



Н.В. Курділь¹, О.В. Іващенко², В.В. Андрищенко³, К.О. Супрун¹

¹ Державне Підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Міністерства охорони здоров'я України
кафедра медицини невідкладних станів, м. Київ, Україна

³ КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», відділення інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації, м. Київ, Україна

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НАРКОТИЧНИХ ОТРУЄНЬ ПРИ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЯХ ОПІОЇДІВ, ПСИХОСТИМУЛЯТОРІВ І АЛКОГОЛЮ

Резюме. Клінічна оцінка комбінованих наркотичних отруєнь є доволі складною справою, так як незважаючи на прогрес у розумінні фармакологічних ефектів та токсичності багатьох сучасних наркотичних речовин і прекурсорів, їх комбінована дія у більшості випадків залишається невідомою.

Мета. Дослідження особливостей клінічного перебігу комбінованих отруєнь, спричинених одночасним споживанням наркотиків різних груп і алкоголю.

Матеріали та методи. Досліджено медичні дані 212 випадків наркотичних отруєнь (передозувань). Оцінені клінічні і лабораторні параметри пацієнтів з різними комбінаціями опіоїдів, алкоголю і психостимуляторів. Статистичний аналіз проведено за допомогою пакету Microsoft Excel 2019, використаний критерій Стюдента t для парних вибірок, кореляційний аналіз Пірсона, $p \leq 0,05$.

Результати. Вживання опіоїдів, алкоголю, психостимуляторів в різних комбінаціях призводить до розвитку специфічної картини отруєння. Залежно від комбінації наркотичних речовин і алкоголю виникають ти чи інші токсичні симптоми і синдроми, які відрізняються характером, тривалістю, інтенсивністю, частотою, в залежності від комбінації і дози наркотичних речовин. Так, наприклад, комбіновані отруєння за участі опіоїдів, алкоголі, психостимуляторів відрізняються частотою розвитку гіпотонії, аритмій, м'язової атонії, рабдоміолізу, електролітних і метаболічних порушень. Встановлений кореляційний зв'язок між кількістю виявлених токсикантів та тривалістю перебування пацієнта в умовах відділення інтенсивної терапії ($r=0,7864$, $p=0,00123$) та наявністю біомаркерів нефро- і гепатотоксичності ($r=0,5285$, $p=0,00411$); не підтверджений кореляційний зв'язок між кількістю токсикантів та розвитком оліго-анурії ($r=0,0007$, $p=0,001$).

Висновки. Дослідження клініко-лабораторних особливостей перебігу комбінованих наркотичних отруєнь, спричинених одночасним споживанням 3-х і більше токсикантів є актуальним напрямком сучасної клінічної токсикології і медицини невідкладних станів.

Ключові слова: наркотики, алкоголь, комбіновані отруєння.

N. Kurdil¹, O. Ivashchenko², V. Andryushchenko³, K. Suprun¹

¹ L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

² Department of Emergency Medicine, National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyka of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ MNPE «Kyiv City Clinical Emergency Medicine Hospital», Department of Intensive Care and Extracorporeal Detoxification, Kyiv, Ukraine

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CLINICAL COURSE OF NARCOTIC POISONING WITH DIFFERENT COMBINATIONS OF OPIOIDS, PSYCHOSTIMULANTS AND ALCOHOL

Abstract. Clinical evaluation of combined drug poisoning is a rather difficult matter, since despite the progress in understanding the pharmacological effects and toxicity of many modern narcotic substances and precursors, their combined action in most cases remains unknown.

Aim: to study the features of the clinical course of combined poisoning caused by the simultaneous consumption of drugs of different groups and alcohol.

Materials and Methods. The medical data of 212 cases of drug poisoning (overdose) were studied. Clinical and laboratory parameters of patients with various combinations of opioids, alcohol and psychostimulants were evaluated. Statistical analysis was carried out using the Microsoft Excel 2019, Student's t-test for paired samples, Pearson's correlation analysis, $p \leq 0.05$ was used.

Results. The use of opioids, alcohol, and psychostimulants in various combinations leads to the development of a specific picture of poisoning. Depending on the combination of narcotic substances and alcohol, these or other toxic symptoms and syndromes occur, which differ in nature, duration, intensity, and frequency depending on the combination and dose of narcotic substances. Combined poisoning with the participation of opioids, alcohol, and psychostimulants differ in the frequency of hypotension, arrhythmias, muscle atony, rhabdomyolysis, electrolyte and metabolic disorders. There was a correlation established between the number of toxicants and the duration of the patient's stay in the intensive care unit ($r=0.7864$, $p=0.00123$) and the presence of biomarkers of nephro- and hepatotoxicity ($r=0.5285$, $p=0.00411$); the correlation between the number of toxicants and the development of oligo-anuria was not confirmed ($r=0.0007$, $p=0.001$).

Conclusions. The study of the clinical and laboratory features of the course of combined drug poisoning caused by the simultaneous consumption of 3 or more toxicants is an urgent direction of modern clinical toxicology and emergency medicine.

Key Words: drugs, alcohol, combined poisonings.

Вступ. Науково доведено, що одночасне споживання декількох наркотичних речовин суттєво збільшує ризик настання фатальних наслідків для здоров'я наркоспоживача [1, 2]. За даними досліджень, проведених за останні роки лікарнях США, комбінація у складі опіоїдів, алкоголю і барбітуратів або бензодіазепінів найчастіше призводить до смерті пацієнтів. Поєднання опіоїдів або кокаїну з амфетамінами, або екстазі значно посилює токсичні ефекти, що клінічно проявляється ураженням багатьох органів і систем з подальшим розвитком поліорганної недостатності [3]. За результатами опитувань, проведених за останнє десятиліття у різних країнах, встановлено, що споживачі «зі стажем» переважно використовують 3,5 наркотичних або психотропних речовин, як одночасно, так і послідовно [4].

Клінічна, лабораторна діагностика та судово-медична експертиза випадків комбінованих наркотичних отруєнь (передозувань) є доволі складною справою, адже незважаючи на прогрес у розумінні фармакологічних ефектів та токсичності багатьох сучасних наркотичних речовин і прекурсорів, їх комбінована дія залишається невивченою.

Мета. Дослідження клінічного перебігу комбінованих отруєнь, спричинених одночасним споживанням наркотиків різних груп і алкоголю; вивчення характеру і ступінь кореляційних зв'язків між клінічними показниками при різних комбінаціях наркотичних речовин і алкоголю.

Матеріали та методи. Проведено когортний ретроспективний аналіз медичних даних 212 (N) пацієнтів віком від 21 до 39 років з діагнозом «Гостре наркотичне отруєння» (МКХ-10:T40.0-T40.3). Всі пацієнти були проліковані у КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» (КМКЛШМД) у 2020 р.; чоловіків – 196 (92,5 %), жінок – 16 (7,55 %). Пацієнти були розподілені на три дослідні групи: першу групу становили пацієнти з отруєннями опіоїдами ($n=31$); другу групу – отруєннями опіоїдами і алкоголем ($n=127$);

Introduction. It has been scientifically proven that the simultaneous consumption of several narcotic substances significantly increases the risk of fatal effects on the health of the drug consumer [1, 2]. According to studies conducted in recent years in US hospitals, a combination of opioids, alcohol and barbiturates or benzodiazepines most often leads to the death of patients. The combination of opioids or cocaine with amphetamines or ecstasy significantly increases the toxic effects, which is clinically manifested by damage to many organs and systems with the subsequent development of multiple organ failure [3]. According to the results of the surveys, conducted in the last decade in different countries, it has been found that consumers "with experience" mainly use 3.5 narcotic or psychotropic substances, both simultaneously and consistently [4].

Clinical, laboratory diagnostics and forensic examination of cases of combined narcotic poisoning (overdose) is a rather difficult thing, as despite the progress in the understanding of pharmacological effects and toxicity of many modern drugs and precursors, their combined action remains unnecessary.

Aim. To study the clinical course of combined poisoning caused by the simultaneous consumption of drugs of different groups and alcohol; to study the nature and degree of correlations between clinical indicators in different combinations of narcotic substances and alcohol.

Materials and Methods. A cohort retrospective analysis of medical data 212 (N) of patients aged 21 to 39 years with a diagnosis of "acute narcotic poisoning" (ICD-10: T40.0-T40.3) was performed. All patients were treated at the Kyiv City Clinical Emergency Medicine Hospital (KCEMH) in 2020; men – 196 (92.5 %), women – 16 (7.55 %). Patients were divided into three experimental groups: the first group consisted of patients with opioid poisoning ($N = 31$); the second group of opioids and alcohol poisoning ($n = 127$); and the third group consisted of opioids, alcohol and psychostimulants poisoning ($n = 54$). To evaluate the

третю групу – з отруєнням опіоїдами, алкоголем і психостимуляторами (n=54). Для оцінки стану пацієнта під час надходження до лікарні та протягом лікування досліджувалися клінічні показники, що характеризували функцію ЦНС, серцево-судинної та дихальної систем, функцію органів і метаболічні параметри (відповідно до стандартів МОЗ України щодо даної нозологічної групи).

Хіміко-аналітичні дослідження сечі на вміст наркотиків здійснено за допомогою імунохроматографічного аналізу (експрес-тестування); дослідження вмісту наркотиків у крові здійснено методом рідинної хроматографії і мас-спектрометрії (прилад – Aligent 6850/5973N, колонка – HP-5MS); концентрацію алкоголю в крові досліджували методом газової хроматографії. Дослідження виконувалися на базі акредитованих токсикологічних лабораторій КМКЛШМД і Київського міського клінічного бюро судово-медичної експертизи. Статистичний аналіз проведено за допомогою пакету Microsoft Excel 2019, використаний t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок, $p \leq 0,05$.

Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Наукового центру (державний реєстраційний номер 0112U001133), на тему: «Встановити причинно-наслідкові зв'язки при формуванні сучасних побутових отруєнь та обґрунтувати модифікацію технологій штучної детоксикації організму при соціально значущих отруєннях хімічними речовинами та їх мікстами».

Дослідження виконані відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964 р.) та схвалено місцевим комітетом з етики.

Результати. Переважно причинами отруєнь були споживання високої дози наркотичної речовини або сумісне вживання різних наркотичних та/або психотропних речовин і алкоголю. Останніми роками почастишали випадки отруєнь, спричинених одночасним вживанням наступних комбінацій психотропних і наркотичних речовин: опіоїди-етанол, опіоїд-кокаїн-етанол, опіоїд-марихуана, а також інші комбінації за участю амфетаміну, метамфетаміну, галюциногенів і різноманітних анальгетиків.

Результати порівняльного аналізу частоти виникнення патологічних симптомів серед пацієнтів 1, 2 та 3 груп дослідження представлені в табл. 1.

Для порівняння показників у групах дослідження був використаний t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}}}$$

patients' condition during the receipt of the hospital and during treatment, clinical parameters that characterized the function of the central nervous system, cardiovascular and respiratory systems, the organs function and the metabolic parameters (according to the standards of the Ministry of Health of Ukraine regarding this nosological group) were investigated.

Chemical-analytical studies of urine for drug content were performed by immunochromatographic analysis (rapid testing). The study of the content of drugs in the blood was carried out by liquid chromatography and mass spectrometry (device – Aligent 6850/5973N, column – HP-5MS); the concentration of alcohol in the blood was studied by gas chromatography. The studies were performed on the basis of accredited toxicological laboratories of KCEMH and the Kyiv City Clinical Bureau of Forensic Expertise. The statistical analysis was performed using the Microsoft Excel 2019 package, the Student's t-criterion was used for independent samples, $p \leq 0.05$.

This study is a fragment of the research work of the Research Center (state registration number 0112U001133), on the topic: "Establish cause and effect relationships in the formation of modern household poisonings and to substantiate the modification of artificial detoxification technologies for socially significant chemical poisonings".

The research was performed in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical Principles of Medical Research with the participation of a person as an object of study" (1964) and approved by the local Ethics Committee.

Results. The main causes of poisoning were consumption of a high dose of a narcotic substance or combined use of various narcotic and/or psychotropic substances and alcohol. In recent years, cases of poisoning caused by the simultaneous use of the following combinations of psychotropic and narcotic substances have increased: opioid-ethanol, opioid-cocaine-ethanol, opioid-marijuana, as well as other combinations involving amphetamine, methamphetamine, hallucinogens and various analgesics.

The results of a comparative analysis of the frequency of pathological symptoms among patients of 1, 2 and 3 study groups are presented in Table 1.

For comparison of indicators in the study groups, a Student's t-criteria for Independent samples is used:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}}}$$

де M_1 – середнє арифметичне першої вибірки; M_2 – середнє арифметичне другої вибірки; σ^1 – стандартне відхилення першої вибірки; σ^2 – стандартне відхилення другої вибірки; N_1 – обсяг першої вибірки; N_2 – обсяг другої вибірки. При рівні значимості (p) менше 0,05 робили висновок про наявність різниці між групами ($0,01 < p < 0,05$); при p на рівні 0,01 дані вважалися як такі, що мають статистичну значимість ($0,001 < p < 0,01$); результати з рівнем $p < 0,001$ як статистично високо значимі.

За результатами оцінки клінічних параметрів між 1-ю (отруєння опіоїдами, $n=31$) і 2-ю (опіоїди і алкоголь, $n=127$) групами встановлена висока статистична значимість різниці між наступними параметрами: апное, кома, набряк легень, пору-

M_1 – arithmetic mean of the first sample; M_2 – arithmetic mean of the second sample; σ^1 – standard deviation of the first sample; σ^2 – standard deviation of the second sample; N_1 – the volume of the first sample; N_2 is the volume of the second sample.

Comparative characteristics according to the Student's t-test of clinical parameters of patients in I-II-III groups of the study are presented in Table 2.

According to the results of the assessment of clinical parameters between the 1st (opioid poisoning, $n=31$) and 2nd groups (opioids and alcohol, $n=127$), a high statistical significance of the difference between the following parameters was established: apnea, coma, pulmonary edema, thermoregulation

Таблиця 1 / Table 1

Розподіл клінічних показників хворих з комбінованими отруєннями за групами дослідження (N=212) / Distribution of clinical parameters of patients with combined poisoning by study groups (N=212)

Групи дослідження/ Research groups	Група 1 (опіоїди)/ Group 1 (opioids)		Група 2 (опіоїди+алкоголь)/ Group 2 (opioids+alcohol)		Група 3 (опіоїди+алкоголь+ психостимулятори)/ Group 3 (opioids+alcohol+ psychostimulants)	
	n	%	n	%	n	%
Число спостережень/ Number of cases	n=31		n=127		n=54	
Клінічні параметри Clinical parameters:	n	%	n	%	n	%
Аритмія/ Arrhythmia	1	3,23	7	5,51	11	20,37
Гіпотонія/ Hypotension	5	16,13	21	16,53	3	5,56
Гіповолемія / Hypovolemia	3	9,67	98	77,16	16	29,63
Апное, інші порушення дихання/ Apnea, other breathing disorders	0	0	5	3,94	3	5,55
Електролітні порушення/ Electrolyte disorders	3	9,67	23	18,11	18	33,33
Кома, інші порушення свідомості/ Coma, other consciousness disorders	31	100	127	100	51	94,44
Змінений тонус м'язів/ Changed muscle ton	6	19,35	38	29,92	6	11,11
Набряк легень/ Pulmonary edema	0	0	4	3,15	2	3,7
Поліорганні розлади/ Multiple organ disorders	1	3,22	5	3,94	3	5,55
Порушення терморегуляції/ Disorders of thermoregulation	7	22,6	4	3,15	2	3,7
Підвищення рівня КФК/ Increasing the level of CFC	0	0	4	3,15	2	3,7
Наявність ознак гострого пошкодження нирок/ The presence of signs of acute kidney damage	2	6,45	11	8,66	6	11,11
Наявність ознак гострого пошкодження печінки/ Presence of signs of acute liver damage	0	0	3	2,36	2	3,7

Порівняльні характеристики за t-критерієм Стьюдента клінічних параметрів пацієнтів у 1-2-3 групах дослідження (n = 212) / Comparative characteristics of t-criterion of the Student of clinical parameters of patients in 1-2-3 study groups (N = 212)

Клінічні параметри / Clinical parameters:	t-критерій Стьюдента/Student's t-test		
	Група / Group 1-2 (O)	Група / Group 2-3 (O+A)	Група / Group 1-3 (O+A+П) / (O+A+P)
Аритмія/ Arrhythmia	0,599525009 (p>0,05)	2,520982309 (0,01<p<0,05)	2,677165226 (0,001<p<0,01)
Гіпотонія/ Hypotension	0,054285654 (p>0,05)	2,404424932 (0,01<p<0,05)	1,425834183 (p>0,05)
Гіповолемія / Hypovolemia	10,27738892 (p<0,001)	6,509605703 (p<0,001)	2,411121759 (0,01<p<0,05)
Апноє, інші порушення дихання/ Apnea, other breathing disorders	2,272429191 (0,01<p<0,05)	0,450615959 (p>0,05)	1,765686002 (p>0,05)
Електролітні порушення/ Electrolyte disorders	1,318489013 (p>0,05)	2,07740087 (0,01<p<0,05)	2,806155527 (0,001<p<0,01)
Кома, інші порушення свідомості/ Coma, other consciousness disorders	*	1,765686002 (p>0,05)	1,765686002 (p>0,05)
Змінений тонус м'язів/ Changed muscle tone	1,275093403 (p>0,05)	3,167005527 (0,001<p<0,01)	0,980672833 (p>0,05)
Набряк легень/ Pulmonary edema	2,024243309 (0,01<p<0,05)	0,183176368 (p>0,05)	1,427747015 (p>0,05)
Поліорганні розлади/ Multiple organ disorders	0,19423165 (p>0,05)	0,450615959 (p>0,05)	0,517011917 (p>0,05)
Порушення терморегуляції/ Disorders of thermoregulation	2,494161708 (0,01<p<0,05)	0,183176368 (p>0,05)	2,341361599 (0,01<p<0,05)
Підвищення рівня КФК/ Increasing the level of CFC	2,024243309 (0,01<p<0,05)	0,183176368 (p>0,05)	1,427747015 (p>0,05)
Наявність ознак гострого пошкодження нирок/ The signs of acute kidney damage	0,430109685 (p>0,05)	0,490786293 (p>0,05)	0,748491605 (p>0,05)
Наявність ознак гострого пошкодження печінки/ The signs of acute liver damage	1,745963086 (p>0,05)	0,458520783 (p>0,05)	1,427747015 (p>0,05)
Ступені свободи/ Degrees of freedom (t)	156	179	83

Примітка: * — кома реєструвалася у пацієнтів 1 і 2 груп у 100% випадків, різниця за даним показником у групах відсутня, t-критерій Стьюдента не обраховувався. O — опіоїди; O+A — опіоїди та алкоголь; O+A+П — опіоїди, алкоголь і психостимулятори.

Note: * — Coma was recorded in patients of 1st and 2nd groups in 100% of cases, the difference in this indicator in groups is absent, the t-criterion of the Student was not calculated. O — opioids; O+A — opioids and alcohol; O+A+P — opioids, alcohol and psychostimulants.

шення терморегуляції, підвищення рівня КФК.

За результатами оцінки клінічних параметрів між 2-ю (опіоїди та алкоголь, n=127) і 3-ю (опіоїди та алкоголь, психостимулятори, n=54) групами встановлена висока статистична значимість різниці між наступними параметрами: аритмія, гіпотонія, електролітні порушення, м'язова атонія.

За результатами оцінки клінічних параметрів між 1-ю (отруєння опіоїдами, n=31) і 3-ю (опіоїди та алкоголь, психостимулятори, n=54) групами встановлена висока статистична значимість різниці між

disorders, increasing the level of CFC. According to the results of the assessment of clinical parameters between the 2nd (opioids and alcohol, n=127) and 3rd groups (opioids and alcohol, psychostimulants, n=54), a high statistical significance of the difference between the following parameters was established: arrhythmia, hypotension, electrolyte disturbances, and muscle atony.

According to the results of the evaluation of clinical parameters between the 1st (opioid poisoning, n=31)

наступними параметрами: аритмія, гіповолемія, електролітні порушення, порушення терморегуляції.

У всіх групах виявлена висока статистична значимість параметру – гіповолемія ($p < 0,005$).

Таким чином, встановлено, що поєднання опіоїдів і алкоголю демонструє присутність: аритмії, гіпотонії, гіповолемії, коми; поєднання опіоїдів, алкоголю і психостимуляторів демонструє присутність таких параметрів, як: аритмія, гіповолемія, електролітні порушення і порушення терморегуляції.

Досліджували характер і ступінь кореляційного зв'язку між кількістю груп наркотичних та /або інших психоактивних речовин (визначених у сечі і крові пацієнта) та наступними параметрами: термінами перебування у відділенні інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації; наявністю біомаркерів ураження нирок і печінки; розвитком оліго-анурії (рис. 1-3).

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок високого ступеня між кількістю виявлених у крові і сечі токсикантів та тривалістю перебування пацієнта в умовах відділення інтенсивної терапії ($r=0,7864$, $p=0,00123$) та між кількістю виявлених у сечі токсикантів і наявністю біомаркерів нефро- і гепатотоксичності ($r=0,5285$, $p=0,00411$). Не підтверджений зв'язок між кількістю токсикантів та розвитком оліго-анурії ($r=0,0007$, $p=0,001$).

Обговорення. На формування токсичних ефектів при споживанні наркотичних речовин одночасно з алкоголем впливає багато факторів, зокрема стан здоров'я споживача, його генетичні особливості. Наприклад, наявність патології печінки і нирок може призвести до підвищення концентрації препарату в крові, посилюючи токсичні ефекти.

and 3rd (opioids and alcohol, psychostimulants, $n=54$) groups a high statistical significance of the difference between the following parameters was established: arrhythmia, hypovolemia, electrolyte disturbances, disturbances thermoregulation. High statistical significance of the hypovolemia parameter was found in all groups ($p < 0.005$). Thus, it was established that the combination of opioids and alcohol demonstrates the presence of: arrhythmia, hypotension, hypovolemia, and coma; the combination of opioids, alcohol and psychostimulants demonstrates the presence of such parameters as: arrhythmia, hypovolemia, electrolyte disorders and thermoregulation disorders.

The nature and degree of correlation between the number of groups of narcotic and/or other psychoactive substances (determined in the patient's urine and blood) and the following parameters were studied: the length of stay in the intensive care unit and extracorporeal detoxification; the presence of biomarkers of kidney and liver damage; development of oligoanuria (Fig. 1-3).

A high degree of positive correlation was established between the number of toxicants detected in the blood and urine and the duration of the patient's stay in the intensive care unit ($r=0.7864$, $p=0.00123$) and between the number of toxicants detected in the urine and the presence of nephro- and hepatotoxicity ($r=0.5285$, $p=0.00411$). The relationship between the number of toxicants and the development of oligoanuria was not confirmed ($r=0.0007$, $p=0.001$).

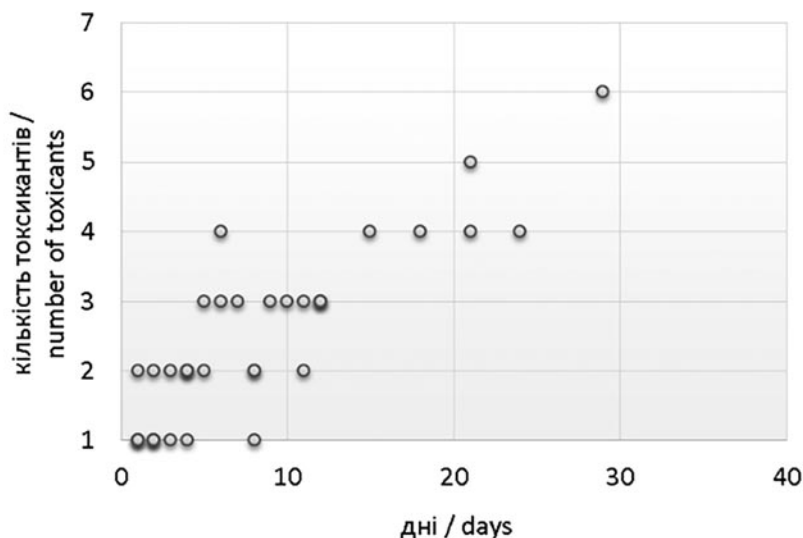


Рис. 1. Характер і ступінь кореляційного зв'язку між кількістю виявлених у крові та сечі токсикантів та тривалістю перебування пацієнта в умовах відділення інтенсивної терапії ($r=0,7864$, $p=0,00123$), $N=212$
Figure 1. The nature and degree of correlation between the number of toxicants found in the blood and urine and the duration of the patient's stay in the conditions of intensive care department ($r = 0.7864$, $p = 0.00123$), $N = 212$

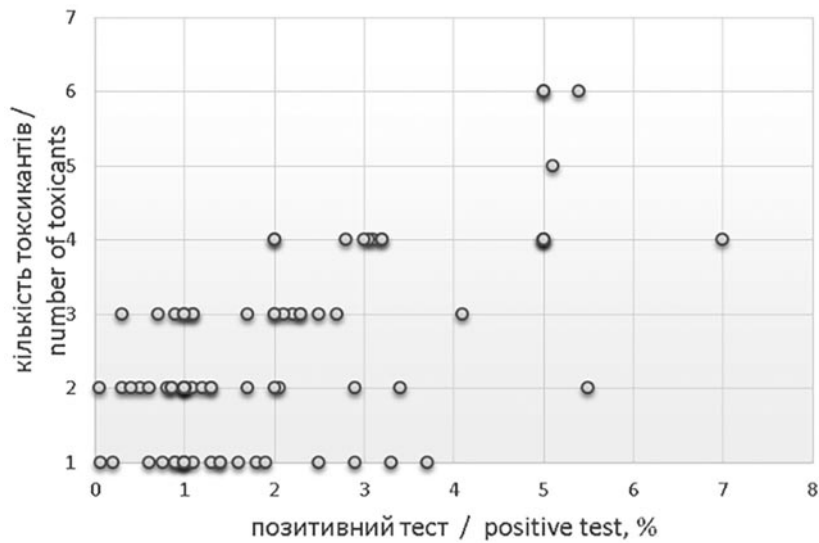


Рис. 2. Характер і ступінь кореляційного зв'язку між кількістю виявлених у сечі токсикантів і наявністю біомаркерів нефро- і гепатотоксичності ($r=0,5285$, $p=0,00411$), ($N=212$)

Figure 2. Nature and degree of correlation between the number of toxicants detected in urine and the presence of biomarkers of nephro- and hepatotoxicity ($r=0.5285$, $p=0.00411$), ($N=212$)

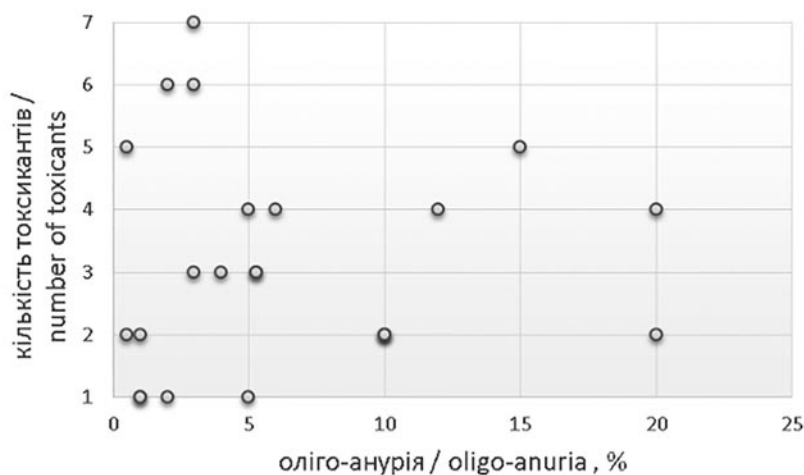


Рис. 3. Характер і ступінь кореляційного зв'язку між кількістю виявлених у сечі та крові токсикантів та розвитком оліго-анурії ($r=0,0007$, $p=0,001$), ($N=212$)

Figure 3. The degree of correlation between the numbers of toxicants found in the urine and blood and the development of oligo-anuria ($r = 0.0007$, $p = 0.001$), ($n = 212$)

Кількість і кратність застосовуваних наркотиків, шлях їх введення також впливають на виразність токсичних ефектів [5].

Велика кількість клінічних спостережень дозволила визначити типові прояви деяких видів комбінованих отруєнь. Останніми роками алкоголь зустрічається в більшості комбінацій із застосуванням кількох наркотиків. Поєднання алкоголю і наркотиків нерідко призводить до помилкових оцінок кількості вживаних речовин внаслідок суттєвої зміни фармакокінетики інших речовин. Разом з тим тривале вживання алкоголю порушує функцію печінки, впливає на метаболічні процеси, що робить небезпечним споживання звичних кількостей наркотиків [6].

Discussion. The formation of toxic effects in the consumption of narcotic substances at the same time with alcohol is influenced by many factors, such as the state of consumer health, its genetic features. For example, the presence of liver and kidney pathology can lead to an increase in the concentration of the drug in the blood, enhancing toxic effects. The number and frequency of drugs used and the path of their introduction also affect the severity of toxic effects [5].

The large number of clinical observations allowed determining the typical manifestations of some types of combined poisoning. In recent years, alcohol has been found in most combinations with several drugs. The combination of alcohol and drugs often leads to

За даними досліджень, здійснених в лікарнях США, комбінований прийом опіоїдів, алкоголю з бензодіазепінами є однією з найпоширеніших комбінацій, що призводить до смерті, а поєднання опіоїдів або кокаїну з амфетамінами або екстазі значно підвищує токсичні ефекти, характерні для кожного з наркотиків, що клінічно проявляється картиною одночасного ураження декількох органів і систем. Опіоїди та бензодіазепіни з алкоголем або без діють як потужні депресанти центральної нервової системи, тому при спільному застосуванні здатні підвищити ризик нещасних випадків, травм та передозування, в тому числі зі смертельними наслідками. У споживачів опіоїдних наркотиків зі стажем не рідко спостерігається порушений метаболізм бензодіазепінів, що підвищує ризик пригнічення дихання при їх одночасному застосуванні з метадоном [3, 7-9].

Серед молоді часто зустрічаються отруєння, спричинені одночасним прийомом алкоголю і «клубних наркотиків». Так у нічних клубах та інших місцях відпочинку вживання алкоголю з МДМА (метилендіоксиметамфетамін) та іншими стимуляторами є поширеним у багатьох країнах світу. Така комбінація речовин і умов їх споживання є причиною швидкого розвитку різноманітних симптомів ураження нервової і серцево-судинної системи, що обумовлює звернення за медичною допомогою [8].

Небезпечним поєднанням є кокаїн і алкоголь, бо ж доведено, що алкоголь може підвищити рівень кокаїну в крові приблизно на 30% і сприяти утворенню токсичного метаболіту кокаїну – кокаетилену, що має більш тривалу психотропну дію [10]. Комбінація кокаїну та алкоголю збільшує частоту серцевих скорочень і кров'яний тиск, що може викликати гострі серцево-судинні порушення. Вживання кокаїну сприяє подальшому споживанню алкоголю, тимчасово зменшуючи уявні наслідки алкогольного сп'яніння. Насильницька та суїцидальна поведінка є типовою для споживачів кокаїну та алкоголю.

Вкрай небезпечною є комбінація опіоїдів і кокаїну, це обумовлено тим, що опіоїди пригнічують функцію ЦНС, тоді як кокаїн стимулює її. Опіоїди також здатні посилювати негативний вплив кокаїну на серцево-судинну систему, натомість, кокаїн здатен збільшити ризик передозування опіоїдів та пов'язаної з їх дією депресії дихання. Кокаїн протягом нетривалого часу здатен маскувати седативну дію опіоїдів, збільшуючи ризик передозування [11].

Поступовий перехід значної частки споживачів наркотиків від моно- до полінаркоманії обумовлений низкою причин. Наприклад, одночасне вживання кількох психоактивних речовин здатне формувати більш виразний сукупний і накопичуваний ефекти або викликати додаткові наркотичні ефекти, що дозволяє споживачеві отримати більш

erroneous estimates of the amount of substances used due to the significant change in the pharmacokinetics of other substances. However, prolonged alcohol consumption disrupts liver function, affects metabolic processes, which makes it dangerous to consume the usual amounts of drugs [6].

According to studies in US hospitals, combined opioid intake, benzodiazepine alcohol is one of the most common combinations that lead to death, and a combination of opioids or cocaine with amphetamines or ecstasy significantly increases the toxic effects characteristic of each of the drugs. A picture of simultaneous damage to several organs and systems. Opioids and benzodiazepines, with or without alcohol, act as powerful depressants of the central nervous system, so when used, they can increase the risk of accidents, injuries and overdose, including fatal consequences. Opioid drug consumers do not rarely have impaired metabolism of benzodiazepines, which increases the risk of breathing inhibition when used with methadone [3, 7-9].

Young people are common poisoning caused by simultaneous alcohol and club drug intakes, so in nightclubs and other recreation areas alcohol with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and other stimulants are widespread in many countries. Such a combination of substances and conditions of their consumption is the cause of rapid development of various symptoms of damage to the nervous and cardiovascular system, which causes medical help [8].

A dangerous combination is cocaine and alcohol, as it is proved that alcohol can increase cocaine in the blood by about 30% and promote the formation of toxic metabolite of cocaine – Cocaethylene, which has a longer psychotropic effect [10]. The combination of cocaine and alcohol increases heart rate and blood pressure and can cause acute cardiovascular disorders. The use of cocaine promotes further consumption of alcohol, temporarily reducing the imaginary effects of alcohol intoxication. Violent and suicidal behavior is typical for users of cocaine and alcohol.

The combination of opioids and cocaine is extremely dangerous, due to the fact that opioids suppress the CNS function, while cocaine stimulates it. Opioids are also capable of increasing the negative effects of cocaine on the cardiovascular system, but cocaine is able to increase the risk of opioid overdose and their respiratory depression. Cocaine, for a short time, is capable of masking the sedative effect of opioids, increasing the risk of overdose [11].

The gradual transition of a significant share of drug users from mono- to poly-drug addiction is due to a number of reasons. For example, the simultaneous

яскраві відчуття, переживання та «новий досвід» вживання наркотиків.

Комбінуючи наркотичні речовини і алкоголь, споживачі наркотиків намагаються балансувати між їх наркогенними проявами, послаблювати або попереджати виникнення побічних ефектів. Комбінування наркотиків і алкоголю дозволяє споживачам варіювати дозою та кратністю вживання основного наркотику, зменшувати дозу при високій вартості наркотику, або забезпечувати заміний ефект [12-15].

Відзначено, що більшість передозувань спостерігається у пацієнтів з тривалим зловживанням декількох наркотиків, при цьому вживається не одна група близьких за фармакологічними властивостями наркотичних засобів (опіоїди, анальгетики, снодійні), а 2-3 або більше груп препаратів з протилежними механізмами дії на центральну нервову систему. Комбіноване вживання наркотичних речовин і алкоголю посилює ризик для здоров'я набагато більше порівняно з ризиком для здоров'я при споживанні однієї наркотичної, або психоактивної речовини. Наприклад, коли опіоїди приймаються разом із алкоголем і психостимуляторами, суттєво зростає ризик швидкого розвитку нейро-, кардіо-, нефро- і гепатотоксичних ефектів.

Невирішеним залишається питання, чи існує «пом'якшувальна для» при одночасному прийомі наркотичних речовин з протилежними фармакологічними ефектами. На жаль, більшість випадків комбінованих отруєнь свідчить про синергію токсичних ефектів і поглиблення функціонального дисбалансу фізіологічних систем організму.

Разом з тим у клінічній картині комбінованих отруєнь спостерігається широкий спектр патологічних симптомів, що свідчать як про пригнічення функції ЦНС, так і про стимуляцію її окремих структур. Тому в ситуаціях з комбінованими отруєннями наркотиками та алкоголем особливого значення набуває токсикологічний скринінг; однак, такі дослідження є фінансово витратними та потребують додаткового часу. Скринінг дозволяє вірно встановити клінічний діагноз і здійснити диференційну діагностику отруєння з іншими патологічними станами, що проявляються пригніченням функції ЦНС, перш за все з черепно-мозковою травмою, органічними ураженнями ЦНС внаслідок інфекційних або соматичних захворювань.

Висновки

Одночасне вживання опіоїдів, алкоголю, психостимуляторів у різних комбінаціях призводить до розвитку специфічної картини отруєння і збільшує ризик розвитку ускладнень, найчастіше це: гіпотонія, аритмія, порушення м'язового тону, рабдоміоліз, глибокі електролітні та метаболічні зсуви та ін.

Встановлено кореляційний зв'язок між кількістю виявлених у крові та сечі токсикантів і тривалістю

use of several psychoactive substances can form a more pronounced cumulative and cumulative effect or cause additional narcotic effects, which allow the user to get more vivid sensations, experiences and "new experience" of drug use.

Combining narcotic substances and alcohol, drug users try to balance between their narcotic manifestations, weakening or preventing the occurrence of side effects. Combining drugs and alcohol allows users to vary the dose and frequency of use of the main drug, to reduce the dose at a high cost of the drug, or to provide a substitute effect [12-15].

It is noted that the majority of overdoses are observed in patients with long-term abuse of several drugs, while not one group of narcotic drugs with similar pharmacological properties (opioids, analgesics, hypnotics) is used, but 2-3 or more groups of drugs with opposite mechanisms of action on the central nervous system. The combined use of narcotic substances and alcohol increases the health risk much more compared to the health risk of consuming one narcotic or psychoactive substance. For example, when opioids are taken together with alcohol and psychostimulants, the risk of rapid development of neuro-, cardio-, nephro- and hepatotoxic effects increases significantly.

The question of whether there is a "mitigation effect" for the simultaneous intake of narcotic substances with opposite pharmacological effects remains unresolved. Unfortunately, most cases of combined poisoning indicate the synergy of toxic effects and the deepening of the functional imbalance of the body's physiological systems.

At the same time, in the clinical picture of combined poisonings, a wide range of pathological symptoms is observed, indicating both suppression of the CNS function and stimulation of its individual structures. Therefore, in situations with combined drug and alcohol poisoning, toxicological screening becomes especially important; however, such studies are financially expensive and require additional time. Screening makes it possible to correctly establish a clinical diagnosis and carry out a differential diagnosis of poisoning with other pathological conditions manifested by suppression of the CNS function, primarily with craniocerebral trauma, organic lesions of the CNS due to infectious or somatic diseases.

Conclusions

1. The simultaneous use of opioids, alcohol, and psychostimulants in various combinations leads to the development of a specific picture of poisoning, and increases the risk of developing complications, most often: hypotension, arrhythmia, impaired muscle tone, rhabdomyolysis, deep electrolyte and metabolic shifts, etc.

перебування пацієнта в умовах відділення інтенсивної терапії ($r=0,7864$, $p=0,00123$) та наявністю біомаркерів нефро- і гепатотоксичності ($r=0,5285$, $p=0,00411$); не підтверджено кореляційний зв'язок між кількістю токсикантів та розвитком оліго-анурії ($r=0,0007$, $p=0,001$).

Дослідження клініко-лабораторних особливостей перебігу комбінованих наркотичних отруєнь, спричинених одночасним споживанням 3-х і більше токсикантів є актуальним напрямком сучасної клінічної токсикології та медицини невідкладних станів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

2. A correlation was established between the number of toxicants detected in the blood and urine and the duration of the patient's stay in the intensive care unit ($r=0.7864$, $p=0.00123$) and the presence of biomarkers of nephro- and hepatotoxicity ($r=0.5285$, $p=0.00411$); the correlation between the number of toxicants and the development of oligo-anuria was not confirmed ($r=0.0007$, $p=0.001$).

3. The study of the clinical and laboratory characteristics of the course of combined drug poisoning caused by the simultaneous consumption of 3 or more toxicants is an urgent direction of modern clinical toxicology and emergency medicine.

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

- World Drug Report 2018 (United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9). Drugs and age. Drugs and associated issues among young people and older people. Electronic resource. URL: https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_4_YOUTH.pdf/
- European Drug Report 2020: Trends and Developments. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2020), Publications Office of the European Union, Luxembourg. Electronic resource. URL: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2020_en. doi:10.2810/420678.
- Day C (2014) Benzodiazepines in Combination with Opioid Pain Relievers or Alcohol: Greater Risk of More Serious ED Visit Outcomes. Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.
- European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report 2021: Trends and Developments. Electronic resource. URL: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en.
- Looking back on 25 years of annual reporting on the drugs problem in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2020. Electronic resource. URL: https://www.emcdda.europa.eu/publications/brochures/25-years-annual-reporting_en. doi:10.2810/199193.
- Jones AW, Kugelberg FC, Holmgren A, Ahlner J (2011) Drug poisoning deaths in Sweden show a predominance of ethanol in mono-intoxications, adverse drug-alcohol interactions and poly-drug use. *Forensic Sci Int* 206: 43– 51.
- Seth P, Scholl L, Rudd RA, Bacon S (2018) Overdose deaths involving opioids, cocaine,
- World Drug Report 2018 (United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9). Drugs and age. Drugs and associated issues among young people and older people. Electronic resource. URL: https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_4_YOUTH.pdf/
- European Drug Report 2020: Trends and Developments. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2020), Publications Office of the European Union, Luxembourg. Electronic resource. URL: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2020_en. doi:10.2810/420678.
- Day C (2014) Benzodiazepines in Combination with Opioid Pain Relievers or Alcohol: Greater Risk of More Serious ED Visit Outcomes. Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.
- European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report 2021: Trends and Developments. Electronic resource. URL: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en.
- Looking back on 25 years of annual reporting on the drugs problem in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2020. Electronic resource. URL: https://www.emcdda.europa.eu/publications/brochures/25-years-annual-reporting_en. doi:10.2810/199193.
- Jones AW, Kugelberg FC, Holmgren A, Ahlner J (2011) Drug poisoning deaths in Sweden show a predominance of ethanol in mono-intoxications, adverse drug-alcohol interactions and poly-drug use. *Forensic Sci Int* 206: 43– 51.
- Seth P, Scholl L, Rudd RA, Bacon S (2018) Overdose deaths involving opioids, cocaine,

- and psychostimulants — United States, 2015–2016. *Morb Mortal Wkly Rep* 67: 349– 58.
8. Castle I-JP, Dong C, Haughwout SP, White AM (2016) Emergency department visits for adverse drug reactions involving alcohol: United States, 2005 to 2011. *Alcohol Clin Exp Res* 40: 1913– 25.
 9. White AM, Hingson RW, Pan I-J, Yi H-Y (2011) Hospitalizations for alcohol and drug overdoses in young adults ages 18–24 in the United States, 1999–2008: results from the nationwide inpatient sample. *J Stud Alcohol Drugs* 72: 774– 86.
 10. Castle I-JP, Dong C, Haughwout SP, White AM (2016) Emergency department visits for adverse drug reactions involving alcohol: United States, 2005 to 2011. *Alcohol Clin Exp Res* 40: 1913– 25.
 11. Decuyper I, Armentia A, Martнn-Armentia B, Almuzara AC, Ebo DG, Brucker HA. Adverse Reactions to Illicit Drugs (Marijuana, Opioids, Cocaine) and Alcohol. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Aug; 9(8):3006–14. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.061.
 12. Preuss CV, Kalava A, King KC. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks (2021) Aug 31. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30726003 Free Books & Documents.
 13. Walderhaug E, Seim-Wikse KJ, Enger A, Milin O. Polydrug use - prevalence and registration. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2019 Sep 23; 139(13). doi: 10.4045/tidsskr.19.0251. Print 2019 Sep 24.
 14. Font-Mayolas S, Hernбndez-Serrano O, Gras ME, Sullman MJM. Types of Polydrug Use Among Spanish Students in Health Sciences. *J Addict Nurs.* 2019 Apr/Jun; 30(2):108–113. doi: 10.1097/JAN.0000000000000274.
 15. Wang L, Min JE, Krebs E, Evans E, Huang D, Liu L, Hser YI, Nosyk B. Polydrug use and its association with drug treatment outcomes among primary heroin, methamphetamine, and cocaine users. *Int J Drug Policy.* 2017 Nov; 49:32–40. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.07.009. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28888099 Free PMC article.
- and psychostimulants — United States, 2015–2016. *Morb Mortal Wkly Rep* 67: 349– 358.
 8. White AM, Hingson RW, Pan I-J, Yi H-Y (2011) Hospitalizations for alcohol and drug overdoses in young adults ages 18–24 in the United States, 1999–2008: results from the nationwide inpatient sample. *J Stud Alcohol Drugs* 72: 774– 786.
 9. Jones AW Forensic Drug Profile: Cocaethylene. *J Anal Toxicol.* 2019 Apr 1; 43(3):155–160. doi: 10.1093/jat/bkz007.
 10. Castle I-JP, Dong C, Haughwout SP, White AM (2016) Emergency department visits for adverse drug reactions involving alcohol: United States, 2005 to 2011. *Alcohol Clin Exp Res* 40: 1913– 1925.
 11. Decuyper I., Armentia A., Martнn-Armentia B., Almuzara A.C., Ebo D.G., Brucker H.A. Adverse Reactions to Illicit Drugs (Marijuana, Opioids, Cocaine) and Alcohol. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Aug; 9(8):3006–3014. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.061.
 12. Preuss CV, Kalava A, King KC. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks (2021) Aug 31. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30726003 Free Books & Documents.
 13. Walderhaug E., Seim-Wikse K.J., Enger A., Milin O. Polydrug use - prevalence and registration. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2019 Sep 23; 139(13). doi: 10.4045/tidsskr.19.0251. Print 2019 Sep 24.
 14. Font-Mayolas S, Hernбndez-Serrano O, Gras ME, Sullman MJM. Types of Polydrug Use Among Spanish Students in Health Sciences. *J Addict Nurs.* 2019 Apr/Jun; 30(2):108–113. doi: 10.1097/JAN.0000000000000274.
 15. Wang L, Min JE, Krebs E, Evans E, Huang D, Liu L, Hser YI, Nosyk B. Polydrug use and its association with drug treatment outcomes among primary heroin, methamphetamine, and cocaine users. *Int J Drug Policy.* 2017 Nov; 49:32–40. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.07.009. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28888099 Free PMC article.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Курділь Наталія Віталіївна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: Україна, 03127, Київ, вул. Героїв оборони, 6, тел.: +380442584773.

ORCID: 0000-0001-7726-503X. email: Kurdil_nv@ukr.net

Іващенко Олег Васильович – кандидат медичних наук, доцент кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України. Адреса: Україна 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9.

ORCID: 0000-0003-2866-707X.

Андрющенко Владислава Валеріївна – лікар-анестезіолог вищої категорії, відділення інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації НКП «Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги». Адреса: Україна, 02660, Київ, вул. Братиславська 31.
ORCID: 0000-0002-0893-3329.

Information about the authors:

Natalia Kurdil – Ph.D. of Medical Sciences, Deputy Director of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: Ukraine, 03127, Kyiv, 6 Heroiv Oborony str. email: Kurdil_nv@ukr.net.
ORCID: 0000-0001-7726-503X

Oleg Ivashchenko – Ph.D. of Medical sciences, associate professor, Department of Emergency Medicine, National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyka of the Ministry of Health of Ukraine. Address: Ukraine 04112, Kyiv, str. Dorogozhitska, 9.
ORCID: 0000-0003-2866-707X

Vladislava Andryushchenko - MA degree, Anaesthesiologist, Kyiv City Clinical Emergency Medicine Hospital, Department of Intensive Care and Extracorporeal Detoxification.
Address: Ukraine, 02660, Kyiv, 3, Bratislavskaya str.
ORCID: 0000-0002-0893-3329

Kateryna Suprun - senior engineer, L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: Ukraine, 03127, Kyiv, 6 Heroiv Oborony str.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8215-2611>

Стаття надійшла до редакції 22.12.2021 р. / Received December 22.2021