

СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАТИНОНЫ И КАННАБИНОИДЫ – НОВЫЕ ПСИХОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2017.9.1.23
УДК 547:615.9:616.89–008.441.13
Поступила 25.06.2015 г.

© **А.В. Ларченко**, аспирант кафедры скорой и неотложной медицинской помощи;
М.А. Суворов, к.м.н., доцент кафедры скорой и неотложной медицинской помощи;
В.И. Андрияхин, д.м.н., профессор кафедры скорой и неотложной медицинской помощи;
Я.В. Кауров, д.м.н., доцент кафедры скорой и неотложной медицинской помощи;
А.В. Суворов, д.м.н., профессор кафедры скорой и неотложной медицинской помощи

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005,
пл. Минина и Пожарского, 10/1

Новые психоактивные вещества, или дизайнерские наркотики, в настоящее время представляют собой большую группу веществ преимущественно синтетического происхождения, которые разрабатываются и попадают в теневую оборот в обход действующего законодательства. Высокая популярность этих веществ среди молодежи обусловлена доступностью приобретения, низкой стоимостью и предполагаемой безопасностью по сравнению с классическими наркотиками. Но, как показывает практика, возникающие при употреблении данных препаратов отравления опасны для жизни.

В настоящий момент практически отсутствует систематизированная информация о классах этих веществ, а также клинических проявлениях отравлений, связанных с их употреблением, в связи с определенными трудностями диагностики. Рассмотрены основные группы новых психоактивных веществ (синтетические катиноны и каннабиноиды, производные пиперазина, аминиоданы), находящихся в теневом обороте. Выделены главные механизмы их воздействия на организм человека, описаны основные проявления их употребления.

При написании обзора были использованы данные специализированных медицинских центров по оказанию токсикологической помощи, а также информация, полученная от потребителей.

Ключевые слова: новые психоактивные вещества; синтетические катиноны; «соли для ванн»; мефедрон; синтетические каннабиноиды; спайсы.

Как цитировать: Larchenko A.V., Suvorov M.A., Andryukhin V.I., Kaurov Ya.V., Suvorov A.V. Synthetic cathinones and cannabinoids are new psychoactive substances (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 185–197, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.23>

English

Synthetic Cathinones and Cannabinoids Are New Psychoactive Substances (Review)

A.V. Larchenko, PhD Student, Department of Emergency Medical Care;
M.A. Suvorov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Emergency Medical Care;
V.I. Andryukhin, MD, DSc, Professor, Department of Emergency Medical Care;
Ya.V. Kaurov, MD, DSc, Associate Professor, Department of Emergency Medical Care;
A.V. Suvorov, MD, DSc, Professor, Department of Emergency Medical Care

Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005,
Russian Federation

New psychoactive substances, or designer drugs, are currently a large group of substances, primarily of synthetic origin, which are designed and come on a shadow market in circumvention of the current law. The popularity of these substances among young people is due to the off-the-shelf availability, low cost, and expected safety compared to traditional drugs. As practice shows, a resulting intoxication is life-threatening.

Currently, the ordered data on these substances classes, as well as clinical manifestations of poisoning related to their consumption is practically non-existent due to certain difficulties in their diagnosis. The review considers the main groups of new psychoactive substances

Для контактов: Ларченко Артем Викторович, e-mail: worshif@mail.ru

(synthetic cathinones and cannabinoids, derivatives of piperazine, aminoindans) circulating in a shadow market. We have distinguished the basic mechanisms of their effect on human body and described the main manifestations of their consumption.

When writing the review we used the data of specialized poison control medical centers, as well as the information obtained from users.

Key words: new psychoactive substances; synthetic cathinones; bath salts; mephedrone; synthetic cannabinoids; spice.

Новые психоактивные вещества (НПВ) — это вещества, синтезированные с целью научных или медицинских исследований, а также производные этих веществ или ранее выявленных наркотиков, которые обладают выраженным действием преимущественно на нервную систему, вплоть до полного изменения сознания. Их можно классифицировать на основании клинических эффектов (успокоительные средства, стимуляторы и галлюциногены) или согласно химической структуре [1]. Торговля этими веществами осуществляется в юридически «серой» области [2].

В последние годы количество новых психоактивных веществ на Западе и в России постоянно увеличивается. В системе раннего оповещения (Европейский центр мониторинга новых наркотиков и наркотической зависимости) в 2010 г. отмечено появление 41 нового вещества, в 2011 г. — 49 и в 2012 г. — 73. Наибольшее распространение получили синтетические каннабиноиды (39,3%), синтетические катиноны (16,6%) и фенилэтиламины (14,1%); пиперазины и триптамины встречаются реже [3].

Химическая структура большого числа продаваемых веществ все еще не известна. Вследствие того, что только отдельные вещества, а не классы веществ могут быть запрещены и попадают под действие закона, производители предлагают потребителю все новые и новые производные. Ситуация могла бы улучшиться в результате внесения поправок в законодательство, позволяющих налагать запрет на классы веществ, но в этом случае под запрет могут попасть и многие лекарственные препараты. А пока потребители НПВ общаются в сетях Интернета, обсуждают появление новых веществ, их дозировки, действие и побочные эффекты. НПВ можно заказать в интернет-магазине с последующей доставкой почтой. Они легко доступны и пользуются огромным спросом у потребителей из-за своей предполагаемой законности, дешевизны и предполагаемого низкого риска для здоровья [4].

НПВ не обнаруживаются стандартными иммунологическими исследованиями, используемыми для скринингового обследования на наркотические препараты. Синтетические каннабиноиды не определяются стандартным ТНС-тестом, так же как и синтетические катиноны не обнаруживаются с помощью ELISA-теста на амфетамин. Правда, небольшая часть НПВ определяется стандартными тестами на метамфетамин. Кольцо пиперазина, входящее в состав некоторых веществ, дает смешанные результаты в стандартном тесте на амфетамин [5]. Для обнаружения НПВ обычно используют другие, более сложные методы, главным обра-

зом метод газовой-хроматографической масс-спектрометрии (GC-MS) и жидкостно-хроматографической масс-спектрометрии (LC-MS/MS). Таким образом, необходимый анализ может быть выполнен только в токсикологической лаборатории или судебном медицинском учреждении [5–7].

Множество НПВ не исследованы в клиническом плане и знаний о них недостаточно. Контролируемые клинические исследования часто сложно выполнить вследствие методологических трудностей. Большинство доступных данных получены посредством ретро- или проспективного анализа историй болезни пациентов, находившихся на лечении по поводу отравления НПВ, а также из данных анамнеза наркоманов. Вследствие этого полученная информация имеет ограниченную научную ценность. Описание симптомов, возникающих при употреблении конкретного вещества, затруднено, так как не всегда удается это вещество установить или же отравление происходит на фоне употребления нескольких веществ.

Для анализа сложившейся ситуации, оценки фармакологических и клинических эффектов наиболее распространенных классов НПВ отобраны и изучены публикации с информацией о фармакологии, эпидемиологии, клинических проявлениях действия НПВ, а также отчеты мониторинговых центров стран Европы и Америки.

Потребление новых психоактивных веществ в Европе и США

Сейчас сложно точно сказать, когда эти вещества завоевали популярность и стали широко распространены, но первые упоминания появились в США в 2006 г., в Европе — с 2008 г., в России — с 2009 г. [8].

В Германии оборот наркотических средств регулируется на национальном уровне Законом о лекарственных препаратах (Arzneimittelgesetz, AMG) и Законом о наркотиках (Betäubungsmittelgesetz, BtMG). Для обхода законных ограничений НПВ представляются как «химические вещества для исследований», «травяные сборы» или «ароматические соли для ванн» и маркируются «Не для потребления человеком». Требуется продолжительное время для обнаружения и доклада о новом веществе, который включает его характеристику, меры по регулированию на европейском уровне и, наконец, внедрение разработанных инструкций общеевропейскими национальными законодательными органами. Таким образом, огромное количество НПВ долго не попадает под действие закона BtMG.

До 2009 г. Британская информационная служба ядов (UK Poisons Information Service) не фиксировала телефонных запросов, связанных с синтетическими катинонами. Однако за период с 2009 по 2010 г. число запросов относительно синтетических катинонов и их производных сравнялось с числом звонков по поводу кокаина и MDMA (3,4-метилendioксиметамфетамин) [9]. Веб-приложение Google, которое отслеживает критерии и объем поиска, демонстрирует отсутствие запросов о мефедроне до 2008 г. Ситуация коренным образом изменилась в 2009 г., когда в Великобритании запросы по мефедрону побили все рекорды и достигли пика. Большинство синтетических катинонов стали популярными для использования вследствие своего юридического статуса «Легальны».

Много данных по потреблению НПВ собрано в исследовании MoSyD (Monitoring System for Drug Trends, Германия) [10]. В 2012 г. распространенность потребления НПВ установлена в 7% для людей в возрасте 15–18 лет. Кроме того, 16% опрошенных заявили, что они знают еще кого-то, кто употреблял НПВ. Больше информации появилось о потреблении НПВ в клубной среде и среди неблагополучной молодежи. M. Hermanns-Clausen с соавт. [11] проанализировали данные о 50 пациентах, которые были доставлены в отделение неотложной помощи, о чем было доложено в Фрайбургский токсикологический центр в связи с подозрением на отравление синтетическими катинонами, с сентября 2008 по апрель 2011 г. Кроме того, известны публикации из Германии, которые включают описание серии случаев с людьми, управлявшими автотранспортом под действием синтетических каннабиноидов, и истории болезни пациентов с проявлениями абстиненции и зависимости после употребления спайса под торговым названием «Spice Gold» [12, 13].

Как и в ситуации со многими «классическими» наркотиками, очень трудно оценить распространенность синтетических катинонов. Большинство информации получено из отчетов, выполненных в процессе лечения наркозависимых людей. Онлайн-опрос посетителей ночных клубов в Великобритании показал, что 41% опрошенных использовали мефедрон и 10% — метилон. Одна треть использовала мефедрон в прошлом месяце и 14% сообщили о еженедельном его использовании [14]. В другом проведенном опросе, в котором приняли участие ученики средней школы и студенты колледжей Великобритании, установлено, что 20% из них использовали мефедрон по крайней мере однажды, 4% сообщили о ежедневном его применении, при этом все опрошенные были младше 21 года [15].

В финском исследовании [16] проанализирована кровь водителей, которые были заподозрены полицией в вождении в состоянии наркотического опьянения. Обнаружено, что 286 из 3000 анализов, представленных в лабораторию, содержали MDPV (methylenedioxyvalerone) (8,6%). 208 из этих водителей были протестированы с использованием таких тестов, как ходьба по прямой линии и оценка речи, после чего

задержаны и отправлены для дальнейшего медицинского обследования. У большинства потребителей при анализе крови обнаружили несколько веществ, включая бензодиазепины, амфетамины, тетрагидроканнабиол (ТГК) и этанол.

В Соединенных Штатах Америки данные по распространенности и использованию НПВ чрезвычайно ограничены. Американская ассоциация по контролю за ядами (American Association of Poison Control Centers) сообщила о 303 звонках, связанных с солями для ванн, в 2010 г., а в мае 2011 г. был зарегистрирован 2371 звонок.

Детальное изучение распространенности НПВ среди подростков позволяет сделать вывод, что употребление значительно больше, чем описано в статистических данных. Причинами этого могут быть: недостаток или отсутствие информации; несовершенство тестов для обнаружения; редкое подтверждение лабораторным тестированием у пациентов с клинической картиной неясной этиологии и/или редкость отравлений по сравнению с потреблением.

Потребители мефедрона сообщают о двух основных путях приобретения: интернет-источники и местные дилеры. Приобретение у розничных дилеров стало более предпочтительным в связи с введением запретов в законодательство стран, например Великобритании [14, 17]. Сейчас стоимость 1 г мефедрона в Великобритании приблизительно 16£ (25\$), это на 10£ больше, чем до введения запрета в законодательство [17]. В США за 1 г вещества просят от 20 до 35\$ [18].

Синтетические катиноны могут быть приобретены в трех основных формах: порошок, таблетки, капсулы. В 95% случаев в ходе изъятия сотрудниками Скотланд-ярда синтетические катиноны были представлены в форме порошка.

Синтетические катиноны

Синтетические катиноны являются производными β -кето- α -метил-фенилалкиламина), который химически сходен с метамфетамином «cristal meth» и 3,4-метилendioксиметамфетамином «extasy» [19] (рис. 1).

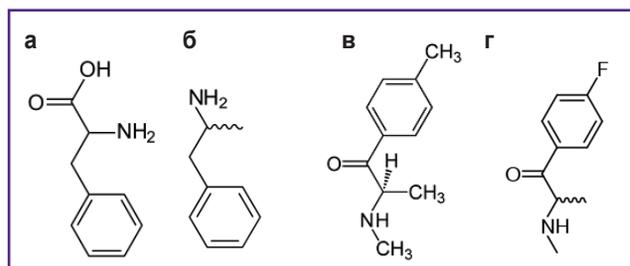


Рис. 1. Синтетические катиноны — производные β -кето- α -метил-фенилалкиламина): а — фенилаланин; б — амфетамин; в — мефедрон; г — флумедрон

Катинон выделен из природного сырья — растения *Catha edulis*, произрастающего в Йемене, которое местные жители жуют для получения психостимулирующего эффекта [20]. Катинон, выделяемый из листьев этого растения, действует, пока они не завяли, и по этой причине может жеваться только в течение нескольких дней после сбора урожая.

Катинон подобно амфетамину обуславливает симпатомиметические эффекты, включая тахикардию и артериальную гипертензию, и обладает психотропным действием, вызывая эффект эйфории и увеличивая тревожность. Регулярное жевание листьев связано с повышенным риском возникновения инфаркта миокарда, дилатационной кардиомиопатии и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [21].

Производные катинона использовали в качестве антидепрессантов в Советском Союзе в 1930-х гг. [22, 23]. Метамфетамин выдавали немецким солдатам во время Второй мировой войны под торговым названием «Первитин» (*pervitin*), чтобы бороться с усталостью. Такой препарат, как пировалерон (*pyrovalerone*), был исследован во Франции и США, в 1970 г. его использовали в качестве стимулятора у пациентов с хронической усталостью. Исследования показали стимулирующее действие препарата на ЦНС и выявили повышенную двигательную активность у добровольцев [24].

Синтетические катиноны, особенно мефедрон, сегодня продают в виде ароматических солей для ванн. Они могут быть в виде кристаллов белого, бежевого или коричневого цвета [25]. Чаще всего они синтезированы и упакованы в Китае и/или Индии и предназначены для продажи на европейском рынке, а также на территории Российской Федерации [26]. В онлайн-опросе британских завсегдатаев ночных клубов, выполненном в 2009 г., 43% сообщили, что они использовали мефедрон по крайней мере однажды [27]. В США количество сообщений о случаях отравления мефедроном увеличивалось с 2009 до 2011 г. и начало снижаться в 2012 г. [28, 29]. Распространенность употребления синтетических катинонов в США среди учеников 12-х классов в 2012 г. составила 1,3% [30], в школах Германии — схожие показатели — 2% [10].

Синтетические катиноны являются мощными ингибиторами обратного захвата серотонина, а также дофамина и норадреналина. Селективность меняется от одного вещества к другому [31]. Эти вещества можно разделить на три группы [32]:

кокаин-подобный тип — MDMA смешанного типа (мефедрон, метилон, этилон, бутилон и нафирон): неспецифическое ингибирование обратного захвата моноаминов (дофамина) примерно в пять раз больше, чем серотонина. Все вещества, кроме нафирона, способствуют высвобождению серотонина. Мефедрон способствует высвобождению дофамина;

метамфетамин-подобный тип (катинон, флэфедрон и меткатинон): эти вещества селективно ингибируют

обратный захват дофамина и норэпинефрина и стимулируют высвобождение дофамина;

пировалерон-подобный тип (пировалерон, MDPV): селективно ингибируют обратный захват катехоламинов, не способствуют освобождению моноаминов.

Флэфедрон, мефедрон и меткатинон являются агонистами 5HT_{2A}-рецептора. Гематоэнцефалический барьер высокопроницаем для мефедрона и MDPV [31]. Эти вещества метаболизируются под воздействием изоферментов системы цитохромов P-450 и выделяются почками или желчевыводящей системой [6].

Синтетические катиноны обычно принимают двумя способами: интраназально — путем вдывания порошка через нос и путем проглатывания [9, 33]. «Бомбежка» — метод глотания, посредством которого порошок обертывается в папиросную бумагу и проглатывается [34]. Условно 1 г вещества можно разделить на 5–8 приемов [35]. Из интервью наркоманов, проходящих лечение, стало известно о весьма обширном диапазоне дозировок, которые варьируют от нескольких миллиграммов до более чем 1 г [9, 14, 33, 36]. Потребители не могут знать точную концентрацию действующего вещества, содержащуюся в порошке, она зависит от производителя [33, 35].

В настоящее время также описаны: ректальное введение, натирание десен, ингаляция и внутримышечное или внутривенное введение [34, 27]. Потребители мефедрона отмечают, что психотропный эффект наступает после интраназального применения через 10–20 мин с ожидаемой продолжительностью действия приблизительно 1–2 ч, после проглатывания — через 15–45 мин с продолжительностью 2–4 ч. Предпочитающие внутривенное введение сообщают о желаемых эффектах, достигающих максимума в течение 10–15 мин и с 30-минутной продолжительностью [27].

Эффекты, о которых сообщают потребители. Желаемые эффекты, по словам пользователей синтетических катинонов, включают: увеличение энергии, повышение состояний сочувствия и открытости, увеличение либидо [14, 37]. Приблизительно 20% пользователей отметили имевшие место побочные эффекты от пользования мефедроном [15, 33]: увеличение потоотделения, сердцебиения, тошноту и рвоту, головную боль, мышечные подергивания, головокружение и кратковременную потерю памяти (табл. 1).

60–75% опрошенных при сравнении эффектов кокаина и мефедрона сообщали о более длительной продолжительности эффекта мефедрона, 50% считали, что мефедрон имеет «лучший» эффект, другие 50% отдавали первенство кокаину. Половина опрошенных заявила, что использование кокаина так же опасно, как и мефедрона. Однако в то же время 25% сообщили, что употребление мефедрона менее опасно, и еще 25% признали его полностью безопасным [27, 39].

Среди потребителей синтетических катинонов распространено использование нескольких групп ве-

Таблица 1

Клинические эффекты, связанные с употреблением синтетических катинонов, по сообщениям потребителей [14, 27, 35, 37, 38]

Проявления при нарушении систем и органов-мишеней	Симптомы
Сердечно-сосудистая система	Сердцебиение, одышка, боль в груди
ЛОП	Сухость во рту, носовое кровотечение, боль в носу, «ожоги» носа, боль в ротоглотке, шум в ушах
Желудочно-кишечный тракт	Боль в животе, анорексия, тошнота, рвота
Мочеполовая система	Аноргазмия, эректильная дисфункция, увеличенное либидо
Скелетно-мышечные проявления	Артралгии, онемение, покалывание, мышечная напряженность и мышечный спазм
Неврологические проявления	Агрессивность, скрежет зубами, головокружение, головная боль, потеря памяти
Офтальмологические проявления	Ухудшение зрения, расширение зрачков (мидриаз)
Легочные проявления	Поверхностное дыхание
Психологические проявления	Гнев, беспокойство, слуховые и визуальные галлюцинации, депрессия, дисфория, сочувствие, эйфория, усталость, формикация (тактильные галлюцинации), кратковременные приливы энергии, увеличенная и уменьшенная концентрация внимания, говорливость, паника, паранойя, неугомонность
Другие	Лихорадка, «мефедроновый» запах, повышенное потоотделение, кошмары, кожная сыпь

ществ. О совместном употреблении катинонов с алкоголем, табаком, MDMA, гашишем и кокаином сообщили >80% респондентов [14]. Все пациенты отделения реанимации, поступившие с диагнозом передозировки мефедрона, также использовали несколько наркотических веществ [36]. Скрининговое исследование анализа мочи на наркотики [18] показало, что в 16 из 17 случаев выявляются наркотики других групп. Посмертная токсикологическая экспертиза также часто показывает наличие наркотиков разных групп в исследуемом материале [40–42].

Люди, употребляющие синтетические катиноны, рассказывают об эйфории, увеличении двигательной активности, болтливости, возникновении потребности передвигаться и что-либо делать, улучшении настроения, уменьшении враждебности, наличии ясного мышления, увеличении сексуальной активности и об усиленном восприятии музыки [27, 43]. Дозы в диапазоне 5–20 мг обычно принимают внутрь или интраназально, хотя также возможно ректальное и внутривенное введение [43].

Наркотики этой группы вызывают сильное влечение с постоянным желанием увеличить дозу: 80% пользователей рассказали, что они приобретают больше мефедрона, чем первоначально планировали [44]. Есть информация о людях, которые вводили себе более 10 разовых доз одна за другой [45]. Потребителей больше всего волнует неприятный запах тела, который появляется при использовании мефедрона [46]. К редким осложнениям можно отнести обморок, изменения сегмента ST и миокардит [47]. Психотические изменения после приема «солей для ванн» включают: паранойю со слуховыми и визуальными галлюцинациями [48], которые могут сохраняться до 4 нед [48, 49]. В большинстве случаев интоксикации, протекающие с психотическими признаками, являются следствием употребления MDPV [29].

Побочные эффекты в результате употребления синтетических катинонов по отчетам специализированных медицинских учреждений. Кардиоваскулярные, психиатрические и неврологические синдромы и симптомы — наиболее распространенные побочные действия синтетических катинонов.

Наиболее характерный симптом — возбуждение, которое развивается от умеренного до тяжелого психоза, требующего медикаментозной седации. Ретроспективные данные, полученные от Британской информационной службы ядов, говорят о том, что 28% случаев предполагаемой интоксикации, вызванной синтетическими катинонами, сопровождались возбуждением и агрессией [9]. В клинической серии из 72 пациентов, поступивших в Лондонское отделение реанимации с подозрением на интоксикацию синтетическими катинонами, 39% находились в состоянии возбуждения. У девяти из этих пациентов было лабораторное подтверждение употребления мефедрона [37]. В ретроспективном обзоре сведений, полученных от Шотландского отделения реанимации, возбуждение также было названо наиболее распространенным симптомом [50]. Исследования, проведенные в США, говорят о наличии возбуждения в 66% случаев интоксикаций, вызванных синтетическими катинонами [18].

Осложнения, связанные с сердечно-сосудистой системой, находятся на втором месте после возбуждения и составляют, по разным данным, от 25 до 30%. Трудности в получении достоверной информации обусловлены тем, что не во всех случаях удается определить вещество, вызвавшее интоксикацию, или же интоксикация вызвана совместным приемом нескольких веществ [40–42].

В табл. 2 отражены наиболее распространенные симптомы и синдромы, сопровождающие интоксикацию синтетическими катинонами, которые указаны в

Таблица 2

Клинические эффекты, связанные с употреблением синтетических катинонов, по данным медицинских центров (включая отделения реанимации) и токсикологических центров [9, 18, 37, 50, 52–55]

Проявления при нарушении систем и органов-мишеней	Симптомы
Сердечно-сосудистая система	Боль в груди, артериальная гипертензия, тахикардия, миокардит
ЛОР	Носовое кровотечение
Желудочно-кишечный тракт	Боль в животе, нарушения функции печени, тошнота, печеночная недостаточность
Скелетно-мышечные проявления	Повышенный уровень креатининкиназы, периферическая вазоконстрикция, острый некроз скелетных мышц
Неврологические проявления	Возбуждение, агрессия, изменение психического статуса, головокружение, сонливость, дистония, головная боль, гиперрефлексия, миоклонус, парестезии
Офтальмологические проявления	Ухудшение зрения, мидриаз
Легочные проявления	Поверхностное дыхание, тахипноэ
Психологические проявления	Беспокойство, галлюцинации, паранойя, психоз
Почечные проявления	Нарушения почечной функции, острая почечная недостаточность
Другие	Потоотделение, лихорадка, гипонатриемия, высыпания на коже

отчетах специализированных медицинских центров. Гипонатриемия — частое осложнение, возникающее в результате употребления MDMA. Считается, что она является следствием гипергидратации, вызванной наркотик-ассоциированной секрецией вазопрессина [51].

Не до конца понятна роль синтетических катинонов в возникающих изменениях баланса натрия и воды в организме. В литературе подробно описаны три случая гипонатриемии в результате интоксикации синтетическими катинонами. Во всех трех случаях в результате анализов был выделен мефедрон, тогда как MDMA не был обнаружен.

14-летняя девочка, которая употребила алкоголь и порошок белого цвета, доставлена в тяжелом состоянии, оценка по Шкале ком Глазго — 11. В анализах отмечена гипонатриемия — 118 ммоль/л. Параллельно с этим зафиксировано повышение внутричерепного давления, на ЯМР-снимках подкорковые изменения белого вещества. Неврологические симптомы купированы на фоне нормализации баланса натрия, сохранялись умеренная дисфагия и антероградная амнезия. Спустя два месяца наступила полная нормализация [56].

Два других случая были с летальным исходом. 29-летний человек доставлен в отделение реанимации в состоянии комы, анализы показали гипонатриемию — 125 ммоль/л, на компьютерной томографии выявлен отек головного мозга. Он умер после отключения от аппарата искусственного жизнеобеспечения после смерти мозга [52].

18-летняя женщина, которая использовала гашиш и мефедрон, перенесла остановку сердца. Она была реанимирована, в анализах зафиксирована гипона-

триемия — 120 ммоль/л. На компьютерной томографии выявлен отек головного мозга. Смерть наступила через 36 ч с момента поступления [57].

Посмертные эпикризы

Мефедрон. Первый случай летального исхода на фоне интоксикации мефедроном, сопровождающийся гипонатриемией, описан в Швеции [57]. Потом стали появляться сообщения и о других случаях смерти, связанных с интоксикацией мефедроном. Во всех этих случаях проводилось исследование и анализ, позволяющий выявить роль данного наркотика в причинах смерти. Описание четырех летальных случаев, связанных с приемом мефедрона, показало, что лишь в одном из них этот катинон явился достоверной причиной смерти.

У 19-летнего мужчины, употребившего мефедрон, MDMA и алкоголь, спустя несколько часов появились судороги. Когда он был обнаружен, «его глаза вращались, и он захлебывался кашлем». Во время транспортировки в больницу у него произошла остановка сердца, проводимая реанимация не дала эффекта, по прибытии была констатирована смерть. Посмертный токсикологический анализ показал наличие в крови алкоголя, 3-фторметилфенилпиперазина и мефедрона [41].

Вторым в описываемой серии был случай с 49-летней женщиной, которая почувствовала острую боль за грудиной после вдыхания мефедрона, приема алкоголя и курения гашиша. Причиной смерти была названа интоксикация мефедроном с сопутствующими факторами, такими как кардиальный фиброз и атеросклероз коронарных артерий [41].

Также мефедрон как способствующий фактор указан еще в двух других случаях: смерть пациента со множественной лекарственной передозировкой и ДТП с летальным исходом [41].

Мефедрон явился причиной смерти человека, который, находясь в делирии, разбил стекло и порезал руки. Причиной смерти указана интоксикация мефедроном с обильной кровопотерей, хотя токсикологический анализ крови кроме мефедрона выявил еще несколько веществ: кокаин и его метаболиты, MDMA [42].

С сентября 2009 по октябрь 2011 г. зарегистрировано 128 летальных исходов, связанных с использованием мефедрона в Великобритании: из 62 случаев, которые можно было оценить, 26 смертей произошли в результате острого токсического действия вещества и 18 суицидов случились на фоне длительного приема [58]. Ведущую роль в случаях с летальными исходами в 2011 и 2012 гг. играют такие вещества, как MDPV, бутилон и мефедрон [32].

Метедрон. В Швеции описано два случая летального исхода, связанных с употреблением метедрона. У одного из умерших отмечена гипертермия до 42°C. На вскрытии в обоих случаях обнаружен отек легочной ткани [59].

Бутилон. Имеются сообщения о двух смертях, связанных с интоксикацией бутилоном. В первом случае человек скончался от полученных травм в результа-

те падения с высоты. Посмертно в ходе токсикологической экспертизы в крови был обнаружен бутилон. В другом случае женщина умерла после принятия бутилона в комбинации с другими веществами. На вскрытии обнаружены отек головного мозга, отек легких и множественные кровоизлияния: легких, печени, селезенки и почек, также выявлен некроз сердечной мышцы [60].

В настоящее время в медицинской литературе не описано летальных исходов в результате интоксикации MDPV и другими представителями группы синтетических катинонов.

Синтетические каннабиноиды

Первый опыт по получению веществ, действующих на каннабиноидные рецепторы, можно отнести к 60-м годам прошлого столетия [61, 62]. В 70–80-х годах фармацевтической компанией Pfizer (США) были впервые синтезированы первые циклогексилфенолы (серия CP) [63, 64]. Позднее, с начала девяностых и по настоящий момент, значительная часть каннабиноидов была синтезирована под руководством американских химиков J.W. Huffman и A. Makriyannis, поэтому вещества получили соответствующие аббревиатуры — JWH и AM [65]. Синтез новых веществ (агонистов, антагонистов и обратных агонистов) преследовал несколько целей:

Рис. 2. Классификация агонистов каннабиноидных рецепторов в соответствии с их химической структурой [74]. Классические каннабиноиды: а — дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТГК), выделенный из природной марихуаны (*Cannabis sativa*); б — противорвотное средство набилон (nabilone) и HU (Hebrew University) каннабиноиды, которые имеют близкое сродство к ТГК; в — неклассические каннабиноиды, такие как циклогексофенол; аминоалкилиндолы: г — ряд JWH, синтезированных химиком J.W. Huffman; д — эйкозаноиды, такие как эндоканнабиноид анандамид

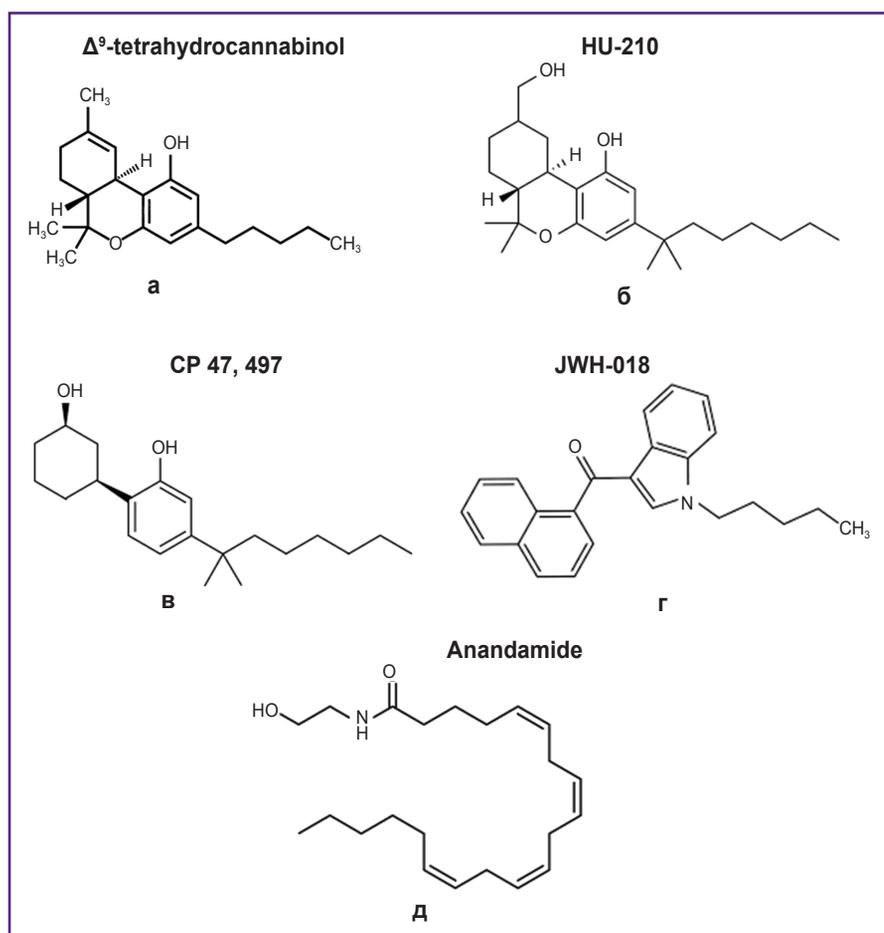


Таблица 3

Отрицательные последствия употребления синтетических каннабиноидов (последствия воздействия и признаки интоксикации) [11, 74, 81, 82]

Нарушения	Количество, %
Сердечно-сосудистые:	
тахикардия	37–76
артериальная гипертония	10–34
изменения кардиограммы	2–14
боль в груди	7–10
гипотония	2–7
обморок	3–4
брадикардия	2–3
сердечная ишемия	Н/с
Неврологические:	
головокружение	9–24
потеря сознания	2–17
сонливость	17–19
нарушение чувствительности	2–10
приступы	3–4
головная боль	3
атаксия	2
дрожь	4
раздражительность	Н/с
Психиатрические:	
возбуждение	19–41
галлюцинации	11–38
беспокойство/приступы тревоги	21
замешательство	9–14
антероградная амнезия	7
психоз	3
агрессивное поведение	3
заблуждение	Н/с
Метаболические:	
гипергликемия	31
гипокалиемиа	28
другие электролитные изменения	2
Желудочно-кишечные:	
тошнота/рвота	9–28
Почечные:	
почечная недостаточность	Н/с
Легочные:	
одышка	5
гипервентиляция	2–4
Мышечные:	
повышение креатинкиназы	14
миалгия	7
Кожные:	
ксеростомия	14
потоотделение	4
бледность	1
фоточувствительность	Н/с
Глазные:	
мидриаз	3–38
гиперемия конъюнктивы	14
Другие:	
лихорадка	2
гипертермия	Н/с

З д е с ь: Н/с — нет сведений.

1) антагонисты каннабиноидных рецепторов первого подтипа (CB1) рассматривались как потенциальные средства для лечения химических зависимостей (никотиновой, опиатной, кокаиновой, алкоголизма, зависимости от каннабиса и др.), а также для лечения ожирения [66–68];

2) получение высокоаффинных лигандов для каннабиноидных рецепторов второго подтипа (CB2-рецепторы), поскольку агонисты соответствующих рецепторов представлены перспективными с точки зрения лечения нейродегенеративных, иммунных, онкологических и иных заболеваний [69, 70];

3) в целях изучения эндоканнабиноидных нейромедиаторных систем [65, 71].

Первый спайс (spice) появился в Европе в 2005 г. В его рекламе утверждалось, что психотропный эффект вызван естественными природными растительными компонентами [72]. Настоящее активное вещество было обнаружено в 2009 г. V. Auwärter и коллегами в университете Фрайбурга (Германия), им оказался синтетический агонист каннабиноидных рецепторов (CB) [73].

CB-агонисты классифицируются в соответствии с их химической структурой [74] (рис. 2):

классические каннабиноиды, такие как дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТГК), выделенный из природной марихуаны (*Cannabis sativa*), противорвотное средство набилон (*nabilone*) и HU (*Hebrew University*) каннабиноиды, которые имеют близкое сродство к ТГК;

неклассические каннабиноиды, такие как циклогексофенол;

аминоалкилиндолы — ряд JWH, синтезированных химиком J.W. Huffman, содержат много лигандов CB; эйкозаноиды, такие как эндоканнабиноид анандамид.

Синтетические каннабиноиды продают под видом травяных смесей и преподносят как вещества растительного происхождения. Однако на абсолютно в фармакологическом смысле интактное растительное сырье распыляют синтетическое вещество, которое и составляет большую часть спайса. Состав, указанный на пакете с зельем, часто не имеет ничего общего с тем, что содержится внутри. Один грамм спайса в среднем содержит от 77,5 до 202 мг синтетического каннабиноида, с высокой вариабельностью от одного пакета к другому [75, 76]. Таким образом, потребитель не знает, какое вещество он использует и в какой дозировке. Также в состав зачастую входит β2-миметик кленбутерол, который и отвечает за симпатомиметические проявления опьянения спайсом, такие как тахикардия, гипокалиемиа. Кроме этого в составе можно обнаружить большие количества токоферола (витамин E), функцией которого является маскировка действующего вещества [74].

Исследование в области каннабиноидной системы показало несколько сотен агонистов, которые обладают различной степенью сродства к рецепторам CB1 и CB2 [4]. Эндоканнабиноидная система участвует в

регулировании физиологических процессов, таких как тепловой обмен, и осуществляет контроль за тонусом гладких мышц артерий [77, 78]. Рецепторы CB1 располагаются главным образом в нервной системе, а рецепторы CB2 — в селезенке, миндалинах и клетках иммунной системы, а также на особых типах нейронов [74]. Синтетические каннабиноиды — мощные агонисты CB1-рецепторов, средство JWH-018 к CB1-рецепторам в 5 раз выше, чем у ТГК, а у AM-695 — в 500 раз [78, 79].

Потребители рассказывают о том, что спайс имеет более сильный психотропный эффект, чем марихуана [80]. Синтетические каннабиноиды оказывают ТГК-подобный эффект с изменением настроения, восприятия, сна и бодрствования, температуры тела и функций сердечно-сосудистой системы [11]. Их побочные эффекты более разнообразны и более выражены, чем у ТГК.

Наиболее распространенные из них — тахикардия, артериальная гипертония, гипергликемия, гипокалиемия, галлюцинации и возбуждение (табл. 3).

Боль в груди, ишемия миокарда и психоз встречаются наиболее редко [13, 83]. Поскольку спайс может содержать в своем составе в разное время разные вещества, соответственно и побочные эффекты от его применения будут различными. В США, например, широкое распространение получил фторированный синтетический каннабиноид XLR-11, использование которого связано со случаями острой почечной недостаточности у молодых людей в конце 2012 г. [72].

Синтетические каннабиноиды способны вызывать зависимость [13, 83]. В настоящий момент мало подтвержденных данных о летальных исходах, вызванных употреблением синтетических каннабиноидов: известен один случай фатальной коронарной ишемии, а также одно самоубийство в результате депрессии вследствие систематического употребления [4].

Другие новые психоактивные вещества

Производные пиперазина. Пиперазин — лекарственное средство, которое структурно связано с различными другими классами препаратов, включая антидепрессанты (например, trazodon), атипичные нейролептики (например, оланзапин) и антигистамины (например, цетиризин). Психотропные производные пиперазина, такие как 1-бензилпиперазин (BZP) и трифторметилфенилпиперазин (TFMPP), стали наркотиками еще в 2000 г. [84]. Чаще всего их принимают перорально и в комбинации с другими веществами. Производные пиперазина стимулируют выброс дофамина, норадреналина и серотонина и ингибируют обратный захват [85].

Психотропные вещества BZP и TFMPP были изучены в контролируемых исследованиях. Проявления интоксикации типичны для стимуляторов. Исследования эффектов их комбинации с алко-

голом были прекращены из-за высокой артериальной гипертензии, тахикардии, психомоторного возбуждения, беспокойства, галлюцинаций, рвоты, бессонницы и мигрени [86]. Проявления зависят от концентрации вещества в плазме крови: концентрации 0–0,5 мг/л сопровождаются паникой, рвотой и сердцебиением, выше 0,5 мг/л — возбуждением и замешательством. Приступы могут встречаться и при низкой концентрации — 0,05 мг/л, а при значениях выше 2,15 мг/л бывают регулярно [87].

Аминоиндань. У психоактивных веществ этой группы — MDAI (5,6-метилendioкси-2-аминоиндан), 5-IAI (5-йодо-2-аминоиндан) и MMAI (5-метокси-6-метил-2-аминоиндан) — есть так называемый энтактогенный эффект (т.е. они усиливают восприятие собственных эмоций), и поэтому они продаются как «легальные» заменители MDMA [88]. Эти препараты — слабые ингибиторы моноаминного обратного захвата, помимо этого они стимулируют выброс невезикулярного серотонина. 5-IAI и MDAI более широко распространились после того, как запретили мефедрон. Их ожидаемые эффекты — умеренная эйфория, искажение пространства и временного восприятия, интенсивное цветное восприятие и мысль о том, что принимающий эти препараты лучше понимает эмоции других людей. Эффект наступает спустя 10 мин после приема внутрь и длится час, а затем постепенно заканчивается.

К побочным действиям относят расстройства сердечно-сосудистой и нервной системы. Научная литература содержит очень мало данных о потенциальной токсичности производных 2-аминоинданов. В экспериментальном исследовании [88] доза в 40 раз выше, чем доза, вызывающая изменения в поведении, не имела никаких токсических эффектов (включая нейротоксичные). И все же это не означает, что данные вещества безопасны: у потребителей отмечены случаи гипертермии, серотонинового синдрома, острого некроза скелетных мышц и смерти [88–90].

«Бром Стрекоза». Данное вещество (1-(8-bromobenzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropane) является замещенным фенилэтиламином с галлюциногенным эффектом, подобным ЛСД [91]. Это — мощный агонист 5-HT₁, 5-HT_{2A} и α_1 -рецепторов. После приема возникший эффект наступает через 6 ч, проявляется в виде визуальных и слуховых галлюцинаций, чувства благополучия и солидарности и может продлиться три дня [91].

В связи с тем, что количество активного вещества изменяется от одной партии к другой, существует опасность передозировки [92]. «Бром Стрекоза» очень ядовита и может вызвать ацидоз, отек легких, длительный сосудистый спазм, приводящий к гангрене и полиорганной недостаточности [91, 93]. Имеются сообщения о смертельных исходах. Известен случай, когда в результате наступившего сосудистого спазма, возникшего после приема «Бром Стрекозы», несмотря на проводимую терапию, наступил некроз пальцев стопы [91, 93].

Заключение

Сегодня человек, употребляющий новые психоактивные вещества, может выбрать вид желаемого наркотического эффекта и заказать нужный наркотик буквально в один клик компьютерной мыши. Многие из этих веществ уже включены в Перечень наркотических средств и запрещены к обороту как в Европе, так и в России. Но продавцы находят все новые и новые способы обойти закон и доставить свой смертоносный товар потребителю. Самая незащищенная группа — это молодежь, считающая, что употребление НПВ практически безопасно и законно. Именно поэтому данная проблема требует нового систематизированного подхода, принятия новых запрещающих или ограничивающих законов.

В РФ вступил в силу Федеральный закон от 03 февраля 2015 г. №7-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» [94]. Данный закон предписывает внести изменения в Федеральный закон от 08 января 1998 года №3-ФЗ «О наркотических средствах и психических веществах» [95], наиболее важные из которых мы хотим отметить в этом обзоре.

Статья 1 Закона № 3-ФЗ дополнена абзацами следующего содержания:

«Новые потенциально опасные психоактивные вещества — вещества синтетического или естественного происхождения, включенные в Реестр новых потенциально опасных психоактивных веществ, оборот которых в Российской Федерации запрещен;

оборот новых потенциально опасных психоактивных веществ — производство, изготовление, переработка, хранение, перевозка, пересылка, приобретение, использование, ввоз на территорию Российской Федерации, вывоз с территории Российской Федерации, а также сбыт новых потенциально опасных психоактивных веществ (их продажа, дарение, обмен либо отчуждение этих веществ другим лицам любыми способами)».

Статья 6.9 дополнена статьей 2, которая вводит такое понятие, как Реестр:

«1. В Реестр новых потенциально опасных психоактивных веществ, оборот которых в Российской Федерации запрещен (далее — Реестр), включаются вещества, вызывающие у человека состояние наркотического или иного токсического опьянения, опасное для его жизни и здоровья, в отношении которых уполномоченными органами государственной власти Российской Федерации не установлены санитарно-эпидемиологические требования либо меры контроля за их оборотом».

Также в статье 2 отражен порядок включения веществ в Реестр. В свою очередь Реестр и решения федерального органа исполнительной власти по контролю за оборотом наркотических средств и психотропных веществ подлежат публикации в сети Интернет.

В то же время остается ряд проблемных вопросов, требующих дополнительного разъяснения, а именно: определение новых психоактивных веществ как предмета преступления, их признаки и порядок отнесения к контролируемым веществам. Также на основании данного закона требуется разработать методические руководства по отнесению новых психоактивных веществ к Реестру и далее к Перечню.

Параллельно с этим, на наш взгляд, необходимо проводить активную просветительскую работу по пропаганде здорового образа жизни среди молодежи, начиная с младшего школьного возраста. Ведь только сохранив молодое поколение, мы защитим будущее.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Carroll F.I., Lewin A.H., Mascarella S.W., Seltzman H.H., Reddy P.A. Designer drugs: a medicinal chemistry perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1248(1): 18–38, <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06199.x>.
2. Nobis F. “Legal-High”-Produkte — wirklich illegal? Oder: wie ein Aufsatz sich verselbstständigt. *NStZ* 2012; 422.
3. Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht. *Europäischer Drogenbericht. Trends und Entwicklungen*. Luxemburg: Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, 2013. URL: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_213154_DE_TDAT13001DEN1.pdf.
4. Fattore L., Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* 2011; 5: 60, <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00060>.
5. Rosenbaum C.D., Carreiro S.P., Babu K.M. Here today, gone tomorrow...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, Salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines. *J Med Toxicol* 2012; 8(1): 15–32, <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0202-2>.
6. Meyer M.R., Wilhelm J., Peters F.T., Maurer H.H. Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography–mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2010; 397(3): 1225–1233, <https://doi.org/10.1007/s00216-010-3636-5>.
7. Kneisel S., Auwärter V., Kempf J. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in oral fluid using liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal* 2012; 5(8): 657–669, <https://doi.org/10.1002/dta.1429>.
8. Кауров Я.В., Ларченко А.В., Артеменко А.Г., Гнелицкий Г.И., Мудрова С.А., Панков А.В. Курительные смеси: медицинские и социальные аспекты. Здоровье и образование в XXI веке 2014; 16(4): 162–164. Kaurov Y.V., Larchenko A.V., Artyomenko A.G., Gnelitsky G.I., Mudrova S.A., Pankov A.V. Smoking mixture: medical and social aspects. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* 2014; 16(4): 162–164.
9. James D., Adams R.D., Spears R., Cooper G., Lupton D.J., Thompson J.P., Thomas S.H.; National Poisons Information Service. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information

- Service. *Emerg Med J* 2010; 28(8): 686–689, <https://doi.org/10.1136/emj.2010.096636>.
10. Bernard C., Werse B., Schell-Mack C. *MoSyD. JAHRESBERICHT 2012. Drogentrends in Frankfurt am Main*. Centre for Drug Research; 2013. URL: <https://www.uni-frankfurt.de/51782964/MoSyD-Jahresbericht-2012.pdf>.
 11. Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Szabo B., Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction* 2012; 108(3): 534–544, <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.04078.x>.
 12. Musshoff F., Madea B., Kernbach-Wighton G., Bicker W., Kneisel S., Hutter M., Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids (“Spice”): a case series. *Int J Legal Med* 2013; 128(1): 59–64, <https://doi.org/10.1007/s00414-013-0864-1>.
 13. Zimmermann U.S., Winkelmann P.R., Pilhatsch M., Nees J.A., Spanagel R., Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of “spice gold”. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(27): 464–467.
 14. Winstock A.R., Mitcheson L.R., Deluca P., Davey Z., Corazza O., Schifano F. Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction* 2011; 106(1): 154–161, <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03130.x>.
 15. Dargan P.I., Albert S., Wood D.M. Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change. *QJM* 2010; 103(11): 875–879, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq134>.
 16. Kriikku P., Wilhelm L., Schwarz O., Rintatalo J. New designer drug of abuse: 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV). Findings from apprehended drivers in Finland. *Forensic Sci Int* 2011; 210(1–3): 195–200, <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.03.015>.
 17. Winstock A., Mitcheson L., Marsden J. Mephedrone: still available and twice the price. *Lancet* 2010; 376(9752): 1537, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62021-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62021-1).
 18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergency department visits after use of a drug sold as “bath salts”. Michigan, November 13, 2010–March 31, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60(19): 624–627.
 19. Glennon R.A., Yousif M., Naiman N., Kalix P. Methcathinone: a new and potent amphetamine-like agent. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 26(3): 547–551, [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(87\)90164-x](https://doi.org/10.1016/0091-3057(87)90164-x).
 20. Graziani M., Milella M.S., Nencini P. Khat chewing from the pharmacological point of view: an update. *Subst Use Misuse* 2008; 43(6): 762–783, <https://doi.org/10.1080/10826080701738992>.
 21. Al-Motarreb A., Al-Habori M., Broadley K.J. Khat chewing, cardiovascular diseases and other internal medical problems: The current situation and directions for future research. *J Ethnopharmacol* 2010; 132(3): 540–548, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.001>.
 22. Kelly J.P. Cathinone derivatives: a review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Test Anal* 2011; 3(7–8): 439–453, <https://doi.org/10.1002/dta.313>.
 23. Emerson T.S., Cisek J.E. Methcathinone: A Russian designer amphetamine infiltrates the rural midwest. *Ann Emerg Med* 1993; 22(12): 1897–1903, [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)80419-6](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80419-6).
 24. Goldberg J., Gardos G., Cole J.O. A controlled evaluation of pyrovalerone in chronically fatigued volunteers. *Int Pharmacopsychiatry* 1973; 8(1): 60–69.
 25. Karila L., Reynaud M. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. *Drug Testing and Analysis* 2010; 3(9): 552–559, <https://doi.org/10.1002/dta.210>.
 26. Baron M., Elie M., Elie L. An analysis of legal highs-do they contain what it says on the tin? *Drug Test Anal* 2011; 3(9): 576–581, <https://doi.org/10.1002/dta.274>.
 27. King’s College London. Institute of psychiatry. Psychonaut Web Mapping Research Group. *Spice report*. London, UK; 2009.
 28. Wood K.E. Exposure to bath salts and synthetic tetrahydrocannabinol from 2009 to 2012 in the United States. *J Pediatr* 2013; 163(1): 213–216, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.056>.
 29. Spiller H.A., Ryan M.L., Weston R.G., Jansen J. Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States. *Clinical Toxicology* 2011; 49(6): 499–505, <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.590812>.
 30. Maxwell J.C. Psychoactive substances — some new, some old: a scan of the situation in the U.S. *Drug Alcohol Depend* 2014; 134: 71–77, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.09.011>.
 31. Simmler L.D., Buser T.A., Donzelli M., Schramm Y., Dieu L.H., Huwylar J., Chaboz S., Hoener M.C., Liechti M.E. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br J Pharmacol* 2012; 168(2): 458–470, <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02145.x>.
 32. Zawilska J.B., Wojcieszak J. Designer cathinones — an emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Sci Int* 2013; 231(1–3): 42–53, <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2013.04.015>.
 33. Carhart-Harris R.L., King L.A., Nutt D.J. A web-based survey on mephedrone. *Drug Alcohol Depend* 2011; 118(1): 19–22, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.02.011>.
 34. Newcombe R. Mephedrone: the use of mephedrone (M-cat, meow) in Middlesbrough. Manchester, UK: Lifeline Publications; 2009.
 35. Advisory Council on the Misuse of Drugs. *Consideration of the cathinones*. 2010. URL: <http://www.namsdl.org/library/E2E84A68-1372-636C-DD0E8D3A508B5F48/>.
 36. Wood D.M., Davies S., Puchnarewicz M., Button J., Archer R., Ovaska H., Ramsey J., Lee T., Holt D.W., Dargan P.I. Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) with associated sympathomimetic toxicity. *J Med Toxicol* 2010; 6(3): 327–330, <https://doi.org/10.1007/s13181-010-0018-5>.
 37. Dargan P., Wood D. Technical report on mephedrone. In: EMCDDA. *Risk assessments. Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances*. Lisbon; 2011; p. 49–102.
 38. Schifano F., Albanese A., Fergus S., Stair J.L., Deluca P., Corazza O., Davey Z., Corkery J., Siemann H., Scherbaum N., Farre’ M., Torrens M., Demetrovics Z., Ghodse A.H.; Psychonaut Web Mapping; ReDNet Research Groups. Mephedrone (4-methylmethcathinone; “meow meow”): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology* 2010; 214(3): 593–602, <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2070-x>.
 39. Brunt T.M., Poortman A., Niesink R.J., van den Brink W. Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: mephedrone. *J Psychopharmacol* 2011; 25(11): 1543–1547, <https://doi.org/10.1177/0269881110378370>.
 40. Dickson A.J., Vorce S.P., Levine B., Past M.R.

Multiple-drug toxicity caused by the coadministration of 4-methylmethcathinone (mephedrone) and heroin. *J Anal Toxicol* 2010; 34(3): 162–168, <https://doi.org/10.1093/jat/34.3.162>.

41. Maskell P.D., De Paoli G., Seneviratne C., Pounder D.J. Mephedrone (4-methylmethcathinone)-related deaths. *J Anal Toxicol* 2011; 35(3): 188–191, <https://doi.org/10.1093/anatox/35.3.188>.
42. Torrance H., Cooper G. The detection of mephedrone (4-methylmethcathinone) in 4 fatalities in Scotland. *Forensic Sci Int* 2010; 202(1–3): e62–e63, <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.07.014>.
43. Ross E.A., Watson M., Goldberger B. “Bath Salts” intoxication. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 967–968, <https://doi.org/10.1056/nejmc1107097>.
44. Freeman T.P., Morgan C.J.A., Vaughn-Jones J., Hussain N., Karimi K., Curran H.V. Cognitive and subjective effects of mephedrone and factors influencing use of a “new legal high”. *Addiction* 2012; 107(4): 792–800, <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03719.x>.
45. Belton P., Sharnogoe T., Maguire F.M., Polhemus M. Cardiac infection and sepsis in 3 intravenous bath salts drug users. *Clin Infect Dis* 2013; 56(11): e102–e104, <https://doi.org/10.1093/cid/cit095>.
46. Penders T.M., Gestring R.E., Vilensky D.A. Excited delirium following use of synthetic cathinones (bath salts). *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34(6): 647–650, <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.06.005>.
47. Nicholson P.J., Quinn M.J., Dodd J.D. Headshop heartache: acute mephedrone ‘meow’ myocarditis. *Heart* 2010; 96(24): 2051–2052, <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.209338>.
48. Loeffler G., Penn A., Ledden B. “Bath salt”-induced agitated paranoia: a case series. *J Stud Alcohol Drugs* 2012; 73(4): 706–706, <https://doi.org/10.15288/jsad.2012.73.706>.
49. Borek H.A., Holstege C.P. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of “bath salts” containing 3,4-methylenedioxypyrovalerone. *Ann Emerg Med* 2012; 60(1): 103–105, <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.01.005>.
50. Regan L., Mitchelson M., Macdonald C. Mephedrone toxicity in a Scottish emergency department. *Emerg Med J* 2010; 28(12): 1055–1058, <https://doi.org/10.1136/emj.2010.103093>.
51. Henry J.A., Fallon J.K., Kicman A.T., Hutt A.J., Cowan D.A., Forsling M. Low-dose MDMA (“ecstasy”) induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998; 351(9118): 1784, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)78744-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)78744-4).
52. Wood D.M., Davies S., Greene S.L., Button J., Holt D.W., Ramsey J., Dargan P.I. Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48(9): 924–927, <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.531021>.
53. Fröhlich S., Lambe E., O’Dea J. Acute liver failure following recreational use of psychotropic “head shop” compounds. *Ir J Med Sci* 2010; 180(1): 263–264, <https://doi.org/10.1007/s11845-010-0636-6>.
54. Winstock A., Mitcheson L., Ramsey J., Davies S., Puchnarewicz M., Marsden J. Mephedrone: use, subjective effects and health risks. *Addiction* 2011; 106(11): 1991–1996, <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03502.x>.
55. Shimizu E., Watanabe H., Kojima T., Hagiwara H., Fujisaki M., Miyatake R., Hashimoto K., Iyo M. Combined intoxication with methylone and 5-MeO-MIPT. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(1): 288–291, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.012>.
56. Sammler E.M., Foley P.L., Lauder G.D., Wilson S.J., Goudie A.R., O’Riordan J.I. A harmless high? *Lancet* 2010; 376(9742): 742, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60891-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60891-4).
57. Gustavsson D., Escher C. Mephedrone — internet drug which seems to have come and stay. Fatal cases in Sweden have drawn attention to previously unknown substance. *Lakartidningen* 2009; 106(43): 2769–2771.
58. Schifano F., Corkery J., Ghodse A.H. Suspected and confirmed fatalities associated with mephedrone (4-methylmethcathinone, “meow meow”) in the United Kingdom. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32(5): 710–714, <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318266c70c>.
59. Wikstrom M., Thelander G., Nystrom I., Kronstrand R. Two fatal intoxications with the new designer drug methedrone (4-methoxymethcathinone). *J Anal Toxicol* 2010; 34(9): 594–598, <https://doi.org/10.1093/jat/34.9.594>.
60. Carter N., Ruttly G.N., Milroy C.M., Forrest A.R.W. Deaths associated with MBDB misuse. *Int J Legal Med* 2000; 113(3): 168–170, <https://doi.org/10.1007/s004140050291>.
61. Harbert C.A., Johnson M.R., Melvin L.S.Jr. 3-[Hydroxy-4-(substituted)-phenyl]-cycloalkanone and cycloalkanol derivatives. DE Patent 2839836. 1979.
62. Weissman A., Milne G.M., Melvin L.S. Jr. Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 223(2): 516–523.
63. Little P.J., Compton D.R., Mechoulam R., Martin B.R. Stereochemical effects of 11-OH- Δ^8 -THC-dimethylheptyl in mice and dogs. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32(3): 661–666, [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(89\)90014-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(89)90014-2).
64. Mechoulam R., Feigenbaum J.J., Lander N., Segal M., Järbe T.U.C., Hiltunen A.J., Consroe P. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia* 1988; 44(9): 762–764, <https://doi.org/10.1007/bf01959156>.
65. Howlett A.C., Barth F., Bonner T.I., Cabral G., Casellas P., Devane W.A., Felder C.C., Herkenham M., Mackie K., Martin B.R., Mechoulam R., Pertwee R.G. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54(2): 161–202, <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161>.
66. Crippa J.A., Zuardi A.W., Hallak J.E. Therapeutic use of the cannabinoids in psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr* 2010; 32(Suppl 1): S56–66.
67. Escobar-Chávez J.J., Domínguez-Delgado C.L., Rodríguez-Cruz I.M. Targeting nicotine addiction: the possibility of a therapeutic vaccine. *Drug Des Devel Ther* 2011; 211, <https://doi.org/10.2147/dddt.s10033>.
68. Justinova Z., Panlilio L.V., Goldberg S.R. Drug addiction. *Curr Top Behav Neurosci* 2009; 309–346, https://doi.org/10.1007/978-3-540-88955-7_13.
69. Fernández-Ruiz J., Moreno-Martet M., Rodríguez-Cueto C., Palomo-Garo C., Gómez-Cañas M., Valdeolivas S., Guaza C., Romero J., Guzmán M., Mechoulam R., Ramos J.A. Prospects for cannabinoid therapies in basal ganglia disorders. *Br J Pharmacol* 2011; 163(7): 1365–1378, <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01365.x>.
70. Sánchez A.J., García-Merino A. Neuroprotective agents: Cannabinoids. *Clin Immunol* 2012; 142(1): 57–67, <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.02.010>.
71. Howlett A.C., Breivogel C.S., Childers S.R., Deadwyler S.A., Hampson R.E., Porrino L.J. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress.

- Neuropharmacology* 2004; 47: 345–358, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.07.030>.
72. Centers for Disease Control and Prevention. Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use — multiple states 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 93–98.
73. Auwärter V., Dresen S., Weinmann W., Müller M., Pütz M., Ferreirós N. “Spice” and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom* 2009; 44(5): 832–837, <https://doi.org/10.1002/jms.1558>.
74. Seely K.A., Prather P.L., James L.P., Moran J.H. Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol Interv* 2011; 11(1): 36–51.
75. Simolka K., Lindigkeit R., Schiebel H.-M., Papke U., Ernst L., Beuerle T. Analysis of synthetic cannabinoids in “spice-like” herbal highs: snapshot of the German market in summer 2011. *Anal Bioanal Chem* 2012; 404(1): 157–171, <https://doi.org/10.1007/s00216-012-6122-4>.
76. Hillebrand J., Olszewski D., Sedefov R. Legal highs on the internet. *Subst Use Misuse* 2010; 45(3): 330–340, <https://doi.org/10.3109/10826080903443628>.
77. Randall M.D., Kendall D.A., O’Sullivan S. The complexities of the cardiovascular actions of cannabinoids. *Br J Pharmacol* 2004; 142(1): 20–26, <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705725>.
78. Atwood B.K., Huffman J., Straiker A., Mackie K. JWH018, a common constituent of “Spice” herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB 1 receptor agonist. *Br J Pharmacol* 2010; 160(3): 585–593, <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00582.x>.
79. Psychoyos D., Vinod K.Y. Marijuana, Spice ‘herbal high’, and early neural development: implications for rescheduling and legalization. *Drug Test Anal* 2013; 5(1): 27–45, <https://doi.org/10.1002/dta.1390>.
80. Griffiths P., Sedefov R., Gallegos A., Lopez D. How globalization and market innovation challenge how we think about and respond to drug use: “Spice” a case study. *Addiction* 2010; 105(6): 951–953, <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02874.x>.
81. Forrester M.B. Synthetic cathinone exposures reported to Texas poison centers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012; 38(6): 609–615, <https://doi.org/10.3109/00952990.2012.677890>.
82. Gunderson E.W., Haughey H.M., Ait-Daoud N., Joshi A.S., Hart C.L. “Spice” and “K2” herbal highs: a case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. *Am J Addict* 2012; 21(4): 320–326, <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2012.00240.x>.
83. Müller H., Sperling W., Köhrmann M., Huttner H.B., Kornhuber J., Maler J.-M. The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. *Schizophr Res* 2010; 118(1–3): 309–310, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.001>.
84. De Boer D., Bosman I.J., Hidvégi E., Manzoni C., Benkő A.A., dos Reys L.J.A., Maes R.A. Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. *Forensic Sci Int* 2001; 121(1–2): 47–56, [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(01\)00452-2](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(01)00452-2).
85. Elliott S. Current awareness of piperazines: pharmacology and toxicology. *Drug Test Anal* 2011; 3(7–8): 430–438, <https://doi.org/10.1002/dta.307>.
86. Thompson I., Williams G., Caldwell B., Aldington S., Dickson S., Lucas N., McDowall J., Weatherall M., Robinson G., Beasley R. Randomised double-blind, placebo-controlled trial of the effects of the “party pills” BZP/TFMPP alone and in combination with alcohol. *J Psychopharmacol* 2010; 24(9): 1299–1308, <https://doi.org/10.1177/0269881109102608>.
87. Gee P., Gilbert M., Richardson S., Moore G., Paterson S., Graham P. Toxicity from the recreational use of 1-benzylpiperazine. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46(9): 802–807, <https://doi.org/10.1080/15563650802307602>.
88. Coppola M., Mondola R. 5-Iodo-2-aminoindan (5-IAI): chemistry, pharmacology, and toxicology of a research chemical producing MDMA-like effects. *Toxicol Lett* 2013; 218(1): 24–29, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.01.008>.
89. Sainsbury P.D., Kicman A.T., Archer R.P., King L.A., Braithwaite R.A. Aminoindanes—the next wave of “legal highs”? *Drug Test Anal* 2011; 3(7–8): 479–482, <https://doi.org/10.1002/dta.318>.
90. Corkery J.M., Elliott S., Schifano F., Corazza O., Ghodse A.H. MDAI (5,6-methylenedioxy-2-aminoindane; 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amine; “sparkle”; “mindy”) toxicity: a brief overview and update. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28(4): 345–355, <https://doi.org/10.1002/hup.2298>.
91. Corazza O., Schifano F., Farre M., Deluca P., Davey Z., Torrens M., Demetrovics Z., Di Furia L., Flesland L., Siemann H., Skutle A., Van Der Kreeft P., Scherbaum N. Designer drugs on the internet: a phenomenon out-of-control? The emergence of hallucinogenic drug bromo-dragonfly. *Curr Clin Pharmacol* 2011; 6(2): 125–129, <https://doi.org/10.2174/157488411796151129>.
92. King’s College London. Institute of psychiatry. Psychonaut Web Mapping Research Group. *Bromo-dragonfly report*. London, UK; 2009.
93. Thorlaciuc K., Borna C., Personne M. Bromo-dragon fly — life-threatening drug. Can cause tissue necrosis as demonstrated by the first described case. *Lakartidningen* 2008; 105916: 1199–1200.
94. Федеральный закон Российской Федерации от 3 февраля 2015 г. №7-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». *Federal’nyy zakon Rossiyskoy Federatsii ot 3 fevralya 2015 g. №7-FZ “O vnesenii izmeneniy v otdel’nye zakonodatel’nye akty Rossiyskoy Federatsii”* [Federal Law of the Russian Federation dated February 3, 2015 No.7-FL “Concerning the Introduction of Amendments to Certain Legislative Acts”].
95. Федеральный закон от 08 января 1998 года №3-ФЗ «О наркотических средствах и психических веществах». *Federal’nyy zakon ot 8 yanvarya 1998 goda №3-FZ “O narkoticheskikh sredstvakh i psikhicheskikh veshchestvakh”* [Federal Law dated January 8, 1998 No.3-FL “Concerning Narcotics and Psychotropic Substances”].