случаите под кожата на пениса бе имплантирано метално топче, което е насочващо за престой в затвор, което съвпада и с предварителните сведения по казуса, предствени от разследващите органи.



Снимки №№38, 39, 40, 41 – татуировки, аутопсионна находка



Снимка №42. Некроза на кожа и подкожие след татуаж – аутопсионна находка.

Най-съществените различия между изследваните групи на случаи и контроли са по отношение на общото охранване, като в групата на наркозависимите в почти половината случаи то е било под средното, докато в контролната група при приблизително 85% то е умерено. Чернодробната патология е значително по-честа в групата на изследваните трупове на починали с данни за употреба на наркотици. Възпалителните промени на бъбреците са регистрирани в почти половината от случаите на починали наркозависими и в само един случай от контролната група. В повече от половината случаи на лица починали с данни за наркомания се установява наличие на възпаление на порталните триади. Анемията при лицата с данни за наркомания, в случаите, в които не се касае за анемия след остра кръвозагуба, е обусловена от нарушения имунитет, алиментарни фактори и наличната патология. Висока честота на трупна морфологична находка на бързо настъпила смърт се регистрира и при двете изследвани групи. Наличието на татуировки само по себе си в

съвременния етап на развитие и култура не може да бъде показател за наркомания, но съдържанието, посланието, изработката и настъпилите възпалителни усложнения в резултат на татуирането, могат да бъдат съществен насочващ фактор.

Установената морфологична находка е представена в сравнителна таблица (Таблица №5) по съответните показатели сред групата от изследвани случаи и контролната група без данни за наркомания:

Показатели	Брой случаи	Относителен дял на случаите (N=54)	Брой контроли	Относителен дял на контролите (N=28)
1. Белези на бързо настъпила смърт	43	79,630%	21	75,000%
2. Общо охранване				
2.1. Над средното	3	5,556%	3	10,714%
2.2. Умерено	28	51,852%	24	85,714%
2.3. Под средното	23	42,593%	1	3,571%
3. Увреждания на зъбите и пародонта	9	16,667%	0	0%
4. Хепатоспленомегалия	26	48,148%	0	0%
5. Триадит	38	70,370%	0	0%
6. Чернодробна стеатоза	32	59,259%	4	14,286%
7. Чернодробна цироза	4	7,407%	0	0%
8. Пиелит/пиелонефрит	23	42,593%	1	3,571%
9. Анемия (без случаите на остра кръвозагуба)	6	11,111%	0	0%
10. Татуировки	14	25,926%	1	3,571%

Таблица №5. Съпоставка между аутопсионната находка между изследваните случаи на починали наркозависими и контролни случаи.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

Анализът на данните от проведеното статистическо проучване за последните 25 години – от 1989г. до 2014г., по отношение на аутопсираните трупове на лица с данни за наркомания, показва ясна тенденция за увеличаване на броя им през годините. Регистрирано е повишаване в броя на починали с данни за употреба на наркотични вещества, както и увеличаване на дялът им спрямо общия брой извършени в КСМД - гр. София аутопсии. Увеличението в относителния дял е по-голямо от регистрираното в абсолютни стойности, поради намаляване на общия брой извършвани през визирания период аутопсии през годините. Проведеното статистическо проучване е с резултат, който с приблизителност може да се отнесе към ситуацията в България, тъй като в София е концентрирано около 25% от населението на страната. Анализираните статистически групи могат да бъдат приети за репрезентативни по отношение на употребата на наркотични вещества в България през изследвания период.

През 90-те години на XXв., предвид данните за починали лица с данни за наркомания на територията на София-град, се оформя ясна тенденция за стабилно увеличаване на броя на такива случаи, като сред най-честите причини за смърт са острите отравяния с наркотични вещества – поотделно или в комбинация. През 2000г. се оформя първи висок пик на смъртността сред наркозависими лица – 42 случая, представляващи 3,76% от всички извършени през годината аутопсии в КСМД. През следващите 10 години, след намаляване на броя на смъртни случаи сред употребяващи наркотици, започва ново повишаване на тяхната честота с формиране на нов, и най-висок до

момента, пик през 2010г. – 54 случая или 5% от всички аутопсии. В следващия период се наблюдава крива във вид на своеобразно плато със задържане на относително висока честота на смъртните случаи, които са асоциирани с употребата на наркотични вещества. Повишаването на смъртните случаи при употреба на наркотични вещества кореспондира с широк спектър индивидуални, социални и културни фактори на обществото. Важна предпоставка за увеличаване на броя смъртните случаи е повишената употреба на наркотици. В България, както и в повечето Европейски държави се наблюдава стабилна тенденция за повишаващо се предлагане, по-лесен достъп и повишена употреба, както на „класически“ наркотици, така и на новосинтезирани (ЕЦМНН, 2013). Съществува взаимовръзка между редица социални фактори и употребата на наркотични вещества по типа на „затворения кръг“, а именно употребата може да бъде фактор определящ загуба на работно място, попадане в нисък социален клас на обществото с високи нива на криминални прояви, и обратно – наркотиците са по-често използвани сред индивиди от тези по-ниски социални класове и причиняват допълнителна социална изолация на индивида (Gust et al., 1989; Cook, 1989; Langsam 2000; Galea et al., 2002; EMCDD, 2008; Hines, et al., 2012). Описана е тенденция в общества, преживели тежки социални кризи, каквото е и нашето, да се наблюдава увеличение в употребата на наркотици и съответно вредните последствия от тази употреба (Šušnjara et al., 2011; Sekulic et al., 2012). Регистрираният относително рязък спад в броя на смъртни случаи, в резултат на употребата на наркотици в годините след 2000г., с последващо рязко ново увеличаване на броя им, е свързано най-вероятно с вариации в предлагането и достъпността им на черния пазар. Такива вариации могат да бъдат резултат и от моментите на своеобразно „пренареждане“ на пазара на наркотици, между едрите

дилъри, като се осъществяват „чистки“ – поръчкови убийства, след което следва период на възстановяване на пазара на дрога. В съдебномедицинската практика на КСМД - гр. София, периодите на спад в случаите на починали наркозависими са свързани и съвпадащи по време с периодите на зачестяване на поръчковите убийства на личности, стоящи високо в „йерархията“ на разпределение на пазара на drogата в София – град и България.

Проведеният подробен анализ за периода 2011-2014г. по отношение на вида и честотата на използваните наркотични вещества, установени при токсикологичния анализ, причините за смърт при лица починали с данни за употреба на наркотични вещества и развитието на различни болестни изменения в резултат на тази употреба, показва тенденциите за съвременния етап.

Половото разпределение между лицата, починали с данни за наркомания през сочения период, показва трайна тенденция за неколkokратно повече починали наркозависими от мъжки пол, без значителни вариации през четирите години, като общо за периода починалите и аутопсирани в КСМД – София лица, проблемно употребяващи дрога от мъжки пол, са приблизително 6,5 пъти повече от тези от женски пол. Това кореспондира с трайно установената в световен мащаб тенденция за значително по-голям брой на употребяващите наркотици мъже спрямо жените (Morgan et al., 2006).

По отношение на възрастта на изследваните починали наркомани, обобщено за периода, тя е най-висока във възрастовата група 30-34г. При съпоставка с данните от ЕЦМНН за 2014г. е видно, че средната възраст за постъпване на лечение от зависимости е 29 години. Това

своеобразно съвпадение вероятно се дължи на факта, че в интервала между 25 и 35 години броят на употребяващите различни психоактивни вещества индивиди е най-голям. През 2012г. има 2 случая на починали над 50-годишна възраст наркомани, през 2013г. те са 3, включително и 1 случай над 60-годишна възраст, а през 2014г. са два. Въпреки че при индивидите във възрастта около 30 години употребата на наркотични вещества е с най-висока честота, Веупон, 2009, обсъжда сравнително новата тенденция за регистриране на употреба на наркотични вещества във възрастта над 50 години. Вероятно тези случаи на починали наркомани в „по-напреднала” възраст се дължат на налични периоди на спиране на употребата, провеждане на лечение, каквито анамнестични данни има при някои от случаите, с връщане към употреба на наркотици и настъпване на смъртен изход, най-често от остро комбинирано отравяне. През 2014г. се наблюдава оформяне на пик и във възрастовата група 20-24 години, което е показателно за повишаване на употребата на наркотици сред по-млади индивиди (ЕЦМНН, 2014).

Резултатите от токсикологичния анализ при проведеното проучване показват, че в България хероинът продължава да бъде на първо място по смъртност и болестни усложнения, свързани с употребата му, което е съпоставимо с резултатите от статистиката за Европа през изследвания период (ЕМЦНН, 2011; ЕМЦНН, 2012; ЕМЦНН, 2013; ЕМЦНН, 2014). Констатираното от Cerdá et al., 2013, увеличаване на броя случаи на немедицинска употреба и злоупотреба със синтетични опиоиди, някои от които (метадон) използвани при лечението на хероиновата зависимост е демонстративно и според резултатите от настоящото проучване. В почти 30% от изследваните случаи, при токсикологичния анализ се установи наличие на метдон в

пробите, самостоятелно или в комбинация, като в някои от тях причината за смърт е остро отравяне с него. По отношение на стимулантите, през последните години се регистрира увеличаване на броя смъртни случаи свързани с употребата им – както на кокаин, така и на амфетамини, което кореспондира с тенденциите в световен мащаб (ЕЦМНН, 2013; ЕЦМНН, 2014). В около 10% от случаите е регистрирано наличие на тетраhydroканабиноли, като при тези случаи смъртта е най-често с травматична генеза, т.е. не се касае за остри отравяния довели пряко до смъртен изход (Mura et al., 2003; Wolff et al., 2014). При токсикологичния анализ често са установявани примеси към дрогата, някои от които със собствени ефекти – медикаменти, повлияващи ЦНС, а други - без отношение към ефектите на дрогата, което е регистрирано и при провежданите от Александров, 2010 проучвания. За изследвания период са установени 3 смъртни случая след употреба на т.нар. дизайнерски дроги, като и трите са производни на амфетамините (Institóris, 2015).

В 11 случая за изследвания 4-годишен период, при токсикологичния анализ не са установени наркотични вещества, етилов алкохол или медикаменти, повлияващи централната нервна система. В тези случаи бяха налице анамнестични и морфологични данни, насочващи за наркомания, като смъртта е настъпила в резултат на патологични изменения, поради дългогодишната употреба, или в резултат на травматични увреждания.

В 25 от изследваните случаи е установено наличие на етилов алкохол в пробите взети от трупа, като честотата на участието му в генезата на смъртта във вид на остри самостоятелни или комбинирани отравяния е висока. Тенденцията за ко-злоупотреба с етилов алкохол е описана от редица автори (Kelly et al., 2014; Klimas et al., 2015; Belmonte et al., 2015; Schneider et al., 2015), като в настоящото

проучване е регистриран своеобразен пик в комбинираната употреба и съответно комбинирани остри отравяния с етилов алкохол и наркотични вещества през 2014г. - общо в 14 случая или 38,889% от изследваните починали с данни за наркомания са установени различни количества етилов алкохол – от такива, кореспондиращи с лека степен на повлияване, до смъртоносни концентрации в изследваните кръвни проби.

Водещи сред причините за смърт сред наркозависими лица през периода 2011-2014г. са острите отравяния с наркотични вещества – около 50% от случаите. При проведена съпоставка (Webb et al., 2003), е видно, че според някои проучвания смъртните случаи от предозирание са по-малко, което е за сметка на по-голям брой на случаите с болестна причина за смъртта. Според Mack, 2013, през последното десетилетие се наблюдава повишаване на честотата на смъртни случаи от предозирание с наркотични вещества. Най-честите остри отравяния с един вид наркотик са с хероин, с или без примеси към дрогата, като са регистрирани и случаи на отравяне с метадон, кокаин и дизайнерска дрога. Висока и повишаваща се честота на острите отравяния с хероин за периода 2010-2012г. е установена и при проучванията на Rudd et al., 2014. Регистрираното от Nielsen et al., 2015, повишаване на честотата на установяване на отравяния с метадон се демонстрира и от резултатите на настоящото проучване.

Комбинираните отравяния с наркотични вещества, както и с наркотични вещества и етилов алкохол са повече от половината случаи на остри отравяния, като в тези случаи вероятността да настъпи смъртен изход е по-голяма в резултат на наслагване, допълване и потенциране на ефектите на наркотиците помежду им или с етилов алкохол. Полинаркоманията е една от основните причини за настъпване на остри отравяния, особено в случаи на допълващи се и

качествено различни ефекти на употребените наркотични вещества, в които употребяващият е напълно лишен от възможност за преценка за „достатъчност“ на дозата и настъпилите ефекти, като класически примери в това отношение са комбинациите между хероин и/или метадон и стимуланти – кокаин или амфетамини, както и между стимуланти и етилов алкохол (Nielsen et al., 2015; Lachenmeier, 2015). В един от случаите е утновено комбинирано отравяне с наличие на халюциноген – псилоцин и органични разтворители.

Насилствена причина за смърт с травматична генеза – различни инциденти, самоубийства и убийства, включващи разнообразие от увреждащи механични фактори, като височинна травма (падания от високо), механична асфиксия, огнестрелни наранявания, увреждания от остри предмети, термични и електротравми, са относително по-редки в сравнение с острите отравяния и патологичните причини за смърт. Според проучванията на Lundholm et al., 2014, употребата на наркотични вещества повишава честотата на различни травматични увреждания, които могат да доведат до смърт. Най-голяма е честотата на самоубийствата, следвани от нещастните случаи и убийствата. Предпочитани способности за извършване на самоубийства са скачанията от високо и механичните асфиксии, най-често обесване. Регистрирани са случаи на огнестрелни самоубийства и убийства, като и в двата случая на убийства жертвите са били криминално проявени индивиди, включително и като дилъри на наркотични вещества, от каквито са били повлияни и към момента на смъртта си. В единият от случаите на огнестрелно убийство, въпреки засягането на артериален съд от голям калибър (бедрената артерия), жертвата е успяла да пробяга разстояние около 150m, което се дължи от една страна на силно развитата мускулатура, която е имала тампониращо въздействие върху наранения съд, и от друга страна на повлияването от кокаин, който е

оказал стимулиращия си ефект в моментите преди смъртта, поради симпатомиметичното си действие. Според Goullé et al., 2014, Bhattacharyya et al., 2014, употребата на канабис е сред рисковите фактори за настъпване на пътнотранспортни произшествия по вина на водача, поради значителните нарушения на психомоториката. Сред нещастните случаи, водещи са пътнотранспортните произшествия, като жертвите са били водачи, предизвикали произшествието, повлияни от тетраhydroканабиноли след употреба на канабисови продукти. Поради ефектите на активната субстанция на канабиса – тетраhydroканабинол, преценката и координацията са силно затруднени, а честотата на безразсъдно и безотговорно шофиране е висока (Bergeron et al., 2014; Salomonsen-Sautel et al., 2014). В един от случаите се касае за самоубийство чрез нанасяне на множество прободно-порезни наранявания на шията, с последващо падане от високо, най-вероятно в резултат на отключен остър психотичен епизод след употреба на канабис, като такива случаи са докладвани и от Ahsaini et al., 2011. McIntyre et al., 2013, обсъжда нещастен случай – удавяне на фона на употреба на метадон. Един от случаите за 2011г. е удавяне на фона на употреба на диазепам, като потискането на ЦНС от употребения медикамент е било ключов момент в настъпването на удавяне, поради понижената реактивност и потиснати рефлексии на жертвата.

В около 25% от регистрираните за периода 2011-2014г. случаи е установена болестна причина за смъртта, като в приблизително 90% от тях се касае за болестни промени на дихателната и сърдечносъдовата системи в резултат на употребата на наркотици. С цел да бъде установена патологията на сърдечносъдовата и дихателната системи, свързана с употребата на наркотични вещества,

е извършено цялостно изследване на група от 54 случая на лица, починали с данни за наркомания, избрани на случаен принцип, в съпоставка с контролна група починали лица на възраст 17-34 години без данни за наркомания. От контролите са изключени случаи на починали над 35 годишна възраст, за да бъде избегнато наслагване на възрастово обусловена патология, която да промени резултатите и зависимостите при сравнение на установената морфологична находка. При извършеното морфологично изследване е отчитана предварителната информация (доколкото това е било възможно, поради спецификата на работа в КСМД), включваща предварителни сведения във вид на анамнестични данни от близки или познати на починалия, данни от свидетели на настъпването на смъртта, както и данни предоставени от органите на досъдебното производство. В голяма част от случаите труповете са били оглеждани на мястото на намирането им, с участие на съдебен лекар, като по този начин е добивана непосредствена информация за заобикалящата среда, в която е намерен трупа, респективно средата, в която е настъпила смъртта. Във всеки един от изследваните случаи е извършено цялостно съдебномедицинско изследване на трупа – установяване на макроскопската находка при външния оглед и аутопсията, взети са материали за хистологично изследване, както и такива за токсикологичен анализ. Особено внимание е обърнато на морфологичното изследване на органите на сърдечносъдовата и дихателна системи, което е и основен предмет на разработения дисертационен труд. Установени са и допълнителни находки от страна на други тъкани, органи и системи, които насочват за употреба на наркотични вещества и тяхното отчитане е необходимо за правилната интерпретация и преценка на случая. Болестни изменения в дихателната и сърдечносъдовата система, както и такива от други

органи и системи, с насочващ и потвърждаващ характер са установени не само в случаите, в които причината за смърт е болестна, но и в тези с причина за смърт остро отравяне или травма. Установената морфологична находка е съпоставена с резултатите от токсикологичния анализ и наличните предварителни сведения и резултатът е сравнен с контролната група за установяване на наличие или липса на зависимост между установената морфологична находка и употребата на наркотични вещества.

Патологични изменения в дихателната система - обсъждане .

При макроскопското морфологично изследване на дихателната система в приблизително 79% от случаите се установява белодробен оток, изразен в различна степен – от умерено изразен до тежък. Mégarbane et al., 2013 и Radke et al., 2014 докладват за обусловен от употребата на хероин некардиогенен белодробен оток, каквито данни се потвърждават и в настоящото проучване. По отношение на белодробен оток свързан с употребата на стимуланти, и по-специално кокаин, Riezzo et al., и 2012 Tseng et al., 2014, са установили висока честота на това усложнение. При изследването на случаите - обект на разработвания дисертационен труд, се утнови корелация между употребата на стимуланти и развитието на белодробен оток. При макроскопското изследване в 5 от случаите е регистрирано наличие на кръвениста ръждива на цвят пяна около носните отвори и устата на починалия и изключително тежък белодробен оток, като токсикологичният анализ и интерпретацията сочат, че причината за смъртта е била остро отравяне с метадон в 1 случай, остро комбинирано отравяне с хероин и кокаин – в 2 случая, с хероин и етилов алкохол – в 1 случай, и с хероин и метадон – 1 случай. В четири от петте случая се касае за остро комбинирано отравяне,

комбинация между наркотици или наркотик и алкохол, като хероинът присъства във всички комбинации, а в два от случаите се касае за комбинация между хероин и кокаин. За развитието на белодробен оток има значение и отключването на реакции от анафилактиоден тип, които са резултат на прякото действие на опиоидите (Mégarbane et al., 2013). Вероятно тежестта на белодробния оток е обусловена от наслагване на механизмите на увреждане и интоксикация, с комплексен кардиогенен и некардиогенен произход. При изследване на контролната група, в около половината случаи имаше наличие на белодробен оток, което е свързано с причината и генезата на смъртта, с развитие на белодробен оток като част от настъпващите циркулаторни и централнонервни нарушения.

В голяма част от случаите макроскопски и хистологично установихме наличие на възпалителни процеси в дихателните пътища и белодробния паренхим, като в повечето случаи се касае за употреба основно на опиоиди самостоятелно, в комбинация между два и повече опиоида, най-често хероин и метадон при индивиди на метадонова терапия, или между опиоиди и другите класове наркотични вещества, най-често стимуланти. Според проучванията на Александров, 2010, Александров, 2013, Karch, 2002, Kruś et al., 2010, Radke et al., 2014, при хероиномани честотата на инфекциозни усложнения от страна на дихателната система е по-висока, което корелира с венозната апликация на наркотичните вещества, при която заедно с наркотика директно в кръвообращението попадат инфекциозни агенти, и със значителното потискане на имунния отговор при употреба на опиоиди. При изследваните случаи хистологичният вид на възпалителните процеси в белите дробове е в най-голям процент лобарни и лобуларни пневмонии, както и пневмонии с абсцедиращ

характер (т.е. възпалителни процеси с бактериална етиология) и една интерстициална пневмония с най-вероятна вирусна етиология. В един от случаите хистологично се установи наличие на бактериални колонии, което е свързано със значително потиснатия имунен отговор в резултат на дългогодишна венозна употреба на хероин. Установиха са случаи и на белодробна туберкулоза. В един от случаите имаше белодробен абсцес, което показва изключителната тежест и затегнато протичане на възпалителния процес, на фона на значително увреден имунен отговор в резултат на дългогодишната употреба на наркотици. При контролите са установени по-малък процент на възпалителни процеси в дихателните пътища, като всички са с катарален характер, и възпаление на белите дробове – интерстициални пневмонии, с най-вероятна вирусна етиология. В приблизително 10% от случаите е имало плеврални изливи, в някои случаи с макроскопски установена насложена тежка бактериална инфекция – абсцедиране. Те са показател не само за наличния възпалителен процес, но и за развитие на циркулаторни нарушения и повишена съдова пропускливост, свързани с преките и косвени ефекти на дрогата. При контролната група не са регистрирани случаи на плеврални изливи, белодробна туберкулоза или абсцедиране.

В около 20% от изследваните случаи се установяват белези за предишни възпалителни процеси – плеврални сраствания, като в контролната група са установени само в 3,5%, което отново кореспондира с по-високата честота на белодробни заболявания, и то със значителна тежест при лицата, употребяващи наркотични вещества, което е свързано както с преките ефекти на наркотиците, така и с увредения имунитет, характерен за тази група индивиди.

В приблизително 15% от случаите непосредствената причина за смъртта е дихателна недостатъчност с развитие на остър синдром на Менделсон, в резултат на повръщане и последваща масивна аспирация на стомашно съдържимо. Диагнозата е поставена макроскопски и потвърдена с хистологично изследване. Във всички случаи на аспирация на стомашно съдържимо, причината за повръщането е била остро отравяне след приемане на поредна доза наркотици – самостоятелно и в комбинация, на фона на потиснато съзнание и дихателен център в резултат на употреба на опиоиди – най-често хероин, както и метадон. В един от случаите аспирираната материя е жлъчна течност, след връщането ѝ към стомаха в резултат на перитонит и паралитичен илеус с вход на инфекциозните причинители в областта на слабинната гънка, на място на апликация на хероин. Подобни резултати, с висока честота на аспирация на повърнатото стомашно съдържимо, станала непосредствената причина за смъртта, поради предозиране с опиоиди или комбинации между опиоиди и други наркотични вещества, са описани и от Александров, 2010, 2013, Karch, 2002, Krus et al., 2010, Radke et al., 2014, като повръщането е провокирано и от еметичното действие на опиоидите. При контролите няма нито един случай на аспирация на повърнатото стомашно съдържимо. За аспирация е необходимо не само повръщане, но и налични количествени и качествени промени в съзнанието, които затрудняват реакцията и промяната на позата, както и потискане на центъра на дишането, допълнително наслагващо се в механизма на настъпване на смъртта, поради което наличието на аспирация може да се счита като относително характерен белег за употреба на наркотични вещества, насочващо с голяма вероятност към остри отравяния с опиоиди и комбинирани отравяния.

При изследванията установихме случай на масивна белодробна тромбемболия като усложнение в резултат на тромбозирал съд на място на многократна апликация на наркотични вещества, заедно най-вероятно с различни примеси. В конкретния случай се касае за 26-годишен починал мъж. Случаи на масивна белодробна тромбемболия при млади мъже са изключително редки, дори казуистични. Тромбоза на венозни съдове, и съответно белодробна тромбемболия са описани при млади индивиди от женски пол като нежелани ефекти и усложнения на употреба на контрацептивни препарати (Amar et al., 2014; Emmerich et al., 2014). Следователно тромбоза и белодробна тромбемболия при индивиди в младата възраст, ако са от женски пол и не употребяват контрацептиви, или са от мъжки пол, е до голяма степен характерен и насочващ признак за венозна или друг тип инжекционна употреба на наркотични вещества, при което в кръвообращението директно навлизат различни примеси, индуциращи тромбообразуването на местата на апликация и в отдалечени съдове.

При хистологичното изследване на бял дроб в около 3/4 от случаите се установиха данни за стари и пресни кръвоизливи в белодробния паренхим, най-често в комбинация, като резултатите от токсикологичния анализ показват наличие на един вид наркотик или комбинация от наркотични вещества от различни групи. Krusi et al., 2010, са установили наличие на хемосидерофаги в голяма част от случаите на изследвани лица с данни за наркомания. В литературата е описано наличие на белодробни паренхимни интеркурентни кръвоизливи, както при употребата на стимуланти (Tseng et al., 2014), така и при употреба на опиоиди, включително такива използвани за лечение на хероинова зависимост, какъвто е метадонът в България, и другите видове наркотични вещества (Karch, 2002). Според Mégarbane

et al., 2013, при вдишване на нагрети изпарения при пушене на крек, поради високата температура на парите се развива дифузно алвеоларно увреждане, демонстрирано хистологично с кръвоизливи. В изследваните случаи няма данни за пушене на крек, но в някои от случаите, при липса на иглени бодове (както следи от стари такива, така и пресни) наркотичните вещества са приети инхалаторно – чрез „смъркане” на прахообразния наркотик или чрез вдишване на нагрети върху фолио пари с помощта на тръбичка, като алвеоларното увреждане и кръвоизливи се получават по сходен механизъм, както описаните при пушене на крек.

Установени са още хистологични данни, както за компенсаторен, така и за остър емфизем, получен в часовете преди смъртта. При инхалаторната употреба на наркотични вещества се използва маньовър, сходен с маньовъра на Валсалва (Burnett, 2012) - рязко вдишване след максимално издишване, последвани от удължено издишване през присвити устни. Възможно е да настъпят торакални усложнения, представляващи опасни за живота състояния в резултат на баротравма на белия дроб – пневмоторакс, пневмомедиастинум (Karch, 2002; Tseng et al., 2014). Дори и да не настъпят такива тежки по своята клиника и изход усложнения, е възможно да се получат минимални разкъсвания на алвеолите при рязкото вдишване, непричиняващи пневмоторакс, които могат да бъдат установени само при хистологичното изследване. Трябва да се отчита и вероятността за настъпване на такива промени при терминалните дихателни движения, част от които са резки и дълбоки, но за интерпретацията е важна съпоставката с контролите. При тях, въпреки бързото настъпване на смъртта с извършване на дълбоки агонални терминални дихателни движения, не са установени такива хистологични находки.

В някои от случаите, в които е регистрирана употреба на наркотични вещества от групата на стимулантите – амфетамини и кокаин, са установени атрофични промени на носната лигавица. При употребата на кокаин и амфетамини, предпочитан начин е инхалаторния – чрез „смъркане” или вдишване на нагрети пари, като при вдишването на нагрети пари на наркотика тръбичката се поставя максимално навътре в носната кухина, при което нагретите пари да достигнат до белия дроб. При „смъркане” на прахообразния наркотик се разчита на абсорбцията му през носната лигавица. При този начин на прием на наркотика вдишаните прахообразни вещества полепват по носната лигавица и остават там докато се разтворят, което увеличава времето на контакт и локално въздействие. Кокаинът и амфетамините предизвикват вазоконстрикция, особно изразено в мястото на апликация – носната лигавица при смъркане, което в съчетание с локалното дразнещо въздействие на различни примеси води до атрофия на носната лигавица, като в тежки случаи се стига до перфорация на носната преграда (Slavin et al., 1990). Клинично в такива случаи е регистрирано значително намаляване на обонянието (Gordon et al., 1990).

Патологични изменения в сърдечносъдовата система – обсъждане.

При макроскопското и хистологично изследване се установи широк спектър от кардиоваскуларни патологични находки при починалите с данни за употреба на наркотични вещества. След пулмоналната патология, болестните изменения в сърдечносъдовата система са на второ място сред болестните причини за смърт сред наркомани. Освен това, в голяма част от случаите е установена

сърдечносъдова патология като съпътстваща, в някои случаи останала с неизявена или незабелязана симптоматика.

В приблизително 50% от случаите се установиха морфологични данни за хипертонична болест, с наличие на левокамерна сърдечна хипертрофия и хипертензивна нефропатия – артериолосклеротична и артериосклеротична нефросклероза. Токсикологичният анализ при тези случаи показва както наличие на наркотични вещества от групата на опиоидите – хероин и метадон, така и от групата на стимулантите – амфетамини и кокаин, в някои случаи в комбинация с етилов алкохол или други наркотични вещества и примеси. Според Riezzo et al., 2012, употребата на кокаин има съществена роля за развитие на хипертонична болест при сравнително млади индивиди. Сходни наблюдения има и по отношение на стимулатните с амфетаминова структура (Hawley et al., 2013). Механизмите на развитие на артериална хипертония при употреба на кокаин и синтетични стимуланти са сходни, поради повлияване на катехоламиновата медиация. Блокирането на обратния захват на адреналина и норадреналина, в комплекс със стимулиране на секрецията им и повишаване на рецепторната чувствителност спрямо тях, са причина за повишаване на артериалното кръвно налягане и развитие на хипертонична болест като пряк ефект. При употреба на хероин и други опиоиди развитието на артериална хипертония се дължи по-скоро на косвени ефекти, както и на инжектиране на неразтворими примеси, в резултат на което се повишава периферното съдово съпротивление. Следва да се има предвид, че резултатите от проведения токсикологичен анализ отразяват употребените субстанции в часовете преди смъртта, като не може да бъде изключена възможността за предхождаща употреба и на други видове наркотични

вещества, които да са причинили съответна патология, т.е. установяването само на опиоиди към момента на смъртта не изключва възможността за предхождаща употреба на стимуланти – полинаркомания, която е често срещана, предвид анализите и резултатите от настоящото проучване. В изследваната контролна група, морфологични данни за артериална хипертония се установиха само в около 11% от случаите, спрямо почти 50% в групата на изследваните наркозависими, което дава основание да се направи заключението, че употребата на наркотични вещества има сигнификантно отношение за развитието на артериална хипертония в относително млада възраст.

В литературата са съобщени множество случаи на остър миокарден инфаркт при млади индивиди, свързани с употреба на кокаин (Paraschin et al., 2012; Shah et al., 2014). Има данни и за регистрирани случаи на остър миокарден инфаркт непосредствено след употреба на хероин (Karoli et al., 2012), както и случаи на миокарден инфаркт след тромбоза на коронарна артерия в резултат на злоупотреба с хероин инжектиран венозно (Sztajzel et al., 1994). При провеждане на настоящото проучване в три от случаите причината за смъртта беше остър миокарден инфаркт – в два от случаите на фона на употреба на кокаин и в един – след употреба на хероин. Миокардните инфаркти след употреба на кокаин се дължат на коронарен спазъм поради директните ефекти на кокаина, сред които и вазоконстрикция, протичащи на фона на повишени изисквания на миокарда, поради симпатомиметичните ефекти на наркотика. Развитието на остра исхемия на миокарда след употреба на хероин би могла да бъде резултат от коронарен спазъм, протичащ на фона на увреждания на

сърдечния мускул от директните кардиотоксични ефекти на хероина, както и преките и непреки ефекти на примесите към дрогата.

Миокардиофиброза е установена макроскопски в около 20% от случаите и в около 7% от контролните случаи. Хистологично, при лицата с данни за наркомания миокардиофиброза се установи в около 45% от случаите, а при контролите – в приблизително 18%. Развитието на фиброза в миокарда се установи, както при починали с данни за употреба на стимуланти – кокаин и амфетамини, така и при хероиномани. При клинични проучвания сред употребяващи кокаин са установени промени в миокарда с исхемична и друга генеза във вид на миокардиофиброза (Aquaro et al., 2011). Hawley et al., 2012, описва сходни болестни изменения на миокарда в резултат на употреба на амфетамини. При морфологичните проучвания на Александров, 2010, 2013, Karch, 2002, е установено наличие на миокардиофиброза в случаи на починали лица с данни за употреба на опиоиди и стимуланти. Наличието на миокардиофиброза при изследваните случаи се дължи на вазоспазъм на малки по калибър съдове, кръвоснабдяващи миокарда, който е пряк ефект на стимулантите и непряк при употребата на хероин и метадон. Възможно е развитието ѝ и поради наличие на микротромби, образувани от неразтворимата част на инжектираните заедно с дрогата примеси. В механизма на неисхемично увреждане на миокарда, с последващо развитие на фиброзна тъкан, участва директното кардиотоксично действие на различните видове наркотични вещества.

При изследването на съдовете, и в частност коронарните артерии, при случаите и контролите се установиха атеросклеротични промени, в съответно приблизително 35% от случаите и 29% от контролите. В

голямата част атеросклеротичните промени бяха във вид на липидни петна и единични атеросклеротични плаки. Само в 5 от случаите на починали с позитивен резултат от токсикологичния анализ по отношение на психоактивни вещества и с анамнестични данни за употреба на такива, се установи наличие на генерализирана атеросклероза и изразена коронаросклероза, като при химическия анализ се регистрира наличие на различни наркотични вещества – хероин, метадон, кокаин, амфетамини, ТНС, както и етилов алкохол. Във всички случаи починалите са мъже, като един е бил на 29 години, един – на 33г., един на 35г., и двама – над 50-годишна възраст. Предвид морфологичните данни, съпоставени с възрастта и пола на изследваните лица, установените лезии вероятно са обусловени по-скоро от възрастови промени, с наслагващи се генетични и други индивидуални фактори. Резултатите от настоящото проучване показват липса на достоверни данни за корелация между развитието на атеросклеротични промени в съдовете и употребата на наркотични вещества, което е съответстващо и на резултатите от проведени до момента клинични и морфологични проучвания (Karch et al., 2000; Karch, 2002; Paraschin et al., 2012).

В един от случаите е установен миокардит в комплекс с интерстициална пневмония, с най-вероятна вирусна етиология. В един от случаите причината за смъртта е била миокардиопатия, с най-вероятна токсична генеза – починалият е употребявал кокаин. Въпреки че в конкретния случай не може да се твърди с абсолютна сигурност, че увреждането на миокарда се дължи на употребата на кокаин, в литературата има данни, че такива усложнения на кокаиновата зависимост са документирани и клинично (Aquaro et al., 2011).

Установеният хистологично остър венозен застой в миокарда е със съпоставими стойности при случаите на починали с данни за наркомания и при изследваните контроли. Установяването на такава хистологична находка корелира по-скоро с темпа на настъпване на смъртта, а не с етиологията на причината за нейното настъпване – острият венозен застой в миокарда показва бързия темп на настъпване на смъртта и е частен израз на наличния остър венозен застой във всички вътрешни органи при бързо настъпила смърт.

От изследваните случаи, в три причината за смъртта беше спонтанен вътречерепен кръвоизлив. В два от случаите кръвоизливите бяха интрацеребрални, а в един – субарахноиден, с пробив към субдуралното пространство. И в трите случая при токсикологичния анализ се установи наличие на стимуланти в изследваните проби – амфетамини и кокаин. В случая на спонтанен субарахноиден кръвоизлив, освен амфетамини, в пробите се установи наличие на етилов алкохол. В литературата, през последните 25 години има описани от редица автори неоспорими данни, доказващи връзката между мозъчносъдовите инциденти в младата възраст и употребата на наркотични вещества със стимулиращ ефект (Díez-Tejedor et al., 1989; Goplen et al., 1995; McEvoy et al., 2000; Bruno, 2003). В механизма на настъпване на мозъчносъдови инциденти при употреба на стимуланти, водещо място има развитието на артериална хипертония с рязко повишаване на стойностите на артериалното кръвно налягане след прием на стимуланти, с превишаване на издържливостта на съдовата стена и разкъсване на мозъчните артерии, като смъртността е изключително висока в тези случаи (Goplen et al., 1995). Според Díez-Tejedor et al., 1989, е възможно хеморагични или исхемични мозъчносъдови инциденти да настъпят не само след многократна и

относително продължителна употреба, но и при първи прием на стимуланти. Bruno, 2003, обсъжда по-голямата честота на вътречерепни – интрацеребрални и субарахноидни кръвоизливи, при индивиди с данни за злоупотреба с етилов алкохол и симпатомиметици поотделно. В настоящото изследване установихме един случай на масивен субарахноиден кръвоизлив с пробив към субдуралното пространство след комбинирана употреба на етилов алкохол и кокаин. В конкретния случай се касае за наслагване и потенциране на ефектите им, с рязко повишаване на артериалното кръвно налягане и руптуриране на артериалните съдове.

Видно е от резултатите при анализа на морфологичните, анамнестичните и токсикологични данни, както и при съпоставка с установените през годините при клинични и морфологични проучвания данни, че сърдечносъдовата патология при лица употребяващи наркотични вещества е значително застъпена, с по-висока честота спрямо общата популация. При лицата употребяващи наркотици се констатира по-ранно начало и тежко протичане на хипертоничната болест, по-висока честота на „скрита” миокардна исхемия и токсично увреждане на сърдечния мускул, изразени морфологично с наличие на миокардиофиброза, по-висока честота на мозъчносъдови инциденти в младата възраст. Всички тези данни имат значение не само за съдебномедицинското обсъждане на аутопсионната морфологична находка, съпоставимо с резултата от токсикологичния анализ, но и за клиниката, особено касаещо се за практиката в спешни клинични звена. Съществено за клиничната практика е отчитането на възможността и вероятността за употреба на наркотични вещества в различен период, включително и непосредствено преди настъпването на острата симптоматика при

индивиди в млада възраст, постъпващи с данни за остър миокарден инфаркт, хипертонични кризи и мозъчносъдови инциденти, което е решаващо по отношение на адекватната терапия за всеки конкретен случай.

Мекотъканни патологични увреждания, свързани със засягане на кръвоносни съдове, насочващи за употреба на наркотични вещества – обсъждане.

При съдебномедицинското изследване на трупове на починали лица с данни за наркомания се установиха няколко типа макроскопски морфологични находки на мекотъканни увреждания – предимно кожа и подкожни меки тъкани, със засягане на съдове и, в някои случаи, свързани с развитие на съдова патология: 1) пресни иглени бодове в предилекционни места – най-често по крайниците, в области с подлежащи венозни съдове; 2) цикатрикси с удължена форма, с наличие на пигментация или обезцветяване на тъканта, най-често разположени по крайниците, с калцификация на подлежащия съд – т.нар. *needle tracks*, или следи от въздействието на инжекционна игла; 3) фуниевидни цикатрикси, представляващи външната част на кожно-съдова хронична „фистула” между кожната повърхност и подлежащ по-често венозен, а в някои случаи - артериален съд, с развитие на фиброзна тъкан, разполагаща се между кожната повърхност и съда, в предилекционни области - слабинните гънки и пениса. В приблизително 75% от изследваните случаи са установени такива мекотъканни увреждания, поотделно или в комбинация. В някои от случаите, новите иглени бодове се наслагват върху следите от стари такива, най-често върху формирани фуниевидни цикатрикси, което е демонстрирано макроскопски и хистологично с наличие на кръвонасядане в околните меки тъкани. В някои от случаите, при

макроскопското и хистологично изследване на фуниевидните цикатрикси, отпрепарирани заедно с подкожните меки тъкани и подлежащия съд, с който комуникират, установихме наличие на тромбоза на съдовете, в които се осъществява инжекционното повтарящо се многократно въздействие. Предилекционните места за инжекционна апликация на дрогата са лакътните ямки, слабинните гънки, както и всички „скрити“ области, в които има лесно достъпни повърхностно разположени венозни съдове, включително и под езика (Александров, 2010). Установиха се удължени по форма цикатрикси, предилекционно разположени по горните крайници, описани в литературата като “needle tracks” (Karch, 2000) или следи от въздействието на инжекционната игла. Механизмът на получаване на такива изменения включва въздействието на острия връх на инжекционните игли, с изразена коса компонента и засягане на дермата, с възможно многократно въздействие, което е предпоставка за ръбцообразуване. За описаните промени има значение и локалното възпаление на съдовете, предизвикано от дразнещото действие на инжектираните наркотици и техните примеси. При многократните инжекционни въздействия в областта на слабинните гънки и пениса, се образуват изменения, морфологично сходни с хронични фистули, като между кожната повърхност и подлежащия съд се създава комуникация във вид на развитие на фиброзна тъкан. В по-голямата част от случаите комуникацията е с подлежащ венозен съд, в някои от случаите тромбозирал, а в по-редки случаи комуникацията е с подлежащ артериален съд. При многократните инжекционни въздействия не се спазват принципите на асептиката, при което възниква опасност от инфекциозни усложнения, абсцедиране и тромбоза (Александров, 2013). Наблюдавахме и деформации на съдовете, поради придърпване на съдовата стена от новообразуваната

фиброзна тъкан. Arora et al., 2011, Lardi et al., 2012, Kocovski et al., 2014, описват характерни разслояващи увреждания на съдовата стена при наслагващото се въздействие на инжекционната игла, водещи до псевдоаневризми и възможност за тежки кръвоизливи като усложнение. В един от изследваните случаи на хронична фистула, при която повърхността на кожата комуникира с бедрената вена, самата вена беше тромбозирала, ставайки източник за масивна белодробна тромбемболия, и в същото време беше настъпила остра кръвозагуба от същия съд. Подобен случай е описан от Lardi et al., 2012. Познаването на морфологичните особености при описаните съдови увреждания има значение за клиничното обсъждане, особено за съдовата хирургия, при преценката на възможните усложнения и резултати от извършените хирургически интервенции. Наличието на фуниевидни цикатрикси, при познаване на причините и механизмите за тяхното формиране, с подлежащите вероятни съдови усложнения, насочва за дългогодишна венозна наркомания, наличие на инфекциозни, тромботични и други усложнения, които следва да се отчитат при прилаганите терапевтични интервенции във всеки конкретен случай.

В един от случаите установихме некротизиращ фасциит и миозит на левия горен крайник, с тромботични маси във венозните съдове, като диагнозата е потвърдена хистологично. Токсикологичният анализ показва наличие на метадон в пробите - касае се за дългогодишен хероиноман, употребявал наркотика венозно, на метадонова терапия към момента на смъртта. В общата популация некротизиращият фасциит се среща сравнително рядко, като при млади хора една от основните причини за развитието му е венозната употреба на наркотици (Waldron et al., 2014). Karch et al., 2000, описват случаи на констатиран некротизиращ фасциит при употреба на метадон.

Установяването на това усложнение при наркозависими на метадонова терапия отразява предхождащата, а в някои случаи и съпътстваща метадоновото лечение венозна употреба на хероин, като се развива инфекциозен процес в резултат на директната апликация на биологично замърсени примеси, заедно с понижения имунитет. При проучването установихме още трофични промени на крайниците поради тромбоза на венозните съдове, както и абсцедиране и некроза в области на фуниевидни цикатрикси, като инфекциозни усложнения на многократното инжекционно въздействие с нестерилни игли и спринцовки на фона на компроментиран имунен отговор. Подобни находки са установени при проучванията на Александров, 2010,2013.

Други насочващи за наркомания морфологични находки – обсъждане.

В приблизително 80% от случаи на изследвани трупове на починали с данни за употреба на наркотици регистрирахме комплекс от морфологични белези на бързо настъпила смърт – интензивни послесмъртни петна, тъмночервена течна кръв, точковидни кръвоизливи, остър венозен застой във вътрешните органи, сбръчкана капсула на слезката, белодробен и мозъчен оток. При контролите без данни за наркомания в 75% от случаите установихме макроскопска морфологична находка на бързо настъпила смърт. Темповете на настъпване на смъртта в по-големия брой от случаите и в двете групи са бързи, свързани с причината за смъртта. При лицата с данни за наркомания, най-чести са острите отравяния, при които смъртта е настъпила с бързи темпове, както и при травматичните и някои от болестните причини за смърт. При контролната група бързо настъпилата смърт е била в резултат на остро протичащи болестни процеси или травматични причини за смърт.

Общото охранване на починалите също би могло да бъде интерпретирано като насочващ белег за употреба на наркотици, като в почти половината случаи то беше под средното с почти пълно редуциране на подкожната мастна тъкан до кахексия. Такава находка е по-характерна за дългогодишни индивиди с дългогодишна наркомания, които са употребявали предимно хероин венозно, както и за хероиномани на метадонова терапия, което е съпоставимо с резултатите от проучванията на Александров, 2010, 2013. При наркозависими със съпътстваща патология, особено СПИН, индекса на телесната маса е значително по-нисък (Forrester et al., 2000), което се дължи от една страна на социални и алиментарни фактори, свързани със системно недохранване, а от друга с мултиорганното засягане в резултат на дългогодишната употреба на наркотици и HIV-инфекцията. При проведеното проучване невинаги са били налични данни за съпътстваща HIV-инфекция, като в голяма част от случаите с кахексия имунният отговор е бил дефицитен, дори и без развит СПИН, поради увреждането на имунната система от дългогодишната употреба, с краен резултат, отразяващ се и в общото охранване – редуциране на подкожната мастна тъкан до измършавяване. В около 50% от случаите на починали наркомани общото охранване беше около средното. В някои проучвания (Forrester et al., 2005), се съобщава за регистриран по-нисък индекс на телесната маса при лица употребяващи стимуланти. При нашето проучване сред починалите наркомани с нормално общо охранване са били както хероинови наркомани, така и употребяващи стимуланти. В някои случаи, при последните се отчете и добре развита мускулатура. Установените разлики могат да се отдадат на индивидуални особености, социални фактори, както и на вариации във вида и честотата на прием на наркотици. От всички изследвани случаи на починали наркомани,

само при три е отчетено наднормено тегло, което се свързва с генетични фактори, както и алиментарни и други свързани с начина на живот такива. В контролната група приблизително 86% от починалите са с нормална телесна маса. Следователно има сигнификантна връзка между дългогодишната, особено венозна наркомания, с настъпили инфекциозни и други усложнения, и ниското общо охранване, в някои случаи до степен на кахексия.

При изследваните лица с данни за наркомания регистрирахме характерни промени в зъбния статус, нетипични за индивиди в съответните възрастови групи – от изтриване на отделни фасетки от зъбния емайл, до значителни кариозни и пародонтозни промени с отпадане на зъби поради разрушаване на коронките и умъртвяване във възрастта до 30-35години, в приблизително 17% от случаите. При изследваните контроли липсваха такива промени в съзъбието. При употреба на опиоиди е понижено болковото усещане, поради което се замъглява болковата симптоматика при налични възпалителни процеси на зъбите и периодонциума, като предразполагащи фактори за развитието на такива процеси са ниската лична хигиена, увредената имунна система, както и ограниченият достъп до медицински услуги (Saini et al., 2013). Според Mateos-Moreno et al., 2013, при наркозависими е значително по-висока честотата на патологията на съзъбието – кариес и периодонтит. Такива увреждания са регистрирани както при венозни наркомани, употребяващи предимно хероин, така и при индивиди, употребяващи стимуланти – кокаин, амфетамини, метамфетамини (Laslett et al., 2008; Shetty et al., 2010; Gupta et al., 2012). Установените изтривания на емайла, ерозии на дентина, разрушаване на зъбите са показателни и за патологично повишения мускулен тонус на дъвкателната мускулатура

(Александров, 2010), като бруксизмът може да се наблюдава в моментите на абстиненция при хероиноманите и под влияние на drogата при употребяващите стимуланти. В един от изследваните случаи установихме наложена на зъбите шина против бруксизъм при мъж починал от комбинирано отравяне с хероин и кокаин, което е показателно за повишения мускулен тонус и опит за лечението или овладяването му. Кариозните промени, разрушаването на зъбите и тежките форми на пародонтоза са в резултат на лошата хигиена, понижения имунитет, с възможност за наслагване на увреждания от стомашната солна киселина при повръщане. В цялостния комплекс на морфологични находки, зъбният статус може да бъде съществен насочващ признак за употреба на наркотични вещества, като е показателен и за имунния статус на индивида, което е от значение не само за съдебномедицинската, но и за клиничната преценка на случаи на наркозависими.

При проведените макроскопско и хистологично изследване в голям дял от случаите регистрирахме чернодробна патология - при почти 50% от случаите е установена хепатоспленомегалия, а при повече от 50% макроскопски и хистологично е регистрирана чернодробна стеатоза - предимно на смесена едро- и дребнокапчеста, както и наличие на триадит; в 4 от случаите имаше чернодробна цироза и в един – вирусен хепатит. Сходни увреждания са описани от Александров, 2010, 2013, Karch, 2002, Darke et al., 2010. Установената дребно- и едрокапчеста чернодробна стеатоза е израз на директните токсични ефекти на наркотичните вещества. Наличието на инфекциозен хепатит, особено В и С, насочва за венозна наркомания, като заразяването става чрез многократно използвани игли и спринцовки (Lankenau et al., 2015). Циротичните промени са резултат

на възпалителните процеси поради директното токсично действие на наркотичните вещества, в някои случаи с наслагващо се увреждане от ексцесивен прием на етилов алкохол и възможна допълнителна инфекциозна етиология (Luedde et al., 2014), което отново отразява комплексния характер на уврежданията, включващи токсичност на употребяваните субстанции, продължителност, наличие на примеси, имунен отговор спрямо инфекциозни агенти. В изследваната контролна група са регистрирани минимален брой случаи с чернодробна стеатоза, свързана най-вероятно с алиментарни фактори.

В над 40% от случаите на починали наркомани установихме наличие на възпалителни процеси в бъбреците – пиелити, пиелонефрити, интерстициални нефрити, съпоставимо с резултатите от проучванията на Александров, Karch, Riezzo et al. Възпалителните процеси засягащи пиелокаликсната система на бъбреците и бъбречния паренхим са резултат в голяма степен на промискуитетно поведение на фона на количествено и качествено променен имунен отговор в резултат на хроничната употреба на наркотици.

В някои от случаите разполагахме с данни за СПИН, както и хроничен хепатит, установихме морфологично случаи с активна туберкулоза. Вероятно случаите на HIV-, HBV-, HVC-инфектираните изследвани починали наркомани са повече от регистрираните при проведеното от нас проучване, което може да бъде обяснено с дефицитната до липсваща предварително и в процеса на изследване информация. В 6 от случаите е установена анемия на фона на патологични увреждания в различни органи и системи. Гореспоменатите инфекциозни заболявания, заедно с усложненията до които са довели са показател и насочващ белег за наркомания, като

заразяването става по кръвнотрансмисивен път при използване на едни и същи нестерилни игли и спринцовки неколкократно и от различни индивиди (Coates et al., 1997), и поради рисково сексуално поведение при неизползване на бариерни предпазни средства. Такова рисково поведение е израз на освобождаване на коровите задръжни механизми под влияние на наркотика или при проституция с цел набавяне на средства за дрога (Compton et al., 1995; Shirin et al., 200).

При 14 от изследваните случаи имаше налични по една или повече татуировки, в един от случаите се установи наличие на подкожно имплантирано метално топче в пениса, а в един от случаите кожата в областта на татуировката беше неркотизирала. В контролните случаи само при един се установи наличие на татуировки. Установяването на татуировки е по-често сред групата на починали с данни за наркомания и може да се счита за насочващ белег (Byard, 2013). При използването му като такъв обаче, следва да се отчита символиката на татуировката – с висока насочваща стойност са такива, съдържащи антисоциално значение, показващи директно или с препратка желанието за употреба на психоактивни вещества, както и такива показващи престой в затвор. Други насочващи фактори са изработката, качеството и белези за настъпили възпалителни усложнения в областта на татуировката. Подкожно имплантираните, най-често метални предмети, показват с голяма вероятност престой в затвор (Samuel et al., 2005), като при установения от нас такъв случай бяха налични предварителни сведения за минали пребивавания в такава институция. Характерно за лицата, употребяващи наркотици с история за престой в институции за лишаване от свобода е изработването на татуировки от други затворници, в условия неотговорящи на изискванията за антисептика и асептика, с

използване многократно на една и съща игла за татуаж, при което се създават условия за заразяване с хепатит В и С, HIV, както и други инфекциозни причинители (Samuel et al., 2005; Jafari et al., 2010).

Обобщено обсъждане на установените при проучването морфологични находки.

При оценката на патологичните промени в резултат на употреба на наркотични вещества за различен период от време, следва да се отчитат вида на употребяваните субстанции, примесите и продължителността на употреба, начинът на апликация на дрогата. Патологичните находки от страна на дихателната система са свързани както с директното въздействие на дрогата, така и с индиректните ефекти, в голяма степен свързани с нарушения имуноен отговор, като това е в по-голяма степен застъпено при венозната апликация. Много по-висока е честотата на възпалителните процеси с неспецифичен и специфичен характер в дихателните пътища и белодробния паренхим. Наблюдават се случаи на белодробна тромбемболия в резултат на тромбоза на отдалечени кръвоносни съдове, най-често в местата на венозна апликация на дрогата. При анализа на сърдечносъдовата патология се установи, че сред наркоманите е значително по-висока честотата на развитие на хипертония в младата възраст, с настъпващи в някои случаи летални усложнения – мозъчносъдови инциденти, които са наблюдавани при употреба на стимуланти. Регистрира се и висока честота на данните за исхемично и токсично увреждане на миокарда, установено морфологично като миокардиофиброза. В местата на инжекционна апликация на дрогата, освен наличие на пресни иглени бодове, се установяват и находки насочващи към наслагваща се многократно апликация, с подлежащо увреждане на съдовете и възможност за настъпване на усложнения – тромбоза,

абсцедиране, кръвоизливи. Морфологичният вид на установените своеобразни хронични фистули и следи от инжекционна въздействие („needle tracks“) са могат да се обсъждат като специфични находки по отношение на инжекционната употреба на наркотици, респ. наркоманията. Установените допълнителни находки – патология на съзъбието, мекотъканни инфекции, трофични изменения на долните крайници в резултат на венозна тромбоза, патологични увреждания на черния дроб и бъбреците, ниския индекс на телесната маса и съпътстващите инфекциозни заболявания, представляват морфологичен комплекс, който може да бъде обсъждан и интерпретиран като характерен за наркомания.

VII. ИЗВОДИ

Анализът на резултатите от морфологичното изследване, съпоставката с данните от предварителните сведения и токсикологичния анализ, налагат следните изводи:

1. За периода 1989-2014г. на територията на град София смъртните случаи, свързани с наркомания са се увеличили многократно. През последните няколко години се наблюдава трайна тенденция с оформяне на своеобразно плато на висока смъртност сред наркозависими, което отразява и повишената употреба на психоактивни субстанции. Смъртните случаи на лица с данни за употреба на наркотици от мъжки пол са значително повече в сравнение с тези от женски пол.

2. Водеща причина за смърт при лица с данни за наркомания продължават да бъдат острите отравяния с наркотични вещества, като в повече от половината случаи се касае за остри комбинирани отравяния. Най-често при токсикологичния анализ се установява наличие на хероин и метадон. Съществува тенденция за увеличаване на смъртните случаи след употреба на стимуланти и дизайнерска дрога. Повишава се и честотата на комбинирана употреба на алкохол и наркотици.

3. Болестните промени при употреба на наркотични вещества, със засягане главно на дихателната и сърдечносъдовата системи, са втори по честота сред причините за смърт при наркозависими. Установената съпътстваща патология в случаите на насилствена причина за смъртта – остри отравяния и травматични увреждания, също е най-често от страна на сърдечносъдовата и дихателна системи.

4. Инфекциозните усложнения са характерна находка най-вече за казуси с анамнеза за дългогодишна венозна апликация. При наркоманите честотата на специфичните и неспецифични възпалителни процеси в органите на дихателната система е по-висока спрямо контролите. Сърдечносъдовата патология е с по-висока честота и по-ранно начало сред наркозависими, съпоставено с общата популация. Хипертоничната болест, миокардните инфаркти и мозъчносъдовите инциденти в относително младата възраст могат да се обсъждат с оглед употреба на стимуланти.

5. Употребата на наркотични вещества води до патологични изменения в органите на дихателната и сърдечносъдовата системи, които могат да бъдат нехарактерни и характерни. Наблюдават се и морфологични находки със специфичен вид, като следите от наслагващи се инжекционни въздействия в предилекционни области. Болестните изменения на дихателната и сърдечносъдовата системи при млади и относително млади индивиди, в съпоставка с цялостната морфология, резултатите от токсикологичния анализ и предварителните сведения, представляват комплекс, характерен за употреба на наркотични вещества. По-голямата давност на тази употреба се демонстрира с по-висока степен на характерност на морфологичния вид, поради наслагването на множество болестни промени и други признаци, насочващи за наркомания.

VIII. СПРАВКА ЗА НАУЧНИТЕ ПРИНОСИ

1. Приноси с научно-теоретичен характер.

- Анализ на морфологичната находка, установена при насочено изследване на дихателната и сърдечносъдовата системи при лица с данни за наркомания. Съпоставка на установените изменения с данните от токсикологичния анализ и предварителните сведения.

- Насочено обсъждане на установената патология на дихателна и сърдечносъдова системи, съпоставимо със съпътстващите болестни изменения и други признаци, като елементи на морфологичния комплекс, характерен за наркомания.

2. Приноси с научно-приложен характер

- Изграждане на изводи за очакваните патологични промени в зависимост от вида на наркотика, продължителността на употреба и начина на апликация, което е от значение не само за съдебномедицинската, но и за клиничната практика, с оглед профилактика на възможни усложнения и избор на методи за лечение при лица с наркозависимост.

3. Приноси с потвърдителен характер

- Оценка на тенденциите при употребата на наркотични вещества на територията на София-град.

- Установяване на характерни за употребата на наркотични вещества мекотъкани изменения – следи от инжекционни бодове.

- Установяване на промени в други органи и системи извън дихателната и сърдечносъдовата, насочващи за употреба на наркотични вещества.

IX. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1) Al. Alexandrov, St. Hristov, T. Todorov, D. Nikolov, I. Brainova, T. Kiryakova, V. Ivanova, Causes of death in drug addicts by materials of Department of forensic medicine and deontology, University hospital "Älexandrovska"- Sofia, *Trakia Journal of Sciences*, 10(2), 2012, 301-304.

2) D. Nikolov, Al. Anastasova, St. Hristov, Al. Alexandrov, A. Christov, M. Goshev, I. Brainova, T. Kiryakova, A case of combined intoxication with fentanyl and midazolam, *Trakia Journal of Sciences*, 10(2), 2012, 311-313.

3) I. Brainova, Combined intoxications with heroin and cocaine – speedball. Two case reports. *Science & Technologies*, III (1), 2013, 69-72.

4) I. Brainova, Fatal Outcome of 17-years old girl due to combined methadone/heroin intoxication. *Science & Technologies*, III (1), 2013, 65-68.

5) Dimka V. Hinova-Palova, Lawrence Edelstein, Boycho Landzhov, Minko Minkov, Lina Malinova, Stanislav Hristov, Frank J. Denaro, Alexandar Alexandrov, Teodora Kiriakova, I. Brainova, Adrian Paloff, Wladimir Ovtscaroff, Topographical Distribution and Morphology of NADPH-diaphorase-stained Neurons in the Human Claustrum, *Frontiers in System Neuroscience*, May 2014, Volume 8, Article 96.

- Цитирана в *Novelty in Biomedicine*, Vol. 3, №2, 2015, Mohhamad Reza Afarinesh, Gila Bezhadi, Morphometric Plasticity of Nitric Oxide Containing Neurons in the Barrel Cortex of De-whiskered Rats.

Х. УЧАСТИЯ В НАУЧНИ КОНГРЕСИ И КОНФЕРЕНЦИИ ПРЕЗ ПЕРИОДА НА РАЗРАБОТКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1) XII International Congress of Medical Sciences 09-12.05.2013

1.1) Ilina Brainova, Fatal Outcome Due to Peritonitis and Bile Aspiration – Complications of Drug Abuse: A case report (oral presentation).

2) XI Национален конгрес по патология – 16-18 май 2013г., гр. Шумен

2.1) Ал. Александров, Т. Кирякова, И. Брайнова, Ат. Христов, М. Гошев, Д. Николов, Т. Тодоров, В. Иванова, Ст. Христов, Случай на масивен протрахиран субплеврален кръвоизлив при дисекация на аортата (постер)

3) XXI National Congress of the Bulgarian Anatomical Society with International Participation, May 31-June 02, 2013, Sofia

3.1) Paloff A, Hinova-Palova D, Landzhov B, Malinova L, Minkov M, Alexandrov A, Brainova I, Kiriakova T, Ovtscharoff W, NADPH-Diaphorase Positive Neurons in the Human Colliculus Inferior (poster)

3.2) Alexandrov A, Brainova I, Jelev L, Ivanova V, Minkov M, Hristov S, A Case of Craniolacunias Associated with Hydrocephaly and Spina Bifida Aperta (poster).

3.3) Alexandrov A, Nikolov D, Jelev L, Brainova I, Goshev M, Hristov S, An Autopsy Case of Univentricular Heart (poster)

4) 23rd International Scientific Conference, 06.06.2013:

4.1) Ilina Brainova, Combined Intoxications with Heroin and Cocaine – Speedball. Two Case Reports (poster)

4.2) Ilina Brainova, Fatal Outcome of 17-years Old Girl due to Combined Methadone/Heroin Intoxication (poster)

4.3) Alexandar Alexandrov, Vesela Ivanova, Ilina Brainova, Todor Todorov, Alexandra Anastasova, Valja Dzabarska, Teodora Kiryakova, Stanislav Hristov, Forensic Medical Aspects of Examination of Deceased with Data for Drug Addiction (poster)

4.4) Alexandar Alexandrov, Vesela Ivanova, Ilina Brainova, Sevdalin Nachev Idiopathic Pulmonary Hypertension, Diagnosed in the Forensic Examination of a 3-year Old Died From Unrelated Cause (poster)

5) IX Congress of the Balkan Academy of Forensic Sciences (BAFS), 12-15 June 2013, Istanbul, Turkey

5.1) A. Hristov, A. Alexandrov, I. Brainova, T. Kiryakova, M. Goshev, D. Nikolov, V. Yanev, S. Hristov, A Rare Case of a Firearm Suicide (poster)

5.2) A. Alexandrov, D. Nikolov, G. Gergov, I. Brainova, M. Goshev, T. Kiryakova, A. Christov, S. Hristov, A Case of Death Caused By Exploded Truck Tire (poster)

5.3) A. Alexandrov, I. Brainova, T. Kiryakova, Y. Zlatin, M. Goshev, D. Nikolov, A. Christov, S. Hristov, Fatal Outcome of an Infant due to Prologed Blood Loss After Intramuscular Injection Antibiotic Treatment – Case Report (poster)

6) 24th International Scientific Conference, Stara Zagora, 05-06.06.2013:

6.1) Ilina Brainova, A Case of Massive Intracerebral Hemorrhage Due to Amphetamine Abuse (poster);

6.2) Metodi Goshev, Ilina Brainova, Alexander Alexandrov, Stanislav Christov, Death Caused by Airbag in Vehicle, (poster).

7) X Annual Meeting of the Balkan Academy of Forensic Sciences (BAFS), 18-21 June 2014, Alexandroupolis, Greece

7.1) Ilina Brainova, Metodi Goshev, Stanislav Hristov, Minko Minkov, Falling From Height After Electrocution – A Case Report (poster);

7.2) Metodi Goshev, Ilina Brainova, Alexandar Alexandrov, Stanislav Hristov, A Case of Broken Spine in the Lumbar Region Caused by a Car Safety Belt, (poster).

8) 1st International Congress on Child Protection, 23-25 October 2014, Istanbul, Turkey:

8.1) Alexandar Alexandrov, Stanislav Hristov, Teodora Kiryakova, Radostina Miteva, Pavel Timonov, Atanas Christov, Dimitar Nikolov, Ilina Brainova, Metodi Goshev, Dimitar Metodiev, Maya Ankova, Iva Dimcheva, Physical Violence Against Children – Statistical Study for the period 2005-2012 by Materials of Departments of Forensic Medicine and Deontology in Sofia, Plovdiv nad Stara Zagora – Bulgaria (poster).

8.2) R. Miteva, Al. Alexandrov, St. Hristov, At. Christov, T. Kiryakova, D. Nikolov, I. Brainova, M. Goshev, D. Metodiev, M. Ankova, P. Timonov, Literature review on the prevalence and incidence of sexual offenses, with a statistical study of the problem for the territory of Sofia, Plovdiv, and Stara Zagora regions in Bulgaria (poster).

9) Юбилейна Научна Конференция 40 години Медицински Университет – Плевен, 30.10.- 01.11.2014 г.

9.1) Илина Брайнова, Весела Иванова, Лазар Желев, Методи Гошев, Александър Александров, Fatal Outcomes with Data of Methadone Abuse in Sofia for the Period 2012-2013. (постер).

10) 13th International Congress of Medical Sciences for Students & Young Doctors, 8-11 May, 2014, Medical University of Sofia Bulgaria – member of the review committee during the Therapy Oral Session.

XI. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Александров, Никола. Практическа спешна токсикология, Знание, 2000, стр. 20-24
2. Александров, Александър. Съдебномедицински аспекти при смъртни случаи на лица с данни за употреба на наркотични вещества, 2013.
3. Александров, Александър. Съдебномедицинско проучване при починали с данни за употреба на наркотични вещества, 2010, стр. 76-104
4. Европейски център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите, Канабис, *Годишен доклад 2011: Състоянието на проблема с наркотиците в Европа*, стр.51-63.
5. Европейски център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите, Амфетамини, естази, халюциногенни вещества, ГНВи кетамин, *Годишен доклад 2011: Състоянието на проблема с наркотиците в Европа*, стр.63-77.
6. Европейски център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите, Кокаин и крек, *Годишен доклад 2011: Състоянието на проблема с наркотиците в Европа*, стр.77-89.
7. Европейски център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите, Употреба на опиоиди и инжектиране на наркотици, *Годишен доклад 2011: Състоянието на проблема с наркотиците в Европа*, стр.89-100.
8. Европейски център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите, Нови наркотици и възникващи тенденции, *Годишен доклад 2011: Състоянието на проблема с наркотиците в Европа*, стр.114-119.
9. Европейски център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите, Употреба на наркотици и проблеми, свързани с

наркотиците. *Годишен доклад 2012: Състоянието на проблема с наркотиците в Европа*, стр.31-49.

10. Европейски център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите, Употреба на опиоиди и инжектиране на наркотици. *Годишен доклад 2012: Състоянието на проблема с наркотиците в Европа*, стр.84-94.

11. Европейски център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите, Инфекциозни заболявания и смъртност, свързани с употреба на наркотици. *Годишен доклад 2012: Състоянието на проблема с наркотиците в Европа*, стр. 94-106.

12. Европейски център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите, Стари и нови проблеми, свързани с наркотиците – положението в Европа през 2013г. *Годишен доклад 2013: Състоянието на проблема с наркотиците в Европа*, стр.10-14.

13. Европейски център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите, Употреба на наркотици и проблеми, свързани с наркотиците. *Годишен доклад 2014: Състоянието на проблема с наркотиците в Европа*, стр.33-53.

14. Караджов, Юлиан. Наркотиците – почти всичко за тях, София, 2001.

15. Национален фокусен център за наркотици и наркомании. Здравни взаимовръзки и последици: Инфекциозни заболявания, свързани с употребата на наркотици – ХИВ/СПИН, вирусни хепатити. *Годишен доклад по проблемите, свързани с наркотиците и наркоманиите в България*, Дек. 2011, стр. 57-62

16. Хубенова, Анета, Неотложна и спешна медицинска помощ при остри отравяния, Pensoft, София-Москва, 2007, стр54.

17. Afghanistan Opium Survey 2012, pp 14-27.

18. Ahsaini M, Tazi F, Khalouk A, Lahlaoui K, Bouazzaoui A, Stuurman-Wieringa R, Elfassi M, Farid M. Bilateral testicular self-castration due to cannabis abuse: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2011, 5, 404-407.

19. Ajit J, Abhishek P, Asheesh K. Illicit drugs and their assessment: a brief review. *Research Journal of Forensic Sciences*, March 2013, 1(1), 8-14.

20. Amar S, Van Boven M, Rooijackers H, Momeni M. Massive postoperative pulmonary embolism in a young woman using oral contraceptives: the value of a preoperative anesthetic consult. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2014, 65(2), 73-75.

21. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 01/2010.

22. Andrews J, Kinner S. Understanding drug-related mortality in released prisoners: a review of national coronial records. *Andrews and Kinner BMC Public Health*, 2012, 12, 270.

23. Aquaro G, Gabutti A, Meini M, Prontera C, Pasanisi E, Passino C, Emdin M, Lombardi M. Silent myocardial damage in cocaine addicts. *Heart*, 2011 Dec, 97(24), 2056-2062.

24. Arora B, Parshad S, Karwasra R, Saroha V. Femoral pseudoaneurysm in drug addicts: Hunterian ligation still a gold standard. *J Indian Med Assoc*, 2011 Jun, 109(6), 433-434.

25. Augenstein W, Kulig K, Rumack B. Captopril overdose resulting in hypotension. *JAMA*, 1988, 259, 3302-3305.

26. Balster R, Cruz S, Howard M, Dell C, Cottler L. Classification of abused inhalants *Addiction*, 03/2009, 104(6), 878-882.

27. Barnes A, De Martinis B, Gorelick D, Goodwin R, Kolbrich E, Huestis M. Disposition of MDMA and metabolites in human sweat

following controlled MDMA administration. *Clinical Chemistry*, 2009, 55(3), 454–462.

28. Barr G, McPhie-Lalmansingh A, Perez J, Riley M. Changing Mechanisms of Opiate Tolerance and Withdrawal during Early Development: Animal Models of the Human Experience. *ILAR Journal*, 2011, 52(3), 329-341.

29. Basu D, Jhirwal O, Singh J, Kumar S, Mattoo S. Inhalant abuse by adolescents: a new challenge for Indian physicians. *Indian Journal of Medical Sciences*, 07/2004, 58(6), 245-249.

30. Baydala L. Inhalant abuse. *Paediatr Child Health*, 2010, 15(7), 443-448.

31. Beckstead M, Phelan R, Mihic J. Antagonism of inhalant and volatile anesthetic enhancement of glycine receptor function. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 24959-24964.

32. Belmonte Cortés S, Serrano Zarceño C, Granado de la Orden S. Methodology for the estimation of use of tobacco, alcohol and other drugs. *Nutr Hosp*, 2015 Feb 26, 31(s03), 257-264.

33. Bergeron J, Paquette M. Relationships between frequency of driving under the influence of cannabis, self-reported reckless driving and risk-taking behavior observed in a driving simulator. *J Safety Res*, 2014 Jun, 49, 19-24.

34. Bergman S. Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesthesia Progress*, 1999, 46 (1), 10–20.

35. Beynon C. Drug use and ageing: older people do take drugs! *Age Ageing*, 2009 Jan, 38(1), 8-10.

36. Bhattacharyya S, Iyegbe C, Atakan Z, Martin-Santos R, Crippa J, Xu X, Williams S, Brammer M, Rubia K, Prata D, Collier D, McGuire P. Protein kinase B (AKT1) genotype mediates sensitivity to cannabis-induced

impairments in psychomotor control. *Psychol Med*, 2014 Nov, 44(15), 3315-3328.

37. Bird M, Vardanyan R, Hruby V, Calò G, Guerrini R, Salvadori S, Trapella C, McDonald J, Rowbotham D, Lambert D. Development and characterisation of novel fentanyl-delta opioid receptor antagonist based bivalent ligands. *Br J Anaesth*. 2015 Feb 13, (in press).

38. Black D, Cawthon B, Robert T, Moser F, Caplan Y, Cone E. Multiple drug ingestion by ecstasy abusers in the United States. *Journal of analytical toxicology*, 05/2009, 33(3), 143-147.

39. Blaho K, Winbery S, Park L, Logan B, Karch S, Barker L. Cocaine metabolism in hyperthermic patients with excited delirium. *Journal of Clinical Forensic Medicine*, 2000, 7, 71–76.

40. Bora E, Yücel M, Fornito A, Pantelis C, Harrison B, Cocchi L, Pell G, D Lubman. White matter microstructure in opiate addiction. *Addiction Biology*, 2012 Jan, 17(1), 141-148.

41. Bowen S, Charlesworth J, Tokarz M, Wright Jr. M, Wiley J. Decreased sensitivity in adolescent versus adult rats to the locomotor activating effects of toluene. *Neurotoxicol Teratol*, 2007a, 29(6), 599–606.

42. Bowen S, Hannigan J, Irtenkauf S. Maternal and fetal blood and organ toluene levels in rats following acute and repeated binge inhalation exposure. *Reprod Toxicol*, 2007b, 24(3-4), 343–352.

43. Bowen S, Hannigan J. Developmental toxicity of prenatal exposure to toluene. *The AAPS Journal*, 02/2006, 8(2), 419-424.

44. Bowen S, Kimar S, Irtenkauf S. comparison of toluene-induced locomotor activity in four mouse strains. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010 April, 95(2): 249–257.

45. Bowen S, Mohammadi M., Batis J, Hannigan J. Gestational toluene exposure effects on spontaneous and amphetamine-induced locomotor behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol*, 2007, 29(2), 236–246.

46. Bowyer J, Newport G, Slikker Jr. W, Gough B, Ferguson S, Tor-Agbidye J. An evaluation of l-ephedrine neurotoxicity with respect to hyperthermia and caudate/putamen microdialyzate levels of efedrine, dopamine, serotonin, and glutamate. *Toxicological Sciences*, 2000, 55, 133-142.

47. Brenner S. LSD toxicity. *Medscape*, Mar 22, 2012, <http://emedicine.medscape.com/article/1011615-overview>.

48. Bruno A. Cerebrovascular complications of alcohol and sympathomimetic drug abuse. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2003 Jan, 3(1), 40-45.

49. Bryant W, Galea S, Tracy M, Markham Piper T, Tardiff K, Vlahov D. Overdose deaths attributed to methadone and heroin in New York City, 1990–1998. *Addiction*, 2004, 99, 846–854.

50. Bucknall A, Robertson R. Deaths of heroin users in a general practice population. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 1986, 36, 120-122.

51. Burnett L. Cocaine toxicity in emergency medicine. *Medscape*, Sep 4, 2012, <http://emedicine.medscape.com/article/813959-overview>.

52. Burt M, Kloss J, Apple F. Postmortem Blood Free and Total Morphine Concentrations in Medical Examiner Cases. *Journal Of Forensic Sciences*, 2001, 46(5), 1138–1142.

53. Byard R. Tattoos: forensic considerations. *Forensic Sci Med Pathol*, 2013 Dec, 9(4), 534-542.

54. Cerdá M, Ransome Y, Keyes K, Koenen K, Tracy M, Tardiff K, Vlahov D, Galea S. Prescription opioid mortality trends in New York City, 1990-2006: Examining the emergence of an epidemic. *Drug and alcohol dependence*, 2013 Sep 1, 132(1-2), 53-62.

55. Cerretani D, Riezzo I, Fiaschi A, Centini F, Giorgi G, D’Errico S, Fiore C, Karch S, Neri M, Pomara C, Turillazzi E, Fineschi V. Cardiac

oxidative stress determination and myocardial morphology after a single ecstasy (MDMA) administration in a rat model. *Int J Legal Med*, 2008, 122, 461–469.

56. Chen K, Kandel D. The natural history of drug use from adolescence to the mid-thirties in a general population sample. *American Journal of Public Health*, 1995, 85(1), 41-47.

57. Chouvy PA. Afghanistan's Opium Production in Perspective. *China and Eurasia Forum Quarterly*, 2006, 4(1), 21-24.

58. Coates T, Feldman M. An overview of HIV prevention in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, 14 (2), 13-16.

59. Coffin P, Blanley S, Fuller C, Vadnai L, Miller S, Vlahov D. Support for Buprenorphine and Methadone Prescription to Heroin-Dependent Patients among New York City Physicians. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 2006, 32, 1-6.

60. Coffin P, Latka M, Latkin C, Wu Y, Purcell D, Metsch L, Gomez C, Gourevitch M. Safe Syringe Disposal is Related to Safe Syringe Access among HIV-positive Injection Drug Users. *AIDS Behav*, 2007, 11, 652–662.

61. Cole C, Jones L, McVeigh J, Kicman A, Syed Q, Bellis M. Adulterants in illicit drugs: a review of empirical evidence. *Drug Test. Analysis*, 2011, 3, 89–96.

62. Compton W, Cottler L, Shillington A, Price R. Is antisocial personality disorder associated with increased HIV risk behaviors in cocaine users? *Drug Alcohol Depend*, 1995 Jan, 37(1), 37-43.

63. Cone E, Preston K. Toxicologic Aspects of Heroin Substitution Treatment. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2002, 24, 193–198.

64. Cook J, Burke-Miller J, Cohen M, Cook R, Vlahov D, Wilson T, Golub E, Schwartz R, Howard A, Ponath C, Plankey M, Levine A, Grey D.

Crack cocaine, disease progression, and mortality in multicenter cohort of HIV-1 positive women. *AIDS*, 2008, 22, 1355-1363.

65. Cook R. Drug Use Among Working Adults: Prevalence Rates and Estimation Methods. *NIDA Research Monograph 91, Drugs in the Workplace: Research and Evaluation Data*, 1989, 24-32.

66. Cottin V, Bonniaud P. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir Mon*, 2009, 46, 287–318.

67. Crano W, Gilbert C, Alvaro E, Siegel J., Enhancing prediction of inhalant abuse risk in samples of early adolescents: a secondary analysis. *Addict Behav*, 2008 July, 33(7), 895–905.

68. Creighton F, Black D, Hyde C. 'Ecstasy' psychosis and flashbacks. *The British Journal of Psychiatry*, 1991, 159, 713-715.

69. Cui Y, Ostlund S, James A, Park C, Ge W, Roberts K, Mittal N, Murphy N, Cepeda C, Kieffer B, Levine M, Jentsch J, Walwyn W, Sun Y, Evans C, Maidment N, Yang X. Targeted expression of μ -opioid receptors in a subset of striatal direct-pathway neurons restores opiate reward. *Nat Neurosci*, 2014 Feb, 17(2), 254-261.

70. Cunha-Oliveira T, Rego A, Cardoso S, Borges F, Swerdlow R, Macedo T, Oliveira C. Mitochondrial dysfunction and caspase activation in rat cortical neurons treated with cocaine or amphetamine. *Brainresearch*, 2006b, 1089, 44–54.

71. Cunha-Oliveira T, Rego A, Carvalho F, Oliveira C. Medical toxicology of drugs of abuse. *Principles of Addiction*, 02/2013a, Chapter 17, 159-175.

72. Cunha-Oliveira T, Rego A, Garrido J, Borges F, Macedo T, Oliveira C. Street heroin induces mitochondrial dysfunction and apoptosis in rat cortical neurons. *Journal of Neurochemistry*, 2007, 101, 543–554.

73. Cunha-Oliveira T, Rego A, Morgadinho M, Macedo T, Oliveira C. Differential cytotoxic responses of PC12 cells chronically exposed to psychostimulants or to hydrogen peroxide. *Toxicology*, 2006a, 217, 54–62.

74. Cunha-Oliveira T, Rego A, Oliveira C. Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs. *Brain Research Reviews*, 2008, 58, 192–208.

75. Cunha-Oliveira T, Silva L, Silva A, Moreno A, Oliveira C, Santos M. Mitochondrial complex I dysfunction induced by cocaine and cocaine plus morphine in brain and liver mitochondria. *Toxicology Letters*, 2013b, 219, 298–306.

76. Dakwar E, Nunes E, Bisaga A, Carpenter K, Mariani J, Sullivan M, Raby W, Levin F. A Comparison of Independent Depression and Substance-Induced Depression in Cannabis-, Cocaine-, and Opioid-Dependent Treatment Seekers. *The American Journal on Addictions*, 2011, 20, 441–446.

77. Daneshparvar H, Sardari F, Esfahanizadeh N. A Survey on Substance Abuse Related Deaths Referred to Tehran's Legal Medicine Organization During 2007 and 2008. *Acta Medica Iranica*, 2011, 49(6), 383-389.

78. Darke S, Duflou J, Torok M., The comparative toxicology and major organ pathology of fatal methadone and heroin toxicity cases. *Drug Alcohol Depend*, 2010 Jan 1, 106(1), 1-6.

79. Darke S, Hall W. Heroin Overdose: Research and Evidence-Based Intervention. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, June 2003, 80(2), 189-200.

80. Davidson P, Ochoa K, Hahn J, Evans J, Moss A. Witnessing heroin-related overdoses: the experiences of young injectors in San Francisco. *Addiction*, 2002, 97, 1511–1516.

81. De Bortoli L, Coles J, Dolan M. Linking illicit substance misuse during pregnancy and child abuse: what is the quality of the evidence?. *Child & Family Social Work*, 07/2012.

82. De Decker K, Cordonnier J, Jacobs W, Coucke V, Schepens P, Jorens P. Fatal intoxication due to tramadol alone - Case report and review of the literature. *Forensic Science International*, 2008, 175, 79–82.

83. de la Torre R, Farré M, Roset P, Pizarro N, Abanades S, Segura M, Segura J, Cami J. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit*, 2004, 26(2), 137–144.

84. Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M, McLaren J. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*, 2010, 106, 32–51.

85. Díez-Tejedor E, Tejada J, Frank A. [Neurologic complications caused by use of cocaine, amphetamines and sympathomimetics]. *Arch Neurobiol (Madr)*, 1989, 52(1), 162-182.

86. Doblin R. A clinical plan for MDMA (Ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): partnering with the FDA. *Journal of Psychoactive Drugs*, 2002, 34(2), 185-194.

87. Dole V, Nyswander M. Heroin addiction – a metabolic disease. *Arch Intern Med*, 1967, 120, 19-24.

88. Domingues A, Cunha-Oliveira T, Laço M, Macedo T, Oliveira C, Rego A. Expression of NR1/NR2B N-Methyl-D-Aspartate Receptors Enhances Heroin Toxicity in HEK293 Cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006, 1074, 458–465.

89. Doogue M, Barclay M. Death due to butane abuse—the clinical pharmacology of inhalants. *The New Zealand medical journal*, 12/2005, 118(1225), U1732.

90. Drew C, Knight G, Hughes S, Bush M. Comparison of the effects of D-(-)-ephedrine and L-(+)-pseudoephedrine on the cardiovascular and respiratory systems in man. *Br. J. clin. Pharmacol*, 1978, 6, 221-225.

91. Driscoll D, Dotterer B, Collins D, Ogilvie K, Grube J, Johnson K. Demographic and contextual factors associated with inhalant use among youth in rural Alaska. *Int J Circumpolar Health*, 2012, 71, 1-4.

92. Dumont G, Sweep F, van der Steen R, Hermsen R, Donders A, Touw D, van Gerven J, Buitelaar J, Verkes R. Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxyamphetamine) administration. *Social Neuroscience*, 2009, 4 (4), 359-366.

93. Duncan J, Dick A, Egan G, Kolbe S, Gavrilescu M, Wright D, Lubman D, Lawrence A. Adolescent Toluene inhalation in rats affects white matter maturation with the potential for recovery following abstinence. *PLoS ONE*, 01/2012, 7(9), 447-490.

94. Egerton A, Reid L, McGregor S, Cochran S, Morris B, Pratt J. Subchronic and chronic PCP treatment produces temporally distinct deficits in attentional set shifting and prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology*, 2008, 198, 37-49.

95. Emmerich J, Thomassin C, Zureik M. Contraceptive pills and thrombosis: effects of the French crisis on prescriptions and consequences for medicine agencies. *J Thromb Haemost*, 2014 Sep, 12(9), 1388-1390.

96. European Monitoring Centre of Drug and Drug Addiction, Cannabis, Annual Report 2008: the state of the drugs problem in Europe, pp 36-47.

97. European Monitoring Centre of Drug and Drug Addiction, Cocaine and crack cocaine, Annual Report 2008: the state of the drugs problem in Europe, 58-68.

98. European Monitoring Centre of Drug and Drug Addiction, Opioid Use and Drug Injection, Annual Report 2008: the state of the drugs problem in Europe, 68-76.

99. European Monitoring Centre of Drug and Drug Addiction, Responding to drug problems in Europe — an overview, Annual Report 2008: the state of the drugs problem in Europe, 28-36.

100. Forrester J, Tucker K, Gorbach S. The effect of drug abuse on body mass index in Hispanics with and without HIV infection. *Public Health Nutr*, 2005 Feb, 8(1), 61-68.

101. Forrester J, Woods M, Knox T, Spiegelman D, Skinner S, Gorbach S. Body composition and dietary intake in relation to drug abuse in a cohort of HIV-positive persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Oct 1, 25(1), 43-48.

102. Fragou D, Zanos P, Kouidou S, Njau S, Kitchen I, Bailey A, Kovatsi L. Effect of chronic heroin and cocaine administration on global DNA methylation in brain and liver. *Toxicology Letters*, 2013, 218, 260–265.

103. Fraser A, Isner A, Moss M. A fatality involving clomipramine. *J Forensic Sci*, 1986, 31, 762–767.

104. Fuller C, Ahern J, Vadnai L, Coffin P, Galea S, Factor S, Vlahov D. Impact of Increased Syringe Access: Preliminary Findings on Injection Drug User Syringe Source, Disposal, and Pharmacy Sales in Harlem, New York. *J Am Farm Assoc*, 2002, 42(2), 77-82.

105. Galea S, Ahern J, Tardiff K, Leon A, Vlahov D. Drugs and Firearm Deaths in New York City, 1990-1998. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 2002, 79(1), 70-76.

106. Galea S, Ahern J, Tardiff K, Leon A, Coffin P, Derr K, Vlahov D, Racial/Ethnic Disparities in Overdose Mortality Trends in New York City,

1990–1998. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, June 2003a, 80(2), 201-211.

107. Galea S, Ahern J, Vlahov D, Coffin P, Fuller C, Leon A, Tardiff K. Income distribution and risk of fatal drug overdose in New York City neighborhoods. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003b, 70, 139-148.

108. Galea S, Coffin P. Drug Overdose: New Insights, Innovative Surveillance, and Promising Interventions. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, June 2003c, 80(2), 186-188.

109. Galea S, Nandi A, Coffin P, Tracy M, Piper T, Ompad D, Vlahov D. Heroin and Cocaine Dependence and the Risk of Accidental Non-Fatal Drug Overdose. *Journal of Addictive Diseases*, 2006, 25(3), 79-87.

110. Gallerani M, Manfredini R, Monte D, Calò G, Brunaldi V, Simonato M. Circadian differences in the individual sensitivity to opiate overdose. *Crit Care Med*. 2001, 29(1), 96-101.

111. Gerevich J, Bácskai E, Farkas L, Danics Z. A case report: Pavlovian conditioning as a risk factor of heroin 'overdose' death. *Harm Reduction Journal*, 2005, 2, 11.

112. Gerostamoulos J, Staikos V, Drummer O. Heroin-related deaths in victoria (Australia): A Review of cases for 1997 and 1998. *Problems of Forensic Sciences*, 2000, XLII, 95–101.

113. Gibson A, Degenhardt L, Mattick R, Ali R, White J, O'Brien S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality, 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Society for the Study of Addiction. *Addiction*, 2008, 103, 462–468.

114. Goplen A, Berg-Johnsen J, Dullerud R. [Fatal cerebral hemorrhage in young amphetamine addicts]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1995 Mar 10. 115(7), 832-834.

115. Gordon A, Moran D, Jafek B, Eller P, Strahan R. The effect of chronic cocaine abuse on human olfaction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990 Dec, 116(12), 1415-1418.

116. Gotway M, Marder S, Hanks D, Leung J, Dawn S, Gean A, Reddy G, Araoz P, Webb W. Thoracic Complications of Illicit Drug Use: An Organ System Approach. *RadioGraphics*, October 2002, 22, 119-135.

117. Goullé J, Guerbet M. [Cannabis and road safety]. *Rev Prat*, 2014 Oct, 64(8), 1044-1046.

118. Guillot C. Is recreational Ecstasy (MDMA) use associated with higher levels of depressive symptoms?. *Journal of Psychoactive Drugs*, 2007, 39(1), 31-39.

119. Gupta T, Shah N, Mathur V, Dhawan A. Oral health status of a group of illicit drug users in Delhi, India. *Community Dent Health*, 2012 Mar, 29(1), 49-54.

120. Gust S, Walsh J. Research on the prevalence, impact, and treatment of drug abuse in the workplace. *NIDA Research Monograph 91, Drugs in the Workplace: Research and Evaluation Data*, 1989, 3-13.

121. Haemming R, Tschacher W. Effects of High-Dose Heroin Versus Morphine in Intravenous Drug Users: A Randomized Double-Blind Crossover Study. *Journal of Psychoactive Drugs*, April-June, 2001, 33(2), 105-110.

122. Hahn I. MDMA Toxicity, *Medscape*, Mart 9, 2011, <http://emedicine.medscape.com/article/821572-overview>

123. Handly N. Amphetamine Toxicity. *Medscape*, Apr 2, 2012, <http://emedicine.medscape.com/article/812518-overview>.

124. Hauser K, Fitting S, Dever S, Podhaizer E, Knapp P. Opiate Drug Use and the Pathophysiology of Neuro AIDS. *Current HIV Research*, 2012, 10, 435-452.

125. Hawley L, Auten J, Matteucci M, Decker L, Hurst N, Beer W, Clark R. Cardiac complications of adult methamphetamine exposures. *J Emerg Med*, 2013 Dec, 45(6), 821-827.

126. Helmenstine A, *Molecular Structures Index*, <http://chemistry.about.com/>

127. Hickman M, Carrivick S, Paterson S, Hunt N, Zador D, Cusick L, Henry J. London audit of drug-related overdose deaths: characteristics and typology, and implications for prevention and monitoring. *Addiction*, 2007, 102, 317–323.

128. Hines D, Douglas E. Alcohol and Drug Abuse in Men Who Sustain Intimate Partner Violence. *Aggressive Behavior*, 2012, 38, 31–46.

129. Howard M, Bowen S, Garland E, Perron B, Vaughn M. Inhalant use and inhalant use disorders in the United States. *Addiction science & clinical practice*, 07/2011, 6(1), 18-31.

130. Howard M, Perron B. A survey of inhalant use disorders among delinquent youth: prevalence, clinical features, and latent structure of DSM-IV diagnostic criteria. *BMC Psychiatry*, 2009, 9, 8.

131. Illicit drug data report 2003–04, Heroin, 1-8.

132. Illum L, Watts P, Fisher A, Hinchcliffe M, Norbury H, Jabbal-Gill I, Nankervis R, Davis S. Intranasal Delivery of Morphine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002, 301, 391–400.

133. Inoue H, Iwata Y, Kuwayama K. Characterization and Profiling of Methamphetamine Seizures. *Journal of Health Science*, 2008, 54(6), 615-622.

134. Inostóris L, Árok Z, Seprenyi K, Varga T, Sára-Klausz G, Keller É, Tóth R, Sala L, Kereszty É, Róna K. Frequency and structure of stimulant designer drug consumption among suspected drug users in Budapest and South-East Hungary in 2012-2013. *Forensic Sci Int*, 2015 Mar, 248, 181-186.

135. International Narcotics Control Board, List of Narcotic Drugs Under International Control. *Yellow List, Annex to Forms A, B and C, 46th edition*, December 2004, 23.

136. Isbister G, O'Regan L, Sibbritt D, Whyte Y. Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 58 (1), 88-85.

137. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2010 Nov, 14(11), 928-940.

138. Jenkins A, Levine B, Locke J, Smialek J. A fatality due to alprazolam intoxication. *J Anal Toxicol*, 1997, 21, 218–220.

139. Jenkins L, Banta-Green C, Maynard C, Kingston S, Hanrahan M, Merrill J, Coffin P. Risk factors for nonfatal overdose at Seattle-area syringe exchanges. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 2011 Feb, 88(1), 118-128.

140. Johansen P, Krebs T. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *Journal of Psychopharmacology*, 2009 Jun, 23(4), 389-391.

141. Johnson K. Neurochemical pharmacology of Phencyclidine, Phencyclidine: An Overview, *NIDA Research Monograph 21, PCP Phencyclidine Abuse, An Appraisal*, 1978, 53-62.

142. Jones A, Holmgren A, Kugelberg F. Concentrations of scheduled prescription drugs in blood of impaired drivers: considerations for interpreting the results. *Ther Drug Monit*, 2007, 29, 248–260.

143. Jones A, Holmgren A. Concentrations of alprazolam in blood from impaired drivers and forensic autopsies were not much different but showed a high prevalence of co-ingested illicit drugs. *Journal of Psychopharmacology*, 2012, 27(3), 276–281.

144. Jones A, Simpson K. Review article: mechanisms of management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxication. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, 13, 129-133.

145. Jones K, Nielsen S, Bruno R, Frei M, Lubman D. Benzodiazepines - their role in aggression and why GPs should prescribe with caution. *Australian family physician*, 11/2011, 40(11), 862-865.

146. Kallupi M, de Guglielmo G, Cannella N, Li H, Caló G, Guerrini R, Ubaldi M, Renger J, Uebele V, Ciccocioppo R. Hypothalamic Neuropeptide S receptor blockade decreases discriminative cue-induced reinstatement of cocaine seeking in the rat. *Psychopharmacology*, 2013 Mar, 226(2), 347-355.

147. Kandall S. Women and Addiction in the United States – 1850 to 1920. *Substance and Shadow: A History of Women and Addiction in the United States - 1850 to the Present*, 1996, 33-52.

148. Karch S, *Karch's Pathology of Drug Abuse*, Third Edition, 2002.

149. Karch S, Stephens B, Ho CH. Methamphetamine-related deaths in san francisco: demographic, pathologic, and toxicologic profiles. *Journal of Forensic Sciences*, 04/1999a, 44(2), 359-368.

150. Karch S, Stephens B, Tsengl A. Does ethanol enhance cocaine toxicity?. *Journal of Clinical Forensic Medicine*, 1999b, 6, 19-23.

151. Karch S. A Historical review of MDMA. *The Open Forensic Science Journal*, 2011, 4, 20-24.

152. Karoli R, Fatima J, Singh P, Kazmi K, Acute myocardial involvement after heroin inhalation. *J Pharmacol Pharmacother*, 2012 Jul, 3(3), 282-284.

153. Kelly A, Evans-Whipp T, Smith R, Chan G, Toumbourou J, Patton G, Hemphill S, Hall W, Catalano R. A longitudinal study of the association of adolescent polydrug use, alcohol use and high school non-completion. *Addiction*, 2014 Dec 15, (in press).

154. Kish S. What is the evidence that ecstasy (MDMA) can cause Parkinson's disease?. *Movement Disorders*, 2003, 18(11), 1219-1223.

155. Klimas J, Muench J, Wiest K, Croff R, Rieckman T, McCarty D. Alcohol screening among opioid agonist patients in a primary care clinic and an opioid treatment program. *J Psychoactive Drugs*, 2015 Jan-Mar, 47(1), 65-70.

156. Kocovski L, Butany J, Nair V. Femoral artery pseudoaneurysm due to *Candida albicans* in an injection drug user. *Cardiovasc Pathol*, 2014 Jan-Feb, 23(1), 50-53.

157. Kolecki P. Sympathomimetic toxicity. *Medscape*, Sep 21, 2011, <http://emedicine.medscape.com/article/818583-overview#showall>.

158. Konghom S, Verachai V, Srisurapanont M, Suwanmajo S, Ranuwattananon A, Kimsongneun N, Uttawichai K. Treatment for inhalant dependence and abuse (Review). *The Cochrane Library*, 2010, 12, 1-16.

159. Koya E, Cruz F, Ator R, Golden S, Hoffman A, Lupica C, Hope B. Silent synapses in selectively activated nucleus accumbens neurons following cocaine sensitization. *Nature Neuroscience*, 2012 Nov, 15(11), 1556-1562.

160. Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2002, 23, 273– 28.

161. Kruś S, Bylicka E, Walczak E, Krajewski P., [Pulmonary microscopic lesions in drug addicts--a preliminary report]. *Arch Med Sadowej Kryminol*, 2010 Jan-Mar, 60(1), 18-21.

162. Kumar A, Mohanakrishna A, Sudheer M, Sai Rajesh K, Ramalingam P. UV spectrophotometric method for the estimation of alprazolam in tablet dosage form. *International Journal of ChemTech Research*, 02/2002, 3, 974-4290.

163. Kumar P, Raju S. Impact of Substance Abuse Comorbidity on Psychopathology and Pattern of Remission in mania. *Indian Journal of Psychiatry*, 1998, 40(4), 357-363.

164. Kumar S, Grover S, Kulhara P, Mattoo S, Basu D, Biswas P, Shah R. Inhalant abuse: A clinic-based study. *Indian Journal of Psychiatry*, 05/2008, 50(2), 117-120.

165. Kurtzman T, Otsuka K, Wahl R. Inhalant abuse by adolescents. *Journal Of Adolescent Health*, 2001, 28, 170–180.

166. Lachenmeier D. Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. *Rehm J. Sci Rep*, 2015 Jan 30, 5, 8126.

167. Lagu T, Anderson B, Stein M. Overdoses among friends: Drug users are willing to administer naloxone to others. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2006, 30, 129– 133.

168. Langsam A. Juvenile Substance Abuse and Criminal Career Continuity, Dissertation Prepared for the Degree of doctor of philosophy, 2000.

169. Lankenau S, Kecojevic A, Silva K. Associations between prescription opioid injection and Hepatitis C virus among young injection drug users. *Drugs (Abingdon Engl)*, 2015, 22(1), 35-42.

170. Lardi C, Fracasso T. Spontaneous external rupture of femoral pseudoaneurysm: fatal hemorrhage related to drug abuse. *Am J Forensic Med Pathol*, 2012 Dec, 33(4), 319-321.

171. Larson M. Amphetamine-related psychiatric disorders. *Medscape*, Oct 27, 2011, <http://emedicine.medscape.com/article/289973-overview#showall>.

172. Laslett A, Dietze P, Dwyer R. The oral health of street-recruited injecting drug users: prevalence and correlates of problems. *Addiction*, 2008 Nov, 103(11), 1821-1825.

173. Lee J, McDonald R, Grossman E, McNeely J, Laska E, Rotrosen J, Gourevitch M. Opioid treatment at release from jail using extended-release naltrexone: a pilot proof-of-concept randomized effectiveness trial. *Addiction*. 2015 Feb 23, (in press).

174. Lemos N, Anderson R, Valentini R, Tagliaro F, Scott R. Analysis of morphine by RIA and HPLC in fingernail clippings obtained from heroin users. *J Forensic Sci*, 2000, 45(2), 407–412.

175. Lev-Ran S, Imtiaz S, Rehm J, Le Foll B. Exploring the Association between Lifetime Prevalence of Mental Illness and Transition from Substance Use to Substance Use Disorders: Results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *The American Journal on Addictions*, 2013, 22, 93–98.

176. Lin DL, Liu HC, Liu R. Methylenedioxymethamphetamine-related deaths in Taiwan: 2001–2008. *Journal of Analytical Toxicology*, September 2009, 33, 366-371.

177. Liu J, Couldwell W. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2005, 2(2), 124–132.

178. Logan B, Goldfogel G, Hamilton R, Kuhlman J. Five deaths resulting from abuse of dextromethorphan sold over the internet. *Journal of Analytical Toxicology*, March 2009, Vol. 33, 99-103.

179. López-Bellido R, Barreto-Valer K, Rodríguez R. Expression of tachykinin receptors (tacr1a and tacr1b) in zebrafish: influence of cocaine and opioid receptors. *J Mol Endocrinol*, 2013 Feb 15, 50(2), 115-129.

180. Lopreato G, Phelan R, Borghese C, Beckstead M, Mihic S. Inhaled drugs of abuse enhance serotonin-3 receptor function. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70, 11-15.

181. Lubke G, Stephens S, Lessem J, Hewitt J, Ehringer M. The CHRNA5/A3/B4 gene cluster and tobacco, alcohol, cannabis, inhalants and

other substance use initiation: replication and new findings using mixture analyses. *Behavior Genetics*, 03/2012, 42(4), 636-646.

182. Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe R. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology*, 2014 Oct, 147(4), 765-783.

183. Lundholm L, Thiblin I, Runeson B, Leifman A, Fugelstad A. Acute influence of alcohol, THC or central stimulants on violent suicide: A Swedish population study. *J Forensic Sci*, 2014 Mar, 59(2), 436-440.

184. Lyman M. Drugs in Society: Causes. *Concepts and Control*, 2011, 6th edition, 3-35.

185. Ma G, Bavadekar S, Davis Y, Lalchandani S, Nagmani R, Schaneberg B, Khan I, Feller D. Pharmacological effects of ephedrine alkaloids on human α 1- and α 2-adrenergic receptor subtypes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007, 322, 214–221.

186. MacIver M. Abused inhalants enhance GABA-mediated synaptic inhibition. *Neuropsychopharmacology*, 2009 September. 34(10), 2296–2304.

187. Mack K. Drug-induced deaths - United States, 1999-2010. *MMWR Surveill Summ*, 2013 Nov 22, 62(3),161-163.

188. Mahdy T, El-Shihi T, Emara M, Chericoni S, Giusiani M, Giorgi, M. Development and Validation of a New GC–MS Method for the Detection of Tramadol, O-Desmethyltramadol, 6-Acetylmorphine and Morphine in Blood, Brain, Liver and Kidney of Wistar Rats Treated with the Combination of Heroin and Tramadol. *Journal of Analytical Toxicology*, 2012a, 36,1–12.

189. Mahdy T, El-Shihi T, Emara M, Giorgi M. new hplc method to detect individual opioids (heroin and tramadol) and their metabolites in the blood of rats on combination treatment. *Journal of Chromatographic Science*, 2012b, 50, 658–665.

190. Malkowska-Szkutnik A, Joanna M. Odurzenie się środkami wziewnymi a jakość życia młodzieży w wieku 13-18 lat [Inhalants abuse and quality of life in 13-18-year-old adolescents]. *Przegląd Lekarski*, 01/2011, 68(10), 846-851.

191. Mateos-Moreno M, Del-Río-Highsmith J, Riobóo-García R, Solá-Ruiz M, Celemín-Viñuela A. Dental profile of a community of recovering drug addicts: Biomedical aspects. Retrospective cohort study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2013 Jul 1, 18(4), 671-679.

192. McEvoy A, Kitchen N, Thomas D. Intracerebral haemorrhage and drug abuse in young adults. *Br J Neurosurg*, 2000 Oct, 14(5), 449-454.

193. McIntyre I, Hamm C, Aldridge L, Nelson C. Acute methylene intoxication in an accidental drowning-a case report. *Forensic Sci Int*, 2013 Sep 10, 231, 1-3.

194. Mcveigh J, Evans-Brown M, Bellis M. Human enhancement drugs and the pursuit of perfection. *Adicciones*, 2012, 24(3), 185-190.

195. Meadway C, George S, Braithwaite R. Opiate concentrations following the ingestion of poppy seed products – evidence for ‘the poppy seed defence’, 1998, 96, 29–38.

196. Mechem C. LSD poisoning. *Medscape*, Aug 2, 2011, <http://emedicine.medscape.com/article/833040-overview>.

197. Medina-Mora M, Real T. Epidemiology of inhalant use. *Current Opinion in Psychiatry*, 2008, 21, 247–251.

198. Mégarbane B, Chevillard L. The large spectrum of pulmonary complications following illicit drug use: features and mechanisms. *Chem Biol Interact*, 2013 Dec 5, 206(3), 444-451.

199. Michaud K, Augsburger M, Romain N, Giroud C, Mangin P. Fatal overdose of tramadol and alprazolam. *Forensic Sci Int*, 1999, 105, 185–189.

200. Milhazes N, Cunha-Oliveira T, Martins P, Garrido J, Oliveira C, Rego A, Borges F. Synthesis and Cytotoxic Profile of 3,4-methylenedioxyamphetamine (“Ecstasy”) and its metabolites on undifferentiated PC12 cells: a putative structure-toxicity relationship. *Chem. Res. Toxicol.*, 2006, 19, 1294-1304.

201. Milosevic A, Agrawal N, Redfeam PJ, Mair LH. The occurrence of toothwear in users of Ecstasy (3,4 MethyleneDioxyMethAmphetamine). *Community Dent Oral Epidemiol*, 1999, 27, 283-287.

202. Mithoefer M, Wagner M, Mithoefer A, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of 3,4-methylenedioxyamphetamine assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of Psychopharmacology*, 2011 Apr, 25(4), 439-452.

203. Moeller S, Beebe-Wang N, Woicik P, Konova A, Maloney T, Goldstein R. Choice to view cocaine images predicts concurrent and prospective drug use in cocaine addiction. *Drug and Alcohol Dependence*, 2013 Jun 1, 130(1-3), 178-185.

204. Monheit B. Prescription drug misuse, Reprinted from *Australian Family Physician*, 2010, 39(8), 540-546.

205. Morgan O, Griffiths C, Hickman M. Association between availability of heroin and methadone and fatal poisoning in England and Wales 1993–2004. *International Journal of Epidemiology*, 2006, 35, 1579–1585.

206. Müller-Vahl K, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Emrich H, Schneider U. Influence of treatment of Tourette Syndrome with D9-Tetrahydrocannabinol (D9-THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry*, 2001, 34, 19-24.

207. Mullins M. First-degree atrioventricular block in alprazolam overdose reversed by flumazenil. *J Pharm Pharmacol*, 1999, 51, 367–370.

208. Mur P, Rodriguez M, Martinez-Cano H. Allergic and toxic reaction to alprazolam. *Postgrad Med*, 1995, 71, 444.

209. Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier J, Marquet P, Martin-Dupont S, Vincent F, Kaddour A, Goullé J, Nouveau J, Moulisma M, Tilhet-Coartet S, Pourrat O. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int*, 2003 Apr 23, 133(1-2), 79-85.

210. Murphy C, Dulaney A, Beuhler M, Kacinko S. “Bath Salts” and “Plant Food” products: the experience of one regional US poison center. *J. Med. Toxicol.*, 2013, 9, 42–48.

211. Musshoff F, Lachenmeier K, Wollersen H, Lichtermann D, Madea B. Opiate Concentrations in Hair from Subjects in a Controlled Heroin-Maintenance Program and from Opiate-Associated Fatalities. *Journal of Analytical Toxicology*, July/August 2005, 29, 345-352.

212. Narongchai P, Narongchai S, Thampituk S. the incidence of drug abuse in unnatural deaths in Northern Thailand. *J Med Assoc Thai*, 2007, 90(1), 137-142.

213. Neira-León M, Barrio G, Bravo M, Brugal M, de la Fuente L, Domingo-Salvany A, Pulido J, Santos S. Infrequent opioid overdose risk reduction behaviours among young adult heroin users in cities with wide coverage of HIV prevention programmes. *International Journal of Drug Policy*, 2011, 22, 16–25.

214. Nielsen M, Johansen S, Linnet K. Evaluation of poly-drug use in methadone-related fatalities using segmental hair analysis. *Forensic Sci Int*, 2015 Mar, 248, 134-139.

215. Nolen-Hoeksema S, Stice E, Wade E, Bohon C. Reciprocal Relations Between Rumination and Bulimic, Substance Abuse, and Depressive Symptoms in Female Adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*, 2007, 116(1), 198–207.

216. O'Leary-Moore S, Galloway M, McMechan A, Irtenkauf S, Hannigan J, Bowen S. Neurochemical changes after acute binge toluene inhalation in adolescent and adult rats: a high-resolution magnetic resonance spectroscopy study. *Neurotoxicol Teratol*, 2009, 31(6), 382–389.

217. Olumbe A, Kalebi A. Death from body packer syndrome: case report. *East African Medical Journal*, Vol. 81, No. 4, April 2004, 218-220.

218. Ovens M. A criminological perspective on the prenatal abuse of substances during pregnancy and the link to child abuse in South Africa. *Early Child Development and Care*, 01/2009, 179(4), 503-516.

219. Paraschin K, Guerra De Andrade A, Rodrigues Parga J. Assessment of myocardial infarction by CT angiography and cardiovascular MRI in patients with cocaine-associated chest pain: a pilot study. *Br J Radiol*, 2012 Jul, 85(1015), 274-278.

220. Parish B. Hallucinogens. *Medscape*, Jun 23, 2011, <http://emedicine.medscape.com/article/293752-overview>.

221. Pasternak G. Opioids and their receptors: Are we there yet? *Neuropharmacology*, 2014 Jan, 76 Pt B, 198-203.

222. Pavlović Z, Jakovljević B. Frequency and risk factors of the use of psychoactive substances among the young. *Vojnosanit Pregl*, 2008, 65(6), 441–448.

223. Pereira F, Cunha-Oliveira T, Viana S, Travassos A, Nunes S, Silva C, Prediger R, Rego A, Ali S, Ribeiro C. Disruption of striatal glutamatergic/GABAergic homeostasis following acute methamphetamine in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 2012, 34, 522–529.

224. Perfeito R, Cunha-Oliveira T, Rego A. Revisiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease – resemblance to the effect of amphetamine drugs of abuse. *Free Radical Biology and Medicine*, 08/2012, 53(9), 1791-1806.

225. Perron B, Howard M, Vaughn M, Jarman C. Inhalant withdrawal as a clinically significant feature of inhalant dependence disorder. *Med Hypotheses*, 2009 December, 73(6), 935–937.

226. Perron B, Howard M. Perceived risk of harm and intentions of future inhalant use among adolescent inhalant users. *Drug Alcohol Depend*, 2008a September 1, 97(1-2), 185–189.

227. Perron B, Vaughn M, Howard M, Bohnert A, Guerrero E. Item response theory analysis of DSM-IV criteria for inhalant-use disorders in adolescents. *Journal of studies on alcohol and drugs*, 07/2010, 71(4), 607-614.

228. Perron B, Vaughn M, Howard M. Reasons for using inhalants: Evidence for discrete classes in a sample of incarcerated adolescents. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2008b, 34, 450–455.

229. Petersen R, Stillman R. Phencyclidine: An Overview, *NIDA Research Monograph 21, PCP Phencyclidine Abuse, An Appraisal*, 1978, 10-27.

230. Pilgrim J, Gerostamoulos D, Drummer O, Bollmann M. Involvement of amphetamines in sudden and unexpected death. *J Forensic Sci*, 2009 Mar, 54(2), 478-485.

231. Pollini R, McCall L, Mehta S, Vlahov D, Strathdee S. Non-fatal overdose and subsequent drug treatment among injection drug users. *Drug and Alcohol Dependence*, 07/2006, 83(2), 104-110.

232. Polunina A, Davydov D, Kozlov A. Brain Disintegration in Heroin Addicts: The Natural Course of the Disease and the Effects of Methadone Treatment. *Heroin Addict Relat Clin Probl*, 2007, 9(2), 17-26.

233. Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using 'doctor shopping' as an indicator. *CNS Drugs*, 07/2010, 24(7), 611-620.

234. Preda A. Stimulants. *Medscape*, Oct 28, 2011, <http://emedicine.medscape.com/article/289007-overview#showall>.

235. Price R, Risk N, Murray K, Virgo K, Spitznagel E. Twenty-five year mortality of US servicemen deployed in Vietnam: predictive utility of early drug use. *Drug and Alcohol Dependence*, 2001, 64, 309–318.

236. Radke J, Owen K, Sutter M, Ford J, Albertson T. The effects of opioids on the lung. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2014 Feb, 46(1), 54-64.

237. Rathod N. Alprozolam poisoning. *Indian J Med Sci*, 2001, 55, 218–221.

238. Rees K, Seulin S, Yonamine M, Leyton V, Munoz D, Gianvecchio V, Pounder D, Osselton M. Analysis of skeletal muscle has potential value in the assessment of cocaine-related deaths. *Forensic Science International*, 2013 Mar, 10, 226(1-3), 46-53.

239. Rehman J, Frick U, Hartwig C, Gutzwiller F, Gschwend P, Uchtenhagen A. Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994–2000. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, 79, 137–143.

240. Rejent T, Wahi K. Diazepam abuse: incidence, rapid screening, and confirming methods. *Clin. Chem.*, 1976, 22/6, 889-891.

241. Ridenour T, Bray B, Cottler L. Reliability of use, abuse, and dependence of four types of inhalants in adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend*, 2007 November 2, 91(1), 40–49.

242. Ridenour T. Inhalants: not to be taken lightly anymore. *Current Opinion in Psychiatry*, 06/2005, 18(3), 243-247.

243. Riegel A, Zapata A, Shippenberg T, French E. The abused inhalant toluene increases dopamine release in the nucleus accumbens by directly stimulating ventral tegmental area neurons. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32, 1558–1569.

244. Riezzo I, Fiore C, De Carlo D, Pascale N, Neri M, Turillazzi E, Fineschi V. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr Med Chem*, 2012, 19(33), 5624-5646.

245. Rop P, Fornaris M, Salmon T, Burle J, Bresson M. Concentrations of Heroin, 06-Monoacetylmorphine, and Morphine in a Lethal Case Following an Oral Heroin Overdose. *Journal of Analytical Toxicology*, 1997, 21, 232-235.

246. Rudd R, Paulozzi L, Bauer M, Burleson R, Carlson R, Dao D, Davis J, Dudek J, Eichler B, Fernandes J, Fondario A, Gabella B, Hume B, Huntamer T, Kariisa M, Largo T, Miles J, Newmyer A, Nitcheva D, Perez B, Proescholdbell S, Sabel J, Skiba J, Slavova S, Stone K, Tharp J, Wendling T, Wright D, Zehner A. Increases in heroin overdose deaths - 28 States, 2010 to 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014 Oct 3, 63(39), 849-854.

247. Saini G, Gupta N, Prabhat K. Drug addiction and periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol*. 2013 Sep-Oct, 17(5), 587-591.

248. Saladin M, Gray K, McRae-Clark A, LaRowe S, Yeatts S, Baker N, Hartwell K, Brady K. A double blind, placebo-controlled study of the effects of post-retrieval propranolol on reconsolidation of memory for craving and cue reactivity in cocaine dependent humans. *Psychopharmacology*, 2013 Apr, 226(4), 721-737.

249. Salomone III J. Hallucinogen Toxicity. *Medscape*, Apr 28, 2011, <http://emedicine.medscape.com/article/814848-overview#showall>.

250. Salomonsen-Sautel S, Min S, Sakai J, Thurstone C, Hopfer C. Trends in fatal motor vehicle crashes before and after marijuana commercialization in Colorado. *Drug Alcohol Depend*, 2014 Jul 1, 140, 137-144.

251. Samms W, Jiang Y, Dixon M, Houck S, Mozayani A. Analysis of Alprazolam by DART-TOF mass spectrometry in counterfeit and routine drug identification cases. *J Forensic Sci*, July 2011, 56(4), 993-998.

252. Samuel M, Bulterys M, Jenison S, Doherty P. Tattoos, incarceration and hepatitis B and C among street-recruited injection drug users in New Mexico, USA: update. *Epidemiol Infect*, 2005 Dec, 133(6), 1146-1148.

253. Sánchez-Niubò A, Aalen O, Domingo-Salvany A, Amundsen E, Fortiana J, Røysland K. A multi-state model to estimate incidence of heroin use. *BMC Medical Research Methodology*, 2013, 13:4.

254. Schiff Jr. P. Opium and its alkaloids. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 2002, 66, 186-194.

255. Schneider Jr R, Ottoni G, Carvalho H, Elisabetsky E, Lara D. Temperament and character traits associated with the use of alcohol, cannabis, cocaine, benzodiazepines, and hallucinogens: evidence from a large Brazilian web survey. *Rev Bras Psiquiatr*, 2015 Jan 20, 0:0 (in press).

256. Scott K, Scott A. An examination of information-processing skills among inhalant-using adolescents. *Child Care Health and Development*, 07/2011, 38(3), 412-419.

257. Segura M, Barbosa J, Torrens M, Farré M, Castillo C, Segura J, de la Torre R. Analytical methodology for the detection of benzodiazepine consumption in opioid-dependent subjects. *Journal of analytical toxicology*, 04/2001, 25(2), 130-136.

258. Sekulic D, Ostojic M, Ostojic Z, Hajdarevic B, Ostojic L. Substance abuse prevalence and its relation to scholastic achievement and sport factors: an analysis among adolescents of the Herzegovina–Neretva Canton in Bosnia and Herzegovina. *BMC Public Health*, 2012, 12, 274-285.

259. Sessa B, Nutt D. MDMA, politics and medical research: Have we thrown the baby out with the bathwater?. *Journal of Psychopharmacology*, 2007, 21(8), 787–791.

260. Shah R, Duncan S, Ramanathan K. ST-segment elevation in patients with cocaine abuse and chest pain. *Acute Med.* 2014, 13(2), 72-73.

261. Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, Nasrollahzadeh D, Aghcheli K, Sotoudeh M, Islami F, Pourshams A, Pawlita M, Boffetta P, Dawsey S, Abnet C, Kamangar F. Opium; an emerging risk factor for gastric adenocarcinoma. *International Journal of Cancer*, 2013 Jul 15, 133(2), 455-461.

262. Shekarchizadeh H, Ekhtiari H, Khami M, Virtanen J. Patterns of pre-treatment drug abuse, drug treatment history and characteristics of addicts in methadone maintenance treatment in Iran. *Harm Reduction Journal*, 2012, 9, 18-24.

263. Shelton K. Discriminative stimulus effects of inhaled 1,1,1-trichloroethane in mice: comparison to other hydrocarbon vapors and volatile anesthetics. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009 April, 203(2), 431–440.

264. Shetty V, Mooney L, Zigler C, Belin T, Murphy D, Rawson R. The relationship between methamphetamine use and increased dental disease. *J Am Dent Assoc*, 2010 Mar, 141(3), 307-318.

265. Shewan D, Dalgarno P. Evidence for controlled heroin use? Low levels of negative health and social outcomes among non-treatment heroin users in Glasgow (Scotland). *British Journal of Health Psychology*, 2005, 10, 33–48.

266. Shirin T, Ahmed T, Iqbal A, Islam M, Islam M. Prevalence and risk factors of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infections among drug addicts in Bangladesh. *J Health Popul Nutr*, 2000 Dec, 18(3), 145-150.

267. Siegel R. Phencyclidine and Ketamine intoxication: A study of four populations of recreational users, *NIDA Research Monograph 21, PCP Phencyclidine Abuse, An Appraisal*, 1978, 128-157.

268. Siqueira L, Crandall L. Inhalant use in Florida youth. *Substance Abuse*, 2006, 27(4), 27-36.

269. Skeie I, Brekke M, Gossop M, Lindbaek M, Reinertsen E, Thoresen M, Waal H. Changes in somatic disease incidents during opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study. *BMJ Open*, 2011, 1, 1. doi:10.1136/bmjopen-2011-000130.

270. Slavin S, Goldwyn R. The cocaine user: the potential problem patient for rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg*, 1990 Sep, 86(3), 436-442.

271. Smilh M, Shimomura E, Summers J, Paul B, Nichols D, Shippee R, Jenkins A, Darwin W, Cone E. Detection Times and Analytical Performance of Commercial Urine Opiate immunoassays Following Heroin Administration, *Journal of Analytical Toxicology*, October 2000, 24, 522-529.

272. Solowij N, Walterfang M, Lubman D, Whittle S, Lorenzetti V, Styner M, Velakoulis D, Pantelis C, Yücel M. Alteration to hippocampal shape in cannabis users with and without schizophrenia. *Schizophr Res*, 2013 Jan, 143(1), 179-184.

273. Sporer K. Acute Heroin Overdose. *Ann Intern Med*. 1999, 130, 584-590.

274. Sribanditmongkol P, Supasingsiripreecha W, Thampitak S, Junkuy A. Fatal Heroin Intoxication in Body Packers in Northern Thailand during the Last Decade: Two Case Reports. *J Med Assoc Thai*, 2006, 89(1), 106-110.

275. Strassman R. Human Hallucinogenic Drug Research: Regulatory, Clinical and Scientific Issues. *NIDA Research, Monograph 146, Hallucinogens: An Update*, 1994, 92-123.

276. Stucke A, Zuperku E, Sanchez A, Tonkovic-Capin M, Tonkovic-Capin V, Mustapic S, Stuth E. Opioid receptors on bulbospinal respiratory

neurons are not activated during neuronal depression by clinically relevant opioid concentrations. *J Neurophysiol*, 2008 Nov, 100(5), 2878-2888.

277. Sumnall H, Evans-Brown M, McVeigh J. Social, policy, and public health perspectives on new psychoactive substances. *Drug Test. Analysis*, 2011, 3, 515–523.

278. Šušnjara I, Gojanović M, Vodopija D, Čapkun V, Smoljanović A. Influence of war on quantitative and qualitative changes in drug-induced mortality in Split-Dalmatia County, Croatia. *Croat Med J*, 2011, 52, 629-636.

279. Sztajzel J, Karpuz H, Rutishauser W. Heroin abuse and myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 1994 Dec, 47(2), 180-182.

280. Takagi M, Lubman D, Cotton S, Fornito A, Baliz Y, Tucker A, Yücel M. Executive control among adolescent inhalant and cannabis users. *Drug and Alcohol Review*, November 2011, 30, 629–637.

281. Takagi M, Yücel M, Lubman D. The dark side of sniffing: Paint colour affects intoxication experiences among adolescent inhalant users. *Drug and Alcohol Review*, July 2010, 29, 452–455.

282. Tasic J, Sapic R, Valkanou M. Profile of an addict, or, beyond the addiction mask. *Heroin Addict Relat Clin Probl*, 2012, 14(1), 23-34.

283. Taylor A, Hutchinson S, Lingappa J, Wadd S, Ahmed S, Gruer L, Taylor Jr T, Roy K, Gilchrist G, Mcguigan C, Penrice G, Goldberg D. Severe illness and death among injecting drug users in Scotland: a case-control study. *Epidemiol. Infect.*, 2005, 133, 193–204.

284. Thiriet N, Gennequin B, Lardeux V, Chauvet C, Decressac M, Janet T, Jaber M, Solinas M. Environmental Enrichment does not Reduce the Rewarding and Neurotoxic Effects of Methamphetamine. *Neurotox Res*, 2011, 19, 172–182.

285. Todd C, Nasir A, Stanekzai M, Fiekert K, Rasuli M, Vlahov D, Strathdee S. Prevalence and correlates of HIV, syphilis, and hepatitis B and C infection and harm reduction program use among male injecting drug

users in Kabul, Afghanistan: A cross-sectional assessment. *Harm Reduction Journal*, 2011, 8, 22-29.

286. Todorović M, Mitrović S, Aleksandrić B, Mladjenović N, Matejić S. Association of pulmonary histopathological findings with toxicological findings in forensic autopsies of illicit drug users. *Vojnosanit Pregl*, 2011, 68(8), 639–642.

287. Tracy M, Piper T, Ompad D, Bucciarelli A, Coffin P, Vlahov D, Galea S. Circumstances of witnessed drug overdose in New York City: implications for intervention. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, 79, 181–190.

288. Tracy M, Slavova-Hernandez G, Shelton K. Assessment of reinforcement enhancing effects of toluene vapor and nitrous oxide in intracranial self-stimulation. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014 Apr, 231(7), 1339-1350.

289. Trash B, Thiruchelvan K, Ahuja M, Suppiramaniam V, Dhanasekaran M. Methamphetamine-induced neurotoxicity: the road to Parkinson's disease. *Pharmacological Reports*, 2009, 61, 966-977.

290. Trescot A, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician 2008: Opioid Special Issue*, 2008, 11, 133-153.

291. Tseng W, Sutter M, Albertson T. Stimulants and the lung: review of literature. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2014 Feb, 46(1), 82-100.

292. Uuskula, Kals M, Rajaleid K, Abel K, Talu A, Ruutel K, Platt L, Rhodes T, DeHovitz J, Des Jarlais D. High-prevalence and high-estimated incidence of HIV infection among new injecting drug users in Estonia: need for large scale prevention programs. *Journal of Public Health*, 2008, Vol. 30, No. 2, 119–125.

293. Vaughna M, Perron B, Howard M. Variations in social contexts and their effect on adolescent inhalant use: a latent profile investigation. *Drug Alcohol Depend*, 2007 December 1, 91(2-3), 129–133.

294. Votava M, Kršiak M, Moravec V. Effects of alprazolam and fluoxetine on morphine sensitization in mice. *Physiol. Res.*, 2002, 51, 417-423.

295. Waldron C, Solon J, O'Gorman J, Humphreys H, Burke J, McNamara D. Necrotizing fasciitis: The need for urgent surgical intervention and the impact of intravenous drug use. *Surgeon*, 2014 Mar 30. pii: S1479-666X(14)00010-9.

296. Walter M, Denier N, Vogel M, Lang U. Effects of psychoactive substances in schizophrenia – findings of structural and functional neuroimaging. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2012, 12, 2426-2433.

297. Wareing M, Fisk J, Murphy P. Working memory deficits in current and previous users of MDMA ('Ecstasy'). *British Journal of Psychology*, 2000, 91, 181-188.

298. Webb L, Oyefeso A, Schifano F, Cheeta S, Pollard M, Ghodse A. Cause and manner of death in drug-related fatality: an analysis of drug-related deaths recorded by coroners in England and Wales in 2000. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 72, 67-74.

299. Weinmann W, Bohnert M. Lethal monointoxication by overdose of MDEA. *Forensic Science International*, 1998, 91, 91–101.

300. Wiley J, Bale A, Balster R. Evaluation of toluene dependence and cross-sensitization to diazepam. *Life Sciences*, 2003, 72, 3023–3033.

301. Winger G, Hursh S, Casey K, Woods J. Relative reinforcing strength of three N-Methyl-D-Aspartate antagonists with different onsets of action. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002, 301, 690–697.

302. Wolff K, Johnston A. Cannabis use: a perspective in relation to the proposed UK drug-driving legislation. *Drug Test Anal*, 2014 Jan-Feb, 6(1-2), 143-154.

303. Wood R. The acute toxicity of nitrite inhalants. *NIDA research monograph* 02/1988, 83, 28-38.

304. World Drug Report 2005 Volume I. Analysis, 39-59.

305. Wu LT, Pilowsky D, Schlenger W. Inhalant abuse and dependence among adolescents in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2004 October, 43(10), 1206–1214.

306. Wu LT, Ringwalt C. Inhalant use and disorders among adults in the United States. *Drug Alcohol Depend.* 2006 October 15, 85(1), 1–11.

307. Wüsthoff L, Waal H, Ruud T, Gråwe R. A cross-sectional study of patients with and without substance use disorders in Community Mental Health Centres. *BMC Psychiatry*, 2011, 11, 93.

308. Yu SL, Liu CP, Lo YK, Lin SL. Acute myocardial infarction after heroin injections. *Jpn Heart J*, 2004, 45, 1021-1028.

309. Zacny J, Jun J. Lack of sex differences to the subjective effects of nitrous oxide in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend*, 2010 December 1, 112(3), 251–254.

310. Zawilska J, Wojcieszak J. Designer cathinones—An emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Science International*, 2013, 231, 42–53.

311. Zerell U, Ahrens B, Gerz P. Documentation of a heroin manufacturing process in Afghanistan. *Bulletin on Narcotics*, 2005, LVII(1, 2), 11-31.

312. Zerell U, Ahrens B, Gerz P. Documentation of a heroin manufacturing process in Afghanistan. *Afghanistan Opium Survey*, 2004, 5-9.

313. Zyck S. Opium Poppies & the Afghan Economy, Part 2 of a 5-Part Series on Counter-Narcotics Issues in Afghanistan, *Afghanistan in Transition. Poppies and the Economy*, 2012, 1-12.