

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**ПСИХІЧНІ ТА ПОВЕДІНКОВІ РОЗЛАДИ ВНАСЛІДОК
ВЖИВАННЯ ПСИХОАКТИВНИХ РЕЧОВИН ТА СТИМУЛЯТОРІВ
ЗА ВИКЛЮЧЕННЯМ ОПОЇДІВ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2024

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	14
Список скорочень	16
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	18
Клінічна настанова ASAM/AAAP з лікування розладів, пов'язаних із вживанням стимуляторів. Американське товариство адиктивної медицини та Американська академія адиктивної психіатрії (The ASAM/AAAP Clinical Practice Guideline on the Management of Stimulant Use Disorder. American Society of Addiction Medicine & American Academy of Addiction Psychiatry)	18
Додаток М. Не екстрені стани (non-acute issues) та ускладнення внаслідок вживання стимуляторів	20
Додаток J. Правила тестування на наркотичні речовини під час лікування синдрому відміни	20
Додаток I. Базове лабораторне обстеження	22
Додаток J. Правила тестування на наркотичні речовини під час лікування синдрому відміни	40
Додаток I. Базове лабораторне обстеження	42
Додаток М. Не екстрені стани (non-acute issues) та ускладнення внаслідок вживання стимуляторів	43
I. Вступ	45
Частина I: Вступ, історія та загальні принципи	45
1.1. Цей документ	44
1.2. Мережа лікування Великої Британії (NEPTUNE): цілі проекту та розробка керівництва	45
1.2.1. Цілі проекту NEPTUNE	45
1.2.2. Цілі клінічного керівництва NEPTUNE	46
1.3. Цільова аудиторія для керівництва	46
1.3.1. Основна аудиторія	46
1.3.2. Інші аудиторії	47
1.4. Процес розробки посібника: метод огляду літератури	47
1.4.1. Загальні включення та виключення в керівництві	48
1.4.2. Речовини та групи речовин на які поширюються рекомендації	49
1.5. Огляд клубних наркотиків	49
1.5.1. Старі наркотики, нові наркотики та «легальні наркотики»	50
1.5.2. Нові ринки та спілкування споживачів про наркотики	52
1.6. Клубне вживання наркотиків у Великій Британії	53
1.6.1. Загальне вживання наркотиків	53
1.6.2. Клубне вживання наркотиків і НПП	54
1.6.3. Репертуар вживання наркотиків і вживання різних наркотиків	54
1.6.4. Клубне вживання наркотиків і контексти вживання	55
1.6.4.1. Клаббери та нічні розважальні послуги	55
1.6.4.2. Лесбіянки, геї, бісексуали та трансгендери	55

1.6.4.3. «Психонавти»	56
1.7. Огляд дії та наслідки клубних наркотиків	56
1.7.1. Як діють наркотики?	56
1.7.2. Токсичність та інша шкода	57
1.7.3. Смертність, пов'язана з вживанням клубних наркотиків	58
1.8. Реакція на клубне вживання наркотиків	59
1.8.1. Реакція політики на клубне вживання наркотиків і НІР	59
1.8.2. Психоактивні речовини щодо яких звертаються для отримання лікування та які є причиною госпіталізації	60
1.8.3. Принципи, що лежать в основі оцінки та управління наслідками, пов'язаними із вживанням клубних наркотиків та НІР	61
1.8.3.1. Відділення невідкладної допомоги	61
1.8.3.2. Послуги сексуального здоров'я	61
1.8.3.3. Послуги лікування зловживання психоактивними речовинами	62
1.8.4. Огляд втручань для скринінгу, виявлення та лікування наслідків спричинених вживанням наркотиків у різних умовах/типах закладів охорони здоров'я	63
Рекомендації JAMA, US Preventive Services Task Force (JAMA, US Preventive Services Task Force – Recommendation statement, Screening for Unhealthy Drug Use, US Preventive Services Task Force Recommendation Statement.)	64
Розділ 2. Психосоціальні втручання для клубних наркотиків та нових психоактивних речовин	87
2.1. Поетапний догляд	87
2.2. Ідентифікація вживання НІР та визначення тяжкості пов'язаної із вживанням	88
2.3. Умови для проведення психосоціальних втручань (ПСВ)	90
2.3.1. Умови проведення ПСВ меншої інтенсивності	90
2.3.2. Умови проведення ПСВ високої інтенсивності	91
2.4. ПСВ низької інтенсивності	92
2.6. ПСВ в умовах довготривалого стаціонарного лікування/реабілітації (анг. Residential psychosocial treatment)	98
2.7. Групи підтримки рівний рівному	99
2.8. Моделі специфічних психосоціальних підходів	99
2.8.1. Мотиваційне інтерв'ю	100
2.8.2. Терапія на основі мереж та навколишнього середовища	100
2.8.3. Профілактика рецидивів на основі когнітивно-поведінкової терапії (КІТ)	100
2.8.4. Заохочувальна терапія (Contingency Management)	101
2.8.5. Психодинамічна терапія	101
Частина II: Депресанти центральної нервової системи	107
Розділ 3. Гамма-гідроксибутират (ГНВ) та гамма-бутиролактон (GBL)	108
3.1. Вуличні назви	105
3.2. Правовий статус	105
3.3. Якість доказів дослідження	105
3.4. Короткий опис фармакології	105
3.5. Клінічне та інше застосування	106
3.6. Поширеність та моделі вживання	106

3.7. Шляхи прийому і частота дозування	108
3.8. Очікувані ефекти GHB/GBL для рекреаційного вживання	108
3.9. Смертність	109
3.10. Гострі наслідки	109
3.10.1. Гостра інтоксикація GHB/GBL	109
3.10.1.1. Особливості гострої токсичності GHB/GBL	111
3.10.1.2. Гостра відміна	114
3.10.2. Вживання декількох наркотиків та їх взаємодія	114
3.10.3. GHB/GBL та ВІЛ антиретровірусна терапія	115
3.11. Клінічне лікування гострої інтоксикації	115
3.11.1. Ідентифікація та оцінка	115
3.11.2. Клінічне лікування передозування та гострої інтоксикації	116
3.11.3. Результат лікування	117
3.11.4. Гостра абстиненція внаслідок детоксикації	117
3.12. Наслідки, пов'язані з хронічним вживанням	117
3.12.1. Залежність	118
3.12.2. Синдром відміни GHB/GBL	118
3.12.2.1. Передвісники абстиненції	118
3.12.2.2. Швидкий початок і тривалість абстинентного синдрому	118
3.12.2.3. Індивідуальні варіації та непередбачуваність синдрому відміни	119
3.12.2.4. Симптоми відміни GHB/GBL	119
3.13. Управління шкодою від хронічного вживання	120
3.13.1. Клінічне лікування залежності	120
3.13.1.1. Виявлення та оцінка залежності від GHB/GBL та абстинентний синдром	123
3.13.1.2. Психосоціальна та фармакологічна підтримка	121
3.13.2. Клінічне ведення абстиненції	121
3.13.2.1. Медичні ускладнення, про які повідомляється під час відміни	122
3.13.3. Планова або факультативна абстиненція та детоксикація	123
3.13.4. Догляд та підтримка одужання	123
3.14. Охорона здоров'я та безпека населення	123
3.15. Зменшення шкоди	123
3.15.1. Підтримка пацієнтів, які отримують амбулаторну медичну допомогу при відміні GHB/GBL	124
3.15.2. Поради S-T-A-Y-I-N-G S-A-F-E (БЕЗПЕЧНО) для споживачів GHB/GBL	124
Розділ 4. Кетамін і метоксетамін	137
4.1. «Дисоціативні» препарати	134
4.2. Вуличні назви	134
4.3. Правовий статус	134
4.4. Якість доказів дослідження	135
4.5. Короткий опис фармакології	135
4.6. Кетамін у медичних цілях	136
4.7. Поширеність та моделі вживання	136

4.7.1. Поширеність вживання у Великій Британії	136
4.7.2. Вживання кетаміну та асоційована ризикована сексуальна та ін'єкційна поведінки	138
4.8. Шляхи прийому всередину, дозування та частота дозування	139
4.8.1. Кетамін	139
4.8.2. Метоксетамін	140
4.9. Очікувані ефекти під час рекреаційного використання	140
4.9.1. Кетамін	140
4.9.2. Метоксетамін	141
4.10. Смертність	142
4.11. Гостра інтоксикація кетаміном*	142
4.11.1. Особливості гострої інтоксикації кетаміном	143
4.11.2. Гостра відміна	145
4.11.3. Застосування декількох наркотиків: ускладнюючі фактори гострої токсичності	145
4.12. Лікування гострої інтоксикації кетаміном	145
4.12.1. Виявлення та оцінка гострої інтоксикації	145
4.12.2. Клінічне лікування гострої інтоксикації	146
4.12.3. Результат лікування гострої інтоксикації	147
4.13. Наслідки, пов'язані з хронічним вживанням кетаміну	147
4.13.1. Кетамінова залежність	147
4.13.2. Синдром відміни кетаміну	147
4.13.3. Інші наслідки хронічного вживання кетаміну	148
4.13.3.1. Пошкодження сечовивідних шляхів, викликане кетаміном	148
4.13.3.2. Шлунково-кишкова токсичність	149
4.13.3.3. Діабетичний кетоацидоз (ДКА)	149
4.13.3.4. Взаємодія лікарських засобів при лікуванні ВІЛ	149
4.13.3.5. Нейро-поведінкові, психіатричні та психологічні ефекти	149
4.13.3.5.1. Порушення когнітивних функцій та погіршення пам'яті	150
4.13.3.5.2. Депресія	150
4.13.3.5.3. Неврологічні ефекти	151
4.13.3.6. Соціальні наслідки	151
4.14. Управління шкодою, пов'язаною з хронічним вживанням кетаміну	151
4.14.1. Показники медикаментозного лікування інтоксикації кетаміном та його залежності	151
4.14.2. Ідентифікація та оцінка	151
4.14.3. Психосоціальна та фармакологічна підтримка	152
4.14.3.1. Психологічна підтримка	152
4.14.3.2. Фармакологічні втручання для залежності та відміни	152
4.14.3.3. Догляд та підтримка	152
4.14.4. Лікування проблем сечовивідних шляхів	153
4.15. Громадське здоров'я та громадська безпека	153
4.15.1. Вірусні та бактеріальні інфекції	154

4.15.2. Аварії та напади	154
4.16. Зменшення наслідків	154
Розділ 5. Оксид азоту	167
5.1. Вуличні назви	164
5.2. Правовий статус	164
5.3. Якість результатів дослідження	164
5.4. Короткий опис фармакології	164
5.5. Клінічне та інше законне використання оксиду азоту	164
5.6. Поширеність та схеми використання	165
5.7. Шляхи прийому і частота дозування	165
5.8. Очікувані ефекти закису азоту для рекреаційного застосування	166
5.9. Смертність	167
5.10. Гострі наслідки	167
5.10.1. Гостра інтоксикація	167
5.10.2. Гостра абстиненція	168
5.10.3. Полінаркоманія та взаємодія з іншими наркотиками	168
5.11. Клінічне ведення гострої інтоксикації	168
5.11.1. Виявлення та оцінка гострої інтоксикації	168
5.11.2. Клінічне ведення гострої інтоксикації	169
5.12. Наслідки, пов'язані з хронічним вживанням та залежністю	169
5.12.1. Залежність	169
5.12.1.1. Синдром відміни	169
5.12.2. Інші шкідливі фактори – дефіцит вітаміну B12	169
5.13. Ведення ускладнень, спричинених хронічним вживанням	169
5.13.1. Психосоціальна та фармакологічна підтримка	170
5.14. Зниження наслідків та громадське здоров'я	170
Частина III: Стимулятори	177
Розділ 6. Кокаїн, синтетичні похідні кокаїну та піперазини	177
6.1. Кокаїн: огляд	174
6.2. Правовий статус та фармакологія	175
6.3. Поширеність, моделі використання, Очікувані та небажані ефекти та шляхи прийому всередину	175
6.4. Смертність	176
6.5. Гостра інтоксикація	177
6.5.1. Гостра інтоксикація	177
6.5.1.1. Серцево-судинні порушення	178
6.5.1.2. Порушення мозкового кровообігу	180
6.5.1.3. Психоз, викликаний кокаїном	180
6.6. Лікування гострої інтоксикації, пов'язаної з кокаїном	181
6.6.1. Лікарняний випадок з гострою інтоксикацією кокаїном	181
6.6.2. Лікування серцево-судинних розладів, викликаних кокаїном	182
6.6.3. Лікування психозу, викликаного кокаїном	182
6.6.4. Виписка та подальше направлення	183

6.7. Хронічне вживання та залежність – клінічне лікування	183
6.7.1. Подолання кокаїнової залежності	183
6.7.2. Доступ до лікування кокаїнової залежності у Великій Британії	183
6.8. Синтетичні похідні кокаїну	184
6.9. Піперазини	184
Розділ 7. Стимулятори амфетамінового ряду (АТС): огляд	197
7.1. Фармакологія	194
7.2. Медичне та інше законне використання амфетамінів	195
7.3. Поширеність та моделі використання	195
7.4. Шляхи прийому та дозування	196
7.5. Очікувані та небажані суб'єктивні наслідки АТС	197
7.6. Смертність	198
7.7. Гостра інтоксикація	198
7.7.1. Особливості гострої інтоксикації	199
7.7.2. Серотоніновий синдром	200
7.8. Лікування гострої інтоксикації, пов'язаної із застосуванням АТС	203
7.8.1. Виявлення та оцінка гострої інтоксикації	203
7.8.2. Лікування серотонінового синдрому	203
7.9. Інтоксикація, пов'язана з хронічним застосуванням АТС	206
7.9.1. Залежність і синдром відміни	206
7.9.2. Фізичні та психіатричні/психологічні наслідки від хронічного вживання	207
7.10. Управління шкодою, пов'язаною з хронічним вживанням	208
7.10.1. Ідентифікація та оцінка використання АТС та залежності від них ⁹¹	208
7.10.2. Поетапний догляд за користувачами АТС	208
7.10.3. Психосоціальна та фармакологічна підтримка лікування залежності	209
7.10.3.1. Психосоціальні втручання	209
7.10.3.2. Фармакологічні втручання	211
7.10.4. Лікування амфетамінового психозу	211
7.10.5. Догляд та підтримка	211
7.11. Здоров'я та безпека населення та зменшення наслідків	211
Розділ 8. Метамфетамін	222
8.1. Вуличні назви	219
8.2. Правовий статус	219
8.3. Якість результатів досліджень.	219
8.4. Короткий огляд фармакології	219
8.5. Клінічне та інше законне використання метамфетаміну	220
8.6. Поширеність і схеми використання	220
8.7. Шляхи прийому та дозування	222
8.8. Очікувані ефекти при рекреаційному вживанні та небажані ефекти	222
8.9. Смертність	223
8.10. Гострі наслідки	223
8.10.1. Гостра інтоксикація	223
8.10.1.1. Серцево-судинні та дихальні ураження	224

8.10.1.2. Гіпертермія	225
8.10.1.3. Рабдоміоліз	225
8.10.1.4. Урологічний	225
8.10.2. Вживання метамфетаміну та сексуальна поведінка з високим ризиком	226
8.10.3. Ін'єкційні ризики	227
8.10.4. Гострі наслідки від полінаркотичного вживання	227
8.10.5. Гостра абстиненція	228
8.10.6. Невідкладна госпіталізація	228
8.11. Лікування гострих ушкоджень	229
8.12. Наслідки хронічного вживання та залежності	229
8.12.1. Залежність	229
8.12.2. Синдром відміни	230
8.12.3. Фізіологічні, психологічні та психіатричні наслідки тривалого вживання та залежності	231
8.12.3.1. Серцево-судинні ефекти	231
8.12.3.2. Неврологічні ефекти	231
8.12.3.3. Ураження легенів і органів дихання	231
8.12.3.4. Інфекції, що передаються через кров, а також гематологічні, шлунково-кишкові та урологічні ефекти	231
8.12.3.5. Здоров'я порожнини рота/зубів	232
8.12.3.6. Дерматологічні	232
8.12.3.7. Пухлина Потта	232
8.12.3.8. Офтальмологічні наслідки	232
8.12.3.9. Психологічні та психічні ефекти	232
8.12.3.10. Когнітивні ефекти	233
8.12.4. Супутні захворювання при вживанні метамфетаміну та ВІЛ	233
8.13. Управління шкодою хронічного вживання та залежністю від метамфетаміну	233
8.13.1. Виявлення та оцінка залежності	234
8.13.2. Психосоціальні втручання при залежності	234
8.13.2.1. Впровадження ЗТ	235
8.13.3. Фармакологічні втручання при метамфетаміновій залежності та синдромі відміни	235
8.13.4. Ефективність лікування, наслідки та безпека	237
8.13.5. Доступ до лікування	238
8.13.6. Догляд і підтримка	240
8.14. Зменшення шкоди	240
Розділ 9. Мефедрон та інші синтетичні катіони	262
9.1. Вуличні назви	259
9.2. Правовий статус	259
9.3. Якість результатів дослідження	259
9.4. Короткий опис фармакології	260

9.5	Клінічне застосування мефедрону та синтетичних катіонів	260
9.6.	Поширеність та способи застосування	260
9.7.	Шляхи введення, дозування та частота застосування	262
9.8.	Очікувані та не бажані ефекти при рекреаційному використанні	264
9.9.	Смертність	265
9.10.	Гостра інтоксикація	265
9.10.1.	Гостре отруєння	265
9.10.2.	Шкода від високо ризикового ін'єкційного споживання та сексуальної поведінки	267
9.10.3.	Гостра абстиненція	268
9.10.4.	Вживання багатьох наркотичних речовин одночасно та лікарська взаємодія	268
9.11.	Лікування гострих інтоксикацій	268
9.11.1.	Виявлення та оцінка мефедронової інтоксикації	268
9.11.2.	Лікування гострої інтоксикації	269
9.11.3.	Результат лікування	269
9.11.4.	Лікування гострої абстиненції	269
9.12.	Інтоксикація, пов'язана з хронічним споживанням.	270
9.12.1.	Залежність	270
9.12.2.	Синдром відміни	270
9.12.3.	Інші наслідки: ризик системних та вірусних інфекцій	271
9.13.	Лікування хронічних інтоксикацій та залежності	271
9.13.1.	Клінічне лікування хронічного застосування та залежності	271
9.13.2.	Управління абстиненцією	271
9.13.3.	Звернення до спеціалізованих наркологічних служб	271
9.13.4.	Реабілітація і підтримка	271
9.14.	Громадське здоров'я та зменшення негативних наслідків	272
9.14.1.	Громадська безпека: керування транспортом	272
Розділ 10. Екстази (МДМА, 3,4-метилендіоксиметамфетамін) і наркотики подібної дії		283
10.1.	Вуличні назви	281
10.1.1.	Таблетки, пілюлі та капсули	281
10.1.2.	Кристали і порошки	281
10.2.	Правовий статус	281
10.3.	Якість результатів дослідження	281
10.4.	Короткий фармакологічний опис	282
10.5.	Клінічне застосування	283
10.6.	Поширеність та використання	284
10.7.	Форми, шляхи та кратність прийому	286
10.8.	Очікувані ефекти для рекреаційного використання	287
10.9.	Небажані ефекти	289
10.10.	Смертність	290
10.11.	Гостра шкода	290

10.11.1. Особливості гострої інтоксикації екстазі	291
10.11.2. Гіперпірексія/гіпертермія та наслідки	294
10.11.3. Серотоніновий синдром/серотонінова токсичність	295
10.11.4. Дилуційна гіпонатріємія та гіпонатріємічна енцефалопатія	295
10.11.5. Гострі психіатричні прояви	296
10.11.6. Суїцидальні думки та самогубство	297
10.11.7. Екстазі при гострій серцевій недостатності	297
10.11.8. Ураження легенів: пневмоторакс, пневмомедіастинум	297
10.11.9. Внутрішньочерепний крововилив	298
10.11.10. Печінкова недостатність	298
10.11.11. Діабетичний кетоацидоз	298
10.11.12. Полісубстантне вживання наркотиків та взаємодії наркотиків	298
10.12. Клінічне ведення гострої інтоксикації	299
10.12.1. Гіперпірексія і гіпертермія	299
10.12.2. Гострі психіатричні прояви	300
10.13. Шкода, пов'язана з хронічним вживанням	300
10.13.1. Нейротоксичність	300
10.13.2. Когнітивний дефіцит	302
10.13.3. Психічні симптоми та травми	302
10.13.4. Залежність та синдром відміни	303
10.13.5. Проблеми зі сном	305
10.13.6. Судинні проблеми	305
10.13.7. Захворювання серця	305
10.14. Лікування хронічних пошкоджень	305
10.14.1. Лікування шкідливого вживання та залежності	305
10.14.2. Лікування депресії у контексті вживання МДМА	307
10.15. Громадське здоров'я та зниження наслідків	307
10.16. Бензофурани	308
10.16.1. Фармакологія	309
10.16.2. Схеми вживання, способи прийому внутрішньо	309
10.16.3. Бажані ефекти	310
10.16.4. Клінічне використання	310
10.16.5. Смертність	310
10.16.6. Гостра шкода	310
10.16.7. Лікування гострих ушкоджень	311
10.16.8. Зменшення шкоди	311
Розділ 11. Піпрадролі та похідні піпрадролу	332
11.1. Короткий фармакологічний опис	328
11.2. Схеми вживання та шляхи прийому	328
11.3. Очікувані ефекти	329
11.4. Смертність	329
11.5. Гострі наслідки	329
11.6. Хронічне застосування	330

11.7. Лікування гострої інтоксикації	330
11.8. Зменшення наслідків	330
Частина IV Галюциногени	337
Розділ 12. Галюциногенні препарати	337
12.1. Вуличні назви	332
12.2. Правовий статус	336
12.3. Якість результатів дослідження	336
12.4. Короткий фармакологічний опис	336
12.5. Клінічне застосування	338
12.6. Поширеність та схеми використання	338
12.7. Шляхи введення всередину та частота дозування	340
12.7.1. Сила ефекту	340
12.7.2. Початок та тривалість ефекту	340
12.7.3. Способи прийому всередину	341
12.7.4. Частота використання	342
12.7.5. Вживання багатьох наркотичних речовин одночасно	342
12.8. Бажані ефекти від рекреаційного вживання	342
12.9. Небажані ефекти	343
12.10. Смертність	344
12.11. Гостра інтоксикація	344
12.11.1. Особливості гострої інтоксикації	346
12.11.2. Психологічні та психопатологічні ефекти	346
12.11.2.1. Психоз	346
12.11.2.2. Збуджене марення	347
12.11.3. Травми та самоушкодження	347
12.11.4. Побічні фізіологічні ефекти	347
12.12. Клінічне лікування гострої інтоксикації.	348
12.12.1. Управління несприятливими психологічними ефектами, збудженнями та психозами , спричиненими наркотиками	348
12.13. Наслідки, пов'язані з хронічним вживанням	349
12.13.1. Залежність	349
12.13.2. Галюциногенний персистуючий розлад сприйняття (ГРС)	349
12.13.2.1. Лікування ГРС	351
Частина V: Синтетичні канабіноїди	367
Розділ 13. Синтетичні канабіноїди	367
13.1. Вуличні назви	362
13.2. Правовий статус	362
13.3. Якість результатів дослідження	362
13.4. Короткий фармакологічний опис	362
13.5. Що таке синтетичні канабіноїдні продукти?	364
13.6. Клінічне та інше законне використання синтетичних канабіноїдів	366
13.7. Поширеність і закономірності використання	366
13.8. Шляхи, частота та дози прийому	367

13.9. Очікувані та небажані ефекти для рекреаційного використання СК	368
13.10. Смертність	369
13.11. Гострі наслідки	369
13.11.1. Гостра інтоксикація	369
13.11.2. Особливості гострої інтоксикації	370
13.11.2.1. Когнітивні, психологічні та психіатричні ефекти	370
13.11.2.2. Фізіологічні ефекти	371
13.11.2.2.1. Серцево-судинна система	371
13.11.2.2.2. Неврологічні ефекти	371
13.11.2.2.3. Нирковий і шлунково-кишковий тракт	372
13.11.2.2.4. Інше	372
13.11.2.3. Звернення щодо лікування внаслідок гострої інтоксикації	372
13.11.3. Гостра абстинентність	373
13.12. Лікування гострих наслідків	373
13.12.1. Ідентифікація та оцінка	373
13.12.2. Клінічне лікування гострої інтоксикації	373
13.13. Наслідки, пов'язані з хронічним вживанням	373
13.13.1. Залежність	373
13.13.2. Інша наслідки хронічного вживання	374
13.14. Управління наслідками, пов'язаних з хронічним вживанням	374
13.14.1. Клінічне лікування залежності та хронічного вживання	375
13.14.1.1. Психосоціальні втручання	375
13.14.1.2. Фармакологічні втручання	375
13.14.1.3. Подальший догляд та підтримка	375
13.15. Зменшення наслідків та громадська безпека	375
Додаток.	
Взаємодія «клубних наркотиків» з ліками проти ВІЛ	385
Додаток:	
Рекомендації щодо лікування розладів внаслідок вживання стимуляторів	395

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Даниленко Олексій Миколайович	заступник Генерального директора державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;
Шемет Анна Миколаївна	головний спеціаліст відділу з питань профілактики неінфекційних захворювань та обігу наркотичних засобів Департаменту громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України;
Іванчук Ірина Олександрівна	кандидат психологічних наук, начальник відділу управління та протидії опіоїдній залежності та вірусним гепатитам державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;
Карачевський Андрій Борисович	офіцер відділу підтримки та відновлення Управління психологічного забезпечення Міністерства оборони України, доцент кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Рудий Сергій Анатолійович	національний програмний офіцер Регіонального програмного офісу Управління ООН з наркотиків та злочинності в Східній Європі (за згодою);
Ячнік Юлія Вікторівна	фахівець Інституту психіатрії Київського національного університету імені Тараса Шевченка (за згодою);
Думчев Константин Вікторович	головний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Міністерства України;
Матвієць Людмила Григорівна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Дворяк Сергій Васильович	директор Благодійної організації «Український інститут політики громадського здоров'я», д.мед.наук, професор
Мішиєв В'ячеслав Данилович	завідувач кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії та наркології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік

Список скорочень

ACMD	консультативна рада з питань зловживання наркотиками
ATC	стимулятор амфетамінового типу
BASHH	Британська асоціація сексуального здоров'я та ВІЛ
BCS	Британське опитування злочинності
CP	циклогексилфенолиу
CSEW	Британське дослідження злочинності
DPMP	дезоксипіпрадрол, також відомий як 2-дифенілметилпіперадин
EMCDDA	Європейським центром моніторингу наркотиків і зловживання наркотиками
GBL	гамма-бутиролактон γ -бутиролактон
GHB	гамма-гідроксибутират gamma hydroxybutyrate
HRQOL	якість життя, пов'язана зі здоров'ям
MDAI	5,6-метилендіоксі-2-аміноіндану
MDPV	метилендіоксіпіровалерон
NDTMS	Національна система моніторингу лікування наркоманії
NEPTUNE	мережа нового психоактивного лікування у Великій Британії
NICE	Національний інститут здоров'я та досконалості
NMDA	глутамат підтипу n-метил-d-аспартат
NPIS	Національна інформаційна служба з питань отруєнь
NPSAD	Національна програма з питань смерті від зловживання психоактивними речовинами
UKTIS	тератологічна інформаційна служба Великій Британії
UNODC	Управління ООН з наркотиків та злочинності
WEDINOS	нові препарати Уельсу та ідентифікація нових речовин
AMT	альфа-метилтриптамін (alpha-methyltryptamine)
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВНД	відділення невідкладної допомоги
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВООС	втручання на основі усвідомлення себе
ВПЧК	вірус, що передається через кров
ГАМК	гамма-аміномасляна кислота
ГБЛ	гамма-бутиролактон
ГКС	гострий коронарний синдром
ГПН	гостре пошкодження нирок
ГПРС	галюциногенний персистуючий розлад сприйняття
ДКА	діабетичний кетоацидоз
ДМТ	диметилтриптамін
ЗТ	заохочувальна терапія
ІМ	інфаркт міокарда
ІМАО	інгібітори моноаміноксидази
ІПСШ	інфекції, що передаються статевим шляхом
КВ	короткі втручання
КБР	каннабідіол
КПТ	когнітивно-поведінкова терапія
КТ	комп'ютерна томографія
ЛСД	діетиламін лізергінової кислоти
МДМА	метилендіоксиметамфетамін
МДПВ	метилендіоксіпіровалерон
МТСП	мережева терапія соціальної поведінки

НПР	нові психоактивні речовини
НПРАД	національна програма смертності від наркотичних речовин
ПСВ	психосоціальні втручання
ПМА	пара-метоксиамфетамін
ПММА	р-метоксиметамфетамін
ППС	підхід підкріплення спільноти
ПТП	поведінкова терапія пар
ПТСР	посттравматичний стресовий розлад
РКД	рандомізовані контрольовані дослідження
РСР	фенциклідин
СДУГ	синдром гіперактивності з дефіцитом уваги
СІЗЗС	селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
СІН	споживачі ін'єкційних наркотиків
СК	синтетичні канабіноїди
СЛР	серцево-легенева реанімація
ТГК	дельта-9-транс-тетрагідроканабінол
ЦНС	центральна нервова система
ЧСЧ	чоловіки, які мають секс з чоловіками
ШВЛ	штучна вентиляція легень
ШКГ	шкала коми Глазго

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **Guidance on the Clinical Management of Acute and Chronic Harms of Club Drugs and Novel Psychoactive Substances, 2015**, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з психічними та поведінковими розладами внаслідок вживання психоактивних речовин та стимуляторів за виключенням опіоїдів, і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Клінічна настанова «Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання психоактивних речовин та стимуляторів за виключенням опіоїдів» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і вторинну та третинну медичну допомогу.

Для посилення настанови додаткові докази взято з:

1. The ASAM/AAAP Clinical Practice Guideline on the Management of Stimulant Use Disorder. American Society of Addiction Medicine & American Academy of Addiction Psychiatry.
2. The ASAM/AAAP Clinical Practice Guideline on the Management of Stimulant Use Disorder. Additional Resources: Evidence to Decision Tables, Summary of Evidence, Relevant Citations, CGC Judgements. American Society of Addiction Medicine & American Academy of Addiction Psychiatry.
3. JAMA, US Preventive Services Task Force - Recommendation statement, Screening for Unhealthy Drug Use, US Preventive Services Task Force Recommendation Statement.

Клінічна настанова ASAM/AAAP з лікування розладів, пов'язаних із вживанням стимуляторів. Американське товариство адиктивної медицини та Американська академія адиктивної психіатрії (The ASAM/AAAP Clinical Practice Guideline on the Management of Stimulant Use Disorder. American Society of Addiction Medicine & American Academy of Addiction Psychiatry)

Мета

Американська спілка медицини станів залежності (ASAM) та Американська академія адиктивної психіатрії (AAAP) розробили це Керівництво щодо клінічної практики лікування розладів, спричинених вживанням стимуляторів (Далі – Керівництво), щоб надати засновані на фактичних даних стратегії та стандарти лікування розладів, спричинених вживанням стимуляторів (StUDs), інтоксикації внаслідок вживання стимуляторів та відмови від стимуляторів, а також вторинної та третинної профілактики шкоди, пов'язаної з вживанням стимуляторів.

Загальна інформація

Наразі зростає кількість випадків розладів внаслідок вживання стимуляторів, а також споживання стимуляторів у поєднанні з опіоїдами. Ці фактори сприяли збільшенню смертності внаслідок передозування кокаїном у три рази та в дванадцять разів для інших стимуляторів, включаючи метамфетамін, амфетамін і стимулятори, що відпускають за рецептом, за останні десять років.

Крім смертей внаслідок передозування, розлади, спричинені вживанням стимуляторів, можуть викликати низку серйозних і довготривалих проблем зі здоров'ям, включаючи серцеві, психіатричні, стоматологічні та харчові ускладнення. Використання ін'єкційних стимуляторів підвищує ризик зараження вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), вірусним гепатитом та іншими інфекційними захворюваннями, такими як інфекційний ендокардит. Очікується, що стабільна або зростаюча доступність стимуляторів, низькі ціни та потенційне забруднення стимуляторів сильнодіючими синтетичними опіоїдами, наприклад, фентанілом, та іншими компонентами, наприклад, левамізолом, посилять ризики.

У сукупності ці фактори призвели до того, що розлади внаслідок вживання стимуляторів та вживання стимуляторів стали причиною гострої кризи у сфері охорони здоров'я. Дане керівництво має на меті допомогти клініцистам у лікуванні осіб із розладами внаслідок вживання стимуляторів (у тому числі підлітків і вагітних), а також осіб, які переживають інтоксикацію стимуляторами або синдром відміни, та осіб, які належать до групи високого ризику розвитку розладів внаслідок вживання стимуляторів.

Ключові моменти/висновки

Дане Керівництво зосереджено на виявленні, діагностиці, лікуванні та наданні допомоги в процесі одужання пацієнтів із розладами внаслідок вживання стимуляторів, інтоксикацією стимуляторами та синдромом відміни стимуляторів. Воно також містить рекомендації щодо скринінгу ризикованого вживання стимуляторів та вторинної і третинної профілактики розладів внаслідок вживання стимуляторів. Рекомендації стосовно загальної практики лікування всіх розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин (SUDs), не включено, за деякими винятками. Нижче наведено сім ключових висновків цього Керівництва:

1. Заохочувальна терапія продемонструвала найкращу ефективність при лікуванні розладів, пов'язаних з використанням стимуляторів, порівняно з будь-яким іншим досліджуваним інтервенціями та представляє собою сучасний стандарт лікування. ЗТ можна поєднувати з іншими психосоціальними інтервенціями та

поведінковими методами терапії, такими як підхід, спрямований на посилення спільноти, і когнітивно-поведінкової терапією (Див. Рекомендації 5-6).

2. Може бути застосовано фармакотерапію, в тому числі групи психостимуляторів, для лікування розладів, пов'язаних з вживанням стимуляторів, не за призначенням (див. Рекомендації 9-20).

1. Призначаючи контрольовані ліки, клініцисти повинні ретельно спостерігати за пацієнтами та проводити регулярну поточну оцінку ризиків і переваг для кожного пацієнта.

2. Психостимулюючі препарати для лікування розладів, пов'язаних з використанням стимуляторів, повинні призначати лише:

- лікарі-спеціалісти, сертифіковані в області адиктивної медицини або психіатрії залежності; та
- лікарі з відповідною підготовкою, компетенціями та здатністю до ретельного моніторингу пацієнтів.

3. Супутні стани, включаючи, але не обмежуючись наступними: розлад дефіциту уваги з гіперактивністю (РДУГ), депресія, тривожний розлад, розлади харчової поведінки та інші розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, є поширеними серед пацієнтів із розладами внаслідок вживання стимуляторів. Будь-які супутні психіатричні розлади або розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин необхідно лікувати одночасно з розладами внаслідок вживання стимуляторів з координацією надання догляду (Див. Рекомендації 21-25).

1. Фактичні дані підтверджують ефективність застосування фармакотерапії, включаючи лікарські засоби групи психостимуляторів, для лікування РДУГ в осіб із супутнім розладами, пов'язаними з вживанням стимуляторів.

2. Деякі фармакотерапевтичні методи лікування, які можна розглядати для лікування розладів, пов'язаних із вживанням стимуляторів не за призначенням, продемонстрували ефективність при лікуванні поширених супутніх психічних розладів та розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, та можуть бути розглянуті додатково.

4. Клініцисти повинні надавати підліткам та молодим людям, які вживають стимулятори, ті ж послуги з лікування, зменшення шкоди та послуги з підтримки відновлення (RSS), що й дорослим, з урахуванням їх розвитку (див. Розділ «Підлітки та молоді люди»).

5. Гостра інтоксикація стимуляторами може призвести до кількох небезпечних для життя ускладнень, які включають, окрім іншого, серцево-судинні ускладнення (наприклад, гострий коронарний синдром [ГКС], гіпертонічний стан, інфаркт міокарда [ІМ]), гіпертермію та ацидоз. Ці гострі проблеми слід негайно вирішувати, надаючи допомогу на належному рівні (див. Рекомендації 55-72).

6. Лікування симптомів відміни стимуляторів може допомогти підтримувати постійне залучення до лікування (див. Розділ «Відміна стимуляторів»).

1. Постгострі симптоми відміни стимуляторів, які включають депресію, тривогу, безсоння та параною, можуть тривати від декількох тижнів до місяців. Важливо оцінити та лікувати ці симптоми, щоб зменшити ризики декомпенсації та повернення до вживання стимуляторів.

7. Стратегії вторинної та третинної профілактики слід використовувати для зменшення шкоди, пов'язаної з ризиком передозування, ризикованими сексуальними практиками, вживанням ін'єкційних наркотиків, гігієною ротової порожнини та харчуванням (Див. Рекомендації 79-92).

Резюме рекомендацій

Рекомендації щодо лікування розладів, викликаних вживанням стимуляторів:

Рекомендації щодо оцінки

Рекомендації щодо проведення первинної оцінки

1. Під час оцінки пацієнтів на предмет розладів, пов'язаних із вживанням стимуляторів, першочерговим клінічним пріоритетом має бути виявлення будь-яких невідкладних або екстрених біомедичних або психіатричних ознак або симптомів, включаючи гостру інтоксикацію, та надання відповідного лікування або перенаправлення до відповідного медичного закладу/спеціаліста (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Додаток М. Не екстрені стани (non-acute issues) та ускладнення внаслідок вживання стимуляторів

Пацієнтів з інтоксикацією стимуляторами слід регулярно обстежувати на предмет ускладнень та виявляти наслідки вживання стимуляторів, а також факторів, які впливають на планування лікування. Провести оцінку або направити на неї для виявлення станів і проблем, що потребують уваги, а також провести лікування або направити на нього у відповідну медичну установу для отримання первинної та спеціалізованої медичної допомоги (refer for treatment in an appropriate medical or psychiatric setting), якщо такі стани та проблеми виявлені.

Неекстрені стани (non-acute issues) та ускладнення внаслідок вживання стимуляторів включають, але не обмежуються такими:

- загальні ускладнення, включаючи зміну ваги (наприклад, індексу маси тіла [ІМТ]) та недотримання гігієни;
- серцево-судинні ускладнення, такі як гіпертонія, аритмія, ішемія, легенева гіпертензія та серцева недостатність;
- стоматологічні ускладнення, такі як поганий стан зубів, карієс та абсцеси;
- дерматологічні ускладнення, такі як подерта шкіра (picking), нейродерміт, целюліт, абсцеси та інші інфекції шкіри або м'яких тканин;
- печінкові ускладнення, такі як медикаментозно-індукований гепатит;
- інфекційні ускладнення, включаючи ІПСШ (наприклад, ВІЛ, ВГС);
- неврологічні ускладнення, такі як мимовільні рухові розлади, ригідність, тремор, судоми, інсульт та когнітивні порушення (наприклад, дефіцит пам'яті (deficits in memory) та/або уваги);
- нутриційний дефіцит (nutritional deficits), такий як недоїдання, кахексія та наслідки, включаючи вітамінну недостатність;
- ротоглоткові ускладнення, такі як скрегіт зубами та стискання щелеп, вушний біль, головний біль та болі в області обличчя (facial pain);
- ниркові ускладнення, такі як гостре ураження нирок та хронічні захворювання нирок;
- ринологічні ускладнення, такі як риніт, атрофія слизової оболонки, ринорея, аносмія, нориці та перфорація носової перегородки; та
- сексуальна дисфункція (травма-чутливі (trauma-sensitive) методи діагностики).

Додаток Ж. Правила тестування на наркотичні речовини під час лікування синдрому відміни

У цьому додатку викладено основні засади консенсусної заяви ASAM «Належне застосування методів тестування на наркотики в клінічній адиктивній медицині»

(анг. Appropriate Use of Drug Testing in Clinical Addiction Medicine). Для отримання додаткових рекомендацій, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом заяви.

1. Тестування на наркотичні речовини може бути використано для прийняття клінічних рішень щодо пацієнтів із розладами внаслідок вживання психоактивних речовин (далі – РВВПР) або з ризиком синдрому відміни психоактивних речовин.

2. Тестування на наркотичні речовини не може ані діагностувати, ані виключити РВВПР.

3. Результати тестування на наркотики слід розглядати в комплексі з історією хвороби, фізикальним обстеженням та психосоціальною оцінкою для розробки плану догляду за пацієнтом.

4. Тестування на наркотики може бути важливим доповненням до самозвіту пацієнта, оскільки пацієнти можуть не знати про хімічний склад речовин, які вони вживають.

5. Вибір тесту на наркотики має бути індивідуальним, виходячи з конкретних пацієнтів та клінічних сценаріїв. Перш ніж вибрати тип тесту і матрицю, лікар повинен визначити питання, на які він прагне отримати відповідь, а також розглянути переваги та обмеження кожного тесту і матриці (наприклад, сеча, кров, слина, волосся). Використовувані методи впливатимуть на інтерпретацію результатів:

1. Кожна матриця має переваги і недоліки (наприклад, простота забору, часовий інтервал виявлення, чутливість до фальсифікації).

2. Тести призначені для визначення того, чи були використані конкретні речовини протягом певного проміжку часу.

3. Вибір тест-панелі на наркотики має ґрунтуватися на самозвіті пацієнта про вживання наркотиків, призначених ліках та речовинах, які зазвичай вживаються у цій області, а також у даній віковій категорії.

4. Зауважте, що багато тестів на наркотики не виявляють фентаніл та аналоги фентанілу.

5. Важливо розуміти різницю між експрес-тестами на наркотики, які зазвичай використовуються для проведення тестування в місцях надання медичної допомоги, та підтверджувальною діагностикою, яка використовується для підтвердження результатів експрес-тестів і виключення хибнопозитивних результатів.

6. Підтверджувальну діагностику проводять лабораторії, сертифіковані CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments).

6. Підтверджувальну діагностику слід використовувати, коли результати інформують про клінічні рішення, що мають серйозні клінічні або неклінічні наслідки для пацієнта (наприклад, зміни в лікуванні або правовому статусі).

7. Інтерпретацію результатів тесту на наркотики повинен здійснювати лікар, до сфери діяльності якого входить призначення тестів на наркотики та інтерпретація результатів тесту на наркотики, а також який враховує обмеження конкретного тесту, що використовується.

8. Розбіжності між самозвітом пацієнта та результатами тестів на наркотики слід обговорювати з пацієнтом.

9. Клініцисти повинні зберігати конфіденційність результатів тестів на наркотики в межах, дозволених законом.

10. Медичні працівники повинні знати про несприятливі правові та соціальні наслідки виявлення вживання психоактивних речовин за допомогою тестування на наркотики у вагітних пацієнток. Перед проведенням тестування на наркотики пацієнтку слід ознайомити з місцевими та державними вимогами до звітності.

Рекомендації щодо проведення комплексної оцінки

2. Після виявлення будь-яких невідкладних біомедичних або психіатричних ознак або симптомів пацієнти повинні пройти комплексне обстеження, яке включає:

- оцінку на предмет розладів, викликаних вживанням стимуляторів, на основі діагностичних критеріїв (наприклад, поточна версія *Діагностико-статистичний посібник з психічних розладів (DSM)*; *клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);

- збір анамнезу та фізикальне обстеження на предмет розладів, викликаних вживанням стимуляторів (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);

- обстеження психічного стану для виявлення супутніх психіатричних захворювань, наприклад, ознак та симптомів психозів, РДУГ, розладів настрою, когнітивних порушень та ризиків заподіяння шкоди собі або іншим (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та

- повне біопсихосоціальне обстеження (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості – настійна рекомендація*).

3. Клініцисти, які лікують хворих від розладів, викликаних вживанням стимуляторів, повинні проводити рутинне базове лабораторне обстеження (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості – настійна рекомендація*).

4. Клініцисти повинні проводити інші клінічні тести за необхідності на основі результатів клінічного обстеження кожного пацієнта (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Додаток І. Базове лабораторне обстеження

Розробляючи цю клінічну настанову, Комітет з розробки клінічних настанов прагнув включити рекомендації, які є специфічними для розладів, пов'язаних із вживанням стимуляторів, або мають підвищену цінність у лікуванні цього захворювання. Однак, важливо, щоб лікарі надавали повний стандарт (перелік) послуг медичної допомоги кожному пацієнту з розладами внаслідок вживання психоактивних речовин, включаючи рутинне призначення базових лабораторних досліджень для пацієнтів, у яких було вперше діагностовано розлади внаслідок вживання психоактивних речовин (або інші психічні розлади).

У закладах, що не надають невідкладної допомоги, лікарі повинні призначати наступні лабораторні аналізи для більшості пацієнтів:

1. Загальний аналіз крові.
2. Комплексна метаболічна панель (біохімічний аналіз крові), наприклад, ниркові проби, печінкові проби.
3. Скринінг на інфекційні захворювання відповідно до даної настанови.
4. ВІЛ та ВГС для всіх пацієнтів.
5. ВГВ для пацієнтів з підвищеним ризиком інфікування.
6. Скринінг на ПСШ (наприклад, гонорею, хламідіоз, сифіліс).
7. Тестування на вагітність для всіх пацієнок фертильного віку.

Лікарі також можуть розглянути можливість призначення наступних досліджень:

1. Туберкульоз (ТБ для пацієнтів з підвищеним ризиком інфікування).
2. ВГА для пацієнтів з підвищеним ризиком інфікування.
3. Інші аналізи за необхідності на основі клінічної оцінки, такі як креатинкіназа за наявності ознак рабдоміолізу (наприклад, підвищений м'язовий тонус/ригідність, підвищена температура).

5. Оцінюючи пацієнтів, які тривалий час або активно вживають стимулятори, лікарі повинні:

- зберігати медичну настороженість щодо підвищеного ризику серцевих розладів (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*);
- розглядати питання щодо проведення ЕКГ-тестування на основі даних анамнезу та фізикального обстеження (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*);
- розглядати можливість проведення аналізу на креатинкіназу для виявлення рабдоміолізу на основі даних анамнезу та результатів фізикального обстеження (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та
- мати медичну настороженість щодо ймовірності захворювання нирок (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Рекомендації щодо поведінкових методів лікування

6. *Заохочувальна терапія* має бути основним методом лікування у поєднанні з іншими психосоціальними методами лікування розладів, викликаних вживанням стимуляторів (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

7. Наступні три інтервенції мають найбільш переконливі докази та їм надається перевага паралельно з управлінням кризовими ситуаціями:

- підхід зміцнення спільноти (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*);
- когнітивно-поведінкова терапія (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та
- матрична модель (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Рекомендації щодо інтервенцій на основі технологій

8. Клініцисти можуть розглянути можливість запропонувати науково-обґрунтовані поведінкові втручання, що реалізуються за допомогою цифрових терапевтичних засобів або веб-платформ в якості додаткових компонентів лікування розладів, викликаних вживанням стимуляторів, але їх не слід використовувати в якості самостійного лікування (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

9. Клініцисти повинні розглянути можливість використання методів телемедицини для надання поведінкової терапії розладів, викликаних вживанням стимуляторів, у пацієнтів, які можуть мати труднощі з доступом до очної допомоги (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо фармакотерапії

Рекомендації щодо препаратів, що не належать до групи психостимуляторів

Розлади, пов'язані з вживанням кокаїну: Рекомендації щодо застосування бупропіону

10. Лікарі можуть розглянути можливість призначати бупропіон пацієнтам з розладами, пов'язаними з вживанням кокаїну, для сприяння утриманню від вживання кокаїну (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути можливість призначення бупропіону пацієнтам із супутнім розладом, пов'язаним із вживанням тютюну (РВТ), оскільки цей препарат також може зменшити вживання нікотину/тютюну (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути можливість призначення бупропіону пацієнтам із супутніми депресивними розладами, оскільки цей препарат також може лікувати депресію (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Розлади, пов'язані з вживанням кокаїну: Рекомендації щодо застосування препарату топірамат

11. Лікарі можуть розглянути можливість призначення препарату топірамат пацієнтам з розладами, пов'язаними з вживанням кокаїну, для зменшення вживання кокаїну (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути можливість призначення препарату топірамат пацієнтам із супутніми розладами внаслідок вживання алкоголю (AUD), оскільки цей препарат також може зменшити споживання алкоголю (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Розлади, спричинені вживанням стимуляторів амфетамінового ряду: Рекомендації щодо застосування препарату бупропіон

12. Для пацієнтів з розладом, пов'язаним із низькою або помірною частотою вживанням (тобто менше 18 днів на місяць) стимуляторів амфетамінового ряду (САР), лікарі можуть розглянути можливість призначення бупропіону, щоби сприяти зниженню рівня вживання стимуляторів амфетамінового ряду (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути можливість призначення препарату бупропіон для пацієнтів із супутнім розладом, пов'язаним із вживанням тютюну (TUD), оскільки цей препарат також може зменшити рівень вживання нікотину/тютюну (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути можливість призначення препарату бупропіон для пацієнтів із супутніми депресивними розладами, оскільки цей препарат також може лікувати депресію (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Розлад, спричинений вживанням стимуляторів амфетамінового ряду: Рекомендації щодо застосування бупропіону та налтрексону

13. Для пацієнтів з розладами, спричиненими вживанням стимуляторів амфетамінового ряду, лікарі можуть розглянути можливість призначення препарату бупропіон в комбінації з препаратом налтрексон, щоби сприяти зменшенню вживання стимуляторів амфетамінового ряду (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути цю комбінацію для пацієнтів із супутніми розладами, спричиненими вживанням алкоголю (AUD), оскільки препарат налтрексон також може зменшити рівень споживання алкоголю (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути цю комбінацію препаратів для пацієнтів із супутніми розладами, спричиненими вживанням тютюну (TUD), оскільки бупропіон також може зменшити рівень вживання нікотину/тютюну (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути цю комбінацію для пацієнтів із супутніми депресивними розладами, оскільки бупропіон також може лікувати депресію (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Розлади, пов'язані з вживанням стимуляторів амфетамінового ряду: Рекомендації щодо застосування препарату топірамат

14. Для пацієнтів з розладами, спричиненими вживанням стимуляторів амфетамінового ряду, клініцисти можуть розглянути можливість призначення препарату топірамат для зменшення рівня вживання стимуляторів амфетамінового ряду (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути можливість призначення топірамату пацієнтам із супутніми розладами, спричиненими вживанням алкоголю (AUD) оскільки цей препарат також може зменшити рівень вживання алкоголю (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Розлад, спричинений вживанням стимуляторів амфетамінового типу: Рекомендації щодо застосування препарату міртазапін

15. Для пацієнтів із розладом, пов'язаним із вживанням стимуляторів амфетамінового ряду, лікарі можуть розглянути можливість призначення препарату міртазапін, щоб сприяти скороченню застосування стимуляторів амфетамінового ряду (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути можливість призначення міртазапіну пацієнтам із супутніми депресивними розладами, оскільки цей препарат також може лікувати депресію (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Рекомендації: застосування психостимулюючих препаратів

Загальні рекомендації щодо застосування психостимулюючих лікарських засобів

16. Призначення лікарських засобів групи психостимуляторів для лікування розладів внаслідок вживання стимуляторів, можуть здійснювати лише:

- лікарі-спеціалісти, сертифіковані в галузі адиктивної медицини чи адиктивної психіатрії; та

- лікарі, які мають відповідну підготовку, компетенцію та можливості для здійснення ретельного спостереження за пацієнтом (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

17. При призначенні лікарських засобів групи психостимуляторів для лікування розладів, внаслідок вживання стимуляторів, клініцисти повинні здійснювати постійний моніторинг відповідно до профілю ризиків для даного препарату та пацієнта. Моніторинг може включати підрахунок таблеток, тестування на наркотики, здійснення частіших контактів з лікарем та частіших перевірок за програмою моніторингу рецептурних препаратів (PDMP) (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Розлади, спричинені вживанням кокаїну: Рекомендації щодо застосування препарату модафініл

18. Для пацієнтів з розладами, спричиненими вживанням кокаїну, та без супутніх розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю (AUD), клініцисти можуть розглянути можливість призначення препарату модафініл для зменшення рівня вживання кокаїну та покращення прихильності до лікування (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Розлади, пов'язані з вживанням кокаїну: Рекомендації щодо застосування

комбінації препарату топірамат і змішаних солей амфетаміну тривалої дії активної речовини

19. Для пацієнтів із розладами, спричиненими вживанням кокаїну, лікарі можуть розглянути можливість призначення комбінацію препарату топірамат та змішаних солей амфетаміну тривалої дії (MAS-ER) для зменшення вживання кокаїну та потягу до кокаїну (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*)

- Клініцисти можуть додатково розглянути призначення цієї комбінації для пацієнтів із супутніми розладами, викликаними вживанням алкоголю (AUD), оскільки топірамат також може зменшити вживання алкоголю (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості- умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути призначення цієї комбінації для пацієнтів із супутніми РДУГ, оскільки змішані солі амфетаміну тривалої дії (MAS-ER) також можуть зменшити розвиток симптомів РДУГ (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Розлад, пов'язаний із вживанням кокаїну: Рекомендації щодо лікарської форми на основі амфетаміну

20. Для пацієнтів із розладами, пов'язаними з вживанням кокаїну, лікарі можуть розглянути можливість призначення психостимуляторів тривалої дії на основі амфетаміну для сприяння утриманню від вживання кокаїну (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути можливість застосування психостимуляторів тривалої дії на основі амфетаміну для пацієнтів із супутніми РДУГ, оскільки ці препарати також можуть зменшити симптоми РДУГ (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Призначаючи психостимулятор тривалої дії на основі амфетаміну, клініцисти можуть розглянути можливість призначення дозування на рівні або вище максимальної дози, затвердженої FDA для лікування РДУГ з метою ефективного зменшення вживання кокаїну (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Розлади, викликані вживанням стимуляторів амфетамінового ряду: Рекомендації щодо лікарської форми на основі метилфенілату

21. Для пацієнтів з розладами, пов'язаними з вживанням стимуляторів амфетамінового ряду, клініцисти можуть розглянути можливість призначення метилфенілату тривалої дії для сприяння зниженню вживання стимуляторів амфетамінового ряду (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути можливість застосування метилфенілату тривалої дії для пацієнтів з помірною або високою частотою вживання САР на початку лікування (тобто 10 або більше днів на місяць; *низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Клініцисти можуть додатково розглянути можливість застосування метилфенілату тривалої дії для лікування пацієнтів із супутніми РДУГ, оскільки ці препарати також можуть зменшити симптоми РДУГ (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

- Призначаючи рецептури метилфенілату тривалої дії, лікарі можуть розглянути можливість дозування на рівні або вище максимальної дози, затвердженої FDA для лікування РДУГ, з метою ефективно зменшити вживання стимуляторів амфетамінового ряду (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - слабка*

рекомендація).

Супутні психічні розлади: Загальні рекомендації Керівництва

22. Клініцисти повинні лікувати як розлади, викликані застосуванням стимуляторів, так і супутні психічні розлади (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

23. Клініцисти повинні застосовувати інтегрований біоповедінковий підхід щодо лікування обох коморбідних станів (*дуже низька вірогідність, настійна рекомендація*). В іншому випадку, клініцисти повинні пристосувати рекомендовану поведінкову терапію для лікування розладів, спричинених вживанням стимуляторів для вирішення можливого взаємозв'язку між розладами, спричиненими вживанням стимуляторів, та супутніми розладами пацієнта (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

24. Симптоми психозу або манії слід лікувати з допомогою відповідної фармакотерапії (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

1. При підозрі на психоз або манію, що спричинені вживанням стимуляторів, лікарі повинні розглянути можливість поступового зниження дози антипсихотичних препаратів після досягнення ремісії психотичних симптомів (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

25. При розробці плану лікування депресії, тривоги, безсоння та/або проблем з увагою, що спостерігаються під час вживання стимуляторів або їхньої відміни, лікарі повинні:

- розглянути фармакотерапію залежно від тяжкості та тривалості симптомів, навіть якщо симптоми викликані стимуляторами (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та

- розглянути питання про те, чи відповідає клінічна картина пацієнта очікуваному перебігу симптомів, викликаних стимуляторами, з урахуванням фази вживання (тобто, активне вживання, інтоксикація, синдром відміни, синдром постгострої відміни, абстиненція після відміни), чи вони присутні в інший час (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

26. Клініцисти, які починають лікування розладів, викликаних вживанням стимуляторів, у пацієнта з попереднім супутнім діагнозом, повинні:

- переглянути існуючий план лікування пацієнта, в ідеалі в координації з лікарем(ями) пацієнта, які здійснюють лікування супутніх психічних розладів (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та

- за необхідності продовжувати прийом призначених препаратів (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*), враховуючи безпеку в контексті потенційного продовження застосування пацієнтом стимуляторів та інших речовин (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо одночасного лікування розладів, спричинених вживанням стимуляторів, та РДУГ

27. Для пацієнтів із супутніми розладами, спричиненим вживанням стимуляторів, та РДУГ клініцистам слід звернути увагу на симптоми РДУГ у рамках лікування розладів, спричинених вживанням стимуляторів (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*). Лікарі повинні розглянути можливість:

- призначення лікарських засобів групи психостимуляторів для лікування РДУГ, коли користь від них переважає над ризиками (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*),

- призначення лікарських засобів групи нестимулятори для лікування РДУГ, коли переваги застосування препаратів групи психостимуляторів є меншими ніж очікувані ризики (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*), а також

- проведення поведінкової психотерапії (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

28. При призначенні препаратів групи психостимуляторів пацієнту з супутніми розладами, спричиненими вживанням стимуляторів та РДУГ, клініцисти повинні розглянути можливість:

- призначення препаратів тривалої дії (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та

- проведення постійного моніторингу стану пацієнта відповідно до профілю ризиків, що пов'язаний з прийомом препаратів, зокрема у частині зловживання – моніторинг може включати підрахунок кількості залишків таблеток виданих для самостійного прийому, тестування на наркотики, більш часті контакти з лікарем та частіші перевірки Програми моніторингу рецептурних препаратів (PDMP) (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

29. Для пацієнтів підліткового та молодого віку із супутніми розладами, викликаними вживанням стимуляторів, та РДУГ, клініцистам слід додатково розглянути такі аспекти, як:

- організація безпосереднього спостереження за прийомом ліків одним із батьків, медичним працівником (наприклад, навченою шкільною медсестрою) або іншою довіреною дорослою особою, особливо якщо використовуються препарати короткої дії (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); а також

- консультування сімей щодо важливості безпечного зберігання та обмеження доступу до контрольованих лікарських засобів (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Рекомендації з урахуванням особливостей популяції

Рекомендації для підлітків і молоді (молоді люди віком від 17 до 21 року)

Рекомендації щодо оцінки та планування лікування підлітків і молоді

30. Клініцисти повинні уникати рутинного тестування на наркотики для скринінгу підлітків і молоді на предмет розладів, викликаних вживанням стимуляторів (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

1. Розглядаючи можливість тестування пацієнтів віком до 18 років на наявність наркотиків, клініцисти повинні запитувати у пацієнтів дозвіл на тестування, навіть якщо було отримано згоду батьків/опікунів, за винятком випадків, коли неможливо отримати згоду (наприклад, втрата свідомості; *клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

31. Клініцисти повинні звертати особливу увагу на ознаки або симптоми РДУГ та розладів харчової поведінки у пацієнтів підліткового та молодого віку (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

32. За можливості, клініцисти повинні направляти пацієнтів підліткового та молодого віку до програм лікування та підтримки, які враховують особливості вікового розвитку при вирішенні біопсихосоціальних потреб (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо лікування підлітків та молоді (молоді люди віком від 17 до 21 року)

33. При лікуванні підлітків та молодих людей з приводу розладів, викликаних вживанням стимуляторів, клініцисти повинні:

- розглянути можливість здійснення поведінкових втручань, які продемонстрували свою ефективність при лікуванні інших розладів, викликаних вживанням стимуляторів у підлітків і дорослих молодшого віку (наприклад, заохочувальна терапія, когнітивно-поведінкова терапія, підхід зміцнення спільноти, сімейна терапія) та при лікуванні розладів у дорослих внаслідок вживання стимуляторів (наприклад, заохочувальна терапія, когнітивно-поведінкова терапія, підхід зміцнення спільноти; *низький рівень доказів, рівень обґрунтованості – настійна рекомендація*);

- використовувати групи однолітків для здійснення поведінкового втручання в групових форматах, за можливості, та уникати залучення підлітків до групових форм втручань, які проводяться для осіб дорослого віку (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);

- розглянути питання про лікування підлітків і молодих людей із розладами, викликаними вживанням стимуляторів, за допомогою фармакотерапії не за призначенням, детальний опис якої наведено в розділі «Фармакотерапія», коли очікувана користь суттєво перевищує можливу шкоду (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - слабка рекомендація*);

- порадити батькам/опікунам не проводити домашні тести на наркотики для оцінки вживання стимуляторів підлітками та молодими людьми без нагляду кваліфікованого клініциста (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);

- визнати, що участь членів сім'ї часто є корисною в лікуванні підлітків і молодих людей із розладами, пов'язаними із вживанням психоактивних речовин, та за необхідності залучати членів сім'ї та/або дорослих, яким довіряють (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);

- знати закони штату щодо здатності підлітків давати згоду на лікування під час здійснення терапії неповнолітніх віком до 18 років; у деяких штатах неповнолітні можуть приступити до лікування без участі одного із батьків або законного опікуна, тоді як в інших штатах може знадобитися згода батьків/опікунів, перш ніж проходити деякі чи всі аспекти лікування (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); а також

- розуміти, що, хоча згода батьків/опікунів не потрібна для лікування молодих дорослих, клініцисти повинні почати розмову з молодим дорослим пацієнтом про те, чи можна покращити їхній план лікування шляхом залучення дорослого, якому вони довіряють (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації вагітним пацієнтам і пацієнтам-породіллям

Рекомендації щодо обстеження вагітних і породіль

34. Клініцисти повинні включати додаткові елементи для здійснення комплексної оцінки розладів, викликаних вживанням стимуляторів, у вагітних пацієнток, у тому числі:

- надавати направлення до провайдерів послуг із допологового догляду, якщо ще не було встановлено наявності розладів (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та

- переглядати критерії прийнятності включення до діючих на місцевому рівні програм, які конкретно стосуються біопсихосоціальних потреб, пов'язаних із вагітністю та вихованням дітей (наприклад, догляд за дітьми, програми харчування для жінок, немовлят і дітей (WIC); *низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

35. Заохочується координація допологового догляду та лікування розладів, викликаних вживанням стимуляторів (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

36. Під час скринінгу гострих проблем, ускладнень і наслідків, пов'язаних із вживанням стимуляторів у вагітних пацієнток, клініцистам слід приділяти особливу увагу чинникам, які впливають на вагітність і розвиток плода (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

37. Оскільки наслідки отримання позитивного результату тесту на наркотики для вагітних пацієнток можуть бути більш серйозними, ніж для популяції загалом, перш ніж проводити тестування на наркотики у вагітних пацієнток, лікарі повинні:

- знати вимоги свого штату щодо обов'язкової звітності та наслідків звітності (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);
- зважити потенційні переваги та ризики використання тестування на наркотики в цій групі населення (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та
- отримати інформовану згоду, за винятком випадків, коли є негайна клінічна необхідність, а отримати згоду неможливо (наприклад, втрата свідомості; *клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо лікування вагітних та породіль

38. Необхідно враховувати співвідношення ризиків та користі для плода чи немовляти, коли використовують препарати для лікування розладів, викликаних вживанням стимуляторів, при інтоксикації стимуляторами або відміні стимуляторів (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

39. Там, де це можливо, клініцисти повинні включати психосоціальні методи підтримки, спрямовані на задоволення додаткових потреб вагітних пацієнток (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*), у тому числі:

- втручання спрямовані на батьків (наприклад, навчання батьківським навичкам; *клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та
- сімейну терапію (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

40. Клініцисти повинні розглянути можливість застосування заохочувальної терапії, щоб стимулювати відвідування пренатальних консультацій, за можливості, на додаток до звичайних цілей (наприклад, утримання від вживання стимуляторів; *низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

41. Клініцистам слід розглянути питання про надання додаткової підтримки під час та після пологів, оскільки післяпологовий період може бути часом підвищеного стресу та ризиків повернення до вживання стимуляторів (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Рекомендації щодо грудного вигодовування

42. Клініцисти повинні проінформувати пацієнток, які вживають стимулятори, про ризики, пов'язані з їхнім вживанням під час грудного вигодовування та надати поради пацієнткам не годувати грудьми за умови активного вживання стимуляторів (за винятком випадків, коли це призначено лікарем; *дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Додаткові міркування стосовно конкретної групи населення - Рекомендації

Рекомендації: сексуальна орієнтація та гендерна ідентичність

43. Клініцисти повинні розглянути можливість направлення пацієнтів із числа сексуальних і гендерних меншин (СГМ) із розладами, викликаними вживанням стимуляторів, до програм підтримки орієнтованих на СГМ, якщо їхній анамнез та/або

поведінка свідчать про те, що їм може бути некомфортно приймати участь у програмах для загального населення (наприклад, дистрес, пов'язаний з їхньою ідентичністю, труднощі під час обговорення сексуальних стосунків, пов'язаних з вживанням наркотиків, внутрішні конфлікти, історії травми) (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації: пацієнти, які перебувають у місцях утримання/позбавлення волі та мають конфлікт із законом

44. Рекомендується розпочати лікування розладів, викликаних вживанням стимуляторів, для осіб, які перебувають у місцях утримання або позбавлення волі (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації: пацієнти, які мають досвід проживання на вулиці (безхатченки) або стикаються з умовами нестабільного житла

45. Для пацієнтів, які мають досвід проживання на вулиці (безхатченки), не мають стабільного місця проживання, доступу до належного харчування та або живуть в умовах бідності клініцисти можуть розглянути наступні варіанти:

- забезпечити послугами із ведення випадку чи перенаправлення до кейс-менеджера чи іншого відповідного провайдер(ів) послуг, який може допомогти пацієнту отримати послуги в сфері соціального захисту (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); а також
- забезпечити направлення особи до реабілітаційного центру відповідно до потреб пацієнта (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації: інтоксикація стимуляторами та синдром відмови

Рекомендації щодо оцінки стану та діагностики

Рекомендації щодо первинної оцінки стану пацієнта

46. Клінічне обстеження має насамперед виявити будь-які гострі проблеми, що викликають занепокоєння та ускладнення інтоксикації стимуляторами або синдрому відміни, які б вказували на те, що пацієнт потребує надання більш інтенсивної допомоги (*клінічний консенсус, настійна рекомендація*). Це включає оцінку гіперадренергічних симптомів, включаючи тахікардію, гіпертензію, гіпертермію та збудження (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

47. Первинне медичне обстеження при підозрі на інтоксикацію стимуляторами або синдром відміни має включати (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*):

- клінічне інтерв'ю (за можливості);
- фізикальне обстеження;
- спостереження за ознаками та симптомами, про які повідомляє пацієнт;
- аналіз інформації щодо стану пацієнта отриманої з інших джерел; та
- оцінка ризику заподіяння шкоди самому собі та оточуючим.

Рекомендації щодо проведення комплексної оцінки стану пацієнта

48. Інтоксикація стимуляторами та синдром відміни в першу чергу діагностують на основі даних анамнезу та фізикального обстеження пацієнта, а також результатів будь-яких клінічних, діагностичних та/або токсикологічних досліджень (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

49. Якщо деякі елементи медичного обстеження недоступні в даних умовах, необхідно використовувати результати базової оцінки життєво важливих функцій та оцінки психічного стану для визначення потреби у подальшому медичному обстеженні або направленні пацієнта для здійснення більш комплексного медичного обстеження (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

50. Клінічні дослідження повинні базуватися на наявних ознаках та симптомах і включати: розгорнутий аналіз крові, комплексну метаболічну панель, функціональні проби печінки, маркери руйнування м'язів (наприклад, креатин-киназа, лактат [у випадку руйнування м'язів та ацидозу]) або ураження міокарду (наприклад, креатин-киназа, тропонін; *клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

51. Аналізуючи результати розгорнутого аналізу крові пацієнтів із кокаїновою інтоксикацією або абстиненцією, лікарі повинні звертати увагу на рівень нейтрофілів, оскільки левамізол є поширеною небажаною домішкою у складі кокаїну і може спричинити імуносупресію - зокрема, нейтропенію - та васкуліт дрібних кровоносних судин (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Рекомендації щодо токсикологічного тестування

52. У пацієнтів з інтоксикацією стимуляторами чи синдромом відміни лікарі можуть використовувати токсикологічне тестування для того, щоб:

- обґрунтовувати клінічне судження щодо диференціального діагнозу одночасно з іншою клінічною інформацією (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); а також
- виявити випадки вживання речовин, які можуть спричинити взаємодію між лікарськими засобами при розгляді фармакотерапії для лікування ознак і симптомів інтоксикації стимуляторами або синдрому відміни (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

53. Клініцистам слід розглянути ймовірність вживання пацієнтом нових психоативних речовин якщо є підозра на інтоксикацію стимуляторами, але результати тестування є негативними (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Рекомендації щодо визначення параметрів

54. Пацієнтів з серйозними медичними проблемами чи ускладненнями, пов'язаними з інтоксикацією стимуляторами, необхідно лікувати в умовах невідкладної допомоги (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

55. Деяких пацієнтів з гострою інтоксикацією стимуляторами можна безпечно лікувати в клінічних умовах з більш низьким рівнем інтенсивності, якщо (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*):

- пацієнт співпрацює під час надання медичної допомоги;
- пацієнт реагує на інтервенції (наприклад, вербальні та невербальні стратегії деескалації, медичні препарати), які можуть бути застосовані в клінічних умовах;
- пацієнт не відчуває інтенсивних гіперадренергічних симптомів або реагує на медикаментозне лікування, яке можна застосувати в клінічних умовах; та
- клініцисти можуть:
 - оцінити наявність гострих проблем та ускладнень інтоксикації стимуляторами;
 - здійснювати моніторинг життєво важливих показників;
 - здійснювати оцінку та моніторинг суїцидальних намірів;

- стежити за погіршенням симптомів інтоксикації та виникненням ускладнень, пов'язаних з інтоксикацією стимуляторами;
- забезпечити належну гідратацію;
- забезпечити середовище з низьким рівнем стимуляції;
- керувати ризиками повернення до вживання стимуляторів; та
- координувати клінічне тестування за наявності показань.

Рекомендації щодо лікування інтоксикації стимуляторами та синдрому відміни

Рекомендації: поведінкові та психіатричні симптоми інтоксикації стимуляторами

56. Клініцисти повинні оцінити пацієнта з тим, щоб визначити причинні фактори збудженого стану та/або психозу, окрім інтоксикації стимуляторами; лікування необхідно спрямувати на усунення всіх основних причин (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

57. Клініцисти повинні використовувати вербальні та невербальні стратегії деескалації, щоб заспокоїти пацієнтів, які перебувають у стані збудження, марення та/або психозу, з метою підтримки їхньої співпраці під час надання медичної допомоги (*клінічний консенсус, настійна рекомендація*).

58. Клініцисти можуть розглянути можливість лікування випадків збудженого стану чи сплутаності свідомості, викликаних стимуляторами, використовуючи лікарські засоби (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

1. Бензодіазепіни можна розглядати як препарати першого ряду для лікування випадків збудженого стану та/або сплутаності свідомості, викликаних вживанням стимуляторів (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

59. Стратегії деескалації не повинні відкладати застосування медикаментозних засобів для лікування пацієнтів, які перебувають у стані збудження, марення та/або психозу і мають безпосередній ризик розвитку тяжких ускладнень (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

60. Клініцисти повинні лікувати психотичні симптоми, викликані стимуляторами, використовуючи антипсихотичні препарати (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

1. Терміновість, рецептура та тривалість здійснення антипсихотичної фармакотерапії повинні ґрунтуватися на етіології та симптоматиці (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

2. Клініцистам слід уникати застосування хлорпромазину та клозапіну при психозах, викликаних стимуляторами, оскільки ці препарати можуть підвищити ризики виникнення епілептичного нападу у пацієнтів (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

61. У випадку стану збудження та/або психозу помірного чи тяжкого ступеню, а також при загостренні, лікарі повинні:

- провести медичне обстеження, спрямоване на виявлення небезпечних для життя медичних ознак і симптомів, які вимагають направлення пацієнта для здійснення невідкладного обстеження та лікування в стаціонарі (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та

- провести оцінку психічного стану, зосередивши увагу на оцінці безпеки безпосередньо для пацієнта та оточуючих, що вимагає негайного направлення для здійснення повного психіатричного обстеження та/або з метою примусового утримання пацієнта та оцінки його стану (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

62. Якщо стан збудження та/або психозу не піддаються існуючим інтервенціям по деескалації стану та/або медикаментозному лікуванню, клініцистам слід координувати перехід до запровадження більш інтенсивного рівня догляду (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

1. За можливості, інтервенції, спрямовані на усунення збудження, сплутаності свідомості, делірію та/або психозу, слід розпочинати під час організації транспортування пацієнта (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

63. Клініцисти повинні стежити за прогресуванням психіатричних симптомів, проривних психозів, суїцидальності та появою симптомів, пов'язаних з травмою; зокрема, наміри суїцидальності можуть зростати під час послаблення рівня інтоксикації та гострої абстиненції (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Рекомендації щодо лікування гіперадренергічних симптомів інтоксикації стимуляторами

64. Якщо у пацієнтів спостерігаються симптоми гіперадренергії, лікарі повинні забезпечити постійний моніторинг і контроль життєво важливих показників, особливо частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, щоб запобігти ускладненням, які можуть виникнути внаслідок нелікованого симпатоміметичного токсичного ефекту (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

65. Клініцисти повинні лікувати пацієнтів у стані гіперадренергії, викликаному стимуляторами, за допомогою ГАМК-ергічних препаратів (наприклад, бензодіазепінів, фенобарбіталу, пропофолу); бензодіазепіни можна вважати препаратами першого ряду для цієї мети (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

66. Якщо гіперадренергічний стан зберігається, незважаючи на відповідне покращення стану збудження та нервово-м'язової гіперактивності після лікування бензодіазепінами або іншими ГАМК-ергічними препаратами, клініцисти можуть розглянути можливість додаткового лікування з використанням таких препаратів, як:

1. Бета-блокатор із супутнім альфа-1 антагонізмом (наприклад, карведилол, лабеталол); *помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

2. Альфа-2 адренергічний агоніст (наприклад, дексмететомідин при тяжких симптомах, клонідин при легких та помірних симптомах); *помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

3. У випадку, якщо протипоказано застосування бета-блокаторів, клініцисти можуть розглянути використання інших фармакологічних варіантів, таких як блокатори кальцієвих каналів, альфа-1 адренергічні антагоністи, альфа-2 адренергічні агоністи та судинорозширювальні препарати (вазодилататори), опосередковані оксидом азоту, з урахуванням інших клінічно значущих ознак і симптомів (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

4. Хоча блокатори кальцієвих каналів, альфа-1 адренергічні антагоністи, альфа-2 адренергічні агоністи та вазодилататори, опосередковані оксидом азоту, можуть бути найбільш корисними для лікування гіпертензії та вазоспазму, клініцисти повинні бути уважними до потенційних побічних реакцій, включаючи неналежний контроль над тахікардією або рефлекторною тахікардією (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

67. Якщо у пацієнта з інтоксикацією стимуляторами спостерігається гіпертонічний стан, клініцисти повинні:

- використовувати лікарські засоби короткої дії, наприклад, натрію нітропрусиду, фентоламіну або дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);
- уникати антигіпертензивних препаратів тривалої дії, щоб запобігти виникненню раптового гемодинамічного колапсу (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та
- використовувати нітрогліцерин, якщо у пацієнта є ознаки або симптоми ішемії серця (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою нітропрусид в Україні не зареєстрований.

Рекомендації щодо виникнення серйозних проблем та ускладнень

Рекомендації щодо лікування болю в грудях

68. Для пацієнтів, які відчувають біль у грудях під час інтоксикації стимуляторами, клініцисти повинні розпочати лікування стану інтоксикації за допомогою ГАМК-ергічних препаратів (наприклад, бензодіазепінів, фенобарбіталу, пропофолу) за відсутності клінічних протипоказань (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

69. Як правило, перевагу надають альтернативним препаратам (наприклад, блокатори кальцієвих каналів, вазодилатори) для лікування серцевої ішемії у пацієнтів з інтоксикацією стимуляторами. Однак, якщо бета-блокатори застосовують для пацієнтів з інтоксикацією стимуляторами, клініцисти повинні розглянути можливість використання лікарського засобу з супутнім антагонізмом альфа-1 (наприклад, карведилол, лабеталол). У випадку застосування бета-блокатора для пацієнта, який перебуває або нещодавно перебував у стані інтоксикації стимуляторами, клініцистам слід також розглянути можливість призначення коронарного вазодилатора (наприклад, нітрогліцерину, блокатора кальцієвих каналів). У складних випадках слід проконсультуватися з кардіологом та/або медичним токсикологом (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

70. Під час лікування стану інтоксикації стимуляторами у пацієнтів з болем у грудях, клініцисти повинні одночасно оцінювати наявність ГКС та інших причин гострого болю в грудях при інтоксикації стимуляторами (наприклад, легеневих, опорно-рухової системи [ОРС]). Біль у грудях, який не повністю минає по мірі покращення ознак та симптомів інтоксикації стимуляторами, слід оцінювати та лікувати відповідно до чинних стандартів надання медичної допомоги (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо ведення пацієнтів з відхиленнями на електрокардіограми, які відображають шлуночкову активність серця

71. Кокаїн має локальну анестезуючу дію на натрієві канали та може спричинити розширення QRS з порушенням здатності серця скорочуватися під час тяжкої кокаїнової інтоксикації. При виявленні цих проблем, на додаток до лікування інтоксикації, клініцисти повинні призначити бікарбонат натрію для усунення блокади провідності та покращення скорочення; це також покращить метаболічний ацидоз, за його наявності (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо лікування судом

72. Коли пацієнт звертається до відділення невідкладної допомоги (ВНД) із судомами після вживання стимуляторів, не потрібно проводити повне неврологічне обстеження, якщо напади добре пояснюються вживанням психоактивних речовин або синдромом відміни (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

1. Якщо етіологію судом не можна з упевненістю пояснити вживанням стимуляторів, обстеження та лікування нападів слід проводити відповідно до звичайних найкращих практик (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

73. При судамах, пов'язаних з інтоксикацією стимуляторами, або судамах, пов'язаних із вживанням алкоголю чи седативних препаратів, клініцисти повинні лікувати пацієнтів бензодіазепінами (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

1. Якщо судоми не зникають при прийомі бензодіазепінів, клініцисти можуть розглянути можливість лікування фенобарбіталом або пропофолом (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо подальших дій

74. Клініцисти повинні проводити скринінг пацієнтів на предмет розладів, викликаних вживанням стимуляторів, та залучати їх до короткострокових інтервенцій, використовуючи мотиваційні інтерв'ю (MI) чи мотиваційну терапію (MT), з тим, щоб полегшити перенаправлення пацієнта для обстеження на предмет розладів, викликаних вживанням стимуляторів, якщо є покази для цього (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Рекомендації: вторинна та третинна профілактика

Рекомендації щодо скринінгу

75. Відповідно до настанов USPSTF2, коли медичні працівники загальної практики проводять скринінг підлітків або дорослих на предмет ризикованого вживання психоактивних речовин, вони повинні включати скринінг на зловживання стимуляторами (тобто немедичне або безрецептурне вживання; *дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

76. Клініцистам слід розглянути можливість здійснення частішого скринінгу на предмет зловживання стимуляторами у пацієнтів, які приймають призначені психостимулятори (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

77. Перед тим, як призначати психостимулятори, лікарі повинні звіритися з даними перевірити Програми моніторингу рецептурних препаратів (PDMP) свого штату (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо оцінювання

78. Для пацієнтів з позитивним результатом скринінгу на зловживання стимуляторами:

1. Клініцисти повинні провести збір даних анамнезу та клінічне обстеження з метою оцінки ускладнень, пов'язаних зі способом введення та типом використовуваного препарату, та забезпечити лікування або перенаправити пацієнта до іншого спеціаліста/закладу, за необхідності (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

2. Для визначення потреб щодо надання послуг зі зменшення шкоди та консультивання клініцисти повинні оцінити наступне:

- ризиковані моделі вживання стимуляторів, в тому числі:
 - частота та кількість вживання, в тому числі вживання у стані алкогольного сп'яніння (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);
 - вживання стимуляторів за відсутності інших людей (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);
 - одночасне вживання рецептурних і безрецептурних лікарських засобів та інших речовин, особливо опіоїдів, алкоголю та інших депресантів центральної нервової системи (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);
 - передозування в анамнезі (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та
 - історія відвідувань відділення невідкладної допомоги та випадки госпіталізації, що пов'язані із вживанням стимуляторів (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);
- способи введення, особливо вживання наркотиків ін'єкційним шляхом (*дуже низький ступінь достовірності, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та
 - ризикована сексуальна поведінка (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

3. Клініцистам слід подумати про те, щоб запитати пацієнтів про:

- контекст вживання стимуляторів (наприклад, посилення сексуальних відчуттів (хімічний секс), бажання втратити вагу, підвищення академічної або робочої успішності, бажання залишатися без сну; *клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*),
 - травму (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*) та
 - насильство з боку інтимного партнера (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

4. Клініцистам необхідно здійснювати базові лабораторні дослідження на основі клінічної оцінки факторів ризику (див. Розділ «Оцінка»; *клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

79. Пацієнти, які вживають рецептурні стимулятори без призначення лікаря, повинні пройти обстеження на наявність РДУГ, що також може потребувати лікування (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо здійснення ранньої інтервенції при ризикованому вживанні стимуляторів

Рекомендації щодо інтервенцій для зменшення ризикованого вживання стимуляторів

80. Клініцистам необхідно розглянути можливість проведення короткострокових інтервенцій для пацієнтів з будь-яким ризикованим вживанням стимуляторів із застосуванням методу мотиваційного інтерв'ю щоб спонукати пацієнтів зменшити або припинити вживання стимуляторів (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

81. Клініцисти повинні знати про деякі з унікальних мотивів вживання стимуляторів і бути готовими обговорювати та пропонувати безпечніші альтернативи в рамках короткострокових інтервенцій щодо вживання стимуляторів (наприклад, посилення сексуальних відчуттів (хімічний секс), бажання втратити вагу, підвищення

академічної або робочої успішності, бажання залишатися без сну; *клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо направлення пацієнтів на лікування розладів, пов'язаних із вживанням стимуляторів

82. Клініцисти повинні здійснювати чи пропонувати перенаправлення пацієнтів з позитивним результатом скринінгу на ризиковане вживання стимуляторів на комплексне обстеження та лікування потенційного розладу, викликаного вживанням стимуляторів, з підтримкою зв'язку, включаючи стратегію «теплого» контакту в закладі (*дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

83. Для пацієнтів, які неоднозначно ставляться до направлення на обстеження або лікування розладів, викликаних вживанням стимуляторів, клініцистам слід розглянути можливість застосування інтервенцій для посилення мотивації до лікування (наприклад, мотиваційні інтерв'ю, мотиваційно-стимулююча терапія; *дуже низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

84. Клініцистам слід розглянути можливість використання координаторів із тими самими проблемами (накшталт програми «рівний-рівному») для спрямування пацієнтів на обстеження та лікування розладів, викликаних вживанням стимуляторів (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - слабка рекомендація*).

Рекомендації щодо зменшення шкоди

Рекомендації щодо підвищення обізнаності в питаннях зменшення шкоди

85. Стосовно пацієнтів, схильних до ризикованого вживання стимуляторів, клініцисти повинні:

- пропонувати базове інформування щодо зменшення шкоди стосовно вживання стимуляторів (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*),
- адаптувати просвітницьку роботу зі зменшення шкоди, виходячи з особливостей вживання пацієнтом психоактивних речовин (наприклад, обставини вживання, спосіб вживання, тип препарату; *низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*),
- направляти пацієнта до відповідних місцевих служб із надання послуг щодо зменшення шкоди за показаннями, виходячи з клінічної оцінки пацієнта (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*),
- пропонувати навчання зі зменшення шкоди стосовно запобігання передозуванням та відновлення після вживання (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*), а також
- пропонувати навчання з питань зменшення шкоди стосовно безпечних сексуальних практик (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо профілактики та попередження передозування

86. Для пацієнтів, які вживають стимулятори придбані через немедичні джерела, або спілкуються з іншими людьми, які їх вживають, лікарі повинні призначати або розповсюджувати препарати для попередження передозування (наприклад, налоксон) або направляти пацієнтів до локацій, в яких вони можуть отримати ці препарати в громаді (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

87. Клініцисти повинні рекомендувати пацієнтам проводити комплексну перевірку на наркотики, в тому числі за допомогою індикаторних смужок для тесту на фентаніл, щоразу, коли вони отримують нову партію стимуляторів з немедичних

джерел, а також ознайомитися з методикою використання тестових смужок на фентаніл, якщо це дозволено законодавством штату (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

88. Клініцистам слід розглянути можливість перенаправлення осіб до місцевих сайтів безпечного споживання препаратів (SCS), якщо такі є (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо безпечної сексуальної поведінки та контрацепції

89. Для пацієнтів, які практикують ризиковану сексуальну поведінку, лікарі повинні:

- запропонувати або направити на тестування на інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), принаймні кожні 3-6 місяців або частіше, залежно від індивідуального ризику пацієнта (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);
- розглянути можливість надання інформації про місцеві служби тестування на ІПСШ, де пацієнти можуть пройти безкоштовне або недороге тестування (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);
- розглянути можливість запропонувати перенаправлення до місцевих програм психосоціальної сексуальної освіти або програм зменшення шкоди, які спрямовані на надання послуг спрямованих на зміну ризикованої сексуальної поведінки, для проведення додаткових або постійних інтервенцій зі зменшення шкоди (*низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та
- пропонувати презервативи та лубриканти або порадити, де їх можна отримати (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо вживання наркотиків ін'єкційним способом

90. Для пацієнтів, які вживають стимулятори ін'єкційно, лікарі повинні:

- забезпечити або направляти на навчання зі зменшення шкоди стосовно безпечних ін'єкційних практик і включати інформацію про стимулятор(и) та препарат(и) на вибір пацієнта (наприклад, безпечніші кислотні пари для ін'єкцій крєк-кокаїну; *низький рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*), а також
- надавати або перенаправляти пацієнтів для отримання безпечного ін'єкційного інструментарію та послуг зі зменшення шкоди (*помірний рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо доконтактної профілактики ВІЛ

91. Клініцисти повинні пропонувати доконтактну профілактику ВІЛ (ДКП) пацієнтам, які вживають стимулятори та належать до груп підвищеного ризику інфікування ВІЛ, зокрема тим особам, які:

- практикують ризиковану сексуальну поведінку (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*);
- регулярно отримують послуги з постконтактної профілактики (ПКП) (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та/або
- приймають наркотики ін'єкційним шляхом (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо гігієни порожнини рота

92. Люди, які вживають стимулятори, мають високий ризик розвитку стоматологічних ускладнень, таких як поганий стан зубів, карієс, абсцеси та недоїдання. Клініцисти повинні:

- заохочувати пацієнтів, які вживають стимулятори, підтримувати належну гігієну порожнини рота та регулярно здійснювати стоматологічне обстеження (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*), та
- пропонувати направлення до стоматологів у разі потреби (*високий рівень доказів, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*).

Рекомендації щодо харчування

93. Люди, які вживають стимулятори, можуть відчувати пригнічення апетиту і тривалий час залишатися без належного харчування, що підвищує ризики виникнення дефіциту поживних речовин, таких як недоїдання, кахексія та авітамінози, пов'язані з дефіцитом певних вітамінів. Клініцисти повинні:

- розпитувати про режим харчування, поживність харчування та продовольчу безпеку (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - настійна рекомендація*); та
- заохочувати пацієнтів, які вживають стимулятори, до повноцінного харчування (*клінічний консенсус, рівень обґрунтованості - умовна рекомендація*).

Додаток J. Правила тестування на наркотичні речовини під час лікування синдрому відміни

*У цьому додатку викладено основні засади консенсусної заяви ASAM «Належне застосування методів тестування на наркотики в клінічній адиктивній медицині» (анг. *Appropriate Use of Drug Testing in Clinical Addiction Medicine*). Для отримання додаткових рекомендацій, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом заяви.*

1. Тестування на наркотичні речовини може бути використано для прийняття клінічних рішень щодо пацієнтів із розладами внаслідок вживання психоактивних речовин (далі – РВВПР) або з ризиком синдрому відміни психоактивних речовин.

2. Тестування на наркотичні речовини не може ані діагностувати, ані виключити РВВПР.

3. Результати тестування на наркотики слід розглядати в комплексі з історією хвороби, фізикальним обстеженням та психосоціальною оцінкою для розробки плану догляду за пацієнтом.

4. Тестування на наркотики може бути важливим доповненням до самозвіту пацієнта, оскільки пацієнти можуть не знати про хімічний склад речовин, які вони вживають.

5. Вибір тесту на наркотики має бути індивідуальним, виходячи з конкретних пацієнтів та клінічних сценаріїв. Перш ніж вибрати тип тесту і матрицю, лікар повинен визначити питання, на які він прагне отримати відповідь, а також розглянути переваги та обмеження кожного тесту і матриці (наприклад, сеча, кров, слина, волосся). Використовувані методи впливатимуть на інтерпретацію результатів:

а. Кожна матриця має переваги і недоліки (наприклад, простота забору, часовий інтервал виявлення, чутливість до фальсифікації).

б. Тести призначені для визначення того, чи були використані конкретні речовини протягом певного проміжку часу.

в. Вибір тест-панелі на наркотики має ґрунтуватися на самозвіті пацієнта про вживання наркотиків, призначених ліках та речовинах, які зазвичай вживаються у цій області, а також у даній віковій категорії.

г. Зауважте, що багато тестів на наркотики не виявляють фентаніл та аналоги фентанілу.

д. Важливо розуміти різницю між експрес-тестами на наркотики, які зазвичай використовуються для проведення тестування в місцях надання медичної допомоги, та

підтверджувальною діагностикою, яка використовується для підтвердження результатів експрес-тестів і виключення хибнопозитивних результатів.

е. Підтверджувальну діагностику проводять лабораторії, сертифіковані CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments).

6. Підтверджувальну діагностику слід використовувати, коли результати інформують про клінічні рішення, що мають серйозні клінічні або неклінічні наслідки для пацієнта (наприклад, зміни в лікуванні або правовому статусі).

7. Інтерпретацію результатів тесту на наркотики повинен здійснювати лікар, до сфери діяльності якого входить призначення тестів на наркотики та інтерпретація результатів тесту на наркотики, а також який враховує обмеження конкретного тесту, що використовується.

8. Розбіжності між самозвітом пацієнта та результатами тестів на наркотики слід обговорювати з пацієнтом.

9. Клініцисти повинні зберігати конфіденційність результатів тестів на наркотики в межах, дозволених законом.

10. Медичні працівники повинні знати про несприятливі правові та соціальні наслідки виявлення вживання психоактивних речовин за допомогою тестування на наркотики у вагітних пацієнок. Перед проведенням тестування на наркотики пацієнтку слід ознайомити з місцевими та державними вимогами до звітності.

The ASAM/AAAP Clinical Practice Guideline on the Management of Stimulant Use Disorder. American Society of Addiction Medicine & American Academy of Addiction Psychiatry, 2023. Ст. 211. https://downloads.asam.org/sitefinity-production-blobs/docs/default-source/quality-science/stud_guideline_document_final.pdf?sfvrsn=71094b38_1

Додаток І. Базове лабораторне обстеження

Розробляючи цю клінічну настанову, Комітет з розробки клінічних настанов прагнув включити рекомендації, які є специфічними для розладів, пов'язаних із вживанням стимуляторів, або мають підвищену цінність у лікуванні цього захворювання. Однак, важливо, щоб лікарі надавали повний стандарт (перелік) послуг медичної допомоги кожному пацієнту з розладами внаслідок вживання психоактивних речовин, включаючи рутинне призначення базових лабораторних досліджень для пацієнтів, у яких було вперше діагностовано розлади внаслідок вживання психоактивних речовин (або інші психічні розлади).

У закладах, що не надають невідкладної допомоги, лікарі повинні призначити наступні лабораторні аналізи для більшості пацієнтів:

- загальний аналіз крові;
- комплексна метаболічна панель (біохімічний аналіз крові), наприклад, ниркові проби, печінкові проби;
- скринінг на інфекційні захворювання відповідно до даної настанови;
- ВІЛ та ВГС для всіх пацієнтівч;
- ВГВ для пацієнтів з підвищеним ризиком інфікування;
- скринінг на ППСШ (наприклад, гонорею, хламідіоз, сифіліс);
- тестування на вагітність для всіх пацієнок фертильного віку.

Лікарі також можуть розглянути можливість призначення наступних досліджень:

- туберкульоз (ТБ для пацієнтів з підвищеним ризиком інфікування);
- ВГА для пацієнтів з підвищеним ризиком інфікування.

Інші аналізи за необхідності на основі клінічної оцінки, такі як креатинкіназа за наявності ознак рабдоміолізу (наприклад, підвищений м'язовий тонус/ригідність, підвищена температура).

Додаток М. Неекстрені стани (non-acute issues) та ускладнення внаслідок вживання стимуляторів

Пацієнтів з інтоксикацією стимуляторами слід регулярно обстежувати на предмет ускладнень та виявляти наслідки вживання стимуляторів, а також факторів, які впливають на планування лікування. Провести оцінку або направити на неї для виявлення станів і проблем, що потребують уваги, а також провести лікування або направити на нього у відповідну медичну установу для отримання первинної та спеціалізованої медичної допомоги (refer for treatment in an appropriate medical or psychiatric setting), якщо такі стани та проблеми виявлені.

Неекстрені стани (non-acute issues) та ускладнення внаслідок вживання стимуляторів включають, але не обмежуються такими:

- загальні ускладнення, включаючи зміну ваги (наприклад, індексу маси тіла [ІМТ]) та недотримання гігієни;
- серцево-судинні ускладнення, такі як гіпертонія, аритмія, ішемія, легенева гіпертензія та серцева недостатність;
- стоматологічні ускладнення, такі як поганий стан зубів, карієс та абсцеси;
- дерматологічні ускладнення, такі як подерта шкіра (picking), нейродерміт, целюліт, абсцеси та інші інфекції шкіри або м'яких тканин;
- печінкові ускладнення, такі як медикаментозно-індукований гепатит;
- інфекційні ускладнення, включаючи ІПСШ (наприклад, ВІЛ, ВГС);
- неврологічні ускладнення, такі як мимовільні рухові розлади, ригідність, тремор, судоми, інсульт та когнітивні порушення (наприклад, дефіцит пам'яті (deficits in memory) та/або уваги);
- нутриційний дефіцит (nutritional deficits), такий як недоїдання, кахексія та наслідки, включаючи вітамінну недостатність;
- ротоглоткові ускладнення, такі як скрегіт зубами та стискання щелеп, вушний біль, головний біль та болі в області обличчя (facial pain);
- ниркові ускладнення, такі як гостре ураження нирок та хронічні захворювання нирок;
- ринологічні ускладнення, такі як риніт, атрофія слизової оболонки, ринорея, аносмія, нориці та перфорація носової перегородки; та
- сексуальна дисфункція (травма-чутливі (trauma-sensitive) методи діагностики).

NEPTUNE

I. Вступ

Частина I: Вступ, історія та загальні принципи

Керівництво з лікування гострої та хронічної інтоксикації, пов'язаної із вживанням «клубних наркотиків» та нових психоактивних речовин

1.1. Цей документ

Для цілей цього документа «клубні наркотики» — це скорочений термін, який використовується для зручності для позначення групи психоактивних речовин, які зазвичай використовуються на танцювальних майданчиках, домашніх вечірках, музичних фестивалях, а іноді й у сексуальному контексті. Термін описує різноманітну групу речовин з різними діями. До них відносяться речовини з головним стимулюючим ефектом, речовини з головним чином галюциногенним ефектом, а також деякі депресанти центральної нервової системи та синтетичні канабіноїди. Клубні наркотики включають речовини, добре відомі у Великій Британії, такі як МДМА (екстазі), а також асортимент нових психоактивних речовин (НПР), що швидко розширюється, таких як синтетичні канабіноїди, синтетичні катинони та ряд інших стимуляторів амфетамінового ряду. Деякі клубні наркотики продаються на незаконному ринку, тоді як інші продаються як так звані «легальні наркотики».

У цьому документі містяться вказівки щодо клінічного лікування наслідків, спричиненої гострою інтоксикацією та шкідливим і залежним вживанням клубних наркотиків і НПР. Він класифікує клубні препарати відповідно до їх клінічних ефектів:

- депресант;
- стимулятор;
- галюциногенни.

Крім того, синтетичні канабіноїди розглядаються як окрема категорія, переважно з причин, пов'язаних з їх клінічним лікуванням, а також тому, що вони не вписуються в цю потрібну категорію.

Рекомендації базуються на наявних доказах і клінічному консенсусі. Це відповідь на поточну прогалину в знаннях і досвіді лікування залежності від зазначених психоактивних речовин по всій Великій Британії та за її межами.

Рекомендації розроблені для клініцистів, які працюють у різного типу закладах, зокрема у:

- спеціалізованих наркологічних лікарнях;
- відділеннях невідкладної допомоги лікарень (ВНД);
- загальній практиці/ первинній медичній допомозі;
- клінік сексуального здоров'я.

Цей документ містить рекомендації, а не вказівки. Разом із рекомендаціями, викладеними в оглядах, технічними оцінками та стандартами, національні рекомендації, розроблені Національним інститутом здоров'я та досконалості (NICE), визначають ширші правила, відповідно до яких лікування та догляд повинні надаватися у наркологічних службах, лікарнях надання невідкладної допомоги, при наданні первинної медичної допомоги, службах сексуального та психічного здоров'я. Однак ці настанови не стосуються виключно НПР. Рекомендації NEPTUNE слід використовувати в рамках ширших принципів цих національних рекомендацій.

Це керівництво не має на меті замінити роль і ресурси Національної інформаційної служби з питань отруєнь (NPIS) та її онлайн-тотоксикологічної бази даних і служби телефонних запитів TOXBASE® для надання порад щодо клінічної оцінки та лікування гострої токсичності в лікарнях швидкої допомоги, первинної медичної допомоги та інших заклади охорони здоров'я (вставка 1.1). Клініцисти повинні проконсультуватися з TOXBASE® і, якщо необхідно, зателефонувати в NPIS

для отримання актуальної інформації. Настійно рекомендується, щоб клініцисти та відділи були зареєстровані, щоб мати можливість використовувати ці засоби. Читачі також повинні звернутися до TOXBASE® для отримання інформації, що надається Терапевтичною інформаційною службою Великої Британії (UKTIS) щодо всіх аспектів токсичності ліків і хімічних речовин під час вагітності.

Читачі цього документа за межами Великої Британії повинні звернутися до місцевої, регіональної чи національної інформаційної служби щодо отруєнь, щоб отримати найновіші поради та вказівки щодо лікування гострої інтоксикації або синдрому відміни.

Рекомендації NEPTUNE обмежені в часі (попередньо до кінця 2017 року), не в останню чергу тому, що продовжують з'являтися нові речовини, а кількість доказів продовжує зростати.

1.2. Мережа лікування Великої Британії (NEPTUNE): цілі проекту та розробка керівництва

1.2.1. Цілі проекту NEPTUNE

Це керівництво було розроблено NEPTUNE (Nevel Psychoactive Treatment UK Network), проектом, що фінансується Програмою інновацій* Shine Innovation Program 2012† Фонду охорони здоров'я та очолюється Центральним і Північно-Західним Лондонським фондом NHS Foundation Trust.

Цілі проекту NEPTUNE полягали в наступному:

1. Скликати міждисциплінарну групу британських експертів із лікування розладів, спричинених вживанням клубних наркотиків, включаючи досвідчених експертів (пацієнтів).‡
2. Ознайомтеся з національними та міжнародними доказами щодо клубних наркотиків, і особливо доказів щодо наслідків та лікування наслідків, пов'язаних з гострою інтоксикацією, а також тих, що пов'язані з тривалим шкідливим вживанням та/або залежністю.
3. Розробити рекомендації щодо лікування на основі найкращих наявних даних досліджень. Там, де цього не вистачає, керівництво ґрунтується на клінічному консенсусі експертної групи та досвіді пацієнтів.
4. Розробити вказівки спеціально для таких клінічних умов:
 - послуги з лікування наркоманів;
 - відділення невідкладної допомоги;
 - загальна практика;
 - клініки сексуального здоров'я.

До складу скликаної групи входять британські експерти з лікування гострих і хронічних проблем, пов'язаних із вживанням клубних наркотиків. Це співпраця між особами з низки різних NHS та волонтерськими організаціями, з спостерігачами з відповідних урядових відомств (повний список див. стор. ii–iii). Експертна група включає психіатрів, психофармакологів, психологів, клінічних і аналітичних токсикологів, лікарів невідкладної допомоги, лікарів інфекціоністів, лікарів загальної практики, урологів, медсестер, старших менеджерів і експертів з клубних наркотиків серед лесбіянок, геїв, бісексуалів, трансгендерне (ЛГБТ) і загального населення.

* *The Health Foundation* — це незалежна благодійна організація, яка працює над покращенням якості медичного обслуговування в Великій Британії.
<http://www.health.org.uk/>

† <http://www.health.org.uk/areas-of-work/programmes/shine-twelve/>

‡ Відтепер іменується «експертна група».

1.2.2. Цілі клінічного керівництва NEPTUNE

Метою посібника є підвищення впевненості і компетентності, а також навичок клініцистів у виявленні, оцінці та лікуванні наслідків, пов'язаних із вживанням клубних наркотиків. Конкретні сфери, які розглядаються, включають:

1. Виявлення/ідентифікація. Визнання значних психологічних, фізичних і соціальних ризиків, які можуть бути пов'язані з клубними наркотиками, та навчання професіоналів розпізнавати проблематичне вживання, пов'язану з цим шкоду та залежність, а також мати можливість використовувати інструменти скринінгу, де це вказано.

2. Оцінювання. Оцінка проблем, пов'язаних із вживанням клубних наркотиків, включаючи оцінку як прямих, так і непрямих наслідків.

3. Управління. Клінічне лікування гострих і хронічних ушкоджень, пов'язаних із вживанням клубних наркотиків – у цільових клінічних умовах на основі найкращих наявних доказів або на основі клінічного консенсусу, якщо доказів бракує.

4. Зменшення наслідків. Втручання, спрямовані на запобігання захворюваності та смертності серед осіб, які звертаються до клініки, включаючи заходи щодо зменшення наслідків вживання клубних наркотиків для окремих осіб і громад, а також для допомоги пацієнтам у досягненні та підтримці одужання та благополуччя.

Основні принципи належної клінічної практики по відношенню до споживачів клубних наркотиків застосовні до всіх психоактивних речовин і складають основу національних рекомендацій Великої Британії, що спрямовані на лікування та одужання. Однак, правильна оцінка та лікування наслідків вживання клубних наркотиків (включаючи НПП) також повинні враховувати особливі проблеми, пов'язані з цими препаратами, і безпосередньо вирішувати їх. До них належать такі проблеми, як:

- нові речовини (швидко мінливий профіль і постійно зростаюча кількість речовин, потенційна шкода яких невідома);
- нові групи населення, які вживають психоактивні речовини (включаючи нові моделі вживання наркотиків і нові наслідки пов'язані із вживанням);
- нові наслідки (деякі клубні наркотики пов'язані зі шкодою, з якою раніше не пов'язували вживання заборонених наркотиків, наприклад пов'язаний з кетаміном виразковий цистит).

Таким чином, NEPTUNE має на меті покращити знання клініцистів щодо конкретних питань, пов'язаних з клубними наркотиками, і підтримувати практику, що ґрунтується на доказах, на місцевому рівні. Це також має на меті допомогти клініцистам упевнитися в роботі з пацієнтами, які використовують клубні наркотики, надаючи наступне:

- «технічні» знання (що таке наркотики і як вони діють);
- «культурні» знання (хто і як їх використовує);
- «клінічні» знання (як клінічно управляти як гострими, так і хронічними проявами та наслідками пов'язаними із вживанням).

1.3. Цільова аудиторія для керівництва

1.3.1. Основна аудиторія

Це керівництво націлене насамперед на клінічну аудиторію. Цільові клінічні умови були вибрані тому, що вони пропонують спеціалізоване лікування гострих або хронічних проблем (лікарі невідкладної допомоги та спеціалізовані наркологічні послуги) або тому, що вони надають доступ до груп населення, яким загрожує заподіяння шкоди, пов'язаної з наркотиками (клініки сексуального здоров'я та загальної практики, які є потенційно клінічними областями з високою поширеністю пацієнтів, які вживають клубні наркотики).

Поетапний підхід до лікування, який використовується в цьому посібнику, а також поетапна та пошарова структура лікування наркозалежності (див. Розділ 2), враховує різні ролі та компетенції клініцистів у різних типах закладів у проведенні втручань, спрямованих на тих, хто вживає клубні наркотики.

1.3.2. Інші аудиторії

Посібник також є ресурсом для осіб, які уповноважені приймати рішення та щодо розвитку місцевих і національних послуг. Він також надає пацієнтам і особам, які за ними доглядають, інформацію про те, які втручання повинні бути доступні.

1.4. Процес розробки посібника: метод огляду літератури

З використанням систематичних методів було проведено комплексний огляд англійської літератури щодо наслідків та клінічного лікування ряду клубних наркотиків.

Дослідження, включаючи звіти про випадки, були визначені за допомогою електронних пошукових систем Medline, Medline Plus, Кокранівської бібліотеки, CINAHL, Current Content, Embase, PUBMED, PsychINFO, Google Scholar та Science Citation Index. Крім того, бібліографії статей були перевірені для додаткових відповідних досліджень.

Пошукові терміни включали назви препаратів окремо або в поєднанні з термінами, переліченими у Вставці 1.2. Там також були включені терміни, характерні для однієї з розглянутих речовин (наприклад, виразковий цистит для кетаміну).

Вставка 1.2. Пошукові терміни включені в поєднанні з назвами наркотиків

Наркозалежність; Побічні ефекти; Суб'єктивні ефекти; Тяга; Хронічний; Клінічні особливості; Когнітивний; Детоксикація; Залежність; Шкодить; Прокровтування; Інтоксикації; Фармакологія; Отруєння; Психологічні втручання; Психологічне лікування; Короткі втручання; Клінічні особливості; Шкодить; Токсичність; Мотиваційний; Хронічне вживання; Вилучення; Детоксикація; Залежність; Керований догляд; Фармакотерапія; Інтоксикація; Профілактика;

Результати для здоров'я; Клінічні результати; Рекреаційне вживання; Токсикологія; Виписування рецептів; Рецидив; Профілактика; Лікування рецидивів; Мотиваційне інтерв'ю; КПТ; Поведінкова терапія; Підхід до зміцнення спільноти; Терапія підвищення мотивації; Профілактика рецидивів; Лікування рецидивів; Психосексуальне консультування; План догляду; Чоловіки-геї; Чоловіки, які мають секс з чоловіками; ЛГБТ; Клаббери; Вживання наркотиків у клубах; Секс із використанням наркотиків; Ін'єкційний; Клінічний; Настанови; Швидка допомога; Лікування зловживання психоактивними речовинами; Загальна практика; Сексуальне здоров'я; Урологія; Стоматологія; Офтальмологія; Вагітність; ВІЛ; Гепатит С.

Результати пошуку розглядалися відповідно до наборів критеріїв включення та виключення (див. розділ 1.4.1). Цитати, отримані в результаті цих пошуків, потім перевірялися через їх анотацію. Ті, що вважалися відповідними, були визначені та піддані критичній оцінці основною командою NEPTUNE та іншими членами експертної групи NEPTUNE.

Критична оцінка доказів базувалася на структурі, розробленій Британською асоціацією психофармакології для розробки рекомендацій для управління зловживанням психоактивними речовинами.¹ Це класифікує силу доказів наступним чином:

1. **Вагомі докази досліджень** (наприклад, Кокранівські огляди, мета-аналізи, високоякісні рандомізовані контрольовані дослідження).
2. **Докази досліджень** (наприклад, контрольовані дослідження або напівекспериментальні дослідження).
3. **Нові дослідницькі дані** (наприклад, описові чи порівняльні дослідження, кореляційні дослідження, оцінки чи опитування та неаналітичні дослідження, наприклад, звіти про випадки, серії справ).
4. **Докази/консенсус групи експертів.**
5. **Експерт за досвідом** (користувачі послуг/пацієнти).
6. **Відсутність доказів** (немає доказів, за або проти).
7. **Суперечливі докази.**

Для того, щоб оцінити відповідність міжнародної літератури контексту Великої Британії, міркування щодо населення, умов, втручання та результатів були взяті до уваги для тверджень у керівництві.

Від початку огляду літератури було зрозуміло, що доказова база відносно невелика. Зокрема, досліджень щодо токсичності НПП і ризиків, пов'язаних із тривалим вживанням і схильністю до залежності, небагато, частково через те, що більшість НПП обмежено або взагалі не використовуються в медичних цілях,² а частково через те, що деякі з цих речовин з'явилися лише нещодавно.

Загалом не вистачає надійних доказів, зокрема мета-аналізів або високоякісних рандомізованих контрольованих досліджень, і навіть контрольованих і напівекспериментальних досліджень небагато. Основна частина доступних досліджень належить до категорії нових дослідницьких даних, оскільки вони базуються головним чином на неекспериментальних описових дослідженнях, що складаються в основному з звітів про випадки та серії випадків і невеликої кількості перспективних обсерваційних досліджень, ретроспективних когортних дослідження та аналізу історії пацієнтів.

Огляд літератури також виявив низку клінічних питань, які не були розглянуті доказами дослідження. Там, де бракувало доказів, міждисциплінарна експертна група NEPTUNE шукала консенсус на основі процесу відкритого обговорення з метою розробки вказівок, які були б практичними для клініцистів.

Таким чином, цей документ не дає остаточних відповідей щодо клінічного лікування розладів пов'язаних із вживанням клубних препаратів і НПП, а містить широкі вказівки, засновані на найкращих наявних на даний момент даних і клінічному консенсусі.

1.4.1. Загальні включення та виключення в керівництві

1. Керівництво зосереджено на гострих і хронічних шкідливих наслідках, пов'язаних із вживанням клубних наркотиків, і їх лікуванні.
2. Рекомендації стосуються лікування дорослих (18 років і старше). Рекомендується розробка подібних рекомендацій для дітей та підлітків.
3. Рекомендації не стосуються втручання у доклінічних або долікарняних умовах, таких як нічні клуби, школи та університети або фестивалі, деякі з яких обговорюються в інших документах.³
4. Питання, які конкретно стосуються в'язниць і виправних закладів також були виключені, хоча значна частина клінічних рекомендацій однаково стосується клінічного ведення пенітенціарної служби. У щорічному звіті Інспекції в'язниць Її Величства за 2013–14 рр. згадується про збільшення доступності НПП, і особливо синтетичних канабіноїдів, у в'язницях і зв'язок цих наркотиків із боргами та залякуванням, а також їхній вплив на здоров'я.⁴

1.4.2. Речовини та групи речовин на які поширюються рекомендації

Кокаїн є найпоширенішою речовиною у Великій Британії, яку можна назвати клубним наркотиком, незважаючи на деяке скорочення його споживання після піку в 2008/09 роках в Англії та Уельсі. Однак цей документ не стосується управління довгостроковими наслідками та залежності від кокаїну зокрема. Це пов'язано з тим, що фахівці з лікування зловживання психоактивними речовинами вже мають доступ до великої та надійної сукупності доказів тривалого шкідливого та залежного вживання кокаїну, а Кокранівські огляди були опубліковані. Існує також гарний клінічний досвід у службах лікування наркозалежності у Великій Британії щодо лікування наслідків, пов'язаних з вживанням кокаїну, і докази того, що люди з основними проблемами, пов'язаними з кокаїном, отримують доступ до послуг лікування та відновлення (додаткову інформацію див. у розділі 2). Цей документ, однак, коротко розглядає гостру проблему інтоксикація кокаїном, яка є серйозною клінічною проблемою у Великій Британії. Дослідження, проведені у Великій Британії, показали, що пацієнти з болем у грудях не усвідомлюють гостру токсичність кокаїну. Існують аспекти гострої токсичності кокаїну, які відрізняються від токсичності, пов'язаної з іншими стимуляторами, зокрема ішемія міокарда/біль у грудях (пов'язана зі спазмом судин) та аритмії (пов'язана з ефектами іонних каналів). Вони коротко обговорюються в Розділі 6.

Не всі НПП відповідають розширеному визначенню «клубного наркотику», і деякі НПП були виключені з цього посібника, такі як нещодавно розроблені агоністи опіоїдних рецепторів і бензодіазепіни, які наразі активно продаються через мережу Інтернеті.

Через потенційно дуже велику кількість клубних наркотиків і НПП, які зараз можна придбати на незаконних і «легальних» ринках, а також тих, що з'являться в майбутньому, неможливо охопити їх усі в будь-яких деталях у межах цього документу. Щоб вирішити цю проблему, було прийнято двосторонній підхід:

По-перше, структура вказівок, наданих у цьому документі, і в яких обговорюються окремі психоактивні речовини, базується на наступних класифікаціях:

- переважно депресанти;
- переважно стимулятори;
- галюциногени;
- синтетичні канабіноїди.

Хоча ці класифікації забезпечують корисну структуру для цього керівництва, важливо зазначити, що вони не є жорсткими категоріями. Насправді багато клубних наркотиків мають комбінацію ефектів, наприклад стимулюючий і галюциногенний ефекти.⁵

Друга частина нашого підходу полягала в тому, щоб більш детально зосередитися на речовинах (а також на їх похідних і споріднених сполуках), які найчастіше використовуються у Великій Британії, і тих, які викликають найбільше наслідків.

Якщо конкретний препарат не обговорюється в цьому документі (або через те, що він рідко використовувався у Великій Британії, або тому, що він не був розроблений на момент написання), клініцисти можуть посилатися на широкі групи, до яких він належить, і можуть екстраполювати інформацію про лікування його гострих і хронічних наслідків, беручи до уваги потенційні відмінності в дії, токсичності, періоді напіврозпаду, тривалості ефекту тощо.

1.5. Огляд клубних наркотиків

1.5.1. Старі наркотики, нові наркотики та «легальні наркотики»

«Клубні наркотики» включають широкий спектр речовин. Деякі, як-от екстазі, є добре відомими речовинами, які протягом багатьох років підлягають правовому контролю. Інші – це нові психоактивні речовини (НПР), які швидко з'являються на ринку наркотиків, багато з яких нібито є нелегальною альтернативою контрольованим наркотикам.² На момент написання статті багато з цих НПР були під контролем, тоді як інші продавалися як так звані «легальні наркотики».

У всьому світі можна знайти все більше НПР. Управління ООН з наркотиків і злочинності визначило шість основних груп таких речовин: синтетичні канабіноїди, синтетичні катинони, кетамін, фенетиламіни, піперазини та речовини рослинного походження; є також сьома група різноманітних речовин – нещодавно ідентифікованих НПР, які не належать до згаданих груп.²

У Всесвітньому звіті про наркотики за 2014 рік зазначено, що за період 2009-2013 рр. кількість НПР на світовому ринку зросла більш ніж удвічі. Станом на грудень 2013 року кількість НПР, про які було повідомлено UNODC, досягла 348 порівнянно з 251 у липні 2012 року та 166 речовинами у 2009 році. Це означає, що зараз кількість НПР перевищує кількість психоактивних речовин, які контролюються на міжнародному рівні (234 речовини).⁶ Загальне зростання за період серпень 2012 - грудень 2013 здебільшого було пов'язано з новими синтетичними канабіноїдами (50% нещодавно ідентифікованих психоактивних речовин), за якими йшли нові фенетиламіни (17%), інші речовини (14%) та нові синтетичні катинони (8%).

Таким чином, використання НПР стає справді глобальним явищем. НПР зараз зустрічаються в більшості країн Європи та Північної Америки, а також в Океанії, Азії та Південній Америці, в ряді африканських країн. Проте певною мірою НПР є явищем Північної Америки та Європи, причому на Велику Британію припадає 23% від загальної кількості користувачів НПР у Європі.⁷

Кількість НПР у Європі швидко зростає, як показано на Рисунку 1.1.⁸

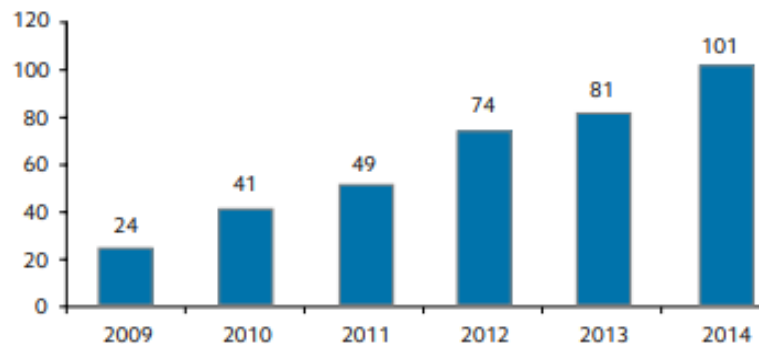


Рисунок 1.1. Кількість психоактивних речовин, які вживаються вперше в рамках Європейського Союзу.

Останніми роками серед цих нових «легальних наркотичних речовин» у Європі домінували нові синтетичні агоністи канабіноїдних рецепторів, а також фенетиламіни, триптаміни та катинони, що відображають інші популярні заборонені наркотики. З 81 нової психоактивної речовини, про яку вперше було повідомлено в ЄС у 2013 році, 29 були синтетичними канабіноїдами, 14 – фенетиламінами, 7 – синтетичними катинонами, 7 – арилалкіламінами, 5 – опіюїди, 2 – бензодіазепіни, 1 – триптаміни, 1 – аміноіндани, 1 – арилциклогексиламін, 1 – піперидини/піроліндини, 1 – піперазин і 12 були речовинами, які не відповідають жодній із цих груп. Особливе занепокоєння викликають нові синтетичні опіюїди, такі як АН-7921, МТ-45, карфентаніл і окфентаніл, які з'явилися протягом останніх двох років, але які вже контролюються Законом про

зловживання наркотиками.⁸ Однак вони виходять за рамки цього документа, оскільки не можуть вважатися клубними наркотиками, як визначено в розділі 1.1.

Вважається, що більшість із цих НПП виготовлені для імітації ефектів контрольованих наркотиків, зазвичай у Китаї чи Індії, або в підпільних лабораторіях у Європі. Немає сумніву, що виробники нових НПП і «легальних наркотичних засобів» добре знають законодавчу базу, що стосується заборонених речовин, і постійно замінюють контрольовані сполуки низкою сполук, модифікованих, щоб уникнути законного контролю. Враховуючи дуже численні можливості для зміни структури хімічних речовин, список вироблених речовин, ймовірно, буде постійно зростати.²

Нові речовини виробляються дуже швидко, щоб замінити ті, які перебувають під законним контролем різних держав. Добре відомий приклад із Німеччини, де друге покоління синтетичних канабіноїдних продуктів (JWH-073) було доступне на ринку лише через чотири тижні після заборони JWH-018.⁹ У Великій Британії, і хоча JWH-018 продовжував знаходитися в 60% «спеціальних» продуктів після заборони, продукти, що містять JWH-073, зросли з 6,5% до 70% тестованих продуктів.¹⁰ Так само було зазначено, що онлайн-дискусії про MDAI на форумах споживачів наркотиків почастишали після травня 2010 року, після заборони Великої Британії на меткатинони минулого місяця. Тоді MDAI рекламували як «легальну» альтернативу мефедрону.¹¹

Однак, незважаючи на той факт, що виробники так званих «легальних наркотичних засобів» часто намагаються обійти закон, розробляючи сполуки, дещо відмінні від заборонених, є докази того, що деякі з цих продуктів, які продаються в Інтернеті або в «головних магазинах», дійсно містять заборонені сполуки і, отже, є незаконними відповідно до законодавства Великої Британії.¹⁰ Звіти Системи раннього попередження судової медицини (FEWS) підтверджують: продукти, які рекламуються як законні альтернативи забороненим речовинам, не завжди є законними.^{12,13} Крім того, звіт показав, що 81% із приблизно 2000 продуктів, які містили нові психоактивні речовини, зібрані протягом 2012-13 років, були сумішшю двох або трьох різних активних сполук.^{12,13} Продукти з однаковими торговими марками також іноді містили різні суміші активних речовин, навіть від одного постачальника.¹²

У 2013-2014 роках 19,2% зразків НПП, зібраних FEWS, містили контрольовані речовини. Існує різниця залежно від налаштувань, згідно з якою низька частка контрольованих наркотиків була виявлена у зразках НПП з хедшопів (4,3%) та Інтернету (3,0%), але висока частка контрольованих наркотиків була виявлена у зразках НПП з фестивалів (88,1%). Крім того, приблизно 91% проаналізованих зразків, які містили НПП, були ідентифіковані як суміші двох (61%) або трьох (30%) різних активних компонентів; 1% зразків було ідентифіковано як такі, що містять шість різних активних компонентів. Крім того, було помічено, що продукти з однаковою торговою назвою, такі як «Black Mamba», «Critical Haze» і «Sparklee», у тому числі від тих самих постачальників, містять суміші різних компонентів.¹³

Британські та інші дослідження також показали, що існують значні відмінності у вмісті «легальних високоякісних» продуктів, куплених через Інтернет.¹⁴⁻¹⁹ Одне дослідження виявило, що шість із семи проаналізованих продуктів не містили рекламаних активних інгредієнтів, але скоріше деякі контрольовані продукти.¹⁹ Крім того, фактичні компоненти продуктів, що продаються як «легальні наркотики», можуть змінюватися навіть між партіями та час і в різних місцях. Наприклад, «Ivory Wave» було ідентифіковано в 2009 році як суміш MDPV і лідокаїну,²⁰ але подальші токсикологічні аналізи інших партій «Ivory Wave» також виявили присутність 2-DPMMP²¹ і D2PM.²² Також повідомлялося, що кофеїн було виявлено в дозволених високих продуктах, а деякі перевірені продукти містять лише кофеїн.¹⁴

Таким чином, хоча термін «законний високий» використовується для ряду НПП, він вводить в оману. Було стверджено, що ці речовини не є «легальними», а натомість «не забороненими». Їх «легальний» статус не відображає їх безпеки, а скоріше

відсутність регулювання щодо їх виробництва, розповсюдження та використання.^{23,24} Багато з них не перевірені та мають невідомі психологічні та токсикологічні ефекти.^{25,26}

Крім того, не всі НПП є «новими». «Новий» не завжди означає новий винахід, але може стосуватися речовин, які нещодавно стали доступними для рекреаційного використання. Наприклад, мефедрон, як повідомляється, вперше був синтезований у 1929 році, але з'явився як рекреаційна речовина зловживання аж у 2007 році.² Інші «нові» речовини були синтезовані та запатентовані в 1970-х роках або раніше, але останнім часом їх хімія була дещо модифікована, щоб викликати психоактивні ефекти, подібні до тих, що мають добре відомі заборонені речовини, як обговорюється в розділах нижче.

Важливо також зазначити, що нові наркотики можуть з'являтися на незаконному ринку, а потім зникати, як правило, через низький попит. НПП можуть спочатку бути популярними, а потім втрачати ефективність коли користувачі пробують їх і відмовляються від них; наприклад, піпрадролі, такі як D2PM, дезоксипіпрадрол і бромодраконфлай, зараз використовуються менше, ніж раніше.

Є певні докази того, що привабливість деяких НПП іноді пов'язана з низькою якістю більш відомих заборонених речовин, доступних на чорному ринку. Зокрема, зниження рівня чистоти екстазі та кокаїну було пов'язано зі збільшенням використання мефедрону у Великій Британії²⁷ та 2С-В в Іспанії.²⁸

1.5.2. Нові ринки та спілкування споживачів про наркотики

Клубні наркотики продаються різними каналами, включаючи вуличних торговців наркотиками та через веб-сайти; у таких торгових точках часто продають контрольовані речовини, а також «легальні наркотики» (подробіці див. нижче). Деякі користувачі матимуть доступ до змішаної економіки; наприклад, є неофіційні докази з клінічної практики, що деякі споживачі GHB/GBL купуватимуть невелику кількість у вуличних торговців, а також купуватимуть оптом через Інтернет.

«Легальні наркотики» продаються в Інтернеті, у «хед-шопах» або іноді разом із контрольованими речовинами на незаконному ринку. Анекдотичні повідомлення з Великої Британії також свідчать про те, що деякі легальні високопродуктивні продукти (наприклад, синтетичні канабіноїдні продукти) продаються в багатьох торгових точках,²⁹ включаючи магазини на кутках, паби та автозаправні станції. Дозволені алкогольні напої продаються як «рослинна їжа», «солі для ванн», «хімічні речовини для досліджень», «пахощі» або «трав'яні алкогольні напої» і зазвичай позначені як «не для споживання людиною» в очевидній спробі уникнути юридичних санкцій.

Однією з переваг НПП для користувачів є нездатність стандартних тестів на наркотики ідентифікувати їх. Наразі немає точних приладів для польових випробувань для більшості з них незважаючи на триваючий розвиток у сфері хімічних стандартів, аналітичних можливостей та криміналістичного виявлення сполук.

Схоже, що «ринок» клубних наркотиків і НПП поступово стає складнішим. Наприклад, іспанське дослідження 2С-В показало, що в той час як у 2006/07 роках більшість зібраних зразків 2С-В були у погано розроблених формах, таких як порошок або капсули, у 2008 та 2009 роках найпоширенішою формою представлення була таблетка.²⁸

Оскільки сполуки контролюються, а речовини заборонені, їхній новий незаконний статус не завжди стримує використання. Деякі наркотики, як-от мефедрон, у Великій Британії швидко перейшли від так званого «легального наркотику» до відносно широко використовуваної речовини класу В.³⁰ Більшість продажів потім було передано вуличним торговцям, при цьому користувачі повідомляли, що платили вищу ціну, ніж вони платили до того, як речовина була під контролем, за те, що сприймалося як продукт нижчої якості.^{31,32}

Зростання вживання клубних наркотиків і НПП співпало з можливістю купувати наркотики онлайн. Хоча здебільшого купують через вуличних дилерів, заборонені речовини також іноді купують в Інтернеті (деякі з доставкою споживачам на наступний день), зокрема на веб-сайтах, що працюють за межами Великої Британії, або в «темній мережі» – цій частині Інтернет, який не індексується стандартними пошуковими системами і доступний лише через анонімні браузері, такі як Tor. Низка веб-сайтів продає широкий спектр так званих «легальних» продуктів, а також контрольованих речовин, використовуючи цей спосіб.⁶ Інформація про нові психотропні продукти часто надається через «сповіщення» у формі текстових повідомлень, миттєвих повідомлень або електронних листів («надішліть цей продукт електронною поштою другу»)^{33,34}

Відбулося різке зростання кількості онлайн-магазинів, які продають як «легальні», так і нелегальні товари європейським клієнтам. Цілеспрямоване інтернет-дослідження (моментальний знімок), проведене Європейським центром моніторингу наркотиків і зловживання наркотиками (EMCDDA), розглядало зростання кількості інтернет-магазинів НПП протягом періоду 2010–13 років.³⁵ Результати показано на Рисунку 1.2.³⁶

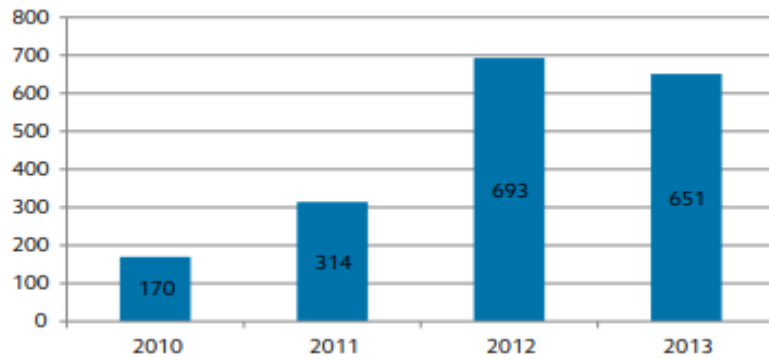


Рисунок 1.2. Кількість інтернет-магазинів НПП в Європі на рік, визначених цільовим дослідженням EMCDDA (моментальний знімок)⁸

Інтернет також полегшує спілкування для людей, які використовують НПП, і забезпечує доступ до знань, досвіду та логістики щодо цих препаратів. Є ряд сайтів і модерованих дискусійних форумів і блогів, які використовуються для обміну інформацією про нові сполуки, відгуків про вплив речовин і порад щодо зменшення наслідків від вживання, отриманих на основі досвіду.³⁶ Сайти користувачів, такі як Drugs Forum, Bluelight і Erowid, серед інших, також надав дослідникам певне розуміння цих препаратів, коли наукові докази були недоступні.

1.6. Клубне вживання наркотиків у Великій Британії

1.6.1. Загальне вживання наркотиків

Ґрунтуючись на об'єднаних даних досліджень злочинності в Англії та Уельсі (CSEW; раніше Британське дослідження злочинності) з аналогічними даними щодо населення Шотландії та Північної Ірландії за 2010/11 рр., Звіт координаційного центру Великої Британії оцінив, що 35,6% дорослого населення Великої Британії у віці від 16 до 59 років колись у своєму житті вживало наркотики.³⁷

Найбільш повні доступні дані надходять з Англії та Уельсу через CSEW. У 2013/14 році приблизно 1 з 11 (8,8%) дорослих у віці 16–59 років приймали заборонені наркотики за останній рік. Ця частка більш ніж подвоюється, якщо дивитися на осіб віком 16–24 роки (18,9%).³⁸ Загалом, дані CSEW показують, що канабіс продовжував

залишатися найпоширенішим наркотиком у 2013/14 рр.; 6,6% усіх дорослих між віком від 16 до 59 років, які вживали його в минулому році, потім кокаїновий порошок (2,4%) і екстазі (1,6%).³⁸

У Шотландському дослідженні злочинності та правосуддя (SCJS) 2012/13³⁹ 23% респондентів повідомили про вживання наркотиків протягом усього життя, що є статистично значущим зниженням порівняно з 2008/09 роками, коли 25,6% дорослих повідомили про вживання наркотиків. Вживання наркотиків також протягом останнього року знизилось, причому 6,2% дорослих повідомили, що вживали один або більше заборонених наркотиків у 2012/13, порівняно з 7,6% дорослих у 2008/09 SCJS.

1.6.2. Клубне вживання наркотиків і НПП

Як і щодо наркотиків загалом, наступні дані CSEW постійно показують, що особи у віці від 16 до 24 років частіше вживають клубні наркотики, ніж дорослі загалом. Дані за 2013/14, наприклад, наведені в Таблиці 1.1.³⁸

Таблиця 1.1. Відсоток дорослих, які вживали наркотики за останній рік (CSEW, 2013/14)

Наркотики, які вживалися минулого року за віковими групами, 2013/14	Особи віком 16–24 років	Особи віком 16-59 років
Екстазі	3,9%	1,6%
Мефедрон	1,9%	0,6%
Кетамін	1,8%	0,6%
ЛСД	0,9%	0,3%
Чарівні гриби	0,8%	0,4%
Метамфетамін	0,1%	0,1%
Шавлія	1,8%	0,5%
Закис азоту	7,6%	2,3%

Дослідження злочинності та правосуддя в Шотландії за 2012/13 рр. також показало відмінності: чоловіки та молоді люди, найімовірніше, також вживали будь-який із п'яти наркотиків із групи нових наркотиків (бензилпіперазин, GBL, синтетичні канабіноїди, кат або шавлія дивінорум) як мефедрон.³⁹

Деякі клубні наркотики та НПП можна вводити ін'єкційно. В Англії у звіті Public Health England (PHE) за 2014 рік щодо інфекцій серед споживачів ін'єкційних наркотиків згадується нещодавнє збільшення ін'єкційного вживання амфетамінів і речовин амфетамінового ряду, включаючи мефедрон і метамфетамін. Ін'єкційне вживання цих наркотиків пов'язане з високим ризиком інфікування та нижчим рівнем сприйняття втручання.⁴⁰

Серед людей, які звернулися в Англії щодо лікування від зловживання наркотиками та вживали мефедрон, метамфетамін, кетамін і GHB/GBL, частка тих, хто повідомила про вживання ін'єкційних речовин, подвоїлася до 10% між 2011/12 та 2012/13.⁴⁰ В Уельсі частка тих, хто використовує обмін голочок і шприців і повідомляє про ін'єкцію амфетаміну та/або інших речовин амфетамінового ряду (АТС) як своїх основних наркотиків, зросла з 7% у 2011/12 до 10% у 2013/14.⁴¹ У Шотландії, немає доказів збільшення кількості звернень для лікування людей, які вживають амфетаміни, екстазі або мефедрон, і їх кількість залишається невеликою.⁴⁰

1.6.3. Репертуар вживання наркотиків і вживання різних наркотиків

Як показало опитування, є повідомлення про невибіркове вживання речовин, де користувачі повідомляють про вживання невідомих синтетичних білих порошків, не знаючи їхнього хімічного складу.⁴² Це було підтверджено результатами Глобального

дослідження наркотиків, які показали, що 15% усіх респондентів і п'ята частина осіб у віці від 18 до 25 років протягом останніх 12 місяців використовували «невідомий білий порошок».*

Таким чином, споживачі клубних наркотиків, як правило, вживають широкий репертуар речовин. Спільне вживання більше ніж однієї речовини (одночасне вживання), включаючи алкоголь, також є відносно поширеним і підвищує ризик несприятливих ефектів, які більш детально обговорюється в розділах у частинах II-V цього документа.

* Global Drug Survey є незалежною дослідницькою організацією. Перегляньте <http://globaldrugsurvey.com/about>.

Результати опитування 2012 року, спонсорованого Guardian, були опубліковані в цій газеті: див.

<http://www.guardian.co.uk/society/2012/mar/15/guardian-mixmag-drug-survey-drugs> та <http://www.guardian.co.uk/society/datablog/2012/mar/15/global-drug-survey-us-uk>.

1.6.4. Клубне вживання наркотиків і контексти вживання

Є докази того, що рівень вживання наркотиків є вищим серед окремих груп населення і що клубні наркотики є популярним аспектом соціалізації.⁴³ Зокрема:

1.6.4.1. Клубери та нічні розважальні послуги

Існують докази того, що люди, які користуються розважальними послугами в нічний час, зокрема танцювальними або нічними клубами, частіше вживають клубні наркотики, ніж звичайне населення.^{44,45} Дані CSEW показують, що рівень вживання наркотиків зростає з ростом частота відвідування нічних клубів і пабів. Наприклад, у 2013/14 CSEW повідомили, що 10,9% респондентів, які відвідували нічний клуб чотири або більше разів протягом останнього місяця були частими споживачами наркотиків, у порівнянні з 2,3% споживачів, які не відвідували нічний клуб протягом останнього місяця. Так само 9,2% дорослих, які відвідували паб дев'ять або більше разів протягом останнього місяця вживали будь-які наркотики за останній рік, порівняно з 2,4% тих, хто не відвідував паб.³⁸

Інші опитування також показали різницю між користувачами різних типів нічних закладів, наприклад, відвідувачі нічних клубів повідомляють про значно вищий рівень вживання наркотиків, ніж відвідувачі барів/пабів.⁴⁴ Вживання наркотиків також є вищим у поціновувачів певної музики чи стилю, наприклад серед відвідувачів клубів, які відвідують танцювальні заходи, грають «жорстку танцювальну» музику порівняно з тими ж місцями під час відтворення інших жанрів танцювальної музики.⁴⁴ Є повідомлення про особливо високий рівень вживання наркотиків протягом усього життя серед «клубників», які відвідують клуби електронної танцювальної музики, коливаючись від 79% до 94%.^{46,47} Клуби та вживання наркотиків у клубах, як частина соціально активного способу життя, пов'язані з підвищеним ризиком для сексуального здоров'я.⁴⁸

1.6.4.2. Лесбійки, геї, бісексуали та трансгендери

Існують британські та міжнародні докази того, що рівень вживання наркотиків у клубах серед ЛГБТ, зокрема чоловіків, які мають секс з чоловіками (ЧСЧ), є вищим, ніж серед населення в цілому. Європейське інтернет-опитування чоловіків, які займаються сексом з чоловіками, проведені в 38 країнах у 2013 році⁴⁹ показали, наприклад, що у Великій Британії споживання деяких наркотиків вищі, ніж в інших частинах Європи.

Достовірні дані про поширеність вживання наркотиків у Великій Британії серед ЛГБТ та порівняння з гетеросексуальним населенням обмежені. CSEW 2013/14 і його

попередник, British Crime Survey (BCS), надали дані за кілька років, але до них слід ставитися обережно через незначну вибірку опитування. У 2011/12 та 2013/14 респонденти, які ідентифікували себе як лесбійки, геї та бісексуали (ЛГБ) приблизно втричі частіше повідомляли про вживання будь-яких заборонених речовин протягом останнього року порівняно з гетеросексуальними респондентами (28,4% проти 8,1%), при цьому відмінності залишаються коли аналізуються стандартизовані за віком дані. ЛГБ-респонденти також набагато частіше повідомляли про вживання стимуляторів* (14,4% проти 2,9%). ЛГБ-респонденти повідомили про більш високий рівень вживання більшості окремих речовин, включаючи порошок кокаїну, екстазі, галюциногенні наркотики, амфетамін, канабіс, транквілізатори, кетамін і амлінітрит.³⁸

Зростає занепокоєння щодо зв'язку між клубним вживанням наркотиків і ризикованою сексуальною поведінкою серед ЧСЧ. Це включає в себе занепокоєння з приводу «хімсексу», терміна, який використовується для опису сексу між чоловіками, який відбувається під впливом наркотиків безпосередньо перед і/або під час статевого акту,⁵⁰ зокрема з метамфетаміном, GHB/GBL і мефедроном. Поєднання факторів, включаючи сексуальні практики високого ризику та ін'єкції, було описано як «ідеальна буря для передачі як ВІЛ, так і ВГС, а також інших психічних розладів».⁵¹

* Стимулюючі препарати, що досліджувалися, були порошковим кокаїном, крек-кокаїном, екстазі, амфетамінами та амлінітритом

1.6.4.3. «Психонавти»

«Психонавти» — це термін, наданий групі людей, які досліджують власну психіку із використанням психоделічних або галюциногенних речовин. Метою вживання є пошук нових відчуттів та отримання екстремального досвіду. Психонавти можуть експериментувати з новими психоактивними речовинами, включаючи нові галюциногени, а також експериментувати приймаючи одночасно декілька наркотичних речовин або збільшуючи традиційну дозу. Інтернет відіграє важливу роль і забезпечує платформу для обміну досвідом та інформацією між такими споживачами.⁵²

1.7. Огляд дії та наслідки клубних наркотиків

1.7.1. Як діють наркотики?

Наркотики можна класифікувати різними способами – за хімічною структурою, фармакологічною активністю чи психологічними ефектами.^{53,54} Один із підходів полягає в тому, щоб розглядати первинні ефекти препарату разом із вимірами седації–стимуляції, хоча слід брати до уваги той факт, що у деяких людей, або у низьких дозах, седативні речовини можуть імітувати вплив стимуляторів. Наприклад, хоча GHB/GBL є заспокійливим засобом, у низьких дозах він має стимулюючий ефект.

Окрема категорія для класифікації – зміна сприйняття та відчуттів. Наприклад, МДМА, будучи помірним стимулятором, також є емпатогеном (посилює емпатію), тоді як чарівні гриби та ЛСД змінюють свідомість, викликаючи такі нові явища, як галюцинації та непорядковане відчуття часу та буття (галюциногени або психоделіки). Кетамін і споріднені препарати є диссоціативними анестетиками, що викликають стан зміненої свідомості. Опіюди послаблюють біль, але також сприяють сну та баченням під час нього, а також викликають глибоке відчуття задоволення. Стимулятори мають властивість активізувати людину.

Проксимальні механізми більшості цих ефектів (наскільки вони відомі) показані в таблиці 1.2. Більшість НПР розроблені, щоб забезпечити законні альтернативи контрольованим речовинам і завдають шкоди, подібної до тієї, що пов'язана з контрольованими препаратами, для імітації яких вони виготовлені.

Таблиця 1.2. Проксимальні механізми дії ліків

Препарат	Первинна (проксимальна) ціль	Вплив на мозок
Алкоголь	Агоніст алкоголю в ГАМК і антагоніст в глутаматні рецептори	Підвищує ГАМК Блокує глутамат NMDA рецептори
Бензодіазепіни	Агоністи бензодіазепінів на місці бензодіазепіну Рецептор ГАМК-А	Збільшити ГАМК
GHB	Агоніст рецепторів GHB і GABA-B	Імітує ГАМК Гальмує вивільнення дофаміну
Кетамін	Антагоніст глутаматного рецептора NMDA	Блокує глутамат
Кофеїн	Антагоніст рецептора аденозину A2	Зменшує седативний ефект Підвищує норадреналін
Khat/ Повний	Вивільняє ефедрин, дофамін вивільнювач	Легке підвищення норадреналіну і дофаміну
Cannabis / Конопля	Агоніст рецепторів коноплі CB1	Стимулює ендоканабіноїди сигналізації, що призводить до зміни в функції кори та пам'яті
Кокаїн	Блокує сайт зворотного захоплення дофаміну	Значно підвищує рівень дофаміну
Амфетаміни (дексамфетамін і метил)	Вивільнення дофаміну та блокування зворотного захоплення	Значно підвищує дофамін і норадреналін
Нікотин	Агоніст (нікотинового) ацетилхоліну Рецептори	Трохи підвищує дофамін
МДМА	Блокує серотонін і дофамін повторне захоплення	Підвищує серотонін і функція дофаміну
Мефедрон	Вивільнення дофаміну та блокування зворотного захоплення	Підвищити дофамін, і серотонін
Галюциногени	Агоністи серотонінових 5-HT2A рецепторів	Зміна передачі сигналів через кору
Героїн та інші опіюїди	Агоністи ендорфінових рецепторів	Викликають ейфорію, зменшують біль

Агоніст = препарат, який активує або стимулює рецептор;

Антагоніст = препарат, який блокує рецептор

1.7.2. Токсичність та інша шкода

Вживання клубних наркотиків та НПР пов'язано з низкою наслідків.⁵⁵ Наслідки, пов'язані з вживанням можуть включати: фізичну шкоду окремому споживачу, спричинену наркотиком; здатність препарату викликати залежність; вплив вживання наркотиків на сім'ю, громади та суспільство.⁵⁶

Усі три аспекти необхідно враховувати при оцінці впливу наркотиків. «Токсичність», як правило, стосується ступеня, до якого речовина спричиняє функціональні або анатомічні пошкодження живого організму.^{57,58} Існують значні варіації токсичності різних клубних наркотиків і НПР, включаючи їхню смертельну

токсичність при одноразовій дозі.⁵⁷ Крім того, люди сильно відрізняються щодо метаболізму та психофізичної вразливості.

Низка інших факторів також пов'язана з гострою токсичністю:

1. Спільне вживання більш ніж однієї речовини збільшує ймовірність гострої токсичності, особливо коли поєднуються речовини зі схожими фізіологічними ефектами (наприклад, заспокійливі засоби і алкоголь, або стимулятори, такі як кокаїн і амфетамін).

2. Ризик передозування підвищується при повторному застосуванні речовини.

3. Профіль безпеки речовини не відображає метаболічну або функціональну толерантність, яку міг розвинути споживач.

4. Немедичні фактори можуть суттєво вплинути на ефект від речовини (наприклад, психологічний вплив навколишнього середовища, дієта, стрес, очікування тощо).⁵⁸

5. Спосіб введення, зокрема ін'єкція не тільки наражає користувача на ризик бактеріальних інфекцій, але й збільшує ризик передозування та залежності.⁵⁵

6. Чистота препарату та домішки можуть впливати на токсичність.

Клубні наркотики і НПП становлять особливу проблему для клініцистів і можуть становити проблему для охорони здоров'я з таких причин:³³

- ці речовини не дозволені для споживання людиною;
- вони, можливо, пов'язані з рядом невідомих побічних ефектів;
- недостатньо інформації про їх вплив;
- вони з'являються у все більш нових формах і залишаються нерегульованими протягом тривалого часу;
- їх часто синтезують у підземних лабораторіях шляхом модифікації молекулярної структури контрольованих ліків, що викликає занепокоєння щодо наявності забруднювачів;
- вони здебільшого доступні в Інтернеті для всіх, «на відстані одного кліка»;
- їх все більше сприймають як частину «модного» способу життя.

У той час як усі споживачі клубних наркотиків стикаються з ризиком гострої токсичності, наслідки, спричинена клубними наркотиками, охоплюють широкий діапазон різних впливів. Клубні наркотики пов'язані зі шкідливим вживанням, визначеним Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як модель вживання психоактивних речовин, що завдає шкоди здоров'ю, яке може бути фізичним (наприклад, кетамін може призвести до пошкодження сечового міхура та виразкового циститу) або психічним (наприклад, психоз, пов'язаний із синтетичними канабіноїдами).⁵⁹ Було також показано, що деякі клубні наркотики можуть викликати залежність, а деякі пов'язані з синдромом відміни, який може бути важким, наприклад, у випадку GHB/GBL.

1.7.3. Смертність, пов'язана з вживанням клубних наркотиків

Дані про смертність, пов'язану з наркотиками, надавалися протягом кількох років Національною програмою смертності від наркоманії (НПРАД). Останніми роками зросла кількість смертей, пов'язаних із НПП (включаючи «легальні наркотики»),⁶⁰ хоча вони залишаються набагато нижчими порівняно з смертями від героїну/морфіну.

Загалом, обмеження даних про смертність, пов'язану з наркотиками, слід використовувати з обережністю оскільки ці данні не є достатньо надійними.⁶¹ Звіт Управління національної статистики «Смерті, пов'язані з отруєнням наркотиками в Англії та Уельсі, 2012» вказує на різке збільшення кількості смертей, пов'язаних із НПП, з 29 у 2011 році до 52 у 2012 році.⁶² Це число зросло до 60 у 2013 році. У 2013

році було 26 смертельних випадків, пов'язаних із застосуванням катінонів (включаючи мефедрон). Це на 44% більше, ніж у 18 смертей у 2012 році, і в чотири рази більше, ніж у 6 смертей у 2011 році.⁶³ Смерті у 2013 році, у яких були задіяні інші НПР, включають перелічені в таблиці 1.3.

Таблиця 1.3. Кількість смертей, пов'язаних з отруєнням наркотиками із згадкою про нову психоактивну речовину, за конкретними речовинами, Англія та Уельс, 2013 р.

Речовина	Згаданий єдиний препарат у звіті коронера	Будь-який згаданий препарат у звіті коронера
1-(бензофуран-6-іл)-пропан-2-амін	0	2
2-(1Н-індол-5-іл)-1-метилетиламін	0	1
4-фтороефедрин	0	0
4-фторметкатинон	1	1
4-метиламфетамін	0	1
4-метилеткатинон	1	3
Альфа-метилтриптамін	4	7
БЗП	0	1
Катінонея	0	1
Дезоксипіпрадрол	0	0
Фторметкатинон	0	0
Гамма-гідроксибутират (ГНВ)/ гамма-бутиролактон (GBL)	10	18
Хат	0	0
Правовий високий	0	0
Мефедрон	1	18
Метіопропамін	1	4
Метоксетамін	1	2
Метілендіоксіпіровалерон	1	2
Метилон	1	4
Синтетичний канабіноїд	0	0
TFMPP	0	0
1-(бензофуран-5-іл)-пропан-2-амін	0	3
1-(бензофуран-5-іл)-N-метилпропан-2-амін	0	1
АРВ	2	3
2-дифенілметилпіролідін	0	1
4-метоксиметкатинон	0	1
N-метил-3-феніл-норборнан-2-амін	1	1
Фторметамфетамін	0	1
MDDA	0	1

Джерело: Смертні випадки, пов'язані з отруєнням наркотиками із згадкою НПР у звіті коронера, за конкретними речовинами, Англія та Уельс, смерті зареєстровані у 2013 р.⁶³

1.8. Реакція на клубне вживання наркотиків

1.8.1. Реакція політики на клубне вживання наркотиків і НПР

Питання про те, як реагувати на виклики, пов'язані з появою нових

психоактивних речовин, зараз стало головною проблемою в ЄС і на міжнародному рівні.⁸ У Сполученому Королівстві потреба у боротьбі з проблемним вживанням НПР і клубних наркотиків і дії для цього були визначені в урядовій стратегії щодо наркотиків 2010 року⁶⁴ та в подальших переглядах цієї стратегії.⁶⁵ Питання НПР також розглядалося децентралізованими адміністраціями в Шотландії, Північній Ірландії та Уельсі, які підтримали розширення WEDINOS (Welsh Emergency Doctor Illicit Novel Substances).

У грудні 2013 року Міністерство внутрішніх справ скликало групу експертів, щоб розглянути НПР⁶⁶ і надати рекомендації.⁶⁷ Уряд у своїй відповіді схвалив поширення ефективної практики та особливо підкреслив роль проекту NEPTUNE у цьому.⁶⁸ НПР і клубні наркотики продовжуються бути пріоритетом уряду.

На сьогоднішній день уряд заборонив понад 500 нових речовин, створив систему раннього попередження суддів для виявлення НПР у Великій Британії та підтримав дії правоохоронних органів останніми розвідувальними даними щодо нових речовин. Він також розробляє комплексний план дій для подальшого посилення реагування у частині профілактики, лікування та обміну інформацією щодо НПР. Керівний документ також був виданий для неформальних освітян молоді (наприклад, молодіжних працівників), що містить базову інформацію про НПР.

1.8.2. Психоактивні речовини щодо яких звертаються для отримання лікування та які є причиною госпіталізації

Точні дані про госпіталізацію в лікарні з надання невідкладної допомоги внаслідок вживання клубних наркотиків у Великій Британії важко отримати з різних причин, не в останню чергу через те, що коди МКХ-10 не включають специфічні коди для НПР і тому, що кодування зазвичай базується на клінічному стані на момент звернення. Щоб усунути поточну нестачу надійних даних, у 2014 році було створено Європейську мережу з надзвичайних ситуацій з наркотиками (Euro-Den) як мережу з 16 дозорних центрів у 10 країнах ЄС та сусідніх країнах. Проект був створений для надання даних про клінічні, демографічні та географічні аспекти пов'язані із гострою інтоксикацією у результаті вживання НПР, а також для розбудови найкращої практики лікування гострої інтоксикації від рекреаційних наркотиків та НПР у догоспітальному рекреаційному середовищі.⁶⁹

Корисним показником є дані про діяльність NPIS, хоча слід мати на увазі, що вони не реєструють госпіталізації. NPIS отримав 1561 телефонний запит і 58,469 звернень до TOXBASE®, пов'язаних із 61 речовиною, які спостерігалися NPIS протягом 2013/14. З поправкою на загальне збільшення всіх запитів NPIS, телефонні запити щодо цих речовин зросли на 24,9% і доступ TOXBASE® на 0,6% порівняно з 2012/13.⁷⁰

Є докази того, що деякі люди, які регулярно вживають клубні наркотики, розвивають постійні проблеми, включаючи залежність. Дані про клубне вживання наркотиків серед груп населення, які проходять лікування в Англії, були зібрані Національною системою моніторингу лікування наркозалежності (NDTMS) для Англії з 2005/06.^{71,72} «Клубний споживач наркотиків» визначався як особа, яка вживає будь-яку з наступних п'яти речовин як основний або допоміжний наркотик: GHB/GBL, кетамін, екстазі, метамфетамін або мефедрон. За даними NDTMS, кількість клієнтів, які звернулися на лікування в Англії від клубного наркотику, зросла з 2675 у 2011/12 до 3543 у 2013/14. Збільшення кількості звернень щодо лікування спостерігалось для всіх п'яти речовин: найбільш значним було збільшення на 82% від осіб щодо вживання мефедрону, з 900 у 2011/12 роках до 1641 у 2013/14 роках. Кількість звернень щодо лікування з посиланням на вживання метамфетаміну зросла на 107%, зі 116 у 2011/12 до 240 у 2013/14, але все ще становила лише 0,3% усіх звернень до служб лікування та реабілітації.⁷³ В Звіті РНЕ щодо лікування від наркозалежності в Англії в

2012/13 було зроблено припущення, що показники одужання серед споживачів клубних наркотиків і НПР залишаються хорошими.⁷²

1.8.3. Принципи, що лежать в основі оцінки та управління наслідками, пов'язаними із вживанням клубних наркотиків та НПР

1.8.3.1. Відділення невідкладної допомоги

Лікарі екстреної медичної допомоги та інші клініцисти повинні звертатися за порадою щодо діагностики, лікування та догляду за пацієнтами, які отруїлися або могли бути отруєні клубними наркотиками, насамперед у Національній інформаційній службі з питань отруєнь. (NPIS) через телефонну службу та базу даних TOXBASE®. Це допоможе забезпечити оптимальну та оновлену інформацію щодо догляду за пацієнтами у випадках серйозного отруєння та, якщо токсичність низька, надасть поради щодо мінімізації непотрібних звернень до лікарні та госпіталізації.

Вживання психоактивних речовин під час вагітності може призвести до чисельних наслідків для здоров'я та соціального розвитку матері та дитини. NPIS забезпечує Терапевтичну інформаційну службу Великої Британії (UKTIS), яка є національним джерелом інформації та порад щодо впливу ліків і хімічних речовин під час вагітності. Інформація надається медичним працівникам через інформаційну службу по телефону та онлайн через TOXBASE®, де зберігаються повні документи щодо огляду вагітності, підготовлені UKTIS. Доступні інші рекомендації щодо виявлення та лікування зловживання психоактивними речовинами під час вагітності, включаючи нещодавні рекомендації ВООЗ.⁷⁴

1.8.3.2. Послуги сексуального здоров'я

Зв'язок між зловживанням психоактивними речовинами та ризикованою сексуальною поведінкою добре встановлений, і є дані про високу поширеність вживання наркотиків серед пацієнтів, які відвідують клініки сексуального здоров'я. Наприклад, одне дослідження пацієнтів лондонської клініки сексуального здоров'я показало значно вищі показники вживання наркотиків за останній місяць, ніж серед загального дорослого населення Англії та Уельсу. Це було особливо актуально серед ЧСЧ.⁷⁵ Служби сексуального здоров'я можуть надавати послуги спрямовані на дослідження мотивації вживання та впровадження стратегій для зменшення наслідків, пов'язаних з вживанням наркотиків.⁷⁵

ЧСЧ та люди, які мають проблеми з алкоголем і наркотиками, також були визначені як групи підвищеного ризику щодо погіршення сексуального здоров'я.^{76,77} Королівський коледж лікарів і Британська асоціація сексуального здоров'я та ВІЛ рекомендують закладам сексуального здоров'я поширювати інформацію про шкоду, пов'язану з алкоголем, і сприяти коротким втручанням щодо алкоголю, щоб зменшити споживання та пов'язані з ним захворювання.^{78,79}

Рекомендації громадської охорони здоров'я NICE (PH24)⁸⁰ визначають послуги сексуального здоров'я як особливе місце, де слід оцінювати вживання алкоголю та проводити втручання та/або здійснювати перенаправлення для їх отримання. Враховуючи чітко доведений зв'язок між зловживанням психоактивними речовинами та сексуальною поведінкою з високим рівнем ризику та, як наслідок, сексуальний розлад здоров'я, а також деякі нові види наслідків, пов'язані з певними речовинами (наприклад порушення роботи та захворювання сечового міхура внаслідок вживання кетаміну), дедалі більше визнається потреба ідентифікувати тих, хто потенційно ризикує, і надавати або прості втручання, або здійснювати переадресацію до спеціалізованих служб. Останні дані⁸¹ свідчать про те, що в службах сексуального здоров'я незадовільно проводиться скринінг на зловживання алкоголем та психоактивними речовинами. Проте скринінг певної ризикованої поведінки є

поширеним (наприклад, вживання ін'єкційних наркотиків), оскільки він є частиною оцінки ризику зараження вірусами, що передаються через кров (ВПЧК).

Британська асоціація сексуального здоров'я та ВІЛ (BASHN) надає рекомендації щодо перевірки на вживання алкоголю та рекреаційних наркотиків у кількох своїх спеціальних керівних документах. У «Національних рекомендаціях Великої Британії 2013 року щодо консультацій, які вимагають збору статевого анамнезу»⁸² рекомендовано запитувати всіх пацієнтів про споживання ними алкоголю та пропонується розглянути історію вживання рекреаційних наркотиків для конкретних груп ризику, таких як ЧСЧ та молодь. У «Національних рекомендаціях Великої Британії щодо порад щодо безпечного сексу»⁸³ від 2012 року наголошується на необхідності виявлення тих, хто може бути підданий ризику сексуального розладу здоров'я і, таким чином, може бути кандидатом на отримання порад щодо безпечного сексу та інших коротких втручань, включно з особами з історією зловживання алкоголем або психоактивними речовинами.

Заява BASHN щодо «клубного» (рекреаційного) вживання наркотиків⁸⁴ визначає ЧСЧ, молодь, студентів і «клубників» як можливі цільові групи для проведення скринінгу. Зокрема, рекомендовано щоб клініцисти надавали прості поради з безпеки та інформацію про можливу шкоду, а також узгодили шляхи переадресації до відповідних місцевих служб.

Британська асоціація з ВІЛ (BHIVA) у своїх Стандартах догляду за людьми, які живуть з ВІЛ, у 2013 році⁷⁹ рекомендує проходити скринінг на зловживання наркотиками та алкоголем протягом трьох місяців після встановлення діагнозу, а потім щорічно, а також щоб служби мали відповідні шляхи направлення.

Наразі у Великій Британії не ведеться систематичний збір і звітність про вживання алкоголю та психоактивних речовин особами, які звертаються до послуг сексуального здоров'я. Проте пропонуються зміни до національного набору даних клінічної активності GUM (GUMCAD), який включатиме поля даних про вживання алкоголю та наркотиків. У разі схвалення це вперше дозволить оцінити масштаби проблеми в цій групі пацієнтів.

1.8.3.3. Послуги лікування зловживання психоактивними речовинами

Керівні принципи лікування зловживання психоактивними речовинами у Великій Британії загалом визначаються «Зловживання наркотиками та залежність: Керівництво Великої Британії щодо клінічного лікування»⁸⁵ (документ 2007 року, який мав бути оновлений у 2015 році). Вони забезпечують стандарти та якість медичної допомоги для належного лікування нарказалежних осіб, якщо потрібно оцінити ефективність будь-якої клінічної сфери.

Рекомендації щодо стандартів медичної допомоги також визначаються низкою відповідних клінічних рекомендацій NICE та оцінки технологій, хоча жодна з них наразі не зосереджена на клубних наркотиках та НІР. Щоб забезпечити високоякісне лікування, в тому числі для споживачів клубних наркотиків і НІР, наркологічні служби повинні мати можливість продемонструвати дотримання стандартів якості NICE щодо розладів, пов'язаних із вживанням наркотиків (NICE Quality Standard 23)⁸⁶ та алкоголю (NICE Quality Стандарт 11).⁸⁷ Таке керівництво повинно сприяти підвищенню ефективності, безпеки та позитивного досвіду догляду за людьми з розладами, пов'язаними зі зловживанням психоактивними речовинами. Необхідно також дотримуватися рекомендацій NICE щодо психологічного втручання щодо лікування зловживань наркотиками.⁸⁸ Клінічні рекомендації NICE 52 щодо детоксикації опіатів⁸⁹ стверджують, що «всі заходи для людей, які зловживають наркотиками, повинні проводитися персоналом, який є компетентним у проведенні втручання, і хто отримує відповідний нагляд».

Щоб підвищити шанси на одужання після зловживання наркотиками, РНЕ

рекомендує, щоб лікування було динамічним, поетапним і багатошаровим.⁹⁰ Його публікація «Medications in Recovery» пропонує підхід до поетапного та багатошарового лікування, який включає такі кроки:⁹⁰

- залучення та стабілізація;
- підготовка до змін;
- активні зміни;
- завершення.

1.8.4. Огляд втручань для скринінгу, виявлення та лікування наслідків спричинених вживанням наркотиків у різних умовах/типах закладів охорони здоров'я

Різні організації відіграють різні ролі у виявленні, ідентифікації та лікуванні хронічної інтоксикації та/або залежності внаслідок вживання клубних наркотиків. Це визначається компетентністю клініцистів у проведенні лікування зловживання психоактивними речовинами та конкретних фармакологічних або психосоціальних втручань та втручань для відновлення.

Таблиця 1.4 надає короткий огляд ролі кожного типу закладів у наданні втручань, що здійснюються з точки зору скринінгу, ідентифікації, оцінки та управління шкодою, пов'язаною з вживанням клубних наркотиків. Додаткова інформація про рівень необхідного втручання також представлена в Розділі 2.

Таблиця 1.4. Типи закладів і втручання, які вони надають

	Виявлення	Оцінка	Короткі втручання	Комплекс втручання (гострий стан)	Комплекс втручання (хронічний стан)
Первинна медична допомога	✓	✓	✓	□	□
Відділення невідкладної допомоги	✓	✓	✓	✓	□
Клініки сексуального здоров'я	✓	✓	✓	□	□
Клініки з лікування зловживання психоактивними речовинами	✓	✓	✓	□✓	✓

Рекомендації JAMA, US Preventive Services Task Force (JAMA, US Preventive Services Task Force – Recommendation statement, Screening for Unhealthy Drug Use, US Preventive Services Task Force Recommendation Statement.)

**JAMA | Американська робоча група з профілактичних заходів |
ВИСНОВОК ЩОДО РЕКОМЕНДАЦІЙ**

Скринінг на небезпечне вживання наркотиків

Висновок щодо рекомендацій, зроблений Американською робочою групою з профілактичних заходів

US Preventive Services Task Force - Американська робоча група з профілактичних заходів (USPSTF)

ВАЖЛИВІСТЬ. За оцінками, в США 12% дорослих у віці 18 років і старше та 8% підлітків у віці від 12 до 17 років повідомляють про шкідливе для здоров'я вживання рецептурних або нелегальних наркотиків.

ЦІЛЬ. Для оновлення своїх рекомендацій 2008 року USPSTF замовила огляд доказових даних щодо скринінгу, який передбачає запитання про вживання наркотиків та інтервенцій щодо шкідливого вживання наркотиків серед дорослих та підлітків.

ГРУПИ НАСЕЛЕННЯ. Ці рекомендації стосуються дорослих віком від 18 років, включаючи вагітних та жінок у післяпологовому періоді, а також підлітків віком від 12 до 17 років, які перебувають у закладах первинної медичної допомоги. Цей висновок не стосується підлітків або дорослих, які мають діагностований розлад, зумовлений вживанням наркотиків, або проходять чи були направлені на лікування від наркозалежності. Цей висновок стосується місць і груп населення, яким можна запропонувати або перенаправити для отримання послуг з встановлення точного діагнозу, ефективного лікування та належної допомоги.

ОЦІНКА ДОКАЗОВИХ ДАНИХ. Для дорослих USPSTF робить висновок з помірним ступенем достовірності, що скринінг за допомогою запитань про шкідливе вживання наркотиків має помірну чисту користь, якщо можна запропонувати або перенаправити до послуг з постановки точного діагнозу шкідливого вживання наркотиків або розладів, зумовлених вживанням наркотиків, ефективного лікування та належного догляду. Через брак доказів USPSTF дійшла висновку, що користь і шкода від скринінгу на шкідливе вживання наркотиків серед підлітків є непевними, а співвідношення користі і шкоди не можна визначити.

РЕКОМЕНДАЦІЇ USPSTF. Рекомендує проводити скринінг за допомогою запитань про шкідливе для здоров'я вживання наркотиків серед дорослих віком 18 років і старше. Скринінг слід проводити тоді, коли можна запропонувати або перенаправити пацієнта на послуги з постановки точного діагнозу, ефективного лікування та належного догляду. (Скринінг означає постановку запитань про шкідливе для здоров'я вживання наркотиків, а не аналіз біологічних зразків). (Рекомендація B) USPSTF дійшла висновку, що наявних доказів недостатньо для оцінки співвідношення корисності та шкоди скринінгу на шкідливе вживання наркотиків серед підлітків. (Висновок I) (JAMA. 2020;323(22):2301-2309. doi:10.1001/jama.2020.8020).

ПІДСУМОК РЕКОМЕНДАЦІЙ

Таблиця 1.5. Підсумок рекомендацій

USPSTF рекомендує проводити скринінг за допомогою запитань про шкідливе для здоров'я вживання наркотиків серед дорослих віком 18 років і старше. Скринінг слід проводити тоді, коли можна запропонувати або перенаправити пацієнта на послуги з постановки точного діагнозу, ефективного лікування та належного догляду. (Скринінг означає постановку запитань про шкідливе для здоров'я вживання наркотиків, а не аналіз біологічних зразків).	Рекомендація В	<i>Більш детальний підсумок рекомендацій для практикуючих лікарів наведено на Рисунку. Див. розділ "Практичні рекомендації" стосовно практичних рекомендацій щодо Висновку І. USPSTF означає Американську робочу групу з профілактичних заходів (US Preventive Services Task Force).</i>
USPSTF дійшла висновку, що наявних доказів недостатньо для оцінки співвідношення корисності та шкоди скринінгу на шкідливе вживання наркотиків серед підлітків.	Висновок І	<i>Більш детальний підсумок рекомендацій для практикуючих лікарів наведено на Рисунку. Див. розділ "Практичні рекомендації" стосовно практичних рекомендацій щодо Висновку І. USPSTF означає Американську робочу групу з профілактичних заходів (US Preventive Services Task Force).</i>

1. Важливість

Багато людей у США стикаються з проблемами, пов'язаними з шкідливим вживанням наркотиків, яке в цьому документі визначається як вживання нелегальних наркотиків та вживання рецептурних психоактивних препаратів у немедичних цілях (тобто вживання препаратів з причин, протягом часу, в інших кількостях або з іншою частотою, ніж це передбачено в рецепті, або особами, яким препарат не призначено). У 2018 році приблизно 12% жителів США віком 18 років і старше повідомили про поточне шкідливе вживання наркотиків під час національного опитування. Про шкідливе вживання наркотиків частіше повідомляють молоді люди віком від 18 до 25 років (24%), ніж дорослі старшого віку (10%) або підлітки віком від 12 до 17 років (8%). У 2018 році приблизно 5,4% вагітних у віці від 15 до 44 років повідомили про шкідливе для здоров'я вживання наркотиків протягом останнього місяця. Дорослі віком 18 років і старше (10,5%) та підлітки віком 12-17 років (8,0%) частіше повідомляли про вживання канабісу протягом останнього місяця, ніж про вживання в немедичних цілях психотерапевтичних препаратів, зокрема знеболювальних (2,1% і 1,3% відповідно) та опіоїдів (1,2% і 0,7% відповідно). В обох вікових групах менше 1% повідомили про вживання героїну, кокаїну, галюциногенів, інгаляційних наркотиків або метамфетамінів протягом останнього місяця.

За оцінками, минулого року 8 мільйонів людей віком 12 років і старше відповідали діагностичним критеріям наркозалежності або зловживання наркотиками. Вживання наркотиків є однією з найпоширеніших причин смерті, травм та інвалідності, яким можна запобігти. У 2017 році шкідливе вживання наркотиків стало причиною понад 70 000 передозувань зі смертельним наслідком. Вживання наркотиків може спричинити багато тяжких наслідків для здоров'я, які залежать від типу наркотику, способу його вживання, кількості та частоти вживання, а також від наявності вагітності. Вживання опіоїдів може спричинити сонливість, сповільнене дихання, запори, кому та смерть від передозування. Стимулятори, такі як кокаїн, можуть викликати аритмію, інфаркт міокарда, судоми та інші ускладнення. Вживання марихуани призводить до уповільнення швидкості реакції, проблем з рівновагою, координацією, навчанням і пам'яттю, хронічного кашлю та частих респіраторних інфекцій. Вживання ін'єкційних наркотиків може призвести до вірусних і бактеріальних інфекцій, які передаються через кров. Вживання наркотиків під час вагітності може збільшити ризик акушерських ускладнень, таких як відшарування плаценти, преклампсія та кровотеча на третьому триместрі, а також негативних наслідків для плода та немовляти, таких як самовільний

викидень, аномалії розвитку мозку, передчасні пологи, низька вага при народженні та абстинентний синдром новонародженого. Вживання наркотиків також пов'язане з насильством, злочинністю, тюремним ув'язненням, низькою успішністю у навчанні та на роботі, розладами в стосунках з оточуючими, а також з іншими соціальними та юридичними проблемами.

2. Оцінка величини чистої корисності, яку провела USPSTF:

1. Дорослі віком 18 років і старше.

USPSTF дійшла висновку з помірним ступенем достовірності, що скринінг за допомогою запитань про шкідливе вживання наркотиків серед дорослих має помірну чисту корисність, якщо можна запропонувати або перенаправити на послуги з постановки точного діагнозу шкідливого вживання наркотиків або розладів, зумовлених вживанням наркотиків, ефективного лікування та належного догляду.

2. Підлітки віком від 12 до 17 років.

Через брак доказових даних, USPSTF дійшла висновку, що корисність і шкода скринінгу на будь-які види шкідливого вживання наркотиків серед підлітків є непевними, а співвідношення корисності та шкоди неможливо визначити.

Більш детальну інформацію про обґрунтування та оцінку рекомендацій USPSTF див. на рисунку і в таблиці. Щоб дізнатися більше про методи, які USPSTF використовує для визначення чистої корисності, див. Посібник з процедур USPSTF.

3. Практичні рекомендації:

1. Групи пацієнтів, яких стосуються дані рекомендації.

Ці висновки щодо рекомендації поширюються на дорослих віком від 18 років, у тому числі на вагітних і жінок у післяпологовому періоді, а також на підлітків віком від 12 до 17 років, які перебувають у закладах первинної медичної допомоги. Цей висновок заява не застосовується до підлітків або дорослих, які мають діагностований розлад, зумовлений вживанням наркотиків, або проходять чи були направлені на лікування від наркозалежності. Цей висновок застосовується до закладів та груп населення, яким можна запропонувати або направити на отримання послуг з постановки точного діагнозу, ефективного лікування та належного догляду. Оцінка чистої корисності не проводиться в тих місцях і для тих груп населення, де лікування неможливо надати, або де результат скринінгу може призвести до покарання.

2. Визначення.

У контексті цих рекомендацій шкідливе вживання наркотиків" визначається як вживання психоактивних речовин (за винятком алкоголю та тютюнових виробів), отриманих незаконним шляхом, або вживання рецептурних психоактивних препаратів у немедичних цілях, тобто вживання препаратів з причин, протягом часу, у кількостях або з частотою, що відрізняються від передбачених лікарем, або вживання цих препаратів особами, яким вони не призначалися. Ці психоактивні речовини приймають перорально, вдихають, вводять ін'єкційним шляхом або іншими способами, щоб вплинути на когнітивні, афективні або інші психічні процеси, "отримати кайф", або з інших немедичних причин. У цих рекомендаціях шкідливе для здоров'я вживання наркотиків скорочено називається "вживанням наркотиків".

Скринінг - це постановка 1 або більше запитань про вживання наркотиків або ризику, пов'язані з наркотиками, в очному, друкованому або аудіовізуальному форматі. Скринінг не передбачає проведення аналізів сечі, слини, крові або інших біологічних зразків на наявність наркотиків.

3. Оцінка ризику.

USPSTF рекомендує проводити скринінг за допомогою опитування всіх дорослих віком від 18 років незалежно від наявності факторів ризику шкідливого вживання наркотиків. Проте деякі фактори пов'язані з вищою поширеністю шкідливого

для здоров'я вживання наркотиків. До таких факторів належать вік від 18 до 25 років, чоловіча стать, наявність психічного розладу, розладу особистості або афективного розладу, нікотинової або алкогольної залежності, перенесене в дитинстві фізичне або сексуальне насильство, відсутність батьківського піклування або інші негативні події, а також наркотична або алкогольна залежність у родича першого ступеня спорідненості. До факторів, пов'язаних зі зловживанням рецептурними препаратами, належать вживання інших наркотиків в анамнезі, психічні розлади, больовий синдром і більша доступність рецептурних препаратів. Фактори, пов'язані з вживанням наркотиків під час вагітності, - це психічний розлад, насильство з боку інших осіб і наявність наркозалежних членів родини в сімейному анамнезі.

4. Інструменти для скринінгу (анкети, опитувальники)

Існує кілька інструментів скринінгу, за допомогою яких ставлять запитання про вживання наркотиків для виявлення 1 або більше класів шкідливого вживання наркотиків, частоти або тяжкості вживання, а також спричинених наркотиками медичних, соціальних або правових наслідків, характерних для шкідливого вживання наркотиків або розладів, зумовлених вживанням наркотиків. Інструменти, які застосовуються інтерв'юером, і інструменти, які застосовуються респондентами самостійно, мають однакову точність.

При виборі інструментів для скринінгу в практиці первинної медичної допомоги слід враховувати кілька факторів. Короткі інструменти (наприклад, швидкий скринінг NIDA [National Institute on Drug Abuse- Національний інститут з питань зловживання наркотиками] Quick Screen, який ставить 4 запитання про вживання алкоголю, тютюну, немедичне вживання рецептурних препаратів та нелегальних наркотиків протягом останнього року) можуть бути більш прийнятними в умовах високої завантаженості первинної ланки медичної допомоги, але довші інструменти (наприклад, скринінговий тест з 8 питань ASSIST [Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test- Скринінговий тест на вживання алкоголю, тютюну та психоактивних речовин]), які оцінюють ризики, пов'язані зі шкідливим вживанням наркотиків та коморбідними станами, можуть виявити дані, які свідчатимуть про потребу в оперативному проведенні діагностичної оцінки. Інструменти з питаннями про немедичне вживання рецептурних препаратів (наприклад, TAPS [Tobacco, Alcohol, Prescription Medication, and Other Substance Use - Вживання тютюну, алкоголю, рецептурних препаратів та інших психоактивних речовин]) можуть бути ефективними, коли лікарі занепокоєні зловживанням рецептурними препаратами. В одному з досліджень повідомлялося, що питання щодо вживання наркотиків в інструменті оцінки ризику PRO (Prenatal Risk Overview- Аналіз пренатальних ризиків) були досить точними для виявлення зловживання наркотиками або наркозалежності серед вагітних жінок.

Інструменти скринінгу не призначені для діагностики наркозалежності, зловживання наркотиками, адикції або розладів, зумовлених вживанням наркотиків. Тому пацієнтам з позитивними результатами скринінгу потрібно запропонувати пройти діагностичне обстеження або направити таких пацієнтів на діагностичне обстеження.

Таблиця 1.6. Зведена таблиця для практикуючих лікарів

<p>Що саме рекомендує USPSTF?</p>	<p>Для дорослих віком 18 років і старше: <u>Рекомендація Рівень В</u></p> <p>Проведіть скринінг, ставлячи запитання про шкідливе вживання наркотиків у дорослих віком від 18 років.</p> <p>Проводьте скринінг, якщо існує можливість запропонувати або направити послуги для постановки точного діагнозу, ефективного лікування та належної допомоги. Скринінг означає постановку запитань про шкідливе вживання наркотиків, а не</p>
--	---

	<p>аналіз біологічних зразків.</p> <p>До шкідливого вживання наркотиків відноситься вживання заборонених наркотиків, таких як героїн, або використання рецептурних препаратів у спосіб, не рекомендований лікарем, наприклад, щоб «отримати кайф» або вплинути на чийсь настрій або спосіб мислення.</p> <p>Для підлітків: <u>висновок I</u></p> <p>Наявних доказів недостатньо для оцінки співвідношення корисності і шкоди проведення скринінгу щодо шкідливого вживання наркотиків серед підлітків.</p>
<p>На кого поширюється ця рекомендація?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Дорослі віком від 18 років та підлітки, включаючи вагітних та в післяпологовому періоді. 2. Установи та особи, де/яким можна запропонувати або направити на послуги для встановлення точного діагнозу, ефективного лікування та належного догляду. <p><i>Не поширюється на:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Підлітків або дорослих, у яких наразі вже діагностований розлад, зумовлений вживанням наркотиків, або які наразі отримують або були перенаправлені на лікування розладів внаслідок вживання наркотиків. 2. Установи та люди, де/яким не можна надати або результат скринінгу призведе до їх покарання.
<p>Що в ній нового?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. а. Ця рекомендація щодо скринінгу дорослих на шкідливе вживання наркотиків є новою та ґрунтується на нових доказових даних. Раніше, у 2008 році, було недостатньо доказових даних, щоб дати рекомендацію для дорослих. 2. б. Доказів, як і раніше, недостатньо для оцінки співвідношення корисності та шкоди скринінгу на вживання наркотиків серед підлітків.
<p>Як реалізувати цю рекомендацію на практиці?</p>	<p>Для дорослих: запитайте дорослих про шкідливе вживання наркотиків. Практикуючі лікарі можуть поставити запитання або попросити свого пацієнта поділитися своїми відповідями в бланку анекти, в комп'ютері чи планшеті. Існують різноманітні інструменти скринінгу, такі як:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Короткі інструменти (наприклад, швидкий скринінг NIDA [Національний інститут з питань зловживання наркотиками], який містить 4 запитання про вживання алкоголю, тютюну, немедичне вживання рецептурних препаратів, та нелегальних наркотиків за останній рік), які можуть бути більш доцільними в умовах перевантажених закладів первинної медичної допомоги. 2. Більш довгі інструменти (наприклад, ASSIST з 8 питань [Скринінговий тест на вживання алкоголю, куріння та вживання психоактивних речовин]), які оцінюють ризики, пов'язані з шкідливим вживанням наркотиків або супутніми захворюваннями. 3. PRO (Prenatal Risk Overview – Аналіз пренатальних ризиків) скринінг-тест для вагітних. <p>Надавачі первинної медичної допомоги повинні знати державні вимоги та найкращі практики щодо інформованої згоди на скринінг, документування результатів скринінгу в медичних картках та захисту конфіденційності інформації.</p>

	Для підлітків: доказів недостатньо, тому практикуючі лікарі повинні використовувати скринінг, базуючись на своїй експертній думці, ставлячи запитання про вживання наркотиків.
Які інші рекомендації USPSTF дотичні до цієї рекомендації?	USPSTF також опублікувала інші дотичні рекомендації стосовно інтервенцій для запобігання вживанню наркотиків серед дітей, підлітків та молодих людей; скринінг та поведінкові консультативні інтервенції для зменшення шкідливого вживання алкоголю серед підлітків та дорослих; інтервенції для припинення тютюнопаління серед дорослих, у тому числі вагітних; а також інтервенції на рівні первинної медичної допомоги для запобігання вживанню тютюну серед дітей та підлітків. З цими рекомендаціями можна ознайомитися за посиланням https://www.uspreventiveservicestaskforce.org .
Де можна ознайомитися з повнотекстовою версією висновків щодо рекомендацій?	Пеерйдіть на сайт USPSTF (https://www.uspreventiveservicestaskforce.org), щоб ознайомитися з повною версією висновків щодо рекомендації. Вона містить більш детальну інформацію про обґрунтування рекомендації, зокрема, корисність і шкоду; докази на підтвердження; та рекомендації інших установ і організацій.

USPSTF визнає, що клінічні рішення передбачають більше міркувань, ніж лише доказові дані. Лікарі-клініцисти повинні розуміти наявні докази, але процес прийняття рішень повинен відбуватися в індивідуальному порядку для конкретного пацієнта або ситуації.

USPSTF означає US Preventive Services Task Force (Американська робоча група з профілактичних заходів).

5. Інтервали проведення скринінгу

Існує мало доказових даних щодо оптимального часу, коли слід починати розпитувати про шкідливе вживання наркотиків, або щодо оптимального інтервалу для проведення скринінгу серед людей, старше 18 років.

6. Лікування

Лікування розладів, зумовлених вживанням наркотиків, залежить від виду наркотику, ступеня тяжкості вживання наркотиків і типу розладу, спричиненого їх вживанням. Багато розладів, зумовлених вживанням наркотиків, є хронічними, рецидивуючими станами, і багато людей, які починають лікування, не завершують його. Тому лікування часто доводиться повторювати, щоб стабілізувати нинішнє вживання наркотиків, зменшити кількість рецидивів і досягти відмови від вживання або інших цілей лікування. Деякі пацієнти, наприклад, вагітні, матері, які доглядають за дитиною, або особи, які доглядають за хворими чи здоровими новонародженими, можуть потребувати спеціалізованих умов лікування.

Фармакотерапія, яка часто надається разом з індивідуальним або Груповим консультуванням, вважається стандартом лікування розладів, зумовлених вживанням героїну або рецептурних опіоїдів, у дорослих, вагітних та жінок в післяпологовому періоді. Розлади, зумовлені вживанням неопіоїдних наркотиків, таких як канабіс, стимулятори та деякі рецептурні препарати, зазвичай лікують за допомогою різних психосоціальних інтервенцій, які зазвичай передбачають кілька сеансів когнітивно-поведінкової терапії, мотиваційні інтервенції, реагування на непередбачувані ситуації, профілактику рецидивів, підтримку з боку громади, сімейну поведінкову терапію, 12-

ступеневу фасилітаційну терапію (психологічний супровід) та інші підходи в рамках поведінкової терапії. Інтенсивні інтервенції зазвичай складаються з кількох сесій за особистої присутності, які проводяться протягом декількох тижнів або місяців.

Таблиця 1.7. Зведена таблиця обґрунтування USPSTF^a

Обґрунтування	Дорослі віком 18 років і старше	Підлітки віком від 12 до 17 років
Виявлення	Достатньо доказів того, що наявні інструменти скринінгу можуть виявляти спектр вживання наркотиків і типи вживання наркотиків	Недостатньо доказів того, що наявні інструменти скринінгу можуть виявляти спектр вживання наркотиків і типи вживання наркотиків
Переваги (корисність) раннього виявлення, проведення інтервенцій та лікування	<ul style="list-style-type: none"> • Достатньо доказів того, що 3 препарати для медикаментозної терапії, схвалені FDA, мають помірні переваги для зменшення рецидивів та продовження лікування у дорослих із розладами, зумовленими вживанням опіоїдів • Достатньо доказів того, що психосоціальні інтервенції мають помірну корисність для збільшення відмови від вживання наркотиків або зменшення шкідливого вживання наркотиків; результати можуть бути більшими при застосування інтенсивних психосоціальних інтервенцій і у разі вживанні канабісу • Величина корисності - помірна для скринінгу та лікування шкідливого вживання наркотиків, базуючись на помірних перевагах медикаментозної терапії для дорослих із розладами, зумовленими вживанням опіоїдів, та деяких інтенсивних психосоціальних інтервенцій для дорослих, які вживають певні типи наркотиків 	<ul style="list-style-type: none"> • Недостатньо доказів того, що медикаментозна терапія ефективна для зменшення рецидивів або продовження лікування серед підлітків із розладами, зумовленими вживанням опіоїдів • Недостатньо доказів того, що психосоціальні інтервенції ефективні для збільшення відмови від вживання наркотиків або зменшення вживання наркотиків
Шкідливі наслідки раннього виявлення, проведення інтервенцій та лікування	<ul style="list-style-type: none"> • Достатньо доказів для того, щоб обмежити величину шкідливих наслідків таку, що не перевищує малу величину у для • Скринінгу (постановка питань про шкідливе вживання наркотиків, не аналіз біологічних зразків) • Медикаментозної терапії, призначеної для лікування розладів, пов'язаних із вживанням опіоїдів • Інтенсивних психосоціальних інтервенцій 	<ul style="list-style-type: none"> • Недостатньо доказів для оцінки величини шкоди • Скринінгу • Медикаментозної терапії, призначеної для лікування розладів, пов'язаних із вживанням опіоїдів • Психосоціальних інтервенцій при будь-якому типі вживання

Обґрунтування	Дорослі віком 18 років і старше	Підлітки віком від 12 до 17 років
	<ul style="list-style-type: none"> На підставі відсутності доказів того, що ці інтервенції спричиняють серйозні небажані події, а також доказів того, що прийом бупренорфіну призводить до виникнення незначних небажаних явищ (таких, як запор) 	наркотиків
Оцінка USPSTF	<ul style="list-style-type: none"> Помірний ступінь достовірності того, що скринінг на шкідливе вживання наркотиків має помірну чисту корисність, у тих випадках, коли можна запропонувати або направити на послуги для встановлення точного діагнозу шкідливого вживання наркотиків або розладів, зумовлених вживанням наркотиків, ефективного лікування та відповідної допомоги 	<ul style="list-style-type: none"> Користь і шкода скринінгу на будь-який тип вживання наркотиків невизначені, а співвідношення користі і шкоди неможливо визначити
Аббревіатури: FDA - Управління по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (US Food and Drug Administration); USPSTF - Американська робоча група з профілактичних заходів (US Preventive Services Task Force).		Див. електронну таблицю в Додатку, в якій надається пояснення класів та рівнів доказовості USPSTF

Таблиця. 1.8. Інструменти та ресурси, призначені для допомоги практикуючим лікарям в реалізації даних рекомендацій щодо скринінгу.

<p>1. National Institute on Drug Abuse – Національний інститут з питань зловживання наркотиками</p> <p>1) Таблиця інструментів для скринінгу і оцінки – https://www.drugabuse.gov/nidamed-medical-health-professionals/screening-tools-resources/chart-screening-tools</p> <p>2) Скринінг вживання наркотиків в закладах охорони здоров'я загального профілю: Керівництво для надавачів медичних послуг https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/resource_guide.pdf</p> <p>2. Управління служби лікування наркотичної залежності та психічних розладів (SAMHSA)</p> <p>1) Пошук якісного лікування розладів внаслідок вживання психоактивних речовин – https://store.samhsa.gov/sites/default/files/d7/priv/pep18-treatment-loc.pdf</p> <p>2) Законодавчі вимоги щодо збереження конфіденційності інформації про зловживання психоактивними речовинами – https://www.samhsa.gov/about-us/who-we-are/laws-regulations/confidentiality-regulations-faqs</p> <p>3. SAMHSA – Health Resources and Services Administration – Управління ресурсів та служб охорони здоров'я, Цент інтегрованих рішень в сфері охорони здоров'я</p> <p>1) Розлади внаслідок вживання психоактивних речовин і вагітність – https://www.integration.samhsa.gov/about-us/integration-edge/substance-use-disorder-and-pregnancy</p>
--

4. SAMHSA-Центр лікування зловживання психоактивних речовин

Керівництво щодо надання послуг з лікування зловживання психоактивних речовин для практикуючих лікарів первинної ланки медико-санітарної допомоги – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64820>

Лікування пацієнтів, які отримали позитивні результати під час скринінгу, зазвичай супроводжується іншими інтервенціями, такими як аналізи на патогени, що передаються через кров; оцінка неналежного вживання або зловживання наркотиків, алкогольної або тютюнової залежності; оцінка потенційних супутніх психічних розладів; ведення больового синдрому у пацієнтів, які страждають на больовий синдром і зловживають опіоїдами.

7. Реалізація

На практиці корисність і шкода скринінгу можуть відрізнятись через низку медичних, соціальних і юридично-правових проблем. У багатьох громадах немає, або лише частково наявні фінансово та фізично доступні та своєчасні послуги з діагностики та лікування пацієнтів із позитивними результатами скринінгу.

Щоб мінімізувати потенційні несприятливі наслідки, такі як стигматизація, навішування ярликів або наслідки юридичного чи медичного характеру, які виникають в результаті питань про вживання наркотиків, документування та звітування відповідей, практикуючі лікарі повинні знати про державні вимоги та передову практику щодо інформованої згоди на скринінг, обов'язковий скринінг, документування результатів скринінгу в медичні картки пацієнтів, звітування про результати скринінгу судово-медичним органам і захист конфіденційності (див. розділ «Додаткові інструменти та ресурси»). Ця рекомендація стосується тих місць і умов і груп населення, яким можна запропонувати або направити на послуги з постановки точного діагнозу, ефективного лікування та належного догляду. Оцінка чистої корисності не застосовується до тих місць і груп населення, для яких/де не надається лікування або результат скринінгу може призвести до покарання.

8. Додаткові інструменти і ресурси

Деякі інструменти можуть допомогти практикуючим лікарям у впровадженні даних рекомендацій стосовно скринінгу (див. **Таблицю 1.8**).

9. Поради щодо практичного застосування Висновку I, який стосується підлітків віком від 12 до 17 років:

1. Потенційний тягар, якому можна запобігти.

Згідно з національним опитуванням 2018 року, 8% підлітків віком від 12 до 17 років повідомили про вживання наркотиків протягом останнього місяця. Серед молоді, яка повідомляла про таке вживання наркотиків, найбільш часто використовували такі психоактивні речовини: марихуана, інгалянти, рецептурні психотерапевтичні препарати, опіоїди та галюциногени. За оцінками, 2,7% відповідали діагностичним критеріям наркотичної залежності або зловживання наркотиками, і переважна більшість мала супутні психічні діагнози. До факторів ризику вживання наркотиків серед молоді включають агресивну поведінку в дитинстві, відсутність належного батьківського нагляду, погані соціальні навички, доступ до наркотиків у школі та бідність у громаді.

Вживання психоактивних речовин підлітками, в тому числі вживання героїну та зловживання рецептурними опіоїдами пов'язане з основними причинами смерті — самогубством, передозуванням, ненавмисними травмами та насильством у підлітковому та молодому віці. Вживання психоактивних речовин у цей період

швидкого розвитку мозку також може завдати шкоди нейрокогнітивному розвитку та ендокринним функціям, що, у свою чергу, може погіршити академічні, професійні та соціальні успіхи. Підлітки з розладами, зумовленими з вживанням наркотиків, також мають підвищений ризик інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), інших проблем з фізичним здоров'ям, незапланованої вагітності, участі в кримінальній діяльності та прогулів у школі.

2. Потенційні шкідливі наслідки скринінгу і лікування.

Хоча існують обмежені доказові дані стосовно шкідливих наслідків, підлітки можуть зазнати потенційної шкоди від скринінгу на вживання наркотиків, такого як навішування ярликів та стигматизація. Через занепокоєння з приводу тривалого використання агоністів опіоїдів, Управління по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) обмежує схвалення бупренорфіну для вживання молодими людьми віком від 16 років, а Міністерство охорони здоров'я та соціального забезпечення США обмежує допуск до програм ЗПТ з використанням метадону молодим людям молодше 18 років, які продовжують вживати опіоїди після принаймні 2 циклів детоксикації та психосоціальних інтервенцій.

3. Практика, яка застосовується зараз.

Приблизно від 50% до 86% педіатрів повідомляють про проведення регулярного скринінгу на вживання психоактивних речовин, більшість з них проводять скринінг на основі своїх клінічних вражень, а не за допомогою валідованого інструменту для скринінгу.

4. Інші релевантні рекомендації USPSTF.

USPSTF оприлюднила висновки щодо рекомендацій стосовно інших дотичних тем, а саме:

- інтервенції для запобігання вживанню наркотиків у дітей, підлітків та молодих людей;
- скринінгові та поведінкові консультативні інтервенції для зменшення шкідливого вживання алкоголю серед підлітків та дорослих;
- інтервенції для відмови від куріння тютюну серед дорослих, у тому числі вагітних жінок;
- інтервенції на рівні первинної медичної допомоги для профілактики вживання тютюну у дітей та підлітків;
- скринінг на депресію у дорослих;
- скринінг на депресію у дітей та підлітків;
- скринінг на ризик суїциду у підлітків та дорослих.

5. Оновлена версія попередніх рекомендацій USPSTF.

Цей висновок щодо рекомендацій замінює рекомендацію USPSTF 2008 року, в якій було зроблено висновок про те, що на той час було недостатньо доказових даних для оцінки співвідношення корисності та шкоди скринінгу на вживання заборонених наркотиків серед підлітків та дорослих, включаючи вагітних або жінок у післяпологовий період. Цей оновлений висновок містить нові докази, отримані після 2008 року, про точність інструментів скринінгу, а також про корисність і шкоду лікування шкідливого вживання наркотиків або розладів, зумовлених вживанням наркотиків. Ці нові дані підтверджують поточну рекомендацію про те, що практикуючі лікарі первинної ланки пропонують скринінг для дорослих віком від 18 років, включаючи вагітних або жінок у післяпологовий період, коли їм можна запропонувати або направити на отримання послуг для постановки точного діагнозу, ефективного лікування та належного догляду. USPSTF не змінює свій висновок, що наразі недостатньо доказових даних для оцінки співвідношення корисності та шкоди скринінгу на вживання наркотиків серед підлітків.

10. Підтверджувальні докази:

а. Обсяг проведеного аналізу.

USPSTF замовила 2 систематичні обзори доказових даних на підтримку цих оновлених висновків щодо рекомендацій. У цих обзорах оцінювалися доказові дані про корисність і шкоду скринінгу на вживання наркотиків, точність інструментів скринінгу для виявлення вживання наркотиків, а також дані про корисність і шкоду психосоціальних інтервенцій і медикаментозної терапії.

б. Точність інструментів для скринінгу.

USPSTF відібрала 30 різних інструментів для скринінгу, які проходили оцінку серед дорослих, вагітних, жінок у післяпологовому періоді та підлітків. Чутливість багатьох інструментів становила 75% і вище для виявлення шкідливого вживання наркотиків, зловживання наркотиками, наркозалежності або розладів, зумовлених вживанням наркотиків. Більшість скринінгових досліджень використовували структуровані клінічні або діагностичні інтерв'ю, які використовували різні визначення вживання наркотиків, зловживання наркотиками, наркотичної залежності та розладів, зумовлених вживанням наркотиків, як референтний стандарт. Лише в декількох дослідженнях використовувалися біологічні референтні стандарти, такі як аналіз зразків волосся або сечі.

в. Дорослі.

USPSTF проаналізувала 12 досліджень, які оцінювали точність 15 різних інструментів скринінгу у невагітних дорослих. Спостерігалася значна варіація розміру вибірки (від 139 до 2057 осіб, не враховуючи велику національну вибірку США з 42 923 осіб), частки жінок, які взяли участь в дослідженні (від 4,7% до 94%) та середнього віку учасників (від 25,2 до 62,6 років). Усі дослідження, окрім 2, проводилися в США. Вживання та ступінь тяжкості вживання будь-якого наркотику або конкретних наркотиків широко варіювалися серед досліджуваних груп населення. Поширеність шкідливого вживання будь-якого наркотику становила від 14,2% до 37,9%, а поширеність розладів, зумовлених вживанням будь-якого наркотику, - від 1,8% до 16,7%, спираючись на референтні стандарти клінічних інтерв'ю (з підтвердженням або без підтвердження вживання наркотиків за допомогою аналізу слини).

Кілька інструментів скринінгу безпосередньо стосувалися частоти вживання наркотиків (опитувальник з 1 питанням частоти вживання наркотиків; SUBS [Substance Use Brief Screen - Короткий скринінговий опитувальник на вживання психоактивних речовин] та TAPS-1) або частоти вживання наркотиків та ризиків, пов'язаних із вживанням наркотиків (ASSIST; ASSIST-Drug; CAST [Cannabis Abuse Screening Test - Скринінговий тест на зловживання каннабісом]); 2-, 10- та 28-DAST [Drug-Abuse Screening Test- Скринінговий тест на зловживання наркотиками]; PDUQp [rescription Drug Use Questionnaire-Patient Version- Опитувальник щодо вживання рецептурних препаратів, версія для пацієнтів]; PSQ [Parent Screening Questionnaire - Опитувальний для скринінгу батьків]; SoDU [Screen of Drug Use- Скринінг вживання наркотиків]; TAPS та TICS [Two-Item Conjoint Screen - Спільний скринінг з двох питань], які є прикладами "прямих інструментів"). Один інструмент опосередковано оцінював вживання наркотиків, ставлячи запитання про вживання алкоголю або тютюну (опитувальник з одного питання щодо частоти надмірного епізодичного вживання алкоголю [приклад "непрямого інструменту"]).

Чутливість прямих інструментів для виявлення шкідливого для здоров'я вживання "будь-якого наркотику" (включаючи заборонені наркотики та вживання рецептурних препаратів з немедичною метою) протягом останнього місяця або року становила від 0,71 до 0,94 (95% ДІ, 0,62-0,97), а специфічність - від 0,87 до 0,97 (95% ДІ, 0,83-0,98). Чутливість прямих інструментів для виявлення зловживання, залежності або розладу, зумовленого вживанням "будь-якого наркотику", становила від 0,85 до 1,00 (95% ДІ, 0,75-1,00), а специфічність - від 0,67 до 0,93 (95% ДІ, 0,58-0,95). Інструменти скринінгу мали вищу чутливість для виявлення шкідливого вживання

наркотиків та розладів, зумовлених вживанням "будь-яких наркотиків" (переважно - канабісу), канабісу, героїну та стимуляторів, ніж для виявлення шкідливого вживання наркотиків або розладів, зумовлених вживанням рецептурних препаратів з немедичною метою, зокрема опіоїдів або седативних засобів (діапазон 0,38-0,96 [95% ДІ, 0,29-0,99]), але специфічність була співставною (діапазон 0,79-1,00 [95% ДІ, 0,71-1,00]).

У чотирьох дослідженнях оцінювали точність прямих інструментів (інструменту для з'ясування частоти ASSIST-2 та інструментів для оцінки ризику DAST-10, PRO та WIDUS [Wayne Indirect Drug Use Screener- непрямий скринінговий тест для виявлення вживання наркотиків]/ASSIST-2 [модифікований інструмент]) або непрямих інструментів (WIDUS) для виявлення вживання наркотиків або розладів, зумовлених вживанням наркотиків (за виключенням алкоголю), серед жінок, яких залучали в дослідження під час візитів до жіночої консультації або незабаром після пологів. Поширеність будь-якого вживання наркотиків під час вагітності варіювалася від 1,2% до 41% у цих 4 дослідженнях. Чутливість виявлення будь-якого вживання наркотиків під час вагітності за допомогою прямих інструментів становила від 0,37 до 0,76 (95% ДІ, 0,24-0,86), а специфічність - від 0,68 до 0,83 (95% ДІ, 0,55-0,91). Одне дослідження інструменту оцінки ризику PRO (у популяції, в якій 7% відповідали діагностичним критеріям зловживання наркотиками, наркозалежності або обом критеріям) показало, що чутливість для виявлення будь-якого зловживання наркотиками або наркозалежності становить 0,89 (95% ДІ, 0,77-0,95), а специфічність - 0,74 (95% ДІ, 0,71- 0,77). Єдиний непрямий інструмент, який фіксував будь-яке вживання наркотиків, окрім алкоголю, під час вагітності (WIDUS/ASSIST-2), мав нижчу чутливість (0,68 [95% ДІ, 0,53-0,80]) та специфічність (0,69 [95% ДІ, 0,57-0,80]). Додаткове дослідження непрямого інструменту Parents Partner Past Pregnancy показало високу чутливість (0,87 [95% ДІ, 0,71-0,95]) і високу специфічність (0,76 [95% ДІ, 0,70-0,82]) для виявлення комбінованих наслідків будь-якого вживання наркотиків або алкоголю під час вагітності, але не оцінювало окремих наслідків вживання лише наркотиків під час вагітності.

д. Підлітки.

Доказові дані щодо точності інструментів скринінгу серед підлітків обмежені. Більшість досліджень зосереджені на виявленні вживання канабісу; жодне дослідження не надає інформації щодо вживання опіоїдів або інших класів наркотиків. Лише деякі інструменти, для оцінки вживання канабісу, пройшли оцінку більш ніж в одному дослідженні. Найвні дослідження проводили оцінку прямих інструментів: Brief Screener for Tobacco, Alcohol, and Other Drugs - Короткий скринінговий опитувальник на вживання тютюну, алкоголю та інших наркотиків; одне питання для оцінки вживання канабісу; ASSIST; ASSIST-Lite; CAST; CPQ-A-S (Cannabis Problems Questionnaire for Adolescents-Shortened - Скорочена версія опитувальника для підлітків щодо проблем, пов'язаних із вживанням канабісу); CRAFFT (Car Relax Alone Forget Family/Friends Trouble); PESQ-PS (Personal Experience Screening Questionnaire-Problem Severity Scale - Скринінговий опитувальник особистого досвіду, шкала тяжкості проблеми); POSIT (Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers - Проблемно-орієнтований скринінговий інструмент для підлітків); і SDS (Severity Dependency Scale - Шкала рівня тяжкості залежності) - на відміну від діагностичного інтерв'ю. Чутливість цих прямих інструментів для виявлення будь-якого вживання канабісу або шкідливого вживання коливається від 0,68 до 0,98 (95% ДІ, 0,64-0,99), а специфічність - від 0,82 до 1,00 (95% ДІ, 0,80- 1,00). Чутливість цих прямих інструментів для виявлення розладів, зумовлених вживанням канабісу, становила від 0,71 до 0,98 (95% ДІ, 0,41-1,00), а специфічність - від 0,79 до 0,95 (95% ДІ, 0,77-0,98). Враховуючи обмежену кількість досліджень щодо окремих інструментів та відсутність інформації про точність інструментів для виявлення вживання інших наркотиків, окрім канабісу, USPSTF визнала доказові дані щодо точності скринінгу серед підлітків недостатніми.

13. Корисність скринінгу і лікування:

а. Скринінг.

Жодне дослідження безпосередньо не вивчало переваги і корисність скринінгу для зниження рівня вживання наркотиків або медичних, соціальних чи юридичних наслідків, пов'язаних із вживанням наркотиків, серед дорослих чи підлітків.

б. Медикаментозне лікування.

Кілька досліджень показали, що застосування дозволеного FDA медикаментозного лікування було корисним для невагітних дорослих з розладами, зумовленими вживанням опіоїдів, які звернулися за допомогою або були направлені на лікування через симптоми, ознаки або медичні, соціальні чи юридичні проблеми, пов'язані з вживанням наркотиків (далі скорочено - "групи населення, які звертаються за допомогою"). Дорослі, які отримували медикаментозне лікування, як правило, мали нижчі показники рецидивів та більшу прихильність до лікування, ніж дорослі, які отримували плацебо або не отримували ніякого лікування.

Дев'ятнадцять досліджень оцінювали налтрексон (антагоніст опіоїдів), бупренорфін (частковий агоніст опіоїдів) або метадон (агоніст опіоїдів) (зазвичай у поєднанні з індивідуальним або груповим консультуванням) серед дорослих з розладами внаслідок вживання опіоїдів, переважно викликаних вживанням героїну. Жодне з цих досліджень не оцінювало вплив медикаментозної терапії на дорослих, у яких розлад внаслідок вживання опіоїдів був пов'язаний лише з рецептурними опіоїдами або був виявлений під час скринінгу на рівні первинної медичної допомоги. У дослідженнях брали участь пацієнти стаціонарних закладів охорони здоров'я, програм лікування наркозалежності та системи кримінального правосуддя. Більшість досліджень проводилися за межами США, а в деяких з цих досліджень використовувався налтрексон у лікарських формах, недоступних у США. Більшість учасників досліджень були дорослими чоловіками віком до 30 років. Жодне з досліджень не включало вагітних, жінок у післяпологовому періоді або підлітків, хоча для цих груп пацієнтів існують схвалені FDA препарати для медикаментозної терапії. Проте жінки репродуктивного віку становили від 25% до 46% учасників досліджень, які отримували метадон або бупренорфін, і від 0% до 28% учасників, які отримували налтрексон.

У тринадцяти дослідженнях оцінювали результати прийому перорального, ін'єкційного налтрексону або налтрексон-імпланту. Результати оцінювали під час курсу лікування в 11 дослідженнях (через 2-9 місяців після початку лікування) або після завершення лікування в 2 дослідженнях (через 6-10 місяців після завершення). Розміри вибірок коливалися від 31 до 306 (загалом $N = 1718$ учасників). Утримання в лікуванні значно відрізнялося серед осіб, які отримували налтрексон (діапазон 7%-60%), та осіб, які отримували плацебо або не отримували лікування (діапазон 6%-56%). Застосування налтрексону супроводжувалося значним зниженням частоти рецидивів вживання наркотиків (об'єднаний відносний ризик [ВР] 0,73 [95% ДІ, 0,62-0,85]) та збільшенням утримання в лікуванні (об'єднаний ВР, 1,71 [95% ДІ, 1,13-2,49]). Нечисленні дослідження налтрексону, в яких повідомлялося про смертність, загальне самопочуття, якість життя, тривожність, депресію, юридичні наслідки або працевлаштування, мали неоднозначні висновки щодо цих результатів, але смертність була низькою.

У семи дослідженнях проводилася оцінка опіоїдного агоніста метадону, часткового опіоїдного агоніста бупренорфіну або обох препаратів. Під час тривалого лікування 1 з цих 2 опіоїдних агоністів (під наглядом протягом 4-12 місяців), застосування метадону та сублінгвального або імплантованого бупренорфіну було значущим чином асоційоване зі зниженням частоти рецидивів (4 дослідження; об'єднаний ВР 0,75 [95% ДІ, 0,59-0,82]) та збільшенням утримання в лікуванні (7 досліджень; об'єднаний ВР, 2,58 [95% ДІ, 1,78-4,59]). Результати 5 досліджень, в яких

проводилася оцінка впливу опіоїдних агоністів на медичні, соціальні та юридичні результати, були неоднозначними і не показали чітких переваг і корисності лікування. Кілька досліджень показали, що бупренорфін асоціюється з кращими показниками якості життя, благополуччя та задоволеності життям, про які повідомляли самі пацієнти. У цих дослідженнях не було зафіксовано жодного смертельного випадку.

14. Психосоціальні інтервенції:

а. Дорослі.

Психосоціальні інтервенції були пов'язані з підвищеною вірогідністю утримання від вживання наркотиків порівняно з контрольними умовами через 3-4 місяці (15 досліджень; ВР 1,60 [95% ДІ, 1,24-2,13]) та через 6-12 місяців (14 досліджень; ВР 1,25 [95% ДІ, 1,11-1,52]).

Приблизно в половині досліджень психосоціальних інтервенцій брали участь особи, які звернулися за наркологічною допомогою або були направлені на лікування наркозалежності. Розміри вибірок коливалися від 34 до 1175 (всього N = 15 659). Більшість досліджень проводилися в США і охоплювали учасників переважно чоловічої статі, не білих і з нижчим соціально-економічним статусом. Ступінь тяжкості вживання наркотиків в учасників досліджень був дуже різним. Інтервенції поділялися на інтенсивні (тобто більше 2 сесій або 2 сесії тривалістю понад 1 годину кожна) та короткі (тобто від 1 до 2 сесій тривалістю 1 година кожна або менше). Інтервенції, як правило, базувалися на визнаних підходах поведінкової терапії і проводилися дослідниками по телефону або за особистої присутності, або ж учасники самостійно застосовували їх за допомогою комп'ютера. Інтенсивні інтервенції зазвичай включали особисту когнітивно-поведінкову терапію, мотиваційні інтерв'ю та заохочувальну терапію. Більшість коротких втручань склалися з однієї індивідуальної консультації за особистої присутності або зворотнім зв'язком за допомогою комп'ютера, з телефонною або особистою підтримуючою сесією або без неї. Подальше спостереження тривало від 3-4 місяців до 12 і більше місяців після початку інтервенцій. Від 38% до 98% учасників пройшли оцінку у визначених контрольних моментах періоду подальшого спостереження. Мета-аналізи та аналізи чутливості включали лише підгрупу досліджень, дані яких можна було об'єднати, а також комбіновані дослідження, в яких оцінювали невагітних дорослих, вагітних, жінок у післяпологовий період або підлітків; будь-який тип вживання наркотиків; а також короткострокові або інтенсивні інтервенції.

Аналіз чутливості показав, що вплив на утримання від вживання наркотиків протягом 3-4 місяців був більшим у дослідженнях серед осіб, які зверталися за лікуванням (7 досліджень; ВР 2,08 [95% ДІ 1,51-3,07]), ніж у дослідженнях серед осіб, виявлених під час скринінгу (8 досліджень; ВР 1,28 [95% ДІ 0,97-1,84]; P = 0,05 для оцінки взаємозв'язку). Вплив на відмову від вживання наркотиків був меншим у дослідженнях коротких інтервенцій, ніж у дослідженнях інтенсивних інтервенцій, але відмінності не були статистично значущими. Результати були статистично значущими для відмови від вживання канабісу (7 досліджень; ВР 2,08 [95% ДІ, 1,51-3,07] протягом 3-4 місяців і 4 дослідження; ВР 1,58 [95% ДІ, 1,17-3,06] протягом 6-12 місяців), але не для відмови від стимуляторів або змішаного вживання наркотиків. Результати мета-аналізів щодо зв'язку психосоціальних інтервенцій з іншими результатами, зокрема кількістю днів вживання наркотиків та ступенем тяжкості вживання наркотиків, були неоднозначними. Докази зв'язку між психосоціальними інтервенціями та медичними, соціальними або правовими наслідками, пов'язаними з вживанням канабісу, стимуляторів, опіоїдів, "будь-яких наркотиків" або комбінованих наркотиків серед дорослих, були нечисленними і свідчили про їхню відсутність або обмежену ефективність.

П'ять досліджень оцінювали конкретно інтенсивні або короткочасні інтервенції виключно у вагітних або жінок у післяпологовому періоді порівняно з контрольними групами або з інформацією та порадами акушерів чи медсестер. Жодне з цих досліджень не виявило значного впливу на вживання наркотиків або на медичні, соціальні чи юридичні наслідки вживання наркотиків через 3-6 місяців після початку інтервенцій.

б. Підлітки.

Було проведено мало досліджень психосоціальних інтервенцій, спрямованих на підлітків у віці від 12 до 17 років. Доказові дані були обмеженими, а результати - непереконливими. У цих дослідженнях не повідомлялося про вплив психосоціальних інтервенцій на вживання інших наркотиків, окрім канабісу.

15. Шкідливі наслідки скринінгу і лікування

а. Скринінг

Немає досліджень, які б вивчали шкідливість скринінгу для дорослих чи підлітків.

б. Медикаментозне лікування

В одинадцяти дослідженнях налтрексону та чотирьох дослідженнях бупренорфіну оцінювали потенційні шкідливі наслідки, зокрема суїцид, передозування або відмову від участі в дослідженні через серйозні небажані події, але в жодному дослідженні метадону не оцінювали шкідливі наслідки. Повідомлялося про незначні шкідливі наслідки або незначну кількість серйозних небажаних подій. В об'єднаних аналізах ризик виникнення небажаних подій був загалом приблизно однаковим в осіб, які отримували медикаментозну терапію, і в контрольній групі, зокрема ризик припинення дослідження через виникнення небажаних подій (3 дослідження; ВР, 1,54 [95% ДІ, 0,35-8,31]) або серйозних небажаних подій (3 дослідження; ВР 1,24 [95% ДІ, 0,11-10,21]) у дослідженнях налтрексону або ризик серйозних небажаних подій (2 дослідження; ВР 0,32 [95% ДІ, 0,09-1,12]) у дослідженнях бупренорфіну. Запори значно частіше зустрічалися у пацієнтів, які вживали бупренорфін, ніж у контрольних групах. Жодне дослідження не повідомляло про шкідливі наслідки застосування медикаментозної терапії у підлітків, вагітних або жінок у післяпологовому періоді.

в. Психосоціальні інтервенції.

Жодне з 4 досліджень, в яких повідомлялося про шкідливі наслідки або небажані події коротких психосоціальних інтервенцій, не виявило шкідливих наслідків або небажаних подій. До цих досліджень відносяться 2 дослідження за участю студентів коледжу, націлені на вживання канабісу, і 2 дослідження серед жінок в післяпологовому періоді, які проходили короткі інтервенції після пологів. У жодному з інших досліджень психосоціальних інтервенцій не повідомлялося про шкідливі наслідки або небажані події у дорослих.

16. Відповідь на відкрите обговорення

Проект цих висновків щодо рекомендацій було розміщено у відкритому доступі для громадського обговорення на сайті USPSTF з 13 серпня по 9 вересня 2019 року. У відповідь на коментарі громадськості USPSTF роз'яснила, що «скринінг» означає постановку запитань про шкідливе вживання наркотиків (а не аналізи біологічних зразків, таких як аналіз крові або сечі), і що термін «шкідливе вживання наркотиків» використовується для опису використання рецептурних або безрецептурних препаратів з немедичною метою, незаконних наркотиків або речовин, на які не поширюється дія законодавства, (крім алкоголю або тютюну). У кількох коментарях були прохання надати більше інформації про інтерпретацію доказових даних USPSTF. USPSTF роз'яснила у розділі «Обґрунтування», що скринінг у закладах первинної медичної допомоги щодо вживання наркотиків може виявити спектр вживання наркотиків та

види вживання наркотиків. Таким чином, USPSTF розглядала і аналізувала доказові дані досліджень лікування, які могли включати пацієнтів з більш тяжкими розладами, зумовленими вживанням наркотиків, як такими, що можна застосовувати до скринінгу. У деяких коментарях зазначалося, що скринінг дорослих може ненавмисно нанести шкоду, таку як зниження бажання звертатися за медичною допомогою в осіб, які не хочуть проходити скринінг, медичні та соціально-правові наслідки повідомлення про позитивні результати скринінгу, проблеми з конфіденційністю або відволікання уваги практикуючих лікарів від пацієнтів із встановленими розладами, зумовленими вживанням наркотиків. USPSTF визнає такі наслідки потенційно шкідливими, тому надала більш детальну інформацію про міркування щодо впровадження скринінгу, які можуть запобігти виникненню таких шкідливих наслідків. Крім того, USPSTF надала роз'яснення у розділі «Практичні рекомендації», що оцінка чистої корисності для цієї рекомендації не застосовується до місць (установ) і груп населення, яким/де не надається лікування або результат скринінгу призводить до покарання.

Деякі респонденти коментували, що скринінг потрібно проаналізувати і для підлітків, але USPSTF не отримала остаточно доказових даних на підтримку рутинного скринінгу серед цієї вікової групи.

17. Потреби і прогалини досліджень

USPSTF виявила важливі прогалини, пов'язані зі скринінгом на шкідливе вживання наркотиків. Щоб заповнити ці прогалини, USPSTF потребує додаткових доказових даних, отриманих в рамках добре спланованих досліджень, з дотриманням належного дизайну і методології, в яких буде проведена додаткова оцінка наступних аспектів.

1. Ефективність скринінгу та інтервенцій щодо вживання наркотиків серед підлітків
2. Оптимальний інтервал скринінгу для виявлення шкідливого вживання наркотиків
3. Точність інструментів скринінгу для виявлення використання рецептурних препаратів з немедичною метою, зокрема, опіоїдів
4. Стратегії покращення доступу до медикаментозної терапії та психосоціальних інтервенцій для осіб з різними типами розладів, зумовлених вживанням наркотиків
5. Шкідливі наслідки, яка виникають у випадку, коли результат скринінгу призводить до покарання
6. Корисність та шкода від надання профілактичних рецептурних призначень налоксону в якості «екстреної терапії» пацієнтам, у яких виявлено зловживання опіоїдами або розлади, зумовлені вживанням опіоїдів після скринінгу на первинній ланці медичної допомоги.

18. Рекомендації інших установ і організацій

Низка організацій оприлюднила свої висновки щодо скринінгу на вживання наркотиків, за допомогою запитань про вживання наркотиків; Ці рекомендації різняться в залежності від конкретної підгрупи пацієнтів. SAMHSA рекомендує загальний скринінг на вживання психоактивних речовин (в тому числі алкоголь), коротку інтервенцію та/або перенаправлення на лікування (відоме як SBIRT) як частину звичайної медичної допомоги, у тому числі під час вагітності. Міністерство оборони США, Міністерство у справах ветеранів США та Американська академія сімейних лікарів затвердили рекомендацію USPSTF 2008 року (Висновок I), яка вказує на те, що немає достатніх доказових даних для того, щоб рекомендувати рутинний скринінг на предмет вживання заборонених наркотиків. Американська педіатрична академія рекомендує проводити скринінг підлітків віком до 20 років на вживання

психоактивних речовин (в тому числі тютюн та алкоголь) під час кожного щорічного медичного огляду, а також перевіряти підлітків, які звертаються до відділень невідкладної медичної допомоги або центрів екстреної медичної допомоги; повідомляють про куріння сигарет; страждають на депресію, тривожність або інші психічні розлади внаслідок зловживання психоактивними речовинами; або демонструють шкільні, правові чи соціальні проблеми чи інші зміни в поведінці. Цей документ містить перелік інструментів скринінгу, які були перевірені для використання серед підлітків та молоді віком до 25 років. Ініціатива «Світле майбутнє» включила рекомендацію, згідно з якою всі підлітки (в тому числі люди віком від 18 до 21 року) повинні проходити скринінг на вживання психоактивних речовин (в тому числі тютюн та алкоголь) в рамках збору загального психосоціального анамнезу. Американська колегія акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists) радить щорічно проводити скринінг жінок на предмет немедичного використання рецептурних препаратів. Вони також рекомендують проводити скринінг жінок віком від 18 до 26 років на предмет вживання наркотиків як частину профілактичних заходів, загальний скринінг всіх жінок до вагітності та на ранніх термінах вагітності, а також скринінг жінок після пологів, якщо для цього існують показання.

Список літератури

- 1 Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ; British Association for Psychopharmacology, Expert Reviewers Group. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol*. 2012 Jul;26(7):899–952. doi: 10.1177/0269881112444324.
- 2 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). The Challenge of New Psychoactive Substances. Global SMART Programme 2013.
- 3 Wood DM, Heyerdahl F, Yates CB, Dines AM, Giraudon I, Hovda KE, Dargan PI. The European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Apr;52(4):239–41. doi: 10.3109/15563650.2014.898771.
- 4 HM Inspectorate of Prisons. Annual Report 2013–14.
- 5 Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Oct;49(8):705-19. doi: 10.3109/15563650.2011.615318. Erratum in: *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Nov;49(9):880.
- 6 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2014.
- 7 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2013.
- 8 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EMCDDA–Europol 2013 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA. Publications Office of the European Union 2014.
- 9 Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, Luebbecke M, Wiggermann M, Ernst L, Beuerle T. Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int*. 2009 Oct 30;191(1–3):58–63. doi: 10.1016/j.forsciint.2009.06.008.
- 10 Dargan PI, Hudson S, Ramsey J, Wood DM. The impact of changes in UK classification of the synthetic cannabinoid receptor agonists in ‘Spice’. *Int J Drug Policy*. 2011 Jul;22(4):274–7. doi: 10.1016/j.drugpo.2011.02.006.
- 11 Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. 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 Jul;28(4):345-55. doi: 10.1002/hup.2298.
- 12 Home Office. Annual Report on the Home Office Forensic Early Warning System (FEWS): A System to Identify New Psychoactive Substances in the UK, July 2013.
- 13 Home Office. Annual Report on the Home Office Forensic Early Warning System (FEWS). A System to Identify New Psychoactive Substances in the UK. August 2014. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/344551/2014-08-12_-_FEWS_Annual_Report_Aug_2014_-_Final__2_.pdf.
- 14 Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Analyses of second-generation ‘legal highs’ in the UK: initial findings. *Drug Test Anal*. 2010 Aug;2(8):377–82. doi: 10.1002/dta.155.
- 15 Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Second generation mephedrone. The confusing case of NRG-1. *BMJ*. 2010 Jul 6;341:c3564. doi: 10.1136/bmj.c3564.
- 16 Davies S, Wood DM, Smith G, Button J, Ramsey J, Archer R, Holt DW, Dargan PI. Purchasing ‘legal highs’ on the Internet – is there consistency in what you get? *QJM*. 2010 Jul;103(7):489-93. doi: 10.1093/qjmed/hcq056. Introduction 26 NEPTUNE
- 17 Ramsey J, Dargan PI, Smyllie M, Davies S, Button J, Holt DW, Wood DM. Buying ‘legal’ recreational drugs does not mean that you are not breaking the law. *QJM*. 2010 Oct;103(10):777-83. doi: 10.1093/qjmed/hcq132.
- 18 Ayres TC, Bond JW. A chemical analysis examining the pharmacology of novel psychoactive substances freely available over the internet and their impact on public (ill)health. Legal highs or illegal highs? *BMJ Open*. 2012 Jul 31;2(4). pii: e000977. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000977. Print 2012.

- 19 Baron M, Elie M, Elie L. An analysis of legal highs: do they contain what it says on the tin? *Drug Test Anal.* 2011 Sep;3(9):576-81. doi: 10.1002/dta.274.
- 20 Kavanagh P, McNamara S, Angelov D, McDermott S, Mullan D, Ryder S. The characterization of legal highs available from head shops in Dublin. 2010. http://addictionireland.com/_fi_leupload/publications/Legal_Highs_Poster.pdf (accessed 24 October 2013).
- 21 James DA, Potts S, Thomas SHL, Chincholkar VM, Clarke S, Dear J, Ramsey J (2011) Clinical features associated with recreational use of 'Ivory Wave' preparations containing desoxypipradrol. *Clin Toxicol.* 2011; 49: 201.
- 22 Wood DM, Puchnarewicz M, Johnston A, Dargan PI. A case series of individuals with analytically confirmed acute diphenyl-2-pyrrolidinemethanol (D2PM) toxicity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Apr;68(4):349-53. doi: 10.1007/s00228-011-1142-0.
- 23 Reuter P. Options for Regulating New Psychoactive Drugs: A Review of Recent Experiences. UK Drug Policy Commission (UKDPC), 2011.
- 24 McNabb CB, Russell BR, Caprioli D, Nutt DJ, Gibbons S, Dalley JW. Single chemical entity legal highs: assessing the risk for long term harm. *Curr Drug Abuse Rev.* 2012 Dec;5(4):304-19.
- 25 Peters FT, Martinez-Ramirez JA. Analytical toxicology of emerging drugs of abuse. *Ther Drug Monit.* 2010 Oct;32(5):532-9. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181f33411.
- 26 Maurer HH. Chemistry, pharmacology, and metabolism of emerging drugs of abuse. *Ther Drug Monit.* 2010 Oct;32(5):544-9. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181eea318.
- 27 Measham F, Moore K, Newcombe R, Welch Z. Tweaking, bombing, dabbing and stockpiling: The emergence of mephedrone and the perversity of prohibition. *Drugs and Alcohol Today.* 2010;10(1):14-21. doi: 10.5042/daat.2010.0123.
- 28 Caudevilla-Gálligo F, Riba J, Ventura M, González D, Farré M, Barbanoj MJ, Bouso JC. 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): presence in the recreational drug market in Spain, pattern of use and subjective effects. *J Psychopharmacol.* 2012 Jul;26(7):1026-35. doi: 10.1177/0269881111431752.
- 29 DrugScope press release. Latest street drug survey highlights risks of new designer drugs for young people. <http://www.drugscope.org.uk/Media/Press+office/pressreleases/DrugScope+latest+street+drug+survey+highlights+risks+of+new+designer+drugs+for+young+people.htm>.
- 30 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report 2013: Trends and Developments. 2013. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trendsdevelopments/2013>.
- 31 Measham F, Wood DM, Dargan PI, Moore K. The rise in legal highs: prevalence and patterns in the use of illegal drugs and first- and second-generation 'legal highs' in South London gay dance clubs. *J Subs Use.* 2011;16:263-72.
- 32 Winstock A, Mitcheson L, Marsden J. Mephedrone: still available and twice the price. *Lancet.* 2010 Nov 6;376(9752):1537. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62021-1.
- 33 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 May;6(2):125-9.
- 34 Schifano F, Corazza O, Deluca P, Davey Z, the Psychonaut group. Psychoactive drug or mystical incense? Overview of the online available information on Spice products. *Int J Culture Mental Health.* 2009;2(2):137-44.
- 35 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (ECMDA). 2012 Annual Report on the State of the Drug Problem in Europe. November 2012.
- 36 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EMCDDA-Europol 2012 Annual Report on the Implementation of Council Decision

2005/387/JHA. Implementation reports, Publications Office of the European Union, 2012. Introduction 27 NEPTUNE

37 Public Health England. Annual Report to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). United Kingdom Drug Situation 2012 Edition. UK Focal Point On Drugs. 2012.

38 Home Office. Drug Misuse: Findings from the 2013/14 Crime Survey for England and Wales July 2014. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/335989/drug_misuse_201314.pdf (accessed 23 November 2014).

39 Robertson L (with contributions from E Bates). 2012/13 Scottish Crime and Justice Survey: Drug Use. Scottish Centre for Crime and Justice Research University of Glasgow Scottish Government Social Research 2014.

40 Public Health England, Health Protection Scotland, Public Health Wales, and Public Health Agency Northern Ireland. Shooting Up: Infections Among People Who Inject Drugs in the United Kingdom 2013. November 2014.

41 Harm Reduction Database Wales. <http://www.wales.nhs.uk/sitesplus/888/page/73000>.

42 Mecham F, Measham F, Moore K, Østergaard J. Mephedrone, 'Bubble' and unidentified white powders: the contested identities of synthetic 'legal highs'. *Drugs Alcohol Today* 2011;11(3):137-46.

43 Halkitis PN, Palamar JJ. GHB use among gay and bisexual men. *Addict Behav.* 2006;31(11):2135-9.

44 Measham F, Moore K. Repertoires of distinction: exploring patterns of weekend polydrug use within local leisure scenes across the English night time economy. *Criminol Criminal Justice.* 2009;9(4):437-64.

45 Hoare R, Flatley J. Drug Misuse Declared: Findings from the 2007 /08 British Crime Survey (Home Office Statistical Bulletin 13/10). Home Office, 2008.

46 Measham F, Aldridge J, Parker H. Dancing on Drugs: Risk, Health and Hedonism in the British Club Scene. Free Association Books, 2001.

47 Deehan A, Saville E. Calculating the Risk: Recreational Drug Use Among Clubbers in the South East of England (Home Office Online Report 43/03). Home Office, 2003.

48 Mitcheson L, McCambridge J, Byrne A, Hunt N, Winstock A. Sexual health risk among dance drug users: cross-sectional comparisons with nationally representative data. *Int J Drug Policy.* 2008 Aug;19(4):304-10. doi: 10.1016/j.drugpo.2007.02.002.

49 EMIS Network. EMIS 2010: The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Findings from 38 Countries. European Centre for Disease Prevention and Control, 2013.

50 Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres Rueda S, Weatherburn P. The Chemsex Study: Drug Use in Sexual Settings Among Gay and Bisexual Men in Lambeth, Southwark and Lewisham. Sigma Research, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2014. <http://www.sigmaresearch.org.uk/chemsex>.

51 Kirby T, Thornber-Dunwell M. High-risk drug practices tighten grip on London gay scene. *Lancet.* 2013 Jan 12;381(9861):101-2.

52 Schifano F, Deluca P, Baldacchino A, Peltoniemi T, Scherbaum N, Torrens M, Farre M, Flores I, Rossi M, Eastwood D, Guionnet C, Rawaf S, Agosti L, Di Furia L, Brigada R, Majava A, Siemann H, Leoni M, Tomasin A, Rovetto F, Ghodse AH. Drugs on the web; the Psychonaut 2002 EU project. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006 Jun;30(4):640-6.

53 Schifano F. Novel psychoactive substances (HIIP): clinical and pharmacological issues. *Drugs Alcohol Today.* 2015;15(1):21-7.

54 Schifano F, Orsolini L, Duccio Papanti G, Corkery JM. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry.* 2015;14(1).

55 Centre for Public Health, Faculty of Health and Applied Social Science, Liverpool John Moore's University, on behalf of the Department of Health and National Treatment Agency for Substance Misuse. A Summary of the Health Harms of Drugs. Department of Health, 2011.

56 Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1047-53.

57 Gable RS. Acute toxic effects of club drugs. *J Psychoactive Drugs*. 2004 Sep;36(3):303-13.

58 Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction*. 2004 Jun;99(6):686-96.

59 WHO. Management of substance abuse. http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition2/en (accessed 17 March 2014).

60 Public Health England. Turning Evidence into Practice Preventing Drug-Related Deaths. 2014. Introduction 28 NEPTUNE

61 King LA, Nutt DJ, Independent Scientific Committee on Drugs. Deaths from 'legal highs': a problem of definitions. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):952. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60479-7.

62 Office for National Statistics. Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales 2012 (Statistical Bulletin). ONS, 2012.

63 Office for National Statistics. Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales, 2013. September 2014.

64 HM Government. 2010 Drug Strategy. Reducing Demand, Restricting Supply, Building Recovery: Supporting People to Live a Drug Free Life.

65 Home Office. Drug Strategy Annual Review: Delivering Within a New Landscape. 2013.

66 Written statement to Parliament from the Minister of State for Crime Prevention, Norman Baker. Drugs policy: review into new psychoactive substances. 12 December 2013. <https://www.gov.uk/government/speeches/drugs-policy-review-into-new-psychoactive-substances>.

67 New Psychoactive Substances Review. Report of the Expert Panel. Home Office, 2014.

68 Home Office. Government Response to New Psychoactive Substances Review Expert Panel Report. October 2014.

69 Wood DM, Heyerdahl F, Yates CB, Dines AM, Giraudon I, Hovda KE, Dargan PI. The European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Apr;52(4):239-41. doi: 10.3109/15563650.2014.898771.

70 National Poisons Information Service. Annual Report 2013/14. Public Health England 2014. <http://www.npis.org/NPISAnnualReport2013-14.pdf> (accessed 19 January 2015).

71 National Treatment Agency. Club Drugs: Emerging Trends and Risks. 2012.

72 Public Health England. Substance Misuse Among Young People in England 2012–13. December 2013.

73 Public Health England. Adult drug statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS) 1 April 2013 to 31 March 2014. Published November 2014. <http://www.nta.nhs.uk/uploads/adult-drug-statistics-from-the-national-drug-treatment-monitoring-system-2013-14.pdf> (accessed 22 January 2015).

74 WHO. Guidelines for the Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy 2014. http://www.drugsandalcohol.ie/21565/1/aaa_eng.pdf.

75 Hunter LJ, Dargan PI, Benzie A, White JA, Wood DM. Recreational drug use in men who have sex with men (MSM) attending UK sexual health services is significantly

- higher than in non-MSM. *Postgrad Med J*. 2014 Mar;90(1061):133-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131428.
- 76 Scottish Government. *The Sexual Health and Blood Borne Virus Framework 2011–2015*. 2011.
- 77 Department of Health. *A Framework for Sexual Health Improvement in England*. 2013.
- 78 Royal College of Physicians. *Alcohol and Sex: A Cocktail for Poor Sexual Health (Report of the Alcohol and Sexual Health Working Party)*. 2011.
- 79 British HIV Association. *Standards of Care for People Living with HIV in 2013*. <http://www.bhiva.org/documents/Standards-of-care/BHIVAStandardsA4.pdf> (accessed 19 May 2014).
- 80 National Institute for Health and Care Excellence. *Alcohol-Use Disorders: Preventing Harmful Drinking (PH24)*. 2010.
- 81 Tremawan H, Barber E, Sullivan AK. Alcohol and drug history taking in a sexual health service. *HIV Med*. 2014 Apr;15 Suppl 3:1-159. doi: 10.1111/hiv.12146.
- 82 Brook G, Bacon L, Evans C, McClean H, Roberts C, Tipple C, Winter AJ, Sullivan AK. 2013 UK national guideline for consultations requiring sexual history taking. *Clinical Effectiveness Group British Association for Sexual Health and HIV. Int J STD AIDS*. 2014 May;25(6):391-404. doi: 10.1177/0956462413512807.
- 83 Clutterbuck DJ, Flowers P, Barber T, Wilson H, Nelson M, Hedge B, Kapp S, Fakoya A, Sullivan AK. UK national guideline on safer sex advice. *Int J STD AIDS*. 2012 Jun;23(6):381-8. doi: 10.1258/ijsa.2012.200312.
- 84 Sullivan AK, Bowden-Jones O, Azad Y. BASHH statement on ‘club’ (recreational) drug use. [http://www.bashh.org/documents/BASHH%20Statement%20on%20'club'%20\(recreational\)%20drug%20use.pdf](http://www.bashh.org/documents/BASHH%20Statement%20on%20'club'%20(recreational)%20drug%20use.pdf) (accessed 19 May 2014).
- 85 Department of Health (England) and Devolved Administrations. *Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management*. Department of Health (England), Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive 2007. Introduction 29 NEPTUNE
- 86 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Quality Standard for Drug Use Disorders (Quality Standard 23)*. November 2012. <http://guidance.nice.org.uk/QS23http://publications.nice.org.uk/quality-standard-for-drug-use-disorders-qs23/introduction-and-overview>.
- 87 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Alcohol Dependence and Harmful Alcohol Use (Quality Standard 11)*. August 2011.
- 88 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Drug Misuse: Psychosocial Interventions (Clinical Guideline 51)*. 2007.
- 89 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Drug Misuse: Opiate Detoxification (Clinical Guideline 52)*. 2007.
- 90 Public Health England (PHE). *Medications in Recovery: Best Practice in Reviewing Treatment. Supplementary Advice from the Recovery Orientated Drug Treatment Expert Group Medications in Recovery: Best Practice in Reviewing Treatment*. December 2013.

Розділ 2. Психосоціальні втручання для клубних наркотиків та нових психоактивних речовин

Існує величезна кількість доказів ефективності психосоціальних втручань (ПСВ) для управління проблемами зловживання психоактивними речовинами, а також національні рекомендації. Тому можна дати конкретні та обґрунтовані рекомендації.

Ефективне лікування проблем пов'язаних із зловживанням психоактивними речовинами включає ПСВ. Фактично це є основною формою втручання при лікуванні для зловживання більшістю речовин та залежності від них, оскільки фармакологічне лікування доступне лише для залежності від обмеженої кількості психоактивних речовин.² ПСВ важливі для того, щоб допомогти підготуватися до планової детоксикації, і вони необхідні після детоксикації для підтримки змін. Психологічні заходи щодо проблем зловживання психоактивними речовинами зосереджені на підтримці зміни поведінки для досягнення очікуваних результатів. ПСВ можуть мати на меті підтримати людей у досягненні утримання від вживання певних чи кількох речовин, або скорочення вживання до менш шкідливого рівня, або використання речовин менш шкідливим чином. Психологічні втручання також використовуються, щоб допомогти із спільними психологічними, соціальними чи фізичними проблемами, знову ж таки з метою сприяння постійній зміні поведінці у частині зловживання психоактивними речовинами.

Докази ефективності ПСВ для ряду проблем із вживанням речовин дуже позитивні. Однак, як називає Орфорд «парадокс еквівалентності результату», жоден єдиний підхід не вважається таким, що підходить для всіх.³ У Великій Британії кілька специфічних психосоціальних підходів досягають стандарту доказів, що рекомендований Національним інститутом охорони здоров'я та досконалості у догляді (NICE; раніше Національний інститут охорони здоров'я та клінічної досконалості), та мета-аналізу, такого як огляди Кокрейна (табл. див. 2.1). Досі були опубліковані дуже обмежені дослідження, що стосуються конкретно ПСВ для лікування ННР. Там, де це існує, вони були узагальнені у відповідних розділах цієї публікації. Враховуючи зростаюче використання ННР та занепокоєння щодо прямих та пов'язаних з ним наслідків і шкоди, експертна група бачить це як пріоритетну область для подальших досліджень.

Таблиця 2.1. Резюме доказів ефективності ПСВ для зловживання психоактивними речовинами

Документ	Зміст і висновки
Рекомендації NICE (CG51, 2007) щодо зловживання наркотиками ^{4,8}	Короткі інтервенції (мотиваційне інтерв'ю) Інформація про групи самопомоги Поведінкова терапія пар Заохочувальна терапія Психосоціальні втручання, засновані на доказах, для супутніх психологічних проблем
Урядові клінічні рекомендації (2007) щодо зловживання наркотиками ⁵	NICE 51 плюс: Профілактика рецидивів на основі КПТ Підходи зміцнення спільноти Соціальна поведінкова мережева терапія Сімейна терапія Психодинамічна терапія
Рекомендації NICE (CG115, 2011 і 2013) щодо зловживання алкоголем ⁷	Мотиваційне інтерв'ю Інформація про групи самопомоги Профілактика рецидивів на основі КПТ Поведінкова терапія Терапія на основі мереж та навколишнього середовища

	Поведінкова терапія пар Психосоціальні втручання, засновані на доказах, для супутніх психологічних проблем
Відгуки Cochrane: Smedslund та ін. (2011) ⁹ Knapp та ін. (2007) ¹⁰ про кокаїн та психостимулятори	Мотиваційне інтерв'ю Заохочувальна терапія КПТ Підхід зміцнення спільноти
Національне агентство з лікування (2005) ¹¹	КПТ – навички подолання Мотиваційне інтерв'ю Профілактика рецидивів Зміцнення спільноти Заохочувальна терапія Підтримуюча експресивна психотерапія Сімейна терапія Соціальна поведінкова мережева терапія
NICE (PH 49, 2014) ⁶	Перевірені методи зміни поведінки: постановка цілей і планування зворотний зв'язок і моніторинг соціальна підтримка

У Великій Британії докази ефективності ПСВ для осіб, які зловживають наркотиками описані в настанові NICE «Зловживання наркотиками: психосоціальні втручання»⁴ та детальніше опрацьовані в документі «Зловживання наркотиками та залежність: Настанови Великої Британії щодо клінічного менеджменту».⁵ Однак ці публікації значною мірою стосуються лікування від опіоїдів та (крек) кокаїну.

У цьому розділі наводяться важливі рекомендації щодо початкових та менш інтенсивних втручань для осіб, які ідентифіковані як споживачі клубних наркотиків та ННР, але зосереджені переважно на варіантах психосоціального лікування для їх проблемного вживання (у т.ч. залежність). Багато ННР мають стимулюючий характер, тому цей розділ значною мірою спирається на дослідження щодо лікування зловживання стимуляторами. Однак він також спирається на ширшу літературу щодо ПСВ щодо зміни поведінки в цілому, для чого доказова база описується у керівництві NICE з питань громадського здоров'я «Зміна поведінки: індивідуальні підходи».⁶

Патерни вживання ННР демонструють близьку паралель із загальноновизнаними моделями вживання алкоголю: найпоширеніша модель – це нечасте вживання, з невисоким ризиком заподіяння шкоди; менша частка – зловживання з потенційно негативними наслідками. Тому глава також спирається на набагато ширшу літературу про ПСВ щодо проблемного вживання алкоголю, зокрема описану в Керівництві NICE (номер 115, опублікованоме у 2011 році та оновлене в 2013 році) щодо діагностики, оцінки та лікування алкогольної залежності⁷.

2.1. Поетапний догляд

Психосоціальні втручання щодо вживання наркотичних речовин зазвичай проводяться за моделлю поступового догляду (Рисунок 2.1).^{12,13}

У межах кроків моделі догляду, психосоціальні та психологічні втручання згруповані відповідно до рівня специфічних компетенцій, необхідних для їх ефективного надання. Тому прийнято говорити про «ПСВ меншої інтенсивності» та «ПСВ більш високої інтенсивності».

Основні принципи поступового догляду:

1. Найменш інтенсивне втручання, необхідне для досягнення необхідного результату, надається першим.
2. Якщо втручання не досягає очікуваного результату, користувачам послуг слід запропонувати можливість його «посилення» до більш інтенсивного втручання.
3. Там, де більше не потрібен більш високий рівень інтенсивності втручання, слід запропонувати «перехід» до менш інтенсивного варіанту.
4. Користувачі послуг повинні мати доступ до всіх рівнів лікування в рамках системи лікування.
5. Користувачі послуг повинні мати прямий доступ до послуг різної інтенсивності втручання, що, ймовірно, буде потрібно для досягнення очікуваних результатів, замість того щоб без потреби проходити через послуги меншої інтенсивності, які можуть бути не потрібними.



Рисунок 2.1. Ступінчастий догляд та ПСВ для проблемного вживання НПР

2.2. Ідентифікація вживання НПР та визначення тяжкості пов'язаної із вживанням

Клінічна ідентифікація осіб, які мають проблемне вживання або залежність від НПР не завжди є простими, особливо коли регулярне вживання може бути пов'язане зі способом життя, зокрема відвідуванням клубів. Визначення потреби в конкретних психосоціальних втручаннях для зміни поведінки також буде залежати від широкого кола факторів. Багато людей навіть не отримуючи послуг з втручання самостійно зупиняють або скорочують вживання психоактивних речовин.³

Вживання наркотичних речовин або інтоксикація, самі по собі не є показами до лікування. На відміну від кількох надійних засобів скринінгу для виявлення проблем пов'язаних із вживанням алкоголю, немає визнаних інструментів скринінгу для виявлення вживання НПР, і плановий скринінг для використання НПР у загальних установах охорони здоров'я не рекомендується. Однак, будь-який контакт із медичним працівником, де виявлено вживання НПР, може бути можливістю запропонувати неосудливі поради щодо безпеки та потенційної зміни поведінки.

Самостійне повідомлення або випадкове розслідування може виявити вживання НПР, але не свідчить про рівень шкоди пов'язаної із вживанням чи потребу в лікувальному втручанні. Це надає потенційно корисну можливість запропонувати інформацію та короткі поради або вказати на джерела інформації де можна їх отримати. Інші (треті) особи можуть надати додаткові докази, які свідчать про проблемне вживання. Значна частка осіб, які мають проблемне вживання можуть змінити свою ризиковану поведінку без сторонньої допомоги і не потребуватимуть професійної допомоги. Деякі з цих осіб отримають користь від інформації та коротких порад. Короткі поради та надання інформації також повинні бути розглянуті (на додаток до пропозиції про направлення для отримання послуг з лікування) для осіб з більш високим ступенем тяжкості та залежності. Коли інформація та короткі поради використовуються таким чином для вирішення проблем пов'язаних із вживанням, вони становлять частину шляху поступового лікування, показаного на Рисунку 2.1.

Сучасне мислення акцентує увагу на підходах, що ґрунтуються на сильних сторонах та потребах, наприклад, на моделі капіталу відновлення, а не на підході, що ґрунтується на дефіциті (див. Марсден та ін.¹⁴). Модель відновлювального капіталу розглядає сильні сторони та потреби, які має користувач послуг у різних областях, окрім використання наркотичних речовин. Більше ресурсів у різних областях свідчить про більшу ймовірність позитивних результатів, а менша кількість ресурсів свідчить про потребу у більш інтенсивних заходах.

Виділено чотири види капіталу для відновлення:¹⁵

- людський капітал - наприклад, навички, зайнятість, психічне та фізичне здоров'я;
- фізичний капітал - наприклад, матеріальні ресурси, житло, гроші;
- культурний капітал - наприклад, цінності, переконання;
- соціальний капітал - наприклад, стосунки з іншими.

Ті, у кого більше сил і ресурсів (капітал для відновлення), можуть мати більшу ймовірність досягти очікуваних результатів з невеликим або зовсім без професійного втручання.¹⁶ Індикатори для більш інтенсивного втручання включають: більшу тривалість проблеми, вживання ін'єкційних наркотиків, залежність, невдалі спроби змін, проблеми зловживання декількома речовинами одночасно, численні проблеми, що виникають одночасно, менша кількість особистих сильних сторін та менший доступ до ресурсів. Додатковим моментом є те, що люди можуть мати серйозні проблеми із зловживанням психоактивними речовинами, але на даний момент вони лише готові або здатні отримати доступ та займатися менш інтенсивними втручаннями (наприклад, втручаннями з обміну голками для ін'єкційного вживання наркотиків).

Інтенсивність ПСВ повинна бути безпосередньо пов'язана з серйозністю проблеми зловживання речовиною, ніж із безпосередніми наслідками для здоров'я. Наприклад, той, хто відчуває сильний негативний ефект від одноразового вживання може бути в змозі змінити поведінку без офіційного лікування.

Здається ймовірним, що більшість випадків вживання НПР є рідкісними, значною мірою залишаються під контролем особи та пов'язані з низьким ризиком заподіяння шкоди.¹⁷ Тим не менш, при прийомі деяких НПР повідомляються про випадки серйозних асоційованих гострих та хронічних пошкоджень. Повторне використання деяких НПР може призвести до залежності, а для деяких, таких як ГНВ/GBL, гостра абстиненція може стати підставою для надання невідкладної медичної допомоги.

У Вставці 2.1 перераховані стани при яких рекомендовано звернення або направлення до служб лікування розладів пов'язаних із вживанням, які включатимуть ПСВ.

Вставка 2.1. Стани при яких рекомендовано звернення або направлення до служб лікування розладів пов'язаних із вживанням, які включатимуть ПСВ

- Ін'єкційне введення будь-якої речовини;
- Самостійне повідомлення про неможливість зупинити/змінити вживання НПР при спробі;
- Наявність шкоди, що пов'язана з вживанням (психологічною, соціальною чи фізичною);
- Самостійна ідентифікація себе, як особи, яка потребує допомоги та/або прохання про направлення до служби лікування розладів пов'язаних із вживанням ПАР.

2.3. Умови для проведення психосоціальних втручань (ПСВ)

Інтенсивність ПСВ залежить від умов, в яких вони пропонуються. Деякі ПСВ вимагають додаткових або спеціалізованих компетенцій для їх надання, тоді як взаємодопомога, наприклад, є втручанням, що надається за принципом “рівний-рівному”, і тому не залежить від конкретних умов її надання (і тому не обговорюється далі у цьому підрозділі).

2.3.1. Умови проведення ПСВ меншої інтенсивності

В умовах неспеціалізованих закладів, де вживання НПР або проблемне вживання було виявлено під час клінічної взаємодії з отримувачем послуг, пропозиція коротких порад та інформації може бути корисною. Такі неспеціалізовані заклади лікування включають загальну практику, відділення невідкладної допомоги, служби психічного здоров'я первинної та вторинної допомоги, клініки статевого здоров'я та служби протидії ВІЛ, на додаток до інших послуг, де люди можуть мати гострі проблеми, пов'язані із застосуванням НПР.

Існують докази того, що вживання НПР має більш високу поширеність серед людей, які отримують послуги сексуального здоров'я¹⁸ та послуги з лікування ВІЛ.¹⁹ Зважаючи на це, надавачі цих послуг (та надавачі інших послуг, отримувачі яких мають більшу поширеність вживання НПР) можуть активно запитувати про вживання НПР в рамках стандартного процесу клінічної оцінки. Надавачі послуг, які працюють з пацієнтами серед яких є поширеним вживання психоактивних речовин, окрім надання коротких порад та інформації, повинні розвивати компетентності щодо надання коротких втручань та направляти для отримання додаткових послуг, за потреби.

Численні дослідження повідомляють, що люди, які живуть з ВІЛ, мають більшу поширеність вживання НПР (як буде розглянуто нижче), і є занепокоєння щодо додаткових ризиків для здоров'я та передачі вірусу, що пов'язане з вживанням НПР. Люди, які живуть з ВІЛ, зазвичай мають часті медичні огляди в службах лікування ВІЛ. Під час зазначених оглядів існує можливість проведення скринінгу щодо вживання психоактивних речовин, надання коротких порад та інформації та, за необхідності, проведення коротких втручань.

Через високий рівень поширеності вживання психоактивних речовин, деякі відділення невідкладної допомоги (ВНД) мають персонал, який має навички проведення коротких втручань. Враховуючи, що серед осіб, які звертаються до служб з надання послуг пов'язаних з психічним здоров'ям, також існує висока поширеність розладів пов'язаних із вживанням ПАР,²⁰ ці служби часто мають співробітників з додатковими компетенціями («працівники подвійної діагностики») для надання послуг пов'язаних із вживанням ПАР більш високої інтенсивності у поєднанні з послугами у сфері психічного здоров'я.

2.3.2. Умови проведення ПСВ високої інтенсивності

ПСВ більш високої інтенсивності, структуроване лікування залежності та психотерапія ймовірніше за все будуть надаватись у спеціалізованих закладах та реабілітаційних центрах.

Може бути корисним організувати надання ПСВ високої інтенсивності у неспеціалізованих службах, які водночас часто надають послуги споживачам у контексті інших медичних станів, що пов'язані з наслідками вживання ПАР. Це може сприяти залученню осіб до лікування наркотичної залежності, мінімізуючи будь-яку можливу стигму, пов'язану з відвідуванням спеціалізованих служб. Також доцільно надавати спеціалізовані інтегровані послуги для певних груп населення з супутніми потребами. Наприклад, інноваційні послуги, в яких лікування наркозалежності та психологічні втручання надаються в закладах, які надають послуги з сексуального здоров'я, де поширеними є коморбідні стани пов'язані із сексуальними розладами, проблемне вживання НПР та психологічні проблеми.

Такі різні рівні інтенсивності втручань будуть відповідати зростаючій компетентності медичних працівників, які їх надають. Різні рівні втручань повинні здійснюватися в рамках відповідної системи управління, при цьому ПСВ високої інтенсивності потребують супервізії.⁸

Рекомендація Модель поступового догляду щодо надання послуг пов'язаних із вживанням НПР повинна бути доступною для користувачів послуг у системі лікування, із забезпеченням ефективних маршрутів та системи перенаправлення між провайдером послуг. Рекомендується, щоб заклади, які надають наведені в таблиці 2.2 послуги, надавали мінімальний рівень втручань.

Таблиця 2.2. Мінімальні рекомендовані втручання в закладах

Тип закладу у частині надання послуг	Мінімальний рівень PSI
Загальна практика	Наявність коротких порад та інформації
Відділення невідкладної допомоги	Наявність коротких порад та інформації
Заклади, що надають послуги сексуального здоров'я	Наявність коротких порад та інформації плюс коротке втручання
Заклади, які надають послуги пов'язані з ВІЛ	Наявність коротких порад та інформації плюс коротке втручання
Заклади, що надають послуги з психічного здоров'я	Наявність коротких порад та інформації плюс коротке втручання (Деякі служби можуть мати «працівників з подвійною діагностикою» з додатковими компетенціями для надання інтенсивних втручань)
Спеціалізовані заклади з лікування розладів пов'язаних із залежністю	Наявність коротких порад та інформації, короткого втручання, структурована психологічна терапія, формальна психотерапія, полегшений доступ до груп самопомоги. Доступ до довготривалої стаціонарної допомоги/реабілітації

Усі служби, що не займаються лікуванням розладів пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, повинні пропонувати направлення до відповідних служб лікування розладів пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, як зазначено у Вставці 2.1.

2.4. ПСВ низької інтенсивності

ПСВ нижчої інтенсивності можна розділити на два основні заходи: надання коротких порад та інформації; та надання коротких втручань. Опубліковані докази, що лежать в основі цього, в основному стосуються надання коротких втручань. Однак рекомендувати надання коротких порад та інформації є зваженим і прагматичним підходом, який враховує ширші докази коротких порад та ґрунтується на тому, що вважається мінімальним підходом до задоволення основних потреб здоров'я користувачів, які відвідують послуги, що стосуються лікування розладів пов'язаних із вживанням психоактивних речовин. Короткі втручання, що впливають переважно з принципів мотиваційного інтерв'ю, рекомендуються NICE. Вони також є тими втручаннями, які використовуються в неспеціалізованих сервісах для осіб, які не контактують з спеціалізованими службами. Вінсток і Мітчесон рекомендують короткі втручання для більшості користувачів НПР, які мають низькі показники щодо тяжкості вживання. Надання коротких порад та інформації та коротких втручань також зазвичай рекомендується для осіб, які мають проблемне вживання алкоголю.^{7,8,21}

ПСВ меншої інтенсивності (короткі поради та інформація та короткі втручання) можуть надавати медичні працівники не спеціалісти у напрямі розладів пов'язаних із вживанням ПАР, у випадку, коли під час консультації щодо інших станів ними було виявлено проблемне вживання психоактивних речовин. ПСВ меншої інтенсивності може зайняти не більше кількох хвилин, можливо, склавши частину більш широкої розмови про проблему зі здоров'ям.

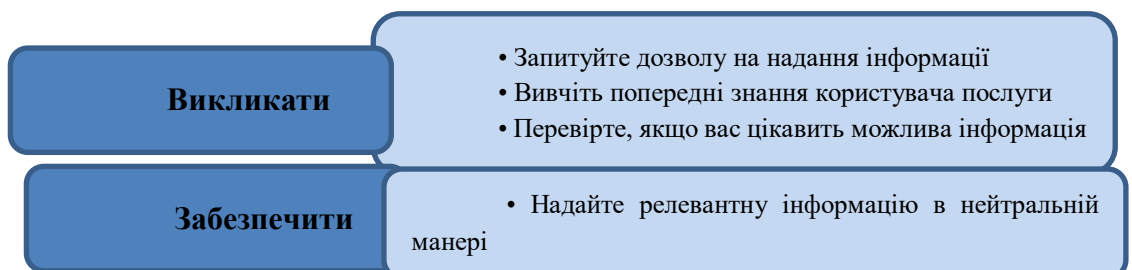
Як правило, ПСВ меншої інтенсивності включають:

- визначення вживання речовин (та будь-яких пов'язаних з цим проблем);
- зворотній зв'язок;
- надання інформації про те, як можна реалізувати зміни, якщо клієнт вирішить скористатися порадою надавача послуг.

Інформація може містити коротку інформаційну брошуру або посилання на надійні інтернет-ресурси. ПСВ меншої інтенсивності можуть бути ефективними для зменшення ризиків і наслідків, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин.⁴ Очікуваним результатом від втручання є швидше зменшення шкоди, пов'язаної з вживанням ПАР, ніж утримання від їх вживання. ПСВ меншої інтенсивності, швидше за все, будуть ефективними, коли користувачі усвідомлюють, що у них є проблема (або причина зміни) і вважають, що вони можуть здійснити зміни.

Усі медичні працівники повинні мати компетенцію, необхідну для надання коротких порад та інформації. Лікарі можуть використовувати ключові елементи мотиваційного інтерв'ю, яке має доказову ефективність як втручання спрямоване на скорочення/відмову від вживання психоактивних речовин (див. Рисунок 2.2).²²

Виявлення вживання психоактивних речовин (і будь-яких пов'язаних проблем)



Викликати

- Викликати точку зору або інтерес користувача послуги до наданої інформації

Рисунок 2.2. Структура для коротких порад та інформації

Короткі втручання пропонують структуровані поради щодо зміни поведінки, які надаються у теплій, емпатичній, заохочуючій до рефлексії манері. Загальною структурою для проведення коротких втручань, які вимагають к омпетенцій, які очікувано має кожен медичний працівник, є FRAMES (Вставка 2.2).²³

Вставка 2.2. FRAMES: основа для коротких втручань

Визначення використання НІР (та будь-яких пов'язаних з цим проблем) з наступним:

F Зворотній зв'язок щодо особистого ризику - під час скринінгу, медичних тестів або клінічного опитування дайте персоналізований відгук про поточні та ймовірні проблеми, пов'язані з наркотиками

R Відповідальність та вибір - підкресліть відповідальність користувача за власний

A Порада щодо зміни - дайте чіткі поради щодо зміни поведінки

M Меню опцій - пропонуйте різноманітні стратегії або варіанти

E Емпатія - теплий та розуміючий стиль короткого втручання є більш ефективним

S Самоефективність та оптимізм - зміцнюйте впевненість, підтверджуючи те, що користувач послуги вже зробив, акцентуйте увагу на ресурсах

Вставка 2.3. Приклад короткого втручання на основі моделі FRAMES

Медичний працівник (МП): Результати всіх тестів, які нам вдалось провести, є задовільними. У мене є кілька хвилин; перед тим, як піти ви хотіли б дізнатися більше про те, як, можливо, уникнути чогось подібного в майбутньому? (Просить дозволу)

Користувач послуги (КП): Так, будь ласка.

МП: Ви згадували мені раніше, що ви користувалися G [GBL] майже кожен вихідні останнім часом? Я правильно зрозумів? (Коротка історія)

КП: Так, кожен вихідні протягом кількох місяців, частіше, ніж це було раніше.

МП: Якими були б типові вихідні? (Відкрите запитання/коротка історія)

КП: Залежить з ким я і що ми робимо.

МП: У ці вихідні, наприклад. (Відкрите питання)

КП: Ці вихідні були досить насиченими: це був день народження мого друга. Тоді ми гуляли на вечірках, потім зустрілись з кількома іншими хлопцями і пішли в інший клуб.

МП: Отже, ви прийшли сюди в A&E рано вранці, у неділю. Коли Ви почали?

КП: Вранці в суботу ввечері у друга. Ми випили кілька напоїв, а потім почали з кількох закусок, а потім перед тим, як ми всі поїхали до клубу, мали ще кілька. Мабуть, перед тим, як ми поїхали, я мав близько чотирьох-п'яти напоїв. Тоді в клубі ми час від часу пили водку; ми були там приблизно до третьої ночі, тому, напевно, я мав ще чотири водки. Ми пішли звідти в інший клуб з цими трьома хлопцями, яких ми зустріли.

... Це була, знаєте, вечірка. Були й інші речі, такі як кришталевий мет, ці хлопці брали, але я не захоплювався - я раніше з цим мав кілька поганих інцидентів.

МП: Отже, ви раніше приймали кристалічний метамфетамін; тепер тримаєтесь осторонь цього. Це добре чути. (Підтвердження)

КП: Ось у нас було ще G і ще трохи горілки. А потім, я не знаю, я був із бригадою швидкої допомоги.

МП: Отже, з того, що ви сказали, здається, що ваше використання G було досить регулярним протягом останніх кількох місяців і, можливо, зростає. Ці вихідні були насиченими, як ви кажете. Ймовірно, збільшення кількості та поєднання з алкоголем призвело до втрати свідомості. Добре, що ваші друзі викликали швидку, щоб доставити вас сюди. (Зворотній зв'язок)

Ви згадали, що ви тримаєтесь подалі від кристалічного мету через деякі проблеми, які у вас виникли. Чи було б вам цікаво почути про такі проблеми, які ми бачимо з використанням G, як ви описали? (Просить дозволу)

КП: Ну, я думав, що я не досить інформований стосовно цього, але, можливо, я мав би це зробити.

МП: З G однією з великих проблем, навіть для досвідчених користувачів, є те, що може знадобитися лише дуже незначна кількість, ще один або дві мілілітри, перш ніж настане передозування. Ще більша проблема, якщо ви не зовсім впевнені, наскільки міцні речі, які ви приймаєте. Передозування пов'язане з блювотінням, судомами, дезорієнтацією, втратою пам'яті, збудженням, перепадами настрою та колапсом. У більш важких випадках – це непритомність та кома. Іншою особливістю G є його потенціал до залежності, коли регулярне вживання цього наркотику перетворюється на неможливість обходитися без нього, приймаючи його щодня навіть протягом дня. Після набуття залежності зупинка може бути досить складною, а в деяких випадках раптова зупинка може призвести до серйозних невідкладних медичних втручань (Зворотній зв'язок). Звичайно, від вас залежить, що ви робите з такою інформацією, я просто повідомляю вам, як ваша поточна модель використання G може бути пов'язана з деякими ризиками для здоров'я або проблемами, які можуть виникнути. (Відповідальність)

КП: Я трохи знав про це, але деякі з них, наприклад, залежність, мене б хвилювали. Хоча я не думаю, що я ще туди потрапляю.

МП: Ні, ви маєте рацію, здається, ви все ще можете залишити своє користування на вихідні. Найкращий спосіб уникнути чогось на кшталт залежності, та деяких інших проблем – це скоротити або припинити ваше використання. (Порада)

З точки зору безпеки, припинення використання G було б найбезпечнішим варіантом. Вам допоможе менше використання та знання того, скільки ви використовуєте. Деякі хлопці використовують щось для вимірювання свого G, наприклад, піпетку. Добре, що ви з друзями і за необхідності піклуєтесь один про одного. (Меню опцій)

КП: Я не впевнений, що зупинка - це те, що я зараз хочу, але я вже був трохи стурбований тим, що користуюся так часто.

МП: Здається, вам вдавалось не використовувати G раніше? Плюс ви сказали, як ви вносили зміни, як, наприклад, з кристалічним метамфітаміном. (Самоефективність)

КП: Так, і у мене є друзі, які не використовують G та інші речі, і останнім часом я не проводжу з ними багато часу, чого я не хочу.

МП: Чи я можу ще чимось допомогти? У мене є подробиці веб-сайту, на якому є інформація, про яку я щойно говорив, якщо ви цього хочете? Я залишу вам цю картку з реквізитами місцевої служби на всякий випадок, якщо вам знадобиться ще якась експертна допомога. Я чув позитивні відгуки про них і допомагав хлопцям, які мають проблеми з G.

Рекомендації з лікування розладів пов'язаних з вживанням алкоголю передбачають, що просте коротке втручання можна покращити, включивши встановлення цілей (наприклад, дату початку та щоденні чи тижневі обмеження вживання), письмові матеріали для самопомоги, які користувач послуги може забрати (це може містити більш детальну інформацію про наслідки) використання речовин та поради щодо скорочення) та заходи щодо подальшого моніторингу.²⁴

Всесвітня організація охорони здоров'я розробила посібник з надання коротких втручань щодо зловживання психоактивними речовинами для первинної медичної допомоги.²⁵ Посібник спирається на компоненти мотиваційного інтерв'ю та модель FRAMES. Незважаючи на те, що посібник не був розроблений спеціально для НПР або протестований разом з ним, він охоплює цілий ряд речовин, включаючи стимулятори амфетамінового ряду. Посібник містить чітку інформацію про те, як проводити короткі втручання.

Приклад короткого втручання на основі моделі FRAMES наведено у Вставці 2.3.

Рекомендація. Рекомендується, щоб медичні працівники, які під час контакту з користувачами послуг виявляли використання НПР «нижчого ступеня тяжкості», пропонували короткі поради та інформацію чи коротке втручання зосереджуючись на зміні поведінки щодо вживання ПАР з метою поліпшення результатів здоров'я.

2.5. ПСВ більш високої інтенсивності

2.5.1. Структурована психологічна терапія залежності

Психологічні втручання для лікування наркотичної залежності включають два або більше сеансів, кожний триває півгодини або довше, із застосуванням одного або декількох психосоціальних втручань, зазвичай включаючи мотиваційне консультування. Психологічне втручання може варіюватися від розширеної форми короткого втручання, іноді відомого як розширене коротке втручання,²¹ до більш регулярних втручань. Психологічне втручання будь-якої тривалості включає встановлення та оцінку конкретних цілей, пов'язаних із зміною споживання наркотиків.

Психологічне втручання повинно базуватись на результатах комплексної оцінки потреб та ресурсів, що є основою для втручання згідно з планом догляду.²⁴ Для ефективної реалізації цих підходів будуть потрібні більш високі вимоги до кваліфікації надавачів послуг, що відповідають стандартам акредитації; а також супервізія і відповідна система управління.⁸ Психологічне втручання може здійснюватися як індивідуальна психологічна терапія або як групові втручання.

Існують докази того, що ефективність лікування наркотичної залежності (весь перелік методів лікування наркозалежності, а не тільки ПСВ) може бути покращена завдяки впровадженню інструментів картування.²⁶ Інструменти картування самі по собі не є психосоціальним втручанням, а є засобом, який може покращити ефективність лікування. Інструменти картування використовують структуру, відому як «відображення вузлових елементів», щоб візуально передати ключові елементи структурованої розмови, засновані на науково обґрунтованих ПСВ. Для отримання більш детальної інформації та прикладів інструментів картування для лікування наркозалежності див. «Шляхи до одужання через спільноту» (анг. Routes to Recovery via the Community).²⁷

Найбільша кількість актуальних стосуються ПСВ для осіб, які вживають стимулятори. Кнапп та ін. в огляді Кокрана повідомляють, що втручання мають базуватись на когнітивно-поведінкових підходах та заохочувальній терапії, зміцненні спільноти.¹⁰ Кнапп та ін. стверджують, що для досягнення кращих результатів може знадобитися комплексне лікування, що спирається на ці три моделі, з огляду на багатовимірний характер залежності від стимуляторів. Крім того, вони стверджують, що для досягнення стійких результатів лікування необхідно підтримувати користувачів послуг у здійсненні ефективних змін у їхньому житті, включаючи утримання від вживання стимуляторів, працевлаштування та здатність підтримувати стосунки. Зосередження на вузьких, короткострокових цілях, таких як скорочення кількості або частоти вживання психоактивних речовин приносить мало користі для досягнення стійких змін.¹⁰

Рекомендація. Рекомендується пропонувати психологічні втручання для користувачів послуг з проблемами «більш серйозного характеру», що пов'язані із застосуванням НПР. Психологічні втручання мають ґрунтуватись на оцінці потреб та аналізу сильних сторін, плані догляду, який регулярно переглядається. Втручання має спиратись на доказові психосоціальні підходи і, ймовірно, включати мотиваційне інтерв'ю.⁹

Як мінімум, структуроване лікування від розладів пов'язаних із вживанням психоактивних речовин має включати: постановку цілей та планування, зворотний зв'язок та моніторинг, а також розвиток соціальної підтримки.⁶

Найбільша кількість доказів щодо ефективності психосоціальних втручань стосується когнітивно-поведінкової терапії (КПТ), заохочувальної терапії (ЗТ) та підходу зміцнення спільноти (ПЗС).¹⁰

Необхідні професійні знання для здійснення таких втручань, супервізії у та відповідна система управління.

2.5.2. Формальна психотерапія

Формальна психотерапія, ймовірно, буде ефективною для людей з вищим ступенем тяжкості вживання та залежністю. Формальна психотерапія є особливо актуальною, коли у користувача послуг є коморбідне психічне захворювання.⁴ Формальна психотерапія зазвичай складається з запланованої, обмеженої у часі серії сеансів. Втручання ґрунтується на результатах попередньої оцінки та оцінюється за допомогою офіційних чи неофіційних показників результату. Компетенції, необхідні для надання такої інтенсивності втручання, будуть більш більш

високого рівня – відповідно до стандарту професійної ресстрації – потребують супервізії та спеціальної структури управління.²⁸ Затверджені психологічні втручання можуть надаватися як індивідуальна терапія або як групове втручання.

Цілі формальної психотерапії включають низку змін, зокрема, щодо вживання психоактивних речовин, вирішення питань психічної коморбідності, досягнення змін у інших сферах життя (наприклад покращення стану здоров'я, соціального функціонування, усунення кримінальної поведінки).

У осіб, які проходять лікування від розладів пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, існує висока поширеність інших психічних розладів²⁰, і можна припустити, що це буде подібним для осіб, які вживають НПР.

Деякі спожвачі НПР можуть мати інші психологічні проблеми; наприклад, є повідомлення про проблемне використання НПР, що пов'язане з психосексуальними проблемами.

Відповідно, служби, які надають лікування, повинні мати можливість проводити скринінг та діагностику, здійснювати оцінку та лікування супутніх розладів.

Хоча NICE⁴ рекомендує КПТ для лікування супутніх проблем психічного здоров'я, складність наявних психологічних труднощів може обмежити можливості цього підходу. Можуть знадобитися інші підходи щодо вирішення психосексуальних проблем.

Для пацієнтів зі складними потребами формальна психотерапія може бути доповнена підходом, заснованим на використанні формулювань (анг. formulation-based approach).²⁸

Психологічне формулювання – це гіпотеза про труднощі людини, яка інтегрує широкий спектр біопсихосоціальних причинних факторів, що пов'язують теорію з практикою, що власне і спрямовує втручання. Це визначається індивідуально і може спиратися на низку психологічних моделей з метою досягнення ефективного плану лікування.

Психологічне формулювання може включати, зокрема, поведінку, пов'язану із вживанням психоактивних речовин та супутні психічні розлади таким чином, щоб розкрити роль вживання психоактивних речовин для користувача послуг. Вона також може включати розгляд інших психологічних та поведінкових факторів, таких як сексуальна поведінка.

Підхід, заснований на формулюванні, включає розуміння персонального значення для користувача послуг і розробляється спільно з користувачами послуг та їхніми командами, що надають допомогу.

Деякі ключові особливості формулювання полягають у тому, що воно:

- підсумовує основні проблеми користувача послуги;
- пропонує пояснення того, як труднощі користувача послуг можуть бути пов'язані між собою, спираючись на психологічні теорії та принципи;
- має на меті надати пояснення користувачу послуг про розвиток і те, що підтримує існування труднощів, у цей час і в подібних ситуаціях, спираючись на психологічну теорію;
- вказує план втручання, який ґрунтується на визначених психологічних процесах та принципах;
- відкрите для перегляду та переформулювання.

Відмінною характеристикою психологічного формулювання є його багатомодельна концепція – інтегрує теорію і докази з різних психологічних моделей, а також з біологічної, соціальної/соціальної та культурної сфер.

Включення цієї багатомодельної концепції може мати особливу цінність у роботі з користувачами послуг з маргіналізованих і стигматизованих груп населення, оскільки вона чітко враховує культурно-специфічні питання.

Наприклад, нещодавній звіт²⁹ описує зв'язок між вживанням НПР і сексуальною поведінкою, яку часто називають «хімсекс». Як детально описано у частині III цієї публікації, сучасні дослідження підкреслили, що НПР часто використовуються чоловіками, які мають статеві стосунки з чоловіками (ЧСЧ) у контексті сексу. Частина такої поведінки також пов'язана зі шкодою, пов'язаною з наркотиками та статтю. Однак статеве життя під впливом чи інтоксикацією речовин, що потенційно можуть завдати шкоди, аж ніяк не нове явище.

Boigne та співавт.²⁹ припускають, що деякі НПР пропонують певний спектр психологічних та фізичних ефектів, що сприяють підвищенню статевого потягу. Там, де статеве життя та використання НПР стали пов'язаними між собою, ймовірно потрібен комбінований підхід до лікування. Невелика кількість досліджень у США розглянули вплив психологічних втручань на використання презервативу під час сексу серед ЧСЧ, що вживають метамфетамін. Поєднання когнітивно-поведінкові втручання та заохочувальної терапії (*анг. Contingency management*) показали позитивний вплив у частині зміни вживання наркотиків та сексуальної поведінки серед цієї групи населення.^{30,31} Разом з тим Раджасінгем та співавт.³² припускають, що заохочувальна терапія не може задовольнити всі потреби користувачів послуг щодо психічного здоров'я або розробити плани профілактики рецидивів після втручання. Огляд трьох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що вивчали результати втручань з КПТ та ризиковану поведінку ВІЛ серед ЧСЧ, що зловживають психоактивними речовинами, виявив, що хоча КПТ знизив рівень незахищеного анального статевого акту в цій групі, незрозуміло, чи був КПТ ефективнішим за менш інтенсивні втручання.³³

Рекомендація. Рекомендується, щоб формальна психотерапія пропонувалася людям з вищим ступенем тяжкості вживання та залежністю від НПР, і особливо тим, у кого одночасно є психологічні проблеми. Формальна психотерапія базуються на результатах комплексної оцінки та одному або декількох доказових психологічних методах.

Рекомендація. Рекомендується, щоб ПСВ більш високої інтенсивності (структурована психологічна терапія та/або формальна психотерапія) пропонувались користувачам послуг, де детоксикація є частиною рекомендованого лікування. Якщо детоксикація не проводиться як екстрена медична допомога, перед її проведенням слід запропонувати ПСВ більш високої інтенсивності, включаючи мотиваційне консультування. Після детоксикації важливо запропонувати інтенсивні ПСВ, які зазвичай включають модель профілактики рецидивів. Користувачі послуг, які завершують процедуру детоксикації, також можуть скористатися офіційною психологічною терапією для вирішення будь-яких психологічних проблем, що виникають одночасно, таких як загальні проблеми психічного здоров'я чи психосексуальні проблеми.

2.6. ПСВ в умовах довготривалого стаціонарного лікування/реабілітації (*анг. Residential psychosocial treatment*)

ПСВ в контрольованому середовищі визначається середовищем, де воно проводиться. Як правило, це передбачає одне або кілька доказових психосоціальних втручань високої інтенсивності і вимагає такого ж рівня компетентності та управління, як і інтенсивні ПСВ, описані в розділі 2.5. Реабілітації може передувати детоксикація для безпечного виведення з організму певних речовин (див. Розділ 1.8).

Користувачі послуг проживають у межах лікувальної установи (або дуже поблизу) протягом усього часу лікування. Надання допомоги в умовах довготривалого стаціонарного лікування/реабілітації вважається більш інтенсивною формою допомоги, яка вимагає декількох годин часу на день та триває, зазвичай, мінімум 12 тижнів.

Наданню допомоги в умовах довготривалого стаціонарного лікування/реабілітації може передувати медикаментозна детоксикація для забезпечення безпеки під час абстиненції. Метою допомоги в зазначених закладах переважно є досягнення повного та позитивного утримання від вживання психоактивних речовин. Зважаючи на це, таке лікування не підходить для осіб, які не готові до досягнення зазначеної мети.

Загалом, показаннями для лікування в контрольованому середовищі є:

- множинні супутні психологічні, фізичні та/або соціальні проблеми;
- залежність від декількох речовин одночасно;
- коли лікування на рівні громади виявилось неефективним;
- користувач послуги має на меті повну відмову від вживання психоактивних речовин.⁴

Рекомендація. Рекомендується, щоб користувачі послуг із значними фізичними, психологічними та/або соціальними проблемами, пов'язаними із залежністю від НПР (або використанням у важкій формі), які прагнуть до тривалого утримання та не змогли досягти цього в рамках ефективного лікування у громаді (або які мало ймовірно зможуть це зробити), мати доступ до довготривалого стаціонарного лікування/реабілітації, включаючи, у разі необхідності, попередню медичну дезінтоксикацію. Після успішного завершення програми слід запропонувати підтримку щодо запобігання рецидивам, щоб допомогти користувачам підтримувати зміни. Користувачам послуг, які переривають лікування до його завершення, слід негайно запропонувати підтримку, щоб звести до мінімуму будь-яке повернення до вживання речовин та мінімізувати ризик передозування.

2.7. Групи підтримки рівний рівному

Існує давня традиція взаємодопомоги у сфері зловживання психоактивними речовинами. Мабуть, найвідомішими є Анонімні алкоголіки (АА) та Анонімні наркозалежні (АН), іноді відомі як 12-крокові групи. Зовсім нещодавно були розроблені інші форми взаємодопомоги, включаючи групи SMART, що базуються на підходах КПТ. Існує вагома доказова база ефективності взаємодопомоги (дослідження проводилося насамперед із групами з 12 кроків).³⁴

Взаємодопомога не є професійно наданим лікуванням. Однак існують докази користі у випадку коли медичні працівники підтримують заходи взаємодопомоги для користувачів послуг, що має назву полегшення доступу до взаємодопомоги (FAMA); тому NICE рекомендує службам регулярно надавати інформацію про переваги взаємодопомоги користувачам послуг з проблемним вживанням та залежністю.^{4,7} Громадське здоров'я Англії підготувало керівництво для FAMA.³⁵ У деяких великих містах Великої Британії є групи 12-кроків, які в основному відвідують люди з поточними або колишніми проблемами пов'язаними із вживанням НПР або клубних наркотиків, такими як метамфетамін.

Рекомендація. Рекомендується, щоб користувачам послуг з більш тяжким вживанням та залежністю регулярно пропонувалася інформація про можливості взаємодопомоги. Це включає, зокрема, і користувачів послуг, що завершують стаціонарне лікування. Якщо користувачі послуг виявляють зацікавленість у взаємодопомозі, рекомендується запропонувати додаткову підтримку в рамках спрощеного доступу. Взаємодопомогу, як варіант лікування, слід періодично переглядати, якщо бажані результати не були досягнуті.

2.8. Моделі специфічних психосоціальних підходів

ПСВ більш високої інтенсивності для лікування проблем зловживання психоактивними речовинами у вигляді структурованої психологічної терапії, формальної психотерапії та інших підходів, що використовуються у довготривалому стаціонарному лікуванні/реабілітації, базуються на конкретних моделях психологічної

теорії. Основні доказові моделі, які описані тут, описані лише коротко, але посилаються на джерела більш детальної інформації та посібники з лікування.

2.8.1. Мотиваційне інтерв'ю

Амбівалентність щодо зміни поведінки вживання наркотичних речовин є нормальним, поширеним станом навіть серед осіб, які активно звертаються за лікуванням. Мотиваційне інтерв'ю як підхід пропонує основу, яка допомагає людям вирішити амбівалентність щодо змін у їх вживанні психоактивних речовин. Мотиваційне інтерв'ю та його варіант з відповідним керівництвом - терапія посилення мотивації (МПП) - мають надійну доказову базу для широкого спектру речовин.^{4,7} Використання мотиваційного опитування, ймовірно, буде частиною коротких втручань та ранньої частини структурованого лікування. Структура для проведення мотиваційного інтерв'ю на основі компетентностей описана в «Шляхах до одужання: психосоціальні втручання для зловживання наркотиками».¹³

2.8.2. Терапія на основі мереж та навколишнього середовища

Терапія на основі мереж та навколишнього середовища – це цілий ряд психологічних підходів, які прагнуть використовувати підсилювачі соціального контексту для сприяння та підтримки змін у вживанні психоактивних речовин. Це часто передбачає залучення підтримки (не використовуючи партнерів) сімей або однолітків. Поведінкова терапія пар (ПТП) рекомендована NICE для лікування зловживання наркотиками.^{4,7}

Зокрема, є конкретні докази щодо ефективності ПТП з лесбійками та геями, які користуються послугами щодо лікування розладів пов'язаних із вживанням алкоголю.³⁶ Рекомендується терапія на основі мереж та навколишнього середовища розладів пов'язаних із вживанням алкоголю.^{4,7} Широко визнана важливість соціальної підтримки для досягнення позитивних результатів у боротьбі з розладами пов'язаними із вживанням відображена в рекомендаціях NICE у Зміні поведінки: індивідуальні підходи.⁶

Варіантами терапії на основі мереж та навколишнього середовища які застосовуються у лікуванні зловживання психоактивними речовинами є соціальна поведінкова мережева терапія, підхід зміцнення спільноти (ППС) та терапія поведінкових пар (ПТП). Про МТСП див. Copello et al.;³⁷ щодо ППС див. Міллер та ін.³⁸; про ВСТ див. O'Farrell and Fals- Stewart.³⁹

2.8.3. Профілактика рецидивів на основі когнітивно-поведінкової терапії (КПТ)

Профілактика рецидивів (ПР) є широко використовуваним психологічним підходом лікування зловживання психоактивними речовинами¹¹ і рекомендується для лікування алкогольних проблем.^{4,7} Проте, КПТ, сфокусовану лише на зловживанні наркотиками, не рекомендує керівництво NICE щодо зловживання наркотиків. ПР націлена аби допомогти людям зробити та утримати зміни щодо вживання НПР, через ідентифікацію думок та поведінкових патернів, що передують вживанню наркотиків людиною. ПР розглядається особливо ефективною при допомозі людям дотримуватись досягнених змін і є ефективною на різних етапах лікування, зокрема під час детоксикації, під час фази лікування та підтримки після завершення стаціонарного лікування/реабілітації. Опис моделей ПР на основі КПТ див. У Marlatt and Donovan⁴⁰ та Mitcheson et al.¹²

Іноді потрібен певний час, щоб інноваційні розробки були включені до метааналізів високого рівня. Варто відзначити поточну увагу до того, що часто називають «моделями третьої хвилі КПТ». Ці сучасні досягнення включають втручання на основі майндфулнес (МВІ), терапію прийняття та відповідальності (АСТ) та

діалектичну поведінкову терапію (DBT). У систематичному огляді доказів Кьеза і Серретті доведено, що МВІ може зменшити використання цілого ряду речовин, включаючи стимулюючі препарати.⁴¹ Згієрська та Маркус⁴² зазначають, що сукупні результати ранніх досліджень МВІ свідчать про те, що вони можуть бути ефективними для проблем зловживання психоактивними речовинами. Слід зазначити, що Smout та співавт.⁴³ провели попередню РКД АСТ для порушень, пов'язаних з вживанням метамфетаміну. Хоча це не мало переваги перед КПТ, Smout et al. описати це як життєздатне втручання для цієї групи населення. Zgierska і Marcus відзначають силу позитивних доказів для МВІ з загальними проблемами психічного здоров'я і роблять висновок, що вони мають цінність для користувачів послуг з супутнім зловживанням речовинами і проблемами психічного здоров'я.⁴²

2.8.4. Заохочувальна терапія (Contingency Management)

Заохочувальна терапія має вагому доказову базу з численних досліджень, проведених насамперед у США, зосереджених на використанні стимуляторів. Наразі програми Великої Британії є рідкістю поза РКД. Заохочувальна терапія є одним із психологічних втручань, рекомендованих NICE для лікування зловживання наркотиками.⁴ Заохочувальна терапія використовується для зменшення вживання наркотичних речовин шляхом надання відчутних (часто грошових або матеріальних) винагород за досягнення перевірених поведінкових цілей, таких як негативні біологічні скринінгові тести на наркотики. Структура заохочувальної терапії описана в «Шляхах до відновлення: психосоціальні втручання для зловживання наркотиками».¹³

2.8.5. Психодинамічна терапія

Немає конкретної літератури щодо доказів психодинамічної терапії для лікування проблем із НПР. NICE⁴ не рекомендував психодинамічну терапію, спрямовану на лікування зловживання наркотиками для людей, які зловживають канабісом або стимуляторами, або тих, хто отримує підтримуючу терапію агоністами опіоїдів. Національне агентство з лікування зловживань психоактивними речовинами¹¹ повідомило про одне дослідження (з обмеженою доказовістю), в якому консультування ініційоване судом, призвело до зменшення вживання кокаїну.⁴⁴

Список літератури

- 1 Strang J, Chair of the Expert Group. *Recovery-Orientated Drug Treatment. An Interim Report*. National Treatment Agency for Substance Misuse, 2011.
- 2 Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD005031. doi: 10.1002/14651858.CD005031.pub4.
- 3 Orford J. Asking the right questions in the right way: the need for a shift in research on psychological treatments for addiction. *Addiction*. 2008 Jun;103(6):875–85; discussion 886–92. doi: 10.1111/j.1360-0443.2007.02092.x.
- 4 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Drug Misuse: Psychosocial Interventions (Clinical Guideline 51)*. 2007.
- 5 Department of Health (England) and the Devolved Administrations. *Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management*. Department of Health, the Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive, 2007.
- 6 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Behaviour Change: Individual Approaches (PH 49)*. 2014.
- 7 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Alcohol Use Disorders: Harmful Drinking and Alcohol Dependence (Clinical Guidance 115: Evidence Update)*. 2013.
- 8 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Quality Standard for Drug Use Disorders (Quality Standard 23)*. 2012.

- 9 Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT, Steiro A, Leiknes KA, Dahl HM, Karlsen K. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5):CD008063. doi: 10.1002/14651858.CD008063.pub2.
- 10 Knapp WP, Soares BG, Farrel M, Lima MS. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD003023
- 11 National Treatment Agency for Substance Misuse. *The Effectiveness of Psychological Therapies on Drug Misusing Clients*. 2005.
- 12 Mitcheson L, Maslin J, Meynen T, Morrison T, Hill R, Wanigaratne S. *Applied Cognitive and Behavioural Approaches to the Treatment of Addiction: A Practical Treatment Guide*. Wiley-Blackwell 2010.
- 13 Pilling S, Hesketh K, Mitcheson L. *Routes to Recovery: Psychosocial Interventions for Drug Misuse. A Framework and Toolkit for Implementing NICE-Recommended Treatment Interventions*. National Treatment Agency for Substance Misuse and British Psychological Society 2010.
- 14 Marsden J, Eastwood B, Ali R, Burkinshaw P, Chohan G, Copello A, Burn D, Kelleher M, Mitcheson L, Taylor S, Wilson N, Whiteley C, Day E. Development of the Addiction Dimensions for Assessment and Personalised Treatment (ADAPT). *Drug Alcohol Depend*. 2014 Jun 1;139:121–31. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.03.018.
- 15 HM Government. *The Drug Strategy: 'Reducing Demand, Restricting Supply, Building Recovery: Supporting People to Live a Drug Free Life'*. 2010.
- 16 Orford J. *Power, Powerlessness and Addiction*. Cambridge University Press, 2013.
- 17 Winstock AR, Mitcheson L. New recreational drugs and the primary care approach to patients who use them. *BMJ*. 2012 Feb 15;344:e288. doi: 10.1136/bmj.e288.
- 18 Hunter LJ, Dargan PI, Benzie A, White JA, Wood DM. Recreational drug use in men who have sex with men (MSM) attending UK sexual health services is significantly higher than in non-MSM. *Postgrad Med J*. 2014 Mar;90(1061):133–8. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131428.
- 19 Colfax G, Guzman R. Club drugs and HIV infection: a review. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15;42(10):1463–9.
- 20 Weaver T, Madden P, Charles V, Stimson G, Renton A, Tyrer P, Barnes T, Bench C, Middleton H, Wright N, Paterson S, Shanahan W, Seivewright N, Ford C. Comorbidity of substance misuse and mental illness in community mental health and substance misuse services. *Br J Psychiatry*. 2003 Oct;183:304–13.
- 21 Heather N, Lavoie D, Morris J. *Clarifying Alcohol Brief Interventions: 2013 Update*. Alcohol Academy, 2013. <http://www.alcoholacademy.net>.
- 22 Miller WR, Rollnick S. *Motivational Interviewing: Helping People Change* (3rd edition). Guilford, 2013.
- 23 Miller WR, Sanchez VC. Motivating young adults for treatment and lifestyle change. In: Howard G, ed. *Issues in Alcohol Use and Misuse in Young Adults*. University of Notre Dame Press, 1993.
- 24 National Treatment Agency for Substance Misuse. *Care Planning Practice Guide*. 2006. http://www.nta.nhs.uk/uploads/nta_care_planning_practice_guide_2006_cpg1.pdf.
- 25 Humeniuk RE, Henry-Edwards S, Ali RL, Poznyak V, Monteiro M. *The ASSIST-Linked Brief Intervention for Hazardous and Harmful Substance Use: Manual for Use in Primary Care*. Geneva, World Health Organization, 2010.
- 26 National Treatment Agency for Substance Misuse. *The International Treatment Effectiveness Project: Implementing Psychosocial Interventions for Adult Drug Misusers*. 2007.
- 27 Day E. *Routes to Recovery via the Community*. Public Health England, 2013.
- 28 Division of Clinical Psychology, British Psychological Society. *Good Practice Guidelines on the Use of Psychological Formulation*. 2011.

- 29 Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres Rueda S, Weatherburn P () *The Chemsex Study: Drug Use in Sexual Settings Among Gay and Bisexual Men in Lambeth, Southwark and Lewisham*. Sigma Research, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2014. <http://www.sigmaresearch.org.uk/chemsex>.
- 30 Lee NK, Rawson RA. A systematic review of cognitive and behavioural therapies for methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Rev.* 2008 May;27(3):309–17. doi: 10.1080/09595230801919494.
- 31 Reback CJ, Larkins S, Shoptaw S. Changes in the meaning of sexual risk behaviors among gay and bisexual male methamphetamine abusers before and after drug treatment. *AIDS Behav.* 2004 Mar;8(1):87–98.
- 32 Rajasingham R, Mimiaga MJ, White JM, Pinkston MM, Baden RP, Mitty JA. A systematic review of behavioral and treatment outcome studies among HIV-infected men who have sex with men who abuse crystal methamphetamine. *AIDS Patient Care STDS.* 2012 Jan;26(1):36–52. doi: 10.1089/apc.2011.0153.
- 33 Melendez-Torres GJ, Bonell C. Systematic review of cognitive behavioural interventions for HIV risk reduction in substance-using men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* 2013 Dec 18;25(9):627–35.
- 34 Weiss RD, Griffin ML, Gallop RJ, Najavits LM, Frank A, Crits-Christoph P, Thase ME, Blaine J, Gastfriend DR, Daley D, Luborsky L. The effect of 12-step self-help group attendance and participation on drug use outcomes among cocaine-dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 2005 Feb 14;77(2):177–84.
- 35 Public Health England. *Facilitating Access to Mutual Aid: Three Essential Stages for Helping Clients Access Appropriate Mutual Aid Support.* 2013. <http://www.nta.nhs.uk/uploads/mutualaid-fama.pdf>.
- 36 Fals-Stewart W, O'Farrell TJ, Lam W. Behavioural couple therapy for gay and lesbian couples with alcohol use disorders. *J Subst Abuse Treat.* 2009 Dec;37(4):379–87. doi: 10.1016/j.jsat.2009.05.001.
- 37 Copello A, Orford J, Hodgson R, Tober G. *Social Behaviour Network Therapy for Alcohol Problems*. Routledge, 2009.
- 38 Miller WR, Meyers RT, Hiller-Strumhofel S. The community reinforcement approach. *Alcohol Research Health.* 1999;23:116–21.
- 39 O'Farrell TJ, Fals-Stewart W. *Behavioural Couples Therapy for Alcoholism and Drug Abuse*. Guilford, 2006.
- 40 Marlatt GA, Donovan DM, eds. *Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors* (2nd edition). Guilford Press, 2005.
- 41 Chiesa A, Serretti A. Are mindfulness-based interventions effective for substance use disorders? A systematic review of the evidence. *Subst Use Misuse.* 2014 Apr;49(5):492–512. doi: 10.3109/10826084.2013.770027.
- 42 Zgierska A, Marcus MT. Mindfulness-based therapies for substance use disorders: part 2. *Subst Abus.* 2010 Apr;31(2):77–8. doi: 10.1080/08897071003641248.
- 43 Smout MF, Longo A, Harrison S, Minniti R, Wickes W, White JM. Psychosocial treatment for methamphetamine use disorders: a preliminary randomized controlled trial of cognitive behavior therapy and acceptance and commitment therapy. *Subst Abus.* 2010 Apr;31(2):98–107. doi: 10.1080/08897071003641578.
- 44 Kletter E. Counseling as an intervention for cocaineabusing methadone maintenance patients. *J Psychoactive Drugs.* 2003 Apr–Jun;35(2):271–7.

Частина II: Депресанти центральної нервової системи

Депресанти (також відомі як седативні засоби) - це препарати, що знижують рівень нейротрансмісії. Вони активують ГАМК або опіюїдні рецептори та інгібують глутаматергічний або катехоламінергічний діяльності. Як депресанти центральної нервової системи (ЦНС), їх використання може зменшити частоту дихання, зменшити частоту серцевих скорочень і призвести до втрати свідомості і навіть до коми або смерті. Прийом великих або частих доз може призвести до залежності.

Кілька депресантів ЦНС використовуються в контексті клубних наркотиків. Зазвичай депресанти центральної нервової системи підвищують комунікабельність та покращують настрій. Деякі депресанти, такі як GHB/GBL та алкоголь, також вивільняють норадреналін, тому деякі їх ефектів можуть виглядати подібними до ефектів стимулятора.

Не всі препарати, що мають заспокійливу дію, легко класифікувати. Хоча кетамін є переважно заспокійливим препаратом, оскільки він блокує глутамат, його суб'єктивні ефекти були описані як галюциногенні, оскільки він спотворює сприйняття часу та простору. Кетамін та його аналоги є предметом вивчення розділу 4.

Седативні та депресивні препарати, що використовуються у контексті клубних наркотиків: включення та виключення.

Частина II зосереджується на депресивних/седативних препаратах, які найчастіше використовуються у контексті клубних наркотиків у Великій Британії, а саме на GHB та його попередник GBL, кетамін та його похідні та оксид азоту.

Існує ряд інших нових депресантів ЦНС, які можна загалом класифікувати як опіати та бензодіазепіни. Хоча ці речовини можна придбати в Інтернеті через веб-сайти, де продаються клубні наркотики та НПР, вони не входять у сферу компетенції цього документа та вказівок, оскільки вони не використовуються як «клубні наркотики», і у Великій Британії є великий досвід у сфері управління опіатами та пов'язаними із бензодіазепінами гострою та хронічною шкодою. Нещодавно розроблені агоністи опіюїдних рецепторів включають AN-7921, який має аналгетичну ефективність, подібну до такої у морфію, та 1-фенілетилпіперидиліден-2-(4-хлорфеніл) сульфонамід (W-15), потужний агоніст опіатів з характерною хімічною структурою, яка не тісно пов'язана з іншими відомими групами опіюїдів. Нещодавно доступні так звані «дизайнерські бензодіазепіни» включають диклазепам, феназепам і німетазепам (іменуються як Нарру 5s). Як і у інших нових препаратів, їх потенціал невідомий, і незрозуміло, чому вони були розроблені, враховуючи велику кількість доступних бензодіазепінів. У клінічній практиці є деякі недоказові дані того, що нові бензодіазепіни, такі як диклазепам, використовуються, зокрема, для того, щоб допомогти «зійти» зі стимуляторів.

Розділ 3. Гамма-гідроксибутират (ГНВ) та гамма-бутиролактон (GBL)

Група препаратів: депресанти

У цьому розділі обговорюється ГНВ (гамма-гідроксибутират) та його попередник GBL (гамма-бутиролактон). Інший попередник ГНВ, 1,4-BD (1,4-бутандіол), останнім часом не був широко поширений, але згадується в літературних джерелах. У Великій Британії GBL використовується більше, ніж два інших.

3.1. Вуличні назви

Вуличні назви, на момент публікації, включають G, ГНВ, GBL, Gina, рідкий E, рідкий екстазі, рідкий X, Gamma-O, Blue Verve, Gobbe, Charisma. В окремих населених пунктах використовуються інші вуличні назви.

3.2. Правовий статус

ГНВ, GBL та 1,4-BD контролюються у Великій Британії як препарати класу C, Класифікація 2 відповідно до Закону про зловживання наркотиками 1971 року. Однак GBL та 1,4-BD контролюються згідно з цим Законом лише тоді, коли вони поставляються або мають намір для споживання людиною, але не тоді, коли він доступний для законного використання в промисловості (див. Розділ 3.5).

3.3. Якість доказів дослідження

Міжнародні дані щодо лікування гострої та хронічної шкоди, пов'язаної із застосуванням ГНВ та GBL, є обмеженими. Рандомізовані контрольовані дослідження, зокрема, недоступні. Докази в основному складаються з повідомлень про випадки та серії, а також невеликої кількості обсерваційних досліджень, ретроспективних когортних досліджень та аналізу історії пацієнтів. Незважаючи на ці обмеження, дані/докази з цих джерел відносно послідовні.

3.4. Короткий опис фармакології

ГНВ діє перш за все як пригнічувач ЦНС, але при низьких дозах також може викликати ейфоричні ефекти та ефекти, схожі на ефекти від вживання стимуляторів. ГНВ є одночасно метаболітом і попередником гальмівної нейромедіаторної гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) і діє як нейромодулятор у системі ГАМК, діючи як на ГАМК-В, так і на власні рецептори ГНВ. GBL та 1,4-BD після поглинання перетворюються на ГНВ після абсорбції.¹

Ряд досліджень вивчав фармакокінетику ГНВ у здорових добровольців.²⁻⁶ ГНВ швидко всмоктується, швидко метаболізується до вуглекислого газу і швидко виводиться,⁷ переважно через легені (менше 5% виводиться із сечею у вигляді ГНВ, хоча це може бути більшим при передозуванні). Період напіввиведення становить лише 20-30 хвилин.⁸ Ефект ГНВ зазвичай настає через 15-20 хвилин після прийому і може тривати до трьох-чотирьох годин,⁹ з максимальним ефектом через 30-60 хвилин після прийому. Приблизно через 12 годин його неможливо виявити у сечі.¹⁰

GBL є попередником ГНВ і неферментативно перетворюється в організмі в ГНВ. GBL поглинається швидше, ніж ГНВ, і потенційно має більш швидкий початок дії. Тривалість дії також може бути більшою.¹⁰ Деякі користувачі повідомляють, що GBL є більш потужним, ніж ГНВ. 1,4-BD є ще одним попередником ГНВ; він перетворюється в печінці шляхом двоступеневої конверсії через печінкову алкогольдегідрогеназу в гамма-гідроксибутиральдегід, з подальшим метаболізмом у ГНВ через печінкову ацетальдегіддегідрогеназу. 4-BD до ГНВ. Дослідження на тваринах показали, що як етанол, так і фомепізол конкурентно блокують метаболізм 1,4-BD до ГНВ.^{13,14}

GHB (а отже, GBL та 1,4-BD) має круту криву доза-відповідь та вузький терапевтичний поріг. Він може легко проникати як через плаценту, так і через гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до глибокої депресії ЦНС та пригнічення дихання.^{8,9} Щоденне вживання GHB/GBL може приводити до залежності та можливого абстинентного синдрому за відміни вживання, який може бути важким, із збудженням та делірієм. Гостра інтоксикація GHB/GBL та гостра абстиненція можуть бути небезпечними для життя.

3.5. Клінічне та інше застосування

Клінічне застосування GHB включало схеми детоксикації алкоголем та опіатами, ліки проти тяги після детоксикації,⁹ і як анестезуючий засіб у деяких європейських країнах (хоча вживання останніх скорочується). Натрієва сіль GHB, оксибат натрію (Хугем SPC), схвалена для лікування нарколепсії з проблемною каталепсією у спеціалізованих центрах сну США та Європи.

GHB продавали в магазинах здорового харчування США для контролю ваги та заспокоєння, поки у 1990 році не було заборонено безрецептурний продаж після повідомлень про гостру інтоксикацію.¹⁵ GHB також продавався як антидепресант та анксиолітик через ефект зниження холестеролу. Він також використовувався в бодібілдингу, оскільки вважалося, що він виділяє гормон росту; проте його анаболічний ефект не доведений.¹⁶ GHB був відомий як препарат винний у «згвалтуванні на побачення», хоча систематичний огляд міжнародних даних свідчить про те, що він рідко виявляється у випадках сексуальних домагань, спричинених використанням наркотиків.¹⁷

GBL та 1,4-BD широко використовуються хімічною промисловістю як попередники для синтезу пластмас та промислових розчинників. Вони зустрічаються у засобах для миття підлог, лаках для нігтів (раніше у змивах лаку для нігтів) та засобах для зняття суперклею.

***Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва назви лікарського засобу, зазначеного як натрієва сіль GHB, - оксибутират натрію.*

3.6. Поширеність та моделі вживання

На рівні населення, використання GHB/GBL у Великій Британії є низьким і, здається, зосереджено серед деяких підгруп, часто у конкретних контекстах. Незважаючи на низький рівень використання, його витрати на здоров'я відносно високі порівняно з іншими ліками,¹⁸ та іншими клубними препаратами, зокрема, через його внутрішню токсичність та потенційно небезпечний для життя синдром відміни, як обговорюється у Розділі 3.12.2.

Питання щодо використання GHB/GBL були додані до Огляду злочинності в Англії та Уельсі (CSEW; раніше Британське дослідження злочинності) у жовтні 2009 року у відповідь на занепокоєння щодо його використання. В цілому, дані CSEW показують, що використання GHB/GBL в Англії та Уельсі залишається низьким, хоча було статистично значуще збільшення його використання дорослими у віці від 16 до 59 років, з 0,0% у 2010/11 до 0,1% у 2011/12 рр. Опитування 2010/11 р. показало, що GHB/GBL частіше використовувались у минулому році віковою групою 16-24 років (0,1%), ніж у віковій групі 25-59 років (0,0%). 19 запитань про використання GHB/GBL не були включені в опитування 2012/13 або 2013/14. Немає даних про використання GHB/GBL у Шотландії, але вважається, що поширеність є низькою, як це свідчать дані вилучення поліцією за Шотландію 2010-11.²⁰

Існують докази того, що GHB/GBL часто використовується як частина більш широкого репертуару полімедичних препаратів (див. Розділ 3.10.2). Інтернет-опитування 189 користувачів GHB/GBL повідомило, що третина приймала GHB/GBL

протягом останнього місяця, а дві третини повідомили про змішування GHB/GBL з іншими лікарськими засобами.²¹ Наявні дані свідчать про те, що користувачі GHB/GBL, як правило, добре освічені та добре функціонуюча група.^{22,23}

Використання GHB/GBL зосереджено серед деяких підгруп і, зокрема, параметрів та географічних районів. Ряд європейських опитувань, проведених у місцях танцювальної музики та інших цільових умовах, свідчать про те, що поширеність використання GHB/GBL протягом усього життя коливається від 3% до 19%.¹⁸

Глобальне опитування про наркотики за 2012 рік повідомило, що серед респондентів у Великій Британії (69,7% чоловіків і 82,7% гетеросексуалів) «звичайні клабери» частіше використовували GBL та GHB, ніж інші респонденти (табл. 3.1).²⁴

Таблиця 3.1. Використання GBL та GHB серед респондентів у Великій Британії в Глобальному опитуванні щодо наркотиків 2012 року

	Довгострокове використання	Використання протягом останніх 12 місяців	Використання протягом останніх 12 місяців звичайними клаберами
GBL	7.7%	1.6%	2.5%
GHB	3.8%	1.5%	2.0%

У Великій Британії, континентальній Європі, США та Австралії використання GHB/GBL особливо зосереджено серед чоловіків-геїв та інших ЧСЧ, особливо тих, хто відвідує нічні клуби.^{18,21,22,25–28} Дослідження 6155 респондентів чоловіків геїв у Великій Британії 2007 року, припускає, що майже 13% будь-коли вживали GHB або GBL, а 7% вживали його минулого року.²⁹ Використання GHB/GBL вище серед відвідувачів гей-клубів.²⁹ Дослідження, проведене у 2010 в лондонських нічних гей-клубах допускає, що використання GHB/GBL вище, аніж у дослідженні, згаданому вище, причому 34% повідомили про використання GHB протягом усього життя (22% за минулий рік та 14% за останній місяць) та 27% повідомили про використання GBL протягом життя (24% за минулий рік і 19% використання за останній місяць). У ніч опитування 7% повідомили, що приймали або планували використовувати GHB, а 14% повідомили, що вже приймали або планують приймати GBL вночі.²⁷

Хоча в основному повідомлялося про його використання в містах, є один звіт про гостру госпіталізацію, пов'язану з GHB, у сільському Уельсі.³⁰

Через свої про-сексуальні ефекти та властивості розслаблення м'язів, GHB/GBL часто використовується ЧСЧ у статевому контексті. Це один із препаратів, що зазвичай входять до складу «хімсексу» (див. Розділ 1.6.4.2.), і може бути пов'язаний із сексуальною поведінкою з високим ризиком, а отже, із збільшенням ризику інфекцій, що передаються статевим шляхом. Дослідження, проведені як у США так у Великій Британії, показали, що вживання GHB/GBL асоціюється з підвищеним статевим ризиком, при цьому ВІЛ-позитивні чоловіки частіше вживають GHB/GBL та частіше використовують їх у сексуальному контексті,^{28,31,32} ніж ті, про яких невідомо, що вони інфіковані.²⁹

GHB/GBL часто приймають разом з іншими наркотиками, включаючи алкоголь, коноплю, екстазі, стимулятори та силденафіл (віагра).^{22,23} Типовими умовами вживання GHB/GBL є нічні клуби, місцеві вечірки, секс вечірки, сауни та секс клуби²⁸, хоча деякі дані свідчать про те, що GHB/GBL також використовуються в приватних умовах.²¹ Обстановка, в якій вживається наркотик, може бути пов'язана з ризиком, оскільки одне дослідження показало, що люди, які зазвичай вживають GHB/GBL у клубних умовах,

мають більшу ймовірність повідомляти про проблеми, ніж ті, хто зазвичай користується ними вдома.²¹

Коментар робочої групи: віагра – це торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою силденафіл.

3.7. Шляхи прийому і частота дозування

Шляхи введення GHB/GBL включають:

- пероральне вживання (цей шлях є найпоширенішим, коли його зазвичай розводять у напої);
- інсуфляція;
- ін'єкції (хоча це рідкість);
- на слизові оболонки (наприклад, раніше від поглинання засобів для зняття лаку нігтів).

GHB/GBL, що використовується для рекреаційних цілей, найчастіше продається у формі рідкого складу, часто у пляшках або флаконах. Його смак описується як неприємний і солоний, тому його зазвичай розводять у напої. Він рідше використовується як порошок, зазвичай натрієва сіль GHB (капсули або розсипчаста) або віскоподібна речовина, до якої можна додати воду.¹⁸ Описаний подразливий характер GHB/GBL, коли користувач вприскував шприцем рідину у капсули для полегшення ковтання.³³

GBL для рекреаційного вживання у Великій Британії зазвичай купують у вуличних торговців або через Інтернет у кількості від 125 мл до 10 літрів. Ціна на цю речовину відрізняється залежно від місцевості та часу, однак у звіті Консультативної ради з питань зловживання наркотиками (ACMD) за 2006 рік було запропоновано, що пляшку 250 мл 99% чистого GBL можна купити за 20 фунтів стерлінгів, що становить 8 фунтів на дозу.¹ Згідно з недоказовими звітами користувачів на момент написання (2014 р.), літр коштує 80-100 фунтів стерлінгів.

Зазвичай 1 мл рідини містить 1 г GHB, хоча чистота та концентрація можуть змінюватися;^{18,34-36} дані щодо 1,4-BD обмежені. Міотто та ін. припускають, що разові дози GHB можуть коливатися від 0,5 г до 5 г, а ті, у кого розвивається толерантність та залежність, будуть вживати в діапазоні більше 25 г на добу.³⁴ GBL набагато більше ліпофільний, ніж GHB; отже, типові дози GBL, що приймаються всередину (1,5 в одній дозі), нижчі, ніж у GHB (із середньою разовою дозою від 1 г до 5 г).^{37,38}

Користувачі часто вимірюють дозу GHB/GBL у неточних капсулах, чайних ложках, очних крапельницях або флаконах. Це неточне вимірювання дози є однією з основних запропонованих причин гострої шкоди, пов'язаної з GHB/GBL, оскільки користувачі ризикують передозувати через її круту криву доза-відповідь.

Користувачі, які відпочивають, зазвичай часто вживають невеликі дози під час тривалого періоду пияцтва, а іноді вночі, щоб допомогти заснути. Залежні користувачі вживатимуть GHB/GBL часто і регулярно протягом тривалих періодів. Як правило, вони будуть використовувати кілька добових доз, включаючи ніч.³⁴ Середня частота дозування у випадках залежності повідомляється McDonough et al. бути кожні 4,4 години,³⁹ хоча зі звітами про випадки та серіями, що показують широкий діапазон, від погодинної до щоденної.^{35,40,41}

3.8. Очікувані ефекти GHB/GBL для рекреаційного вживання

GHB/GBL впливає на людей по-різному і ейфорична доза для однієї людини може бути седативною для іншої.⁴² GHB/GBL може продукувати ейфоричні та бажані ефекти⁴³ без похмілля чи інших небажаних ефектів, які допомагають популяризувати його як клубний наркотик.¹

Бажані ефекти GHB/GBL включають ейфорію, розслаблення, підвищену комунікабельність, підвищення настрою, зміцнення впевненості, соціальне розгальмування, посилення лібідо, збільшення сексуального потягу та кількості сексуального контакту, причому ефекти залежать від дози.^{8,18,44-46} Також повідомлялося про застосування GHB/GBL для його стимулюючого, дисоціативного та заспокійливого ефектів.^{34,47,48} Крім того, деякі особи використовують GHB/GBL після вживання інших наркотиків (як правило, стимуляторів), щоб допомогти «зійти»²² або для посилення та модифікації ефектів ліків³⁴, таких як стимулятори.

GHB/GBL також використовується як самолікування для проблем зі сном та тривоги. Існують повідомлення про людей, які використовують GHB/GBL у надії, що це покращить когнітивні здібності, зменшить наслідки старіння, зменшить депресію та тривогу або змусить їх почуватись бадьорішими та радісніше танцювати.⁴⁹

3.9. Смертність

Гостра інтоксикація GHB/GBL та тяжкий синдром відміни були пов'язані зі смертю. За даними Управління національної статистики, у 2011 році в Англії та Уельсі було 20 смертей, де GHB/GBL згадувалося у свідочстві про смерть, 13 таких смертей у 2012 році та 18 у 2013 році.⁵⁰

База даних Національної програми з питань смерті від зловживання психоактивними речовинами (NPSAD) з 1995 по 2006 р. виявила 47 випадків у Великій Британії, де GHB або GBL були виявлені посмертно та/або причетні до смерті.¹ У 2012 році NPSAD повідомило загалом про 17 таких смертей по всій Великій Британії. У Англії спостерігалось незначне зростання кількості смертей, пов'язаних з GHB/GBL, з 6 смертельними випадками, де не було задіяно жодної іншої речовини, окрім GHB/GBL, та 11 смертей, де GHB/GBL було виявлено з або без іншої речовини.⁵¹

У Шотландії було зареєстровано 3 смерті, пов'язані з GHB/GBL, без вживання інших речовин, і загалом 5, де GHB або GBL були виявлені самостійно або з іншими препаратами. Суміжне вживання алкоголю було причетним до багатьох із цих смертей.⁵²

3.10. Гострі наслідки

3.10.1. Гостра інтоксикація GHB/GBL

Існує потенційна шкода, пов'язана з будь-яким використанням GHB/GBL, в тому числі і при залежності. Усі GHB/GBL споживачі ризикують виникненням гострої інтоксикації та передозування; толерантність не надто захищає від передозування, і люди, залежні від GHB/GBL, також ризикують отримати гостру інтоксикацію. З точки зору гострої одноразової системної інтоксикації, GHB/GBL, як видається, є найбільш фізіологічно токсичним клубним препаратом, з коефіцієнтом безпеки 10⁵³ та передозуванням, що зазвичай виникає як наслідок використання великих концентрацій протягом короткого періоду, або коли GHB/GBL використовується в поєднанні з іншими депресантами ЦНС, такими як алкоголь або бензодіазепіни.⁹

Профіль небезпеки GHB був описаний як менш сприятливий, ніж у багатьох інших психоактивних речовин. В одному дослідженні було зроблено висновок, що GHB є найбільш фізіологічно небезпечним препаратом, частково тому, що діапазон дозування вузький⁵³ і різниться між людьми та залежно від того, чи використовувалися інші речовини. Автори прокоментували особливу шкоду, спричинену неточним дозуванням незаконних GHB або GBL, які неможливо легко виміряти.⁵³

Як згадувалося вище, GHB/GBL вражає людей по різному, і ейфорична доза для однієї людини може бути седативною для іншої людини.⁴² Повідомлялося, що побічні ефекти GHB/GBL трапляються у різних дозах, що вказує на різні індивідуальні реакції.⁵⁴ Інтоксикація GHB/GBL існує в певному спектрі тяжкості і на це впливають:

прийнята доза, індивідуальні варіації та інші речовини, що вживались внутрішньо (більш детально розглянуто нижче).

Ефекти GHB залежать від дози, як це узагальнено в нещодавньому огляді (Таблиця 3.2)⁸

Таблиця 3.2. Дозозалежні ефекти GHB

Доза	Ефекти
Нижче 10 мг/кг	Легкі клінічні ефекти: короткочасна антероградна амнезія, гіпотонія (розслаблені м'язи) та ейфорія ⁵⁵
20-30 мг/кг	Може виникнути сонливість, сон і міоклонус (пориви м'язів) ^{55,56}
50 мг/кг	Може викликати кому ⁵⁷⁻⁵⁹
Понад 50 мг/кг	Може призвести до коми, брадикардії (уповільнення серцевого ритму) та/або пригнічення дихання та смерті. ^{55,57,59}

GHB/GBL має круту криву доза-відповідь, внаслідок чого навіть невелике збільшення дози може викликати серйозні токсичні ефекти, такі як порушення свідомості та кома. Ця крута крива доза-відповідь відрізняє GHB/GBL від інших препаратів.

Звичайний клінічний перебіг після передозування, якщо не використовувалися інші заспокійливі снодійні засоби (найчастіше алкоголь), це швидке, спонтанне пробудження від втрати свідомості або коми, спричиненої наркотиками, та одужання без наслідків. Депресія ЦНС зазвичай зберігається протягом 1-3 годин, при цьому пацієнти зазвичай повністю одужують протягом 4-8 годин.^{54,60-62}

Таким чином, пацієнти з гострою інтоксикацією зазвичай швидко розвивають ознаки інтоксикації, але потім їхній стан швидко покращується.

Передозування поширені серед усіх користувачів — залежних користувачів, а також недосвідчених, непостійних і постійних користувачів (толерантність та залежність не захищають від передозування).²² Австралійське дослідження, в якому брали участь 76 користувачів GHB, половина повідомила про історію передозування, протягом якої вони втратили свідомість.²² В іншому дослідженні, 66% повідомили про певну ступінь втрати свідомості.³⁴ Аналогічно, дослідження 505 послідовних випадків GHB у відділеннях швидкої допомоги в Барселоні показало, що мотивом звернення за медичною допомогою у всіх випадках була знижена свідомість.⁴⁴

Застосування інших наркотиків та алкоголю може посилити токсичну дію парникових газів і обговорюється у Розділі 3.10.2. На додаток до побічних ефектів, пов'язаних з GHB, сполучні сполуки можуть також мати серйозні токсичні ефекти.¹⁸ Як і у випадку з алкоголем, на відміну від бензодіазепінів, немає антагоністів або протиотрути.

Через короткий період напіввиведення GHB стани можуть прогресувати від глибокої коми до неспання протягом приблизно 30 хвилин. 30-місячний огляд австралійського відділу екстреної допомоги повідомив, що якщо вентиляція не потрібна, більшість швидко покращується і виписується прямо з відділення невідкладної допомоги, без необхідності подальшого медичного лікування.^{63,64}

У європейських містах випадкові передозування GHB/GBL у нічних клубах є причиною значної частки надзвичайних ситуацій, пов'язаних з наркотиками, які потребують швидкої допомоги, екстреної чи лікарняної допомоги.¹⁸ Подібна картина може існувати у Великій Британії, як це запропоновано ретроспективним оглядом бази даних клінічної токсикології Великого Лондону, відділу невідкладної допомоги у

центрі міста, яка показала, що 38% усіх отруєнь наркотиками, якими зловживали у 2006 році, були пов'язані з GHB/GBL. Загальна кількість випадків склала 420, а 158 (37,6%) включали використання GHB або GBL.⁶⁵

3.10.1.1. Особливості гострої токсичності GHB/GBL

Повідомлені наслідки гострої токсичності GHB/GBL узагальнено таким чином:

1. **Легкі/помірні ефекти** включають нудоту, гіперсаливацію, блювоту, діарею, сонливість, головний біль, атаксію, запаморочення, сплутаність свідомості, амнезію, нетримання сечі, тремор, міоклонію, гіпотонію, збудження, ейфорію та переохолодження.

2. **Важкі наслідки** включають кому, судоми, брадикардію, порушення ЕКГ (наприклад, хвилі U), гіпотензію (або рідко гіпертензію після внутрішньовенного введення), дихання Чейна-Стокса та пригнічення дихання, що призводить до зупинки дихання. Повідомлялося про метаболічний ацидоз.

Лабораторні дослідження також можуть свідчити про гіпернатріємію, гіпокаліємію, гіперглікемію та метаболічний ацидоз.

GHB/GBL викликає пригнічення ЦНС та дихання на короткий період. Можуть виникнути психотичні епізоди. Було також запропоновано, що інтоксикацію GHB/GBL слід розглядати як диференціальний діагноз для пацієнтів, які перенесли ЕД з гострим збудженням.⁴⁷

Вставка 3.1. Повідомлялося про неврологічні та психіатричні особливості інтоксикації GHB/GBL

Симптоми з боку ЦНС: залежні від дози. У залежності від дози у пацієнтів можуть виникати симптоми з боку ЦНС, починаючи від раптової сонливості і закінчуючи комою, що не реагує.^{44,54–56,60,61,63–76}

Амнезія^{77,78} Часто

Атаксія^{45,47,57,61,71,77–113} Часто

Гіпотонія^{57,66,74,79,114} Поширено

Дезорієнтація^{44,61,78,84,110} Поширено

Гіпорексія^{91,100,105,109} Поширено

Запаморочення^{45,68,77,92,93,94,110} Часто

Тремор^{57,80} Часто

Розгубленість^{68,78,79,93,94} Часто

Міоклонус^{54,57,58,60,77,90,115–117} Поширено

Галюцинації^{83,84,93,94} Часто

Повідомлялося про судоми (судоми або напади, подібні до судом),^{34,57,60,61,63–65,68,69,72,74,78,87,89,93,94,97,108,113,114} але більшість досліджень показали, що вони рідкісні.

Вони можуть виникнути внаслідок гіпоксії або внаслідок вживання інших речовин⁸

Сонливість^{78,82,90,112} Поширено

Хвилювання,⁴⁷ химерна поведінка та агресивність під час пред'явлення або під час пробудження^{44,47,55,56,60,61,63,66,68,71,75–78,80,81,84,85,88,92–94,96,98,101,106,108,110,114,115}

Невиразна мова^{80,83,84} Поширено

Міоз^{44,68} Поширено

Дізартрія^{44,77} Часто

Менш поширені неврологічні ефекти включають бруксизм,⁹⁸ запаморочення,⁵⁷ марення,¹¹⁰ екстрапірамідні побічні ефекти,⁸³ дистонія,⁸³ атетоїдна постава⁹⁸

Спонтанність^{68,84,66} Поширено

Мідріаз (широкі зіниці)^{44,68,72,80,85,86,90,92,93}

Головний біль^{44,85} Часто

Горизонтальний і вертикальний ністагм^{79,80,83–85}

Зниження координації^{80,93} Часто

Учні можуть бути млявими і не реагувати^{66,72,94,107}

Ейфорія Поширено

Один з повідомлень про пароксизмальний симпатичний сплеск¹¹⁸

Вставка 3.2. Повідомляється про медичні особливості інтоксикації GHB/GBL

Серцево -судинні ефекти

Брадикардія^{44,57,60,61,65,68,72,76-78,80,84,89,92,93,95,96,98,100,102,106-109,112,114,115} Часто

Легка брадикардія без порушення гемодинаміки є найпоширенішим серцево -судинним ефектом і відзначається у рекреаційних споживачів наркотиків⁵⁴

Тахікардія та гіпертонія^{61,63,72,77-79,81,93,106}

Гіпотонія^{44,57,63,68,74,77,84,89,98,101,102,107,112,119}

Рідко, коли GHB/GBL

використовується самостійно; як правило, при одночасному прийомі GHB/GBL з іншими речовинами^{54,68}

Іноді виникають порушення ЕКГ⁶³

Стиснення в грудях^{44,94}

Серцебиття⁴⁴

Респіраторні порушення

Дозозалежне пригнічення дихання^{56,57,60,61,65,68,71,72,75,77,78,81,88,92,93,107} Зазвичай дихальна недостатність є причиною смерті від GHB/GBL

Тахіпноє⁶³

Брадипноє^{44,63,64,66,77,84,91,92,98,100,101,104,107} Поширено

Пневмоторакс¹⁰⁹

Періодичне дихання (Чейн-Стокса)^{114,120,121}

Ціаноз^{66,72}

Легенева аспірація^{61,66-68,70,73,107}

Набряк легенів^{77,88,105,122,123}

Апноє та дихальна недостатність^{54,56,93}

Гіпотермія

Гіпотермія^{44,54,60,63,68,71,74,78,98,100,107,109,110} Часто

Метаболічні особливості

Гіперглікемія^{61,88,106}

Підвищена активність креатину/рабдоміоліз^{60, 68, 85, 112, 114,124}

Шлунково -кишкові симптоми

Нудота і блювота^{57,61,59,60,63,65,66,68,71,74,77,78,82,84,89,9-94,97,109,110,115,123} Часто

Нетримання (сеча та калу)^{68,77,78,93,94,98,109,112,113}

Слиновиділення^{114,125}

Діарея^{126,127}

Біль у животі¹¹⁰

Потовиділення^{56,71,77,78,81,84,112,128}

Повідомлені ознаки інтоксикації GHB/GBL перераховані у Вставках 3.1 та 3.2. Важливо зазначити, що через спільне використання етанолу або інших рекреаційних наркотиків можуть виникнути інші додаткові симптоми або ознаки.

Залежно від прийнятої дози симптоми гострої токсичності на ЦНС можуть змінюватись від раптової сонливості до втрати свідомості та глибокої коми. Пригнічення ЦНС зазвичай зберігається протягом 1-3 годин, при цьому пацієнти повністю одужують протягом 4-8 годин.

Кома становить значну частку звернень до ЕД, пов'язаних із GHB/GBL, з діапазоном повідомлень 16-33%.⁶⁸ Наприклад, третина пацієнтів у швейцарському дослідженні⁶⁸ надходила до лікарні з комою, 28% випадків. У Лондонській ЕД

приблизно 16% випадків мали важку кому на момент прибуття до закладів лікування з оцінкою за шкалою коми Глазго (GCS).³ У цьому дослідженні 47% пацієнтів мали оцінку GCS ≤ 8 , тобто звичайне обмеження для інтубації.⁶⁵ Випадок із 88 пацієнтів, які звернулися до медичних служб після прийому GHB, повідомив, що оцінка GCS становила 3, а у 33% випадків – від 4 до 8.⁵⁴

Блювота при гострій інтоксикації поширена. Згадане вище лондонське дослідження повідомило, що блювота траплялася у 17% випадків захворювання,⁶⁵ тоді як Гаррісон та співавт. повідомляли про блювоту у 22% випадках.¹²⁸ Інші дослідження відзначали більш високі показники: 30% проявів у дослідженні ЕД США⁵⁴ та більше половини випадків передозування в австралійському дослідженні.²² Блювота у осіб зі зниженою свідомістю (особливо коли Оцінка GCS становить менше 8 балів з 15), як вважається, збільшує ризик аспірації через відсутність захисних рефлексів дихальних шляхів у людей з неврологічною депресією.¹²⁹ Дійсно, аспірацію у пацієнтів у стані алкогольного сп'яніння з GHB/GBL слід вважати значним ризиком, особливо у людей зі зниженою свідомістю. Місцеві клінічні протоколи повинні включати кроки для оцінки та зниження ймовірності блювоти та подальшої аспірації.

Повідомлялося про судоми або подібні до нападів, пов'язаних з GHB/GBL,^{34,60,63,65,68,72,87,93,113,130} особливо у важких випадках гострої інтоксикації, хоча дослідження показують, що вони нечасті.⁸ Стверджувалося, що важко визначити справжню частоту «судом», оскільки було показано, що GHB та її аналоги викликають міоклонічні ривки, які, зокрема, в долікарняних умовах можуть бути неправильно витлумачені як судоми.¹²⁹

Переохолодження зазвичай не важке, але може бути поширеним. Наприклад, у серії 88 випадків передозування GHB/GBL 55% оцінювали як початкову температуру 36°C або менше і 25% початкову температуру 35°C або менше.⁵⁴ Також часто зустрічається брадикардія. У тому ж випадку у 88 пацієнтів із передозуванням GHB у третини (36%) розвинулася брадикардія, хоча лише один випадок був достатньо важким, щоб вимагати атропіну.⁵⁴

Гостра інтоксикація GHB/GBL може спричинити амнезію, що збільшує ризик рецидиву, оскільки користувачі не пам'ятають про гостру інтоксикацію та передозування.¹³¹ Як згадувалося вище, GHB може викликати глибоку непритомність, а крута крива доза-відповідь ставить користувача під загрозу смерті. Спільне вживання алкоголю є значним додатковим фактором ризику, але інтоксикація лише GHB/GBL може стати причиною смерті.¹

Інші зареєстровані наслідки використання GHB/GBL включають один опис випадків гострої центральної серозної хоріоретинопатії.¹³²

3.10.1.2. Гостра відміна

У людей, які вживають принаймні щодня, може розвинутися толерантність і залежність. Синдром відміни після абстиненції або зниження дози після тривалого застосування може бути серйозним і його слід розглядати як невідкладну медичну допомогу.

Більш детальну інформацію про виведення дивіться у розділі 3.12.2.

3.10.2. Вживання декількох наркотиків та їх взаємодія

Спільне вживання алкоголю (етанолу) та/або інших рекреаційних препаратів може сприяти деяким іншим клінічним ознакам, які спостерігаються у пацієнтів доставлених із GHB/GBL та/або із інтоксикацією GHB/GBL.¹³³ Ряд авторів припускають, що користувачі GHB, які одночасно приймають алкоголь, вірогідніше матимуть важкі ускладнення, пов'язані з вживанням GHB.

Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне добровольче дослідження, яке досліджувало потенціал токсичності, пов'язаної лише з GHB, порівняно з GHB та

спільним прийомом алкоголю, показало, що GHB плюс етанол асоціюються з більшою кількістю побічних ефектів, зокрема гіпотензії та гіпоксії; не було відмінностей у концентраціях GHB/GBL між групами.¹³⁴

Спільне вживання GHB/GBL та алкоголю асоціювалося з посиленням збудження⁶⁸ та агресивної поведінки. Пацієнти, які вживали алкоголь, також мали більшу ймовірність блювоти.⁶⁸ Існують дані про те, що при прийомі GHB/GBL у комбінації з іншими лікарськими засобами (включаючи алкоголь або стимулятори) тривалість та глибина коми більші, ніж при одночасному прийомі; також час відновлення довший.^{44,135,68}

GHB швидко виводиться шляхом метаболізму до сукцинат напівальдегіду (SSA) за допомогою ферменту GHB-дегідрогенази, а потім до сукцинату за допомогою ферменту сукцинат-дегідрогенази. Було показано, що кілька препаратів (наприклад, вальпроат, етосуксимід, саліцилат, амобарбітал, фенітоїн, дисульфірам, ціанід) інгібують GHB-дегідрогеназу. Однак клінічне значення одночасного застосування таких засобів та GHB залишається невідомим.^{136,137}

3.10.3. GHB/GBL та ВІЛ антиретровірусна терапія

Хоча виведення GHB із системного кровообігу відбувається швидко шляхом окислення до сукцинату,^{138,136} дані отримані під час вивчення на тваринах свідчать про те, що GHB також є субстратом метаболізму першого проходження (хоча це не доведено, це може включати ферменти CYP2D6 та CYP3A4). Тому одночасне застосування GHB з інгібіторами CYP2D6 (тобто кобіцистатом) або інгібіторами CYP3A4 (тобто ритонавіром, кобіцистатом) може призвести до посилення системної експозиції GHB та підвищення токсичності.

Рекомендувалося з обережністю застосовувати GHB/GBL пацієнтам із ВІЛ-інфекцією, що мають схильність до судом, або з опортуністичними інфекціями, які можуть знизити судомний поріг (тобто токсоплазмоз, криптококовий менінгіт), оскільки GHB/GBL може спричинити судомні напади. Використання GHB/GBL також може спричинити сильну нудоту, блювоту та подразнення шлунково-кишкового тракту, а також негативно вплинути на всмоктування антиретровірусної терапії.¹³⁹ Існують також побоювання щодо приймання ліків від ВІЛ у стані алкогольного сп'яніння, особливо під час довготривалих періодів вживання алкоголю, що може ускладнити антиретровірусну терапію та вплинути на прихильність.¹³⁹

3.11. Клінічне лікування гострої інтоксикації

3.11.1. Ідентифікація та оцінка

Постановку діагнозу гострої інтоксикації GHB/GBL слід проводити на основі клінічної оцінки.

Немає швидких польових тестів сечі або сироватки, тому аналітичну оцінку не слід вважати складовою рутинної діагностики. Це було запропоновано Вудом та ін. що діагноз гострої інтоксикації GHB/GBL ґрунтується на визнанні клінічного токсидрому, пов'язаного з передозуванням GHB/GBL.¹²⁹

Завжди варто проводити стандартну медичну оцінку аби виключити інші причини інтоксикації. Легкість постановки клінічного діагнозу часто залежить від розуміння обставин, у яких була виявлена особа, та частоти ведення пацієнтів з гострою інтоксикацією GHB/GBL.

Проблеми, пов'язані з ідентифікацією інтоксикації GHB/GBL пов'язані з подібністю клінічних ознак до алкогольної, опіатної та/або бензодіазепінової інтоксикації,^{140,8} або подібністю з іншими клінічними проявами, такими як гіпоглікемія. Враховуючи схожість з гострою опіоїдною інтоксикацією, TOXBASE® рекомендує, щоб там, де є клінічна невизначеність, варто було б розглянути питання про

випробування антагоніста опіоїдів налоксону, хоча це неефективно для лікування гострої інтоксикації GHB/GBL.

Діагностика також часто ускладнюється суміжною інтоксикацією¹⁴¹ та різноманітністю клінічних проявів.⁴⁷ Тобто деякі або всі клінічні ознаки гострої токсичності GHB/GBL можуть бути «замасковані» іншими речовинами, що спільно приймаються (наприклад, може проявлятися сонливістю та нормальною частотою серцевих скорочень через спільне вживання GHB/GBL та таких стимуляторів, як кокаїн або амфетамін).

3.11.2. Клінічне лікування передозування та гострої інтоксикації

Жодне рандомізоване контрольоване дослідження не вивчало лікування гострої інтоксикації GHB/GBL, однак існує узгодженість у досліджених доказах про те, що лікування гострої інтоксикації GHB/GBL має складатися з підтримуючого симптоматичного лікування з особливою увагою на підтримці дихання. Вуд та ін. припускають, що тривалість зниження свідомості (особливо глибока кома), як правило, короткотривала, і більшість пацієнтів повністю одужують протягом 2-3 годин від початку коми.¹²⁹

Загалом, дані свідчать про наступне: захист дихальних шляхів та належне ведення дихальних шляхів рекомендується, оскільки блювота поширена.^{61,75,109,121,142} Однак, також було припущено, що «профілактична» інтубація у випадках блювоти не показана⁵⁴ і не було заперечень, що звичайна інтубація пацієнтів із гострою інтоксикацією GHB/GBL не рекомендована допоки пацієнт має блювоту, судоми або інші клінічні показання до інтубації.¹²⁹ Клінічний консенсус свідчить про те, що немає необхідності інтубувати виключно на основі оцінки GCS (Шкала коми за Глазго), як у інших медичних та травмованих пацієнтів.

Читачі, які не проживають у Великій Британії, повинні ознайомитися з їхніми місцевими чи національними настановами.

Звіти у літературі вказують на те, що інтубація потрібна в 3-13% випадків.^{54,60,63,68,124} Одне дослідження виявило більшу потребу в ШВЛ для пацієнтів, які приймали GHB/GBL разом з іншими наркотиками або алкоголем, позаяк тривалість і глибина коми була більшою, ніж тоді, коли вживались виключно GHB/GBL.⁴⁴

Не рекомендується промивання чи дезінтоксиканти для шлунку (наприклад, активоване вугілля), оскільки його ефекти невизначені. Не існує протиотруту при отруєнні GHB/GBL.⁸ Можливо, варто дати налоксон для лікування можливого отруєння опіатами, якщо існує непевна клініка або є підозра на вживання опіатів. При брадикардії рідко потрібне фармакологічне втручання.

Серії випадків показали, що там, де не потрібна ШВЛ, свідомість відновлюється протягом 5 годин.¹ Консенсус експертів підкреслює необхідність повного дослідження пацієнтів без свідомості, особливо коли діагноз неясний. КТ-сканування може бути показане, особливо при виникненні судом, хоча немає достовірних доказів рутинного використання КТ-сканування спеціально для передозування GHB/GBL.

Деякі пацієнти можуть мати непевний курс відновлення, коли вони мають періоди збудження поряд з періодами сонливості або коми. Іноді ці пацієнтами можуть бути важкими для лікування, оскільки вони потребують відповідної седації для періодів збудження, що може погіршити ступінь седації, коли вона настає. Якщо це станеться, може знадобитися відповідна підтримка дихання до повного одужання пацієнта. Залежні користувачі можуть почати відмову після відновлення після передозування – див. Розділ 3.12.2.

За межами клінічних установ, наприклад, у нічних клубах, інформація про зменшення шкоди повинна підкреслювати необхідність поставити людей у «позицію відновлення» (safe position) та викликати швидку допомогу. Користувачам GHB/GBL

також слід сказати, що вони повинні покласти людей з ознаками гострої інтоксикації в «позицію відновлення».

3.11.3. Результат лікування

У пацієнтів з гострою інтоксикацією GHB/GBL симптоми зазвичай швидко розвиваються, але вони також швидко покращуються. Навіть у більш важких випадках пацієнти, як правило, повністю одужують за умови їх госпіталізації та отримання відповідної підтримуючої допомоги.⁸ Дослідження показали, що пацієнти відновлять показник GCS до 15 за короткий час після початку (середній показник становить 76 хвилин у одному дослідженні), хоча це триваліше для людей з різко зниженою свідомістю, як правило, внаслідок вживання поліречовин.^{44,63} Вони також показують швидку виписку з лікарні,^{44,63} хоча люди, які надходять до лікарні з низьким рівнем оцінки за шкалою Глазго, можуть мати більш тривалий період відновлення.⁶⁵

У ретроспективному дослідженні пацієнтів, які зверталися до ЕД у центрі Лондона з гострим отруєнням і самозвітом про GHB/GBL інтоксикацію, більшість (92,2%) були виписані безпосередньо або самостійно виписались із невідкладної допомоги або вимагали лише короткого періоду спостереження у відділенні спостереження. Менше 1 з 10 (7,8%) потребує госпіталізації. Серед них більшість потрапила до закладів надання медичної допомоги, як правило через значні неврологічні чи дихальні порушення та необхідності захисту дихальних шляхів та інтубації. Дослідження також розглянуло тривалість перебування та повідомило про загальний середній час перебування 2,8 години; виписаний або самостійно виписаний безпосередньо з невідкладної допомоги 2,4 години (діапазон 1,7-3); госпіталізовані у відділення спостереження невідкладної допомоги 5,6 години (діапазон 3,6-8,6); госпіталізований у загальну медичну палату 15,6 години; госпіталізований до реанімації у 18,7 години (діапазон 10,1-39,2).⁶⁵

Оскільки амнезія є прямим впливом GHB/GBL, пацієнти можуть одужувати без спогадів про інтоксикацію GHB/GBL або передозування.³⁴ У дослідженні 42 користувачів 13% мали амнезію під час використання GHB та 45% після застосування GBL.³⁴ Як зазначено вище, пацієнти можуть бути під загрозою рецидиву або можуть відкласти лікування, оскільки вони не пам'ятають свого досвіду передозування або важкої відміни.¹³¹

3.11.4. Гостра абстиненція внаслідок детоксикації

У людей, залежних від GBL/GHB, швидке зменшення симптомів гострої інтоксикації може супроводжуватися погіршенням у міру розвитку симптомів абстиненції, якщо у них наявна залежність від GHB/GBL (докладніше про абстиненцію див. Розділ 3.12.2). Симптоми абстиненції можуть проявитися швидко, через 24-48 годин, і варто зважати на затримку початку симптомів абстиненції при лікуванні гострої інтоксикації.¹⁴³ Важливою частиною інструкцій щодо виписки для пацієнтів, друзів та осіб, які їх опікують, є інформування їх про можливість повторної появи цих симптомів після виписки.¹⁴³

У більшості опублікованих випадків синдрому відміни GHB/GBL, детоксикація була незапланованою і лікування розпочалося після того, як у пацієнта розпочався криз, як правило, в невідкладній допомозі.³⁹ Гостра абстиненція потенційно небезпечна для життя, і її рекомендується розглядати як невідкладний стан. Також рекомендується всім залежним споживачам GHB/GBL не припиняти вживання раптово або здійснювати самодетоксикацію. Завжди слід звертатися за медичною допомогою.

3.12. Наслідки, пов'язані з хронічним вживанням

3.12.1. Залежність

Регулярне, тривале використання GHB/GBL та його аналогів може призвести до фізіологічної залежності.⁸ Його типові особливості включають утруднення контролю над кількістю використаної, нехтування іншими видами діяльності та синдром відмови. Частиною синдрому залежності є толерантність, при якій з часом потрібні більші дози, щоб викликати ті ж психоактивні ефекти. Тому довгострокові користувачі зазвичай використовують більш високі дози, ніж споживачі, які раніше не вживали.¹⁸ Користувачі повідомляють про прийом більших доз, щоб досягти попередніх ефектів, або використовують наркотик лише «для нормалізації стану», а не для отримання ейфорії.⁴⁰ Перехресна толерантність між GHB/GBL та алкоголем може існувати.

На соціальному рівні пацієнти описували залежність як протилежність тому, чому вони вирішили використовувати GHB/GBL: замість того, щоб підвищити комунікабельність, залежність від GHB/GBL призводить до замкнутості, відсутності мотивації та нездатності підтримувати контакт із сім'єю та друзями, які не вживають наркотик; інші проблеми включали втрату роботи та прогули.²³

3.12.2. Синдром відміни GHB/GBL

Потенціал GHB/GBL для формування залежності добре відомий. Залежні споживачі вживатимуть GHB/GBL через регулярні проміжки часу вдень і вночі, іноді так часто, як кожні 1-3 години,⁹ щоб уникнути абстиненції.

Синдром відміни GHB/GBL може виглядати клінічно подібним до відміни від опіоїдів, бензодіазепінів та алкоголю,⁸ а проблеми, пов'язані з виявленням сп'яніння GHB/GBL та відміною, пов'язані з подібністю з іншими клінічними випадками.¹⁴⁰ Однак, хоча автономні особливості синдрому відміни GHB/GBL менш виразні, ніж при відміні алкоголю, симптоми часто більш тривалі (до 2 тижнів, іноді довші) і зазвичай більш стійкі до лікування бензодіазепінами.

Припинення прийому GHB/GBL також може мати подібність до клінічних проявів, таких як гіпоглікемія або симпатоміметична токсичність, зазвичай пов'язана із застосуванням стимуляторів.

3.12.2.1. Передвісники абстиненції

У залежних споживачів з'являються симптоми абстиненції при зменшенні або припиненні вживання, які можуть бути серйозними та загрожувати життю.^{39,126,144,145} Синдром відміни GHB/GBL має широкий спектр клінічної тяжкості.

Існує все більше доказів того, що щоденне вживання GHB/GBL є провісником синдрому відміни. У своєму огляді McDonough et al. повідомляють, що мінімальна добова доза, пов'язана з абстиненцією, становить приблизно 18 г для GHB та 10 г для GBL,³⁹ але можливо, що це відбувається при менших добових дозах. Абстиненція можлива лише через 2-3 місяці використання³⁹, через або навіть коротший час після вживання з більшою частотою.

3.12.2.2. Швидкий початок і тривалість абстинентного синдрому

Одна відмінна риса GHB/GBL - швидкий початок абстиненції. Це може статися через 30 хвилин після останньої дози, але типово це відбувається через кілька годин. Повідомлялося, що симптоми синдрому відміни GHB/GBL тривають від 3 до 21 дня,^{8,39} при одному огляді повідомляється про середнє значення 9 днів.³⁹

Wood та ін. повідомляють, що за їхнім клінічним досвідом 50% тих, хто потрапляє до лікарні з гострою абстиненцією GHB/GBL, потребуватиме барбітуратів та госпіталізації до інтенсивної терапії, оскільки вони зазвичай мають делірії.¹⁴⁶

3.12.2.3. Індивідуальні варіації та непередбачуваність синдрому відміни

Хоча існують подібності між випадками абстиненції, про які повідомляється в літературі, існують також значні відмінності як у симптомах абстиненції, так і в клінічних проявах в залежності від пацієнта.¹⁴⁷ Симптоми можуть бути самообмежувальними у деяких пацієнтів, але інші можуть проявляти ще більш сильну абстиненцію, яка може перейти в марення.⁹

3.12.2.4. Симптоми відміни GHB/GBL

Ранні симптоми під час абстиненції GHB/GBL зазвичай включають безсоння, тремор, сплутаність свідомості, нудоту та блювоту. Протягом наступних 12-48 годин можуть розвинутися тахікардія, гіпертонія, збудження, судоми та/або міоклонічні судоми та галюцинації.

Симптоми відміни, про які повідомляється в літературі, підсумовуються у Вставці 3.3.

Неможливо точно визначити, наскільки поширені ці симптоми.

Огляд 36 випадків у невідкладній допомозі свідчить, що ранніми симптомами відміни були тремор (67%), галюцинації (63%), тахікардія (63%), безсоння (58%), судоми (7%) та рабдоміоліз (7%).¹⁴⁵

McDonough et al. у своєму огляді повідомляли, що 8-годинна доза була мінімальною частотою, пов'язаною з абстинентним маренням.³⁹ Існують ознаки того, що важкі, часті споживачі, швидше за все, прогресують до важкого марення. Було запропоновано, що абстиненція у випадках суміжної залежності від GHB/GBL та іншого депресанта ЦНС (опіати або інші седативні засоби) або стимулятора, ймовірно, будуть більш серйозними, але такі випадки не були описані в літературі.³⁹

Судоми, пов'язані з абстиненцією GHB/GBL, здаються менш поширеними, ніж з алкоголем, і повідомляються менш ніж в 10% випадків.¹²⁹

Вставка 3.3. Симптоми відміни GHB

Поширені симптоми

Галюцинації - зорові та слухові^{9,15,41,126,145,148-162}

Тривога^{15,23,34,40,41,59,126,149,150,156,163-165}

Поштовхи^{23,36,40,41,59,140,148-151,154,156,157,159-164}

Паранойя^{9,15,40,41,126,153-156,159,162}

Тахікардія^{15,34,41,126,145,148-151,153,156-159,163,164}

Безсоння^{15,23,36,41,59,148,149,151,153,156,158,162}

Гіпертонія^{41,126,148,149,158,159,164}

Дезорієнтація^{15,126,145,149,150,153,156,158,162}

Пітливість^{36,40,41,126,148,149,151,154-157,159,163}

Спантичність^{15,126,140,149,153,156,160}

Агітація^{34,126,140,145,153,155,157,158,160,166}

Агресія/войовничість^{40,126,150,152,159}

Інші повідомлені симптоми

Депресія^{36,41,156}

Тахіпноє¹⁵⁴

Міоз¹⁵³

Нудота і блювота^{126,163}

Ністагм^{15,157,162,164}

Діарея^{126,165}

Серцебиття^{35,160,164}

Біль у животі (рідше)¹⁶⁴

Задишка¹⁶⁰

Важка абстиненція

Делірій^{23,34,41,140,145,148,157,158,160}

Судоми^{40,126,140,145,153} - може стати небезпечним для життя

Психози^{67,151,153,156, 159,160,161}

Абстиненція, що імітує шизофренію¹⁶⁷

Рабдоміоліз^{145,149,161}

Медичні ускладнення, про які повідомлялося під час відміни, включають сепсис, міоглобінурію, енцефалопатію Верніке без алкогольної залежності

3.13. Управління шкодою від хронічного вживання

GBL був описаний як легкий подразник шкіри та сильний подразник слизових оболонок. Він може проникати в епідерміс і викликати висип або екзему.¹

Мало відомо про довгострокову шкоду GHB/GBL, яка є вторинною до гострої шкоди або залежності. Рекомендується проводити додаткові дослідження щодо довгострокових наслідків GHB/GBL, включаючи психіатричні (та когнітивні), фізичні та тератогенні шкоди. Це включає рекомендації Mitto et al. вивчити можливість постійних проблем з отриманням пам'яті в результаті використання GHB/GBL.¹⁶⁸

Зокрема, серед ЧСЧ, GHB/GBL часто використовується в сексуальному контексті та в контексті потенційної сексуальної поведінки з високим ризиком. Дослідження показали, що використання GHB/GBL асоціюється зі збільшенням потенційної статевої передачі ВІЛ, а також інших інфекцій, що передаються статевим шляхом та/або через кров¹⁶⁹⁻¹⁷¹ (див. Розділ 3.10.3).

3.13.1. Клінічне лікування залежності

3.13.1.1. Виявлення та оцінка залежності від GHB/GBL та абстинентний синдром

Консенсус групи NEPTUNE полягав у тому, що ознаками залежності може бути вживання GHB/GBL протягом тижня, коли особи, які вживають, не виходять з клубів або залучені до подібної соціальної діяльності.

Тривожними ознаками залежності є наступні:

- щоденне використання кілька разів протягом дня;
- прокидання вночі для того щоб вжити речовину;
- використання інших препаратів для запобігання симптомів за ніч;
- наявність негативних симптомів в дні, коли речовина не вживається;
- не можливість прожити день без вживання.

Немає підтверджених шкал відміни GHB/GBL, але може бути доцільним використовувати шкали відміни алкоголю або бензодіазепіну.⁹ Однак у невідкладних випадках гострої абстиненції радять не використовувати шкали і замість цього лікувати на основі симптоматичного контролю, оскільки шкали, що не є специфічними для GHB, не завжди підсилюють ступінь нейропсихіатричних симптомів, що може призвести до недозування, а потім до ескалації делірію.

У клінічній практиці спеціалістів із лікування розладів пов'язаних із вживанням використовувалася Клінічна шкала оцінки абстиненції алкоголю (CIWA-Ar), а також шкала відміни алкоголю (AWS). Інші використовувані шкали включають: Суб'єктивна шкала абстиненції (SWS), яка базується на Суб'єктивній шкалі відміни опіатів, де всі суб'єктивні критерії синдрому виведення DSM-IV-TR були додані до SWS; та Об'єктивна шкала відміни, яка базується на Об'єктивній шкалі відміни опіатів, де середній медперсонал записує свої спостереження.¹⁷²

Немає перевірених інструментів для ідентифікації або скринінгу на використання шкідливих GHB/GBL у неспецифічних умовах. Вінсток і Мітчесон надали корисні вказівки щодо вирішення проблем зловживання наркотиками в загальній практиці.¹⁷³

Варто відзначити, що деякі особи займаються самолікуванням баклофеном або етанолом або бензодіазепінами, щоб запобігти відміні GHB/GBL. Це також може бути шкідливим, і його слід уникати. Самодетоксикація від GHB/GBL може бути небезпечною і її слід уникати, оскільки симптоми абстиненції можуть бути серйозними та потенційно небезпечними для життя. Користувачів GHB/GBL, які бажають припинити, слід просити звернутися за медичною допомогою. Якщо вони хочуть самостійно скоротити вживання GHB/GBL, вони повинні це робити дуже маленькими кроками та за підтримки медичних працівників. Щоденники споживання можуть бути корисними.

Спроби самодетоксикації від GHB/GBL можуть бути неефективними. В одному дослідженні 56 користувачів, залучених через Інтернет, безуспішно намагалися кинути палити в середньому 4,07 рази, і 30% раніше проходили лікування від зловживання GHB/GBL.⁴⁹

3.13.1.2. Психосоціальна та фармакологічна підтримка

У Розділі 2 в загальних рисах обговорюються психосоціальні втручання для вживання клубних наркотиків. Вони застосовуються для лікування хронічної шкоди від використання парникових газів, а також догляду та підтримки, і тому не обговорюються далі. Фармакологічні заходи розглядаються нижче.

3.13.2. Клінічне ведення абстиненції

Жодні рандомізовані контрольовані дослідження або надійні перспективні клінічні випробування не досліджували відміни GHB/GBL. Натомість дослідницькі докази щодо управління GHB/GBL ґрунтуються переважно на звітах про випадки та серіях, тому неможливо скласти обґрунтовані рекомендації.

Читачі, які не є громадянами Великої Британії, повинні ознайомитися зі своїми місцевими або національними настановами.

Припускається, що симптоматичне лікування показано при синдромі відміни GHB/GBL. Огляд даних свідчить, що для цієї мети найчастіше використовуються бензодіазепіни.^{15,126,149,153,154,158,163,165}

Комбіновані дані свідчать про те, що бензодіазепіни є першою лінією лікування, але необхідно контролювати симптоми допоміжними речовинами.¹⁴⁹ Баклофен та барбітурати описані як допоміжні засоби другої лінії.^{39,41,55,126,129,145} TOXBASE® рекомендує ефективно лікувати симптоми абстиненції за допомогою комбінації діазепаму та баклофену, і це успішно застосовується у клінічній практиці, як частина детоксикації, що надається медичною допомогою.²³ Однак клініцисти повинні знати про ризики для пацієнтів, які приймають баклофен на тлі застосування GHB/GBL, адже це може призвести до коми та дихального дистресу.¹⁷⁴ Існують непевні докази того, що деякі користувачі GHB/GBL також купують баклофен в Інтернеті.

Був використаний широкий спектр ліків, які описані як потенційно корисні при лікуванні відміни GHB/GBL. Однак підтверджуючі докази застосування будь-якого з цих препаратів в основному ґрунтуються на невеликій кількості повідомлень про випадки та серії випадків. Рішення про те, який додатковий засіб використовувати, залежить від клінічної картини. Антипсихотичні засоби слід застосовувати з обережністю через ризик розвитку зловживального нейролептичного синдрому та судом.

Ліки, які використовувалися для лікування гострої абстиненції, перераховані у Вставці 3.4.

Вставка 3.4. Ліки, що використовуються для лікування гострої відміни GHB/GBL

Діазепам^{126,143,165,175}

Баклофен^{23,140,156}

Барбітурати^{41,59,157,159,161}

Бензодіазепіни безпечні та ефективні у лікуванні більшості випадків

Барбітурати можна використовувати у бензодіазепінових тугоплавких випадках³⁹

Карбамазепін¹⁵⁶

Габапентин¹⁵⁶

Хлоралгідрат^{151,156}

Клонідин^{35,156}

Пароксетин³⁵

Бета-блокатори^{35,127}

Бромокриптин¹⁴⁵

Тразодон^{41,150,156}

Фентаніл¹⁴⁸

Пропофол^{77,48,161}

Антипсихотичні засоби^{15,126,150,151,153,155,159,160,161,162,166}

Антипсихотичні засоби, включаючи галоперидол, слід призначати з обережністю^{151,157,160,176}

Типових антипсихотичних засобів слід уникати через ризик розвитку синдромів типу NMS¹⁵⁶

Типові внутрішньом'язові антипсихотичні засоби при відміні ГОМК слід застосовувати з обережністю¹⁶¹

Антипсихотичні засоби не показані, якщо немає делірію¹⁶⁷

Лоразепам та/або дроперідол для управління збудженням⁴⁷

Оланзапін¹⁶⁰

Пентобарбітал у стаціонарних умовах⁴¹

Пропранолол³⁵

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засіб з міжнародною непатентованою назвою пентобарбітал в Україні не зареєстровано.

Фармацевтичні GHB.³⁵ Поступове зменшення дози може бути ефективним способом досягнення відміни від залежного застосування ГОМК. Однак для цього потрібна висока мотивація та ретельний контроль у стаціонарних умовах.

3.13.2.1 Медичні ускладнення, про які повідомляється під час відміни

Огляд 2004 року, проведений Mc Donough et al.³⁹ з 38 випадків, повідомляв про такі ускладнення під час відміни: сепсис, рабдоміоліз та енцефалопатія Верніке – без алкогольної залежності. Відвертих нападів відміни не спостерігалось. Розенберг та ін. пропонують вважати всі випадки делірію при виведенні із GHB невідкладною медичною допомогою і лікувати їх в інтенсивній терапії, а не в психіатрії. Однак може знадобитися залучення обох видів лікування.¹⁶¹

3.13.3. Планова або факультативна абстиненція та детоксикація

Існують обмежені докази щодо медикаментозного супроводу абстиненції, оскільки більшість повідомлень та серій випадків стосуються гострої відміни. Однак, є кілька повідомлень про факультативну медикаментозну підтримувану абстиненцію,²³ і стверджується, що найкраще, якщо детоксикацію проводять на підставі вибору,²³ запланованої заздалегідь, щоб симптоми абстиненції можна було виявити та лікувати завчасно, оскільки більшість пацієнтів, у яких симптоми спостерігаються після вимушеного утримання, мали більш серйозні симптоми та підвищений ризик марення.⁴¹ Цей підхід також дозволяє планувати підтримку після одужання та відновлення.

Схоже, немає єдиної думки щодо найкращих клінічних умов детоксикації пацієнтів із залежністю від GHB/GBL. Запропоновано інтенсивну терапію, стаціонарне лікування або амбулаторні спеціалізовані наркологічні центри. Деякі рекомендували контролювати абстинентний стан у відділенні інтенсивної терапії разом з постійним моніторингом життєво важливих параметрів через тяжкість супутніх симптомів.^{8,177,178} Інші описували успішну амбулаторну детоксикацію.²³

Були деякі спроби визначити параметри та розробити алгоритми управління детоксикацією GHB/GBL у спеціалізованих наркологічних або невідкладних центрах на стаціонарному або амбулаторному рівні,³⁹ а також визначити необхідні ліки та моніторинг.^{23,39}

3.13.4. Догляд та підтримка одужання

Є ще кілька досліджень щодо довгострокових результатів детоксикації. Рекомендується фінансувати та проводити дослідження. Повернення до вживання GHB/GBL після детоксикації може бути високим, як це передбачають деякі серії випадків та звіти про випадки.^{30,156}

При детоксикації догляд із використанням медичних препаратів є невід'ємною частиною лікування, і її слід планувати на початку втручання. Ризик рецидиву усувається за допомогою психологічних втручань, а також за допомогою груп однолітків, таких як анонімні наркозалежні або анонімні алкоголіки (для отримання додаткової інформації див. Розділ 2).

3.14. Охорона здоров'я та безпека населення

Використання GHB/GBL може мати негативний вплив на здоров'я та безпеку населення. Дослідження показали, що це пов'язано зі збільшенням статевого ризику та потенційної передачі ВІЛ, а також інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, та інфекцій, що передаються через кров.^{169,170,171}

Слід також пам'ятати про зв'язок між вживанням GHB/GBL і підвищеною агресією (особливо в поєднанні з алкоголем), а також про можливість використання GHB/GBL у сексуальних насильствах.

GHB/GBL асоціюється з раптовим початком сну, який може мати небезпечні наслідки при керуванні автомобілем або роботі з важкими механізмами.⁹ Однак відсутність похмілля або гострих наслідків може спонукати деяких керувати автомобілем у стані алкогольного сп'яніння.

Одне дослідження також відзначило, що повторні арешти за кермом під впливом GHB/GBL були не рідкістю.¹⁷⁹

3.15. Зменшення шкоди

3.15.1. Підтримка пацієнтів, які отримують амбулаторну медичну допомогу при відміні GHB/GBL

Пацієнтам, які проходять амбулаторну медичну допомогу при відміні GHB/GBL, слід надати попередній лист із описом їх дезінтоксикаційної та медикаментозної терапії, який має бути представлений до ЕД у разі важкої абстиненції.

3.15.2. Поради S-T-A-Y-I-N-G S-A-F-E (БЕЗПЕЧНО) для споживачів GHB/GBL

S – Негайно зверніться до лікаря, якщо ви прийняли занадто багато GHB/GBL. Не використовуйте інші ліки в надії на усунення наслідків.

T – Дві або більше речовин, що використовуються одночасно, значно збільшують ризик передозування (особливо заспокійливі, наприклад, алкоголь, кетамін).

A – Завжди точно вимірюйте дози GHB/GBL (використовуйте, наприклад, шприци або піпетки). Зачекайте, поки ефект не відчується, і не повторюйте дозування принаймні 2 години.

Y – Вам слід уникати використання GBL самостійно і завжди використовувати його в безпечному місці та з кимось, хто його не приймав, оскільки зазвичай буває втрата свідомості.

I – Якщо ви вжили речовини і збираєтеся спати – спіть на боці, якщо ви захворіли. Поверніть сплячих або непритомних друзів у положення для відновлення (recovery position).

N – Ніколи не пийте GHB/GBL прямо з пляшки або не виливайте дозу прямо з пляшки. Завжди розбавляйте у воді та додайте харчовий барвник, щоб уникнути випадкового випивання. Ніколи не зберігайте GBL у пляшках з напоями, особливо в громадських місцях, де його можуть пити інші, які не знають про вміст.

G – GHB/GBL викликає фізичну залежність, і залежність може виникнути швидко. Уникайте частого використання, особливо щоденного.

S – Важкі та потенційно серйозні симптомами під час абстиненції GHB/GBL виникають, якщо ви залежні, і ви пропускаєте дозу або різко зменшуєте її кількість.

A – Гострі симптоми абстиненції та відсутність GHB/GBL? Негайно зверніться за медичною допомогою до відділення швидкої допомоги. Це може бути дуже серйозна невідкладна медична допомога.

F – Знайдіть медичну допомогу для запланованої детоксикації GHB/GBL. Не намагайтеся різко зупинитися самостійно. Якщо ви хочете зменшити дозу, робіть це в дуже малих дозах, поки не знайдете медичну допомогу.

E – Використовуйте методи для стабілізації використання; щоденники споживання можуть бути дуже корисними. Ведіть щоденник GHB/GBL та записуйте свої дози та час використання.

Споживачі також слід нагадати про безпечні сексуальні практики, враховуючи зв'язок між GHB/GBL та хімсексом, та інші формами сексуальної поведінки з високим ризиком.

Список літератури

- 1 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). GBL and 1,4-BD: Assessment of Risk to the Individual and Communities in the UK. 2008.
- 2 Palatini P, Tedeschi L, Frison G, Padrini R, Zordan R, Orlando R, et al. Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45:353–6.
- 3 Borgen LA, Okerholm R, Morrison D, Lai A. The influence of gender and food on the pharmacokinetics of sodium oxybate oral solution in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:59–65.
- 4 Brenneisen R, Elsohly MA, Murphy TP, Passarelli J, Russmann S, Salamone SJ, Watson DE. Pharmacokinetics and excretion of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in healthy subjects. *J Anal Toxicol.* 2004;28:625–30.
- 5 Helrich M, Mcaslan TC, Skolnik S, Bessman SP. Correlation of blood levels of 4-hydroxybutyrate with state of consciousness. *Anesthesiology.* 1964 ;25:771–5.
- 6 Abanades S, Farre M, Segura M, Pichini S, Barral D, Pacifici R, et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) in humans: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1074:559–76.
- 7 Brailsford AD, Cowan DA, Kicman AT. Pharmacokinetic properties of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in whole blood, serum, and urine. *J Anal Toxicol.* 2012 Mar;36(2):88–95. doi: 10.1093/jat/bkr023.
- 8 Schep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ, Vale JA, Mégarbane B. The clinical toxicology of γ -hydroxybutyrate, γ -butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol (Phila).* 2012 Jul;50(6):458–70. doi: 10.3109/15563650.2012.702218.
- 9 González A, Nutt D. Gamma hydroxy butyrate abuse and dependency. *J Psychopharmacol.* 200;519(2):195–204.
- 10 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Report on the Risk Assessment of GHB in the Framework of the Joint Action on New Synthetic Drugs. 2002.
- 11 Bessman SP, Fishbein WN. Gamma-hydroxybutyrate, a normal brain metabolite. *Nature.* 1963 Dec 21;200:1207–8.
- 12 Poldrugo F, Snead OC. 1,4-butanediol and ethanol compete for degradation in rat brain and liver in vitro. *Alcohol.* 1986 Nov–Dec;3(6):367–70.
- 13 Poldrugo F, Snead OC. 1,4-butanediol, gamma-hydroxybutyric acid and ethanol: relationships and interactions. *Neuropharmacology.* 1984 Jan;23(1):109–13.
- 14 Quang LS, Desai MC, Shannon MW, Woolf AD, Maher TJ. 4-methylpyrazole decreases 1,4-butanediol toxicity by blocking its in vivo biotransformation to gamma-hydroxybutyric acid. *Ann NY Acad Sci.* 2004 Oct;1025:528–37.
- 15 Craig K, Gomez HF, McManus JL, Bania TC. Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. *J Emerg Med.* 2000;18:65–70.
- 16 Nicholson KL, Balster RL. GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2001;63:1–22.
- 17 Németh Z, Kun B, Demetrovics Z. The involvement of gamma-hydroxybutyrate in reported sexual assaults: a systematic review. *J Psychopharmacol.* 2010;24 :1281–7.
- 18 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). GHB and Its Precursor GBL: An Emerging Trend Case Study (Thematic Paper). 2008. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/ghb> (accessed 11 March 2013).
- 19 Smith K, Flatley J, eds. Drug Misuse Declared: Findings from the 2010/11 British Crime Survey England and Wales (Statistical Bulletin). Home Office, July 2011.
- 20 Scottish Government. Drug Seizures by Scottish Police Forces, 2011–12 (Statistical Bulletin, Crime and Justice Series). 23 April 2013.

- 21 Sumnall H, Woolfalla K, Edward S, Cole J, Beynon C. Use, function, and subjective experiences of gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Drug Alcohol Depend.* 2008;92(1–3):286–90.
- 22 Degenhardt L, Darke S, Dillon P. GHB use among Australians: characteristics, use patterns and associated harm. *Drug Alcohol Depend.* 2002 Jun 1;67(1):89–94.
- 23 Bell J, Collins R. Gamma-butyrolactone (GBL) dependence and withdrawal. *Addiction.* 2011 Feb;106(2):442–7. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03145.x.
- 24 Mixmag's Global Drug Survey: The Results. <http://www.mixmag.net/words/features/mixmagsglobal-drug-survey-the-results>.
- 25 Guasp A. Gay and Bisexual Men's Health Survey. Stonewall 2012. <http://www.healthyives.stonewall.org.uk/lgb-health/gay-and-bisexual-men/default.aspx#main> (accessed 1 May 2012).
- 26 Wood DM, Measham F, Dargan PI. 'Our favourite drug': prevalence of use and preference for mephedrone in the London night-time economy 1 year after control. *J Substance Use.* 2012;17(2):91–7. DOI: 10.3109/14659891.2012.661025.
- 27 Measham F, Wood DM, Dargan PI, Moore KA. The rise of legal highs: prevalence and patterns in the use of illegal drugs and first- and second-generation 'legal highs' in south London gay dance clubs. *Journal Substance Use.* 2011;16(40):263–72.
- 28 Halkitis PN, Palamar JJ. GHB use among gay and bisexual men. *Addictive Behaviors.* 2006;31:2135–9.
- 29 Keogh P, Reid D, Bourne A, Weatherburn P, Hickson F, Jessup K, Hammond G. Wasted Opportunities: Problematic Alcohol and Drug Use Among Gay Men and Bisexual Men. Sigma Research, 2009. <http://sigmaresearch.org.uk/files/report2009c.pdf>.
- 30 O'Toole JG, Kristian MR, Devereaux L, Kurien S. Gamma-hydroxybutyrate dependence in a rural setting in Wales. *J Substance Use.* Feb 2009;14(1):70–4.
- 31 Colfax GN, Mansergh G, Guzman R, Vittinghoff E, Marks G, Rader M, Buchbinder S. Drug use and sexual risk behaviour among gay and bisexual men who attend circuit parties: a venue-based comparison. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 Dec 1;28(4):373–9.
- 32 Mattison AM, Ross MW, Wolfson T, Franklin D; San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. Circuit party attendance, drug use and unsafe sex in gay men. *J Subst Abuse.* 2001;13(1–2):119–26.
- 33 Evans R, Sayal K. Gammabutyrolactone: withdrawal syndrome resembling delirium tremens. *J Substance Use.* 2012;17(4):384–7.
- 34 Miotto K, Darakjian J, Basch J, Murray S, Zogg J, Rawson R. Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict.* 2001 Summer;10(3):232–41.
- 35 de Jong CA, Kamal R, Dijkstra BA, de Haan HA. Gamma-hydroxybutyrate detoxification by titration and tapering. *Eur Addict Res.* 2012;18(1):40–5. doi: 10.1159/000333022.
- 36 Herold AH, Sneed KB. Treatment of a young adult taking gamma-butyrolactone (GBL) in a primary care clinic. *J Am Board Fam Pract.* 2002 Mar–Apr;15(2):161–3.
- 37 Drug Enforcement Agency. <http://www.getsmartaboutdrugs.com/drugs/ghb.html> (accessed 9 June 2014).
- 38 Couper FJ, Marinetti LJ. Gamma-hydroxybutyrate(GHB) – effects on human performance and behavior. *Forensic Sci Rev.* 2002;14(1):101–21.
- 39 McDonough M, Kennedy N, Glasper A, Bearn J. Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug Alcohol Depend.* 2004 ;75:3–9.
- 40 Chew G, Fernando A. Epileptic seizure in GHB withdrawal. *Australas Psychiatry.* 2004;12:410–11.
- 41 Sivilotti MLA, Burns MJ, Aaron CK, Greenberg MJ. Pentobarbital for severe gamma-butyrolactone withdrawal. *Ann Emerg Med.* 2001;38:660–5.

- 42 Kam P, Yoong F. Gamma-hydroxybutyric acid: an emerging recreational drug. *Anaesthesia*. 1998;53:1195–8.
- 43 Abanades S, Farré M, Barral D, Torrens M, Closas N, Langohr K, Pastor A, de la Torre R. Relative abuse liability of [gamma]-hydroxybutyric acid, flunitrazepam, and ethanol in club drug users. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Dec;27(6):625–38.
- 44 Galicia M, Nogue S, Miro O. Liquid ecstasy intoxication: clinical features of 505 consecutive emergency department patients. *Emerg Med J*. 2011 Jun;28(6):462–6. doi: 10.1136/emj.2008.068403.
- 45 Luby S, Jones J, Zalewski A. GHB use in South Carolina. *Am J Public Health*. 1992 Jan;82(1):128.
- 46 Henderson DL, Ginsberg JP. Withdrawal, recovery, and long-term sequelae of gammabutyrolactone dependence: a case report. *Am J Addict*. 2008 Sep–Oct;17(5):456–7. doi: 10.1080/10550490802266193.
- 47 Zvosec DL, Smith SW. Agitation is common in gamma-hydroxybutyrate toxicity. *Am J Emerg Med*. 2005 May;23(3):316–20.
- 48 Oliveto A, Gentry WB, Pruzinsky R, Gonsai K, Kosten TR, Martell B, Poling J. Behavioral effects of gamma-hydroxybutyrate in humans. *Behav Pharmacol*. 2010 Jul;21(4):332–42. doi: 10.1097/FBP.0b013e32833b3397.
- 49 Stein LA, Lebeau R, Clair M, Martin R, Bryant M, Storti S, Monti P. A web-based study of gamma hydroxybutyrate (GHB): patterns, experiences, and functions of use. *Am J Addict*. 2011 Jan–Feb;20(1):30–9. doi: 10.1111/j.1521-0391.2010.00099.x.
- 50 Office for National Statistics. Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales, 2013 (Statistical Bulletin). Home Office, September 2014.
- 51 Corkery J, Claridge H, Loi B, Goodair C, Schifano F. Drug-Related Deaths in the UK: January–December 2012 Annual Report. National Programme on Substance Abuse Deaths (HIIPAD), 2013.
- 52 National Programme on Substance Abuse Deaths (HIIPAD). Drug-Related Deaths Reported by Coroners in England, Wales, Northern Ireland, Guernsey, Jersey and the Isle of Man; Police Forces in Scotland; and the Northern Ireland Statistics and Research Agency Annual Annual Report 2013 on Deaths Between January–December 2012.
- 53 Gable RS. Acute toxic effects of club drugs. *J Psychoactive Drugs*. 2004 Sep;36(3):303–13.
- 54 Chin RL, Sporer KA, Cullison B, Dyer JE, Wu TD. Clinical course of gamma-hydroxybutyrate overdose. *Ann Emerg Med*. 1998 Jun;31(6):716–22.
- 55 Snead OC, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2721–32. Review. No abstract available. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 Feb 2;354(5):537.
- 56 Li J, Stokes SA, Woeckener A. A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyric acid with recommendations for management. *Ann Emerg Med*. 1998;31:729–736.
- 57 Centers for Disease Control (CDC). Multistate outbreak of poisonings associated with illicit use of gamma hydroxy butyrate. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1990;39:861–63.
- 58 Vickers MD. Gammahydroxybutyric acid. *Int Anesthesiol Clin*. 1969;7:75–89.
- 59 Galloway GP, Frederick SL, Staggers FE, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction*. 1997;92:89–96.
- 60 Miró O, Nogué S, Espinosa G, To-Figueras J, Sánchez M. Trends in illicit drug emergencies: the emerging role of gamma-hydroxybutyrate. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(2):129–35.

- 61 Louagie HK, Verstraete AG, DeSoete CJ, Baetens DG, Calle PA. A sudden awakening from a near coma after combined intake of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and ethanol. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35:591–4.
- 62 Ingels M, Rangan C, Bellezzo J, Clark RF. Coma and respiratory depression following the ingestion of GHB and its precursors: three cases. *J Emerg Med*. 2000;9(1):47–50.
- 63 Munir VL, Hutton JE, Harney JP, Buykx P, Weiland TJ, Dent AW. Gamma-hydroxybutyrate: a 30 month emergency department review. *Emerg Med Australas*. 2008 Dec;20(6):521–30. doi: 10.1111/j.1742-6723.2008.01140.x.
- 64 Van Sassenbroeck DK, De Neve N, De Paepe P, Belpaire FM, Verstraete AG, Calle PA, et al. Abrupt awakening phenomenon associated with gamma-hydroxybutyrate use: a case series. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:533–8.
- 65 Wood DM, Warren-Gash C, Ashraf T, Greene SL, Shather Z, Trivedy C, et al. Medical and legal confusion surrounding gammahydroxybutyrate (GHB) and its precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4BD). *QJM*. 2008;101:23–9.
- 66 Rambourg-Schepens MO, Buffet M, Durak C, Mathieu-Nolf M. Gamma-butyrolactone poisoning and its similarities to gammahydroxybutyric acid: two case reports. *Vet Hum Toxicol*. 1997 Aug;39(4):234–5.
- 67 Knudsen K, Greter J, Verdicchio M. High mortality rates among GHB abusers in Western Sweden. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46:187–92.
- 68 Liechti ME, Kunz I, Greminger P, Speich R, Kupferschmidt H. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81:323–6.
- 69 Dietze PM, Cvetkovski S, Barratt MJ, Clemens S. Patterns and incidence of gamma-hydroxybutyrate (GHB)-related ambulance attendances in Melbourne, Victoria. *Med J Aust*. 2008;188:709–11.
- 70 Theron L, Jansen K, Skinner A. New Zealand's first fatality linked to use of 1,4-butanediol (1,4-B, Fantasy): no evidence of coingestion or comorbidity. *N Z Med J*. 2003;116:U650.
- 71 Couper FJ, Thatcher JE, Logan BK. Suspected GHB overdoses in the emergency department. *J Anal Toxicol*. 2004;28:481–4.
- 72 Roberts DM, Smith MW, Gopalakrishnan M, Whittaker G, Day RO. Extreme gamma-butyrolactone overdose with severe metabolic acidosis requiring hemodialysis. *Ann Emerg Med*. 2011;58:83–5.
- 73 Anderson IB, Kim SY, Dyer JE, Burkhardt CB, Iknoian JC, Walsh MJ, Blanc PD. Trends in gamma-hydroxybutyrate (GHB) and related drug intoxication: 1999 to 2003. *Ann Emerg Med*. 2006;47:177–83.
- 74 Ryan JM, Stell I. Gamma hydroxybutyrate – a coma inducing recreational drug. *J Accid Emerg Med*. 1997;14:259–91.
- 75 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Gamma hydroxy butyrate use – New York and Texas, 1995–1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:281–3.
- 76 Schneiderei T, Burkhart K, Donovan JW. Butanediol toxicity delayed by preingestion of ethanol. *Int J Med Toxicol*. 2000;3:1.
- 77 Zvosec DL, Smith SW, McCutcheon JR, Spillane J, Hall BJ, Peacock EA. Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol. *N Engl J Med*. 2001;344:87–94.
- 78 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adverse events associated with ingestion of gamma-butyrolactone – Minnesota, New Mexico, and Texas, 1998–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:137–40.
- 79 Stephens BG, Baselt RC. Driving under the influence of GHB? *J Anal Toxicol*. 1994;18:357–8.

- 80 Al-Samarraie MS, Karinen R, Morland J, Opdal MS. Blood GHB concentrations and results of medical examinations in 25 car drivers in Norway. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:987–98.
- 81 Ross TM. Gamma hydroxybutyrate overdose: two cases illustrate the unique aspects of this dangerous recreational drug. *J Emerg Nurs*. 1995;21:374–6.
- 82 Ortmann LA, Jaeger MW, James LP, Schexnayder SM. Coma in a 20-month-old child from an ingestion of a toy containing 1,4-butanediol, a precursor of gamma-hydroxybutyrate. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25:758–60.
- 83 Price PA, Schachter M, Smith S, Baxter RC, Parkes JD. Gamma-hydroxybutyrate in narcolepsy. *Ann Neurol*. 1981;9:198.
- 84 Couper FJ, Logan BK. Determination of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in biological specimens by gas chromatography–mass spectrometry. *J Anal Toxicol*. 2000;24:1–7.
- 85 Eckstein M, Henderson SO, Delacruz P, Newton E. Gamma hydroxybutyrate (GHB): report of a mass intoxication and review of the literature. *Prehosp Emerg Care*. 1999;3:357–61.
- 86 Bosman IJ, Lusthof KJ. Forensic cases involving the use of GHB in the Netherlands. *Forensic Sci Int*. 2003;133:17–21.
- 87 Mégarbane B, Fompeydie D, Garnier R, Baud FJ. Treatment of a 4-butanediol poisoning with fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40:77–80.
- 88 Piastra M, Tempera A, Caresta E, Chiaretti A, Genovese O, Zorzi G, et al. Lung injury from ‘liquid ecstasy’: a role for coagulation activation? *Pediatr Emerg Care*. 2006;22:358–60.
- 89 Gunja N, Doyle E, Carpenter K, Chan OT, Gilmore S, Browne G, Graudins A. Gamma-hydroxybutyrate poisoning from toy beads. *Med J Aust*. 2008;188:54–5.
- 90 Hefele B, Naumann N, Trollmann R, Dittrich K, Rascher W. Fast-in, fast-out. *Lancet*. 2009;373:1398.
- 91 Ragg M. Gamma hydroxy butyrate overdose. *Emerg Med (Fremantle)*. 1997;9:29–31.
- 92 Williams H, Taylor R, Roberts M. Gamma-hydroxybutyrate (GHB): a new drug of misuse. *Ir Med J*. 1998;91:56–7.
- 93 Dyer JE. Gamma-hydroxybutyrate: a health-food product producing coma and seizurelike activity. *Am J Emerg Med*. 1991;9:321–4.
- 94 Chin MY, Kreutzer RA, Dyer JE. Acute poisoning from gammahydroxybutyrate in California. *West J Med*. 1992;156:380–4.
- 95 Viswanathan S, Chen C, Kolecki P. Revivabant (gamma-butyrolactone) poisoning. *Am J Emerg Med*. 2000;18:358–9.
- 96 Osterhoudt KC, Henretig FM. Comatose teenagers at a party: what a tangled ‘Web’ we weave. *Pediatr Case Rev*. 2003;3:171–3.
- 97 Shannon M, Quang LS. Gamma-hydroxybutyrate, gammabutyrolactone, and 1,4-butanediol: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16:435–40.
- 98 Caldicott DG, Kuhn M. Gamma-hydroxybutyrate overdose and physostigmine: teaching new tricks to an old drug? *Ann Emerg Med*. 2001;37:99–102.
- 99 Runnacles JL, Stroobant J. Gamma-hydroxybutyrate poisoning: poisoning from toy beads. *BMJ*. 2008;336:110.
- 100 Yates SW, Viera AJ. Physostigmine in the treatment of gammahydroxybutyricacid overdose. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:401–2.
- 101 Libetta C. Gamma hydroxybutyrate poisoning. *J Accid Emerg Med*. 1997;14:411.
- 102 Savage T, Khan A, Loftus BG. Acetone-free nail polish remover pads: toxicity in a 9-month old. *Arch Dis Child*. 2007;92:371.
- 103 Robert R, Eugène M, Frat JP, Rouffineau J. Diagnosis of unsuspected gamma hydroxy-butyrate poisoning by proton NMR. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39:653–4.

- 104 Winickoff JP, Houck CS, Rothman EL, Bauchner H. Verve and jolt: deadly new Internet drugs. *Pediatrics*. 2000;106:829–31.
- 105 Lenz D, Rothschild MA, Kroner L. Intoxications due to ingestion of gamma-butyrolactone: organ distribution of gamma-hydroxybutyric acid and gamma-butyrolactone. *Ther Drug Monit*. 2008;30:755–61.
- 106 Lora-Tamayo C, Tena T, Rodriguez A, Sancho JR, Molina E. Intoxication due to 1,4-butanediol. *Forensic Sci Int*. 2003;133:256–9.
- 107 Higgins TFJ, Borron SW. Coma and respiratory arrest after exposure to butyrolactone. *J Emerg Med*. 1996;14:435–57.
- 108 Yambo CM, McFee RB, Caraccio TR, McGuigan M. The inkjet cleaner ‘Hurricane’ – another GHB recipe. *Vet Hum Toxicol*. 2004;46:329–30.
- 109 Suner S, Szlatenyi CS, Wang RY. Pediatric gamma hydroxybutyrate intoxication. *Acad Emerg Med*. 1997;4:1041–5.
- 110 Krul J, Girbes AR. Gamma-hydroxybutyrate: experience of 9 years of gamma-hydroxybutyrate (GHB)-related incidents during rave parties in the Netherlands. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49:311–15.
- 111 Elliott S. Nonfatal instances of intoxication with gammahydroxybutyrate in the United Kingdom. *Ther Drug Monit*. 2004;26:432–40.
- 112 Tancredi DN, Shannon MW. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 30-2003. A 21-year-old man with sudden alteration of mental status. *N Engl J Med*. 2003;349:1267–75.
- 113 Cisek J. Seizure associated with butanediol ingestion. *Int J Med Toxicol*. 2001;4:12.
- 114 Harraway T, Stephenson L. Gamma hydroxybutyrate intoxication: the Gold Coast experience. *Emerg Med (Fremantle)*. 1999;11:45–8.
- 115 Hardy CJ, Slifman NR, Klontz KC, Dyer JE, Coody GL, Love LA. Adverse events reported with the use of gamma butyrolactone products marketed as dietary supplements. *Clin Toxicol (Phila)*. 1999;37:649–50.
- 116 Mahon KD, Tomaszewski CA, Tayal VS. Emergency department presentation of serum confirmed GHB ingestions. *Acad Emerg Med*. 1999;6:395–6.
- 117 Vickers MD. Gamma hydroxybutyric acid. *Proc R Soc Med*. 1968; 61:821–4.
- 118 Reed MJ, Clegg GR. Paroxysmal sympathetic surge associated with gamma hydroxybutyrate. *Eur J Emerg Med*. 2006 Feb;13(1):41–2.
- 119 Geldenhuys FG, Sonnendecker EW, De Kirk MC. Experience with sodium-gamma-4-hydroxybutyric acid (gamma-OH) in obstetrics. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1968 Apr;75(4):405–13.
- 120 Tunstall ME. Gamma-OH in anesthesia for caesarean section. *Proc R Soc Med*. 1968;61:827–30.
- 121 Laborit H. Sodium 4-hydroxybutyrate. *Int J Neuropharmacol*. 1964;3:433–45.
- 122 Piastra M, Barbaro R, Chiaretti A, Tempera A, Pulitanò S, Polidori G. Pulmonary oedema caused by ‘liquid ecstasy’ ingestion. *Arch Dis Child*. 2002;86:302–3.
- 123 Jones C. Suspicious death related to gamma-hydroxybutyrate (GHB) toxicity. *J Clin Forensic Med*. 2001;8:74–6.
- 124 Liechti ME, Kupferschmidt H. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL): analysis of overdose cases reported to the Swiss Toxicological Information Centre. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:534–7.
- 125 Brown TC. Gamma-hydroxybutyrate in paediatric anaesthesia. *Aust N Z J Surg*. 1970;40:94–9.
- 126 Dyer JE, Roth B, Hyma BA. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med*. 2001;37:147–53.
- 127 Dyer JE, Andrews KM. Gamma hydroxybutyrate withdrawal. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35:553–4.

- 128 Garrison G, Mueller P. Clinical features and outcomes after unintentional gamma hydroxybutyrate (GHB) overdose [abstract]. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;35:503–4.
- 129 Wood DM, Brailsford AD, Dargan PI. Acute toxicity and withdrawal syndromes related to gammahydroxybutyrate (GHB) and its analogues gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD). *Drug Test Anal*. 2011 Jul–Aug;3(7–8):417–25. doi: 10.1002/dta.292.
- 130 Entholzner E, Mielke L, Pichlmeier R, Weber F, Schneck H. EEG changes during sedation with gamma-hydroxybutyric acid. *Anaesthesist*. 1995;44:345–50.
- 131 Doyon S. The many faces of ecstasy. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13(6):170–6.
- 132 Bamonte G, de Hoog J, Van Den Biesen PR. A case of central serous chorioretinopathy occurring after γ -hydroxybutyric acid (liquid ecstasy) ingestion. *Retin Cases Brief Rep*. 2013 Fall;7(4):313–14. doi: 10.1097/ICB.0b013e31828ef073.
- 133 Okun MS, Boothby LA, Bartfield RB, Doering PL. GHB: an important pharmacological and clinical update. *J Pharm Pharm Sci*. 2001 May–Aug;4(2):167–75.
- 134 Thai D, Dyer JE, Benowitz NL, Haller CA. Gamma-hydroxybutyrate and ethanol effects and interactions in humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Oct;26(5):524–9.
- 135 Department of Health. A Summary of the Health Harms of Drugs. August 2011.
- 136 Lettieri J, Fung HL. Absorption and first-pass metabolism of ^{14}C -gamma-hydroxybutyric acid. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1976;13:425–37.
- 137 Drugs and human performance fact sheet. <http://www.nhtsa.gov>.
- 138 Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med*. 1999 Oct 11;159(18):2221–4.
- 139 Romanelli F, Smith KM, Pomeroy C. Use of club drugs by HIV-seropositive and HIV-seronegative gay and bisexual men. *Top HIV Med*. 2003 Jan–Feb;11(1):25–32.
- 140 LeTourneau JL, Hagg DS, Smith SM. Baclofen and gamma-hydroxybutyrate withdrawal. *Neurocrit Care*. 2008;8(3):430–3. doi: 10.1007/s12028-008-9062-2.
- 141 Mason PE, Kerns WP 2nd. Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication. *Acad Emerg Med*. 2002 Jul;9(7):730–9.
- 142 Thomas G, Bonner S, Gascoigne A. Coma induced by abuse of gamma-hydroxybutyrate (GHB or liquid ecstasy): a case report. *BMJ*. 1997;314:35–6.
- 143 Reeves J, Duda R. GHB/GBL intoxication and withdrawal: a review and case presentation. *Addict Disord Treatment*. 2003;2:25–8.
- 144 Galloway GP, Frederick SL, Staggers F. Physical dependence on sodium oxybate. *Lancet*. 1994;343:57.
- 145 Wojtowicz JM, Yarema MC, Wax PM. Withdrawal from gamma-hydroxybutyrate, 1,4-butanediol and gamma-butyrolactone: a case report and systematic review. *CJEM*. 2008 Jan;10(1):69–74.
- 146 Wood DM, Dargan PI. Development of a protocol for the management of acute gamma-hydroxybutyrate (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) withdrawal. *Clin Toxicol*. 2010;48:306.
- 147 Glasper A, McDonough M, Bearn J. Within-patient variability in clinical presentation of gammahydroxybutyrate withdrawal: a case report. *Eur Addict Res*. 2005;11(3):152–4.
- 148 Snead OC. Gamma-hydroxybutyrate. *Life Sci*. 1977;20:1935–44.
- 149 van Noorden MS, van Dongen L, Zitman FG, Vergouwen T. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome: dangerous but not well-known. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 ;31:394–396.
- 150 Miglani JS, Kim KY, Chahil R. Gamma-hydroxy butyrate withdrawal delirium: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2000;22:213–15.
- 151 Hutto B, Fairchild A, Bright R. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal and chloral hydrate. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1706.

- 152 Hernandez M, McDaniel CH, Costanza CD, Hernandez OJ. GHB-induced delirium: a case report and review of the literature of gamma hydroxybutyric acid. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1998;24:179–83.
- 153 Catalano MC, Glass JM, Catalano G, Burrows S, Lynn W, Weitzner BS. Gamma butyrolactone (GBL) withdrawal syndromes. *Psychosomatics*. 2001;42:83–8.
- 154 Bowles TM, Sommi RW, Amiri M. Successful management of prolonged gamma-hydroxybutyrate and alcohol withdrawal. *Pharmacotherapy*. 2001;21:254–7.
- 155 Mahr G, Bishop CL, Orringer DJ. Prolonged withdrawal from extreme gamma-hydroxybutyrate (GHB) abuse. *Psychosomatics*. 2001;42:439–40.
- 156 McDaniel CH, Miotto KA. Gamma hydroxybutyrate (GHB) and gamma butyrolactone (GBL) withdrawal: five case studies. *J Psychoactive Drugs*. 2001;33:143–9.
- 157 Schneir AB, Ly HT, Clark RF. A case of withdrawal from the GHB precursors gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *J Emerg Med*. 2001;21:31–3.
- 158 Perez E, Chu J, Bania T. Seven days of gamma-hydroxybutyrate (GHB) use produces severe withdrawal. *Ann Emerg Med*. 2006;48:219–20.
- 159 Zepf FD, Holtmann M, Duketis E, Maier J, Radeloff D, Wagner A, et al. A 16-year-old boy with severe gamma-butyrolactone (GBL) withdrawal delirium. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42:202–3.
- 160 Bennett WRM, Wilson LG, Roy-Byrne PP. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) withdrawal: a case report. *J Psychoactive Drugs*. 2007;39:293–6.
- 161 Rosenberg MH, Deerfield LJ, Baruch EM. Two cases of severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal delirium on a psychiatric unit: recommendations for management. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2003;29:487–96.
- 162 Friedman J, Westlake R, Furman M. ‘Grievous bodily harm’: gamma hydroxybutyrate abuse leading to a Wernicke–Korsakoff syndrome. *Neurology*. 1996;46:469–71.
- 163 Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Bernardi IM, Stefanini GF, Gasbarrini G. A case of gammahydroxybutyric acid withdrawal syndrome during alcohol addiction treatment: utility of diazepam administration. *Clin Neuropharmacol*. 1999;22:60–2.
- 164 Mycyk MB, Wilemon C, Aks SE. Two cases of withdrawal from 1,4-butanediol use. *Ann Emerg Med*. 2001;38:345–6.
- 165 Price G. In-patient detoxification after GHB dependence. *Br J Psychiatry*. 2000;177:181.
- 166 Mullins ME, Fitzmaurice SC. Lack of efficacy of benzodiazepines in treating gamma-hydroxybutyrate withdrawal. *J Emerg Med*. 2001;20:418–20.
- 167 Constantinides P, Vincent P. Chronic gamma-hydroxybutyric-acid use followed by gamma-hydroxybutyric-acid withdrawal mimic schizophrenia: a case report. *Cases J*. 2009 Jul 10;2:7520. doi: 10.4076/1757-1626-2-7520.
- 168 Miotto K, Darakjian J, Basch J, Murray S, Zogg J, Rawson R. (). Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addictions*. 2001;10(3):232–41.
- 169 Heiligenberg M, Wermeling PR, van Rooijen MS, Urbanus AT, Speksnijder AG, Heijman T, Prins M, Coutinho RA, van der Loeff MF. Recreational drug use during sex and sexually transmitted infections among clients of a city sexually transmitted infections clinic in Amsterdam, the Netherlands. *Sex Transm Dis*. 2012 Jul;39(7):518–27. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3182515601.
- 170 Carey JW, Mejia R, Bingham T, Ciesielski C, Gelaude D, Herbst JH, Sinunu M, Sey E, Prachand N, Jenkins RA, Stall R. Drug use, high-risk sex behaviors, and increased risk for recent HIV infection among men who have sex with men in Chicago and Los Angeles. *AIDS Behav*. 2009 Dec;13(6):1084–96. doi: 10.1007/s10461-008-9403-3.

171 Grov C, Parsons JT, Bimbi DS; Sex and Love v3.0 Research Team. In the shadows of a prevention campaign: sexual risk behavior in the absence of crystal methamphetamine. *AIDS Educ Prev.* 2008 Feb;20(1):42–55. doi: 10.1521/aeap.2008.20.1.42.

172 Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD. Two new rating scales for opiate withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1987;13:293–308.

173 Winstock AR, Mitcheson L. New recreational drugs and the primary care approach to patients who use them. *BMJ.* 2012 Feb 15;344:e288. doi: 10.1136/bmj.e288.

174 Kamal RM, Qurishi R, De Jong CA. Baclofen and γ -hydroxybutyrate (GHB), a dangerous combination. *J Addict Med.* 2015 Jan–Feb;9(1):75–7. doi: 10.1097/ADM.0000000000000084.

175 Addolorato G, Caputo F, Capristo E, et al. Diazepam in the treatment of GHB dependence. *Br J Psychiatry.* 2001;178:183 (letter).

176 Eiden C, Capdevielle D, Deddouche C, Boulenger JP, Blayac JP, Peyrière H. Neuroleptic malignant syndrome-like reaction precipitated by antipsychotics in a patient with gamma-butyrolactone withdrawal. *J Addict Med.* 2011 Dec;5(4):302–3. doi: 10.1097/ADM.0b013e3182236730.

177 Project GHB. 2002. <http://www.projectghb.org/addiction/addiction.htm>; <http://www.projectghb.org.addiction/addiction.htm>.

178 Zepf FD, Holtmann M, Duketis E, Maier J, Radeloff D, Schirman S, Wagner A, Poustka F, Wöckel L. Withdrawal syndrome after abuse of GHB (gamma-hydroxybutyrate) and its physiological precursors – its relevance for child and adolescent psychiatrists. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2009 Sep;37(5):413–20. doi: 10.1024/1422-4917.37.5.413.

179 Jones AW, Holmgren A, Kugelberg FC. Driving under the influence of gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Forensic Sci Med Pathol.* 2008;4(4):205–11. doi: 10.1007/s12024-008-9040-1.

Розділ 4. Кетамін і метоксетамін

Тип препарату: депресант/дисоціативний

4.1. «Дисоціативні» препарати

«Дисоціативні» препарати можуть спотворювати сприйняття зору та звуку та створювати почуття відстороненості або відмежованості від себе та оточення; проте ці зміни свідомості не є галюцинаціями. Дисоціативні препарати, такі як кетамін та фенциклідин, спочатку розроблялися як анестетики для хірургічних втручань, але потім стали використовуватися для розважальних цілей.

Кетаміну гідрохлорид - один із дисоціативних препаратів, який найчастіше використовується у рекреаційних цілях у Великій Британії. Також повідомлялося про рекреаційне вживання аналогів кетаміну; вони включають метоксетамін ((RS)-2-(етиламіно)-2-(3-метоксифеніл) циклогексанон) та 3-MeO-PCP (N-етил-1-(3-метоксифеніл) циклогексиламін, що найширше обговорюється тут, тому що дані свідчать про те, що він більш широко використовується для рекреаційних цілей, а не для терапії. Інші дисоціативи включають, але не обмежуються цим, фенциклідин (PCP або «ангельський пил»), 3-та 4-метокси-аналогі фенциклідину, а саме – 1-[1-(3-метоксифеніл) циклогексил] піперидин та 1-[1-(4-метоксифеніл) циклогексил] піперидин-N-етил норкетамін, N-етилкетамін, тилетамін, декстрометорфан та оксид азоту (обговорюється у главі 5). N-етилноркетамін, на даний час так званий законний максимум, має ефекти, подібні до кетаміну, який продається переважно в Інтернеті. Зовсім недавно на ринку з'явилися нові речовини: дифенідин, що являє собою 1-(1,2-дифенілетил) піперидин, та метоксфенідин, що являє собою 1-[1-(2-метоксифеніл)-2-фенілетил]піперидин; всі вони, як і кетамін та його аналоги, є антагоністами рецепторів NMDA.

Метоксетамін був одним з найпопулярніших аналогів кетаміну. Оскільки він не включений в Огляд злочинності для Англії та Уельсу (CSEW), неможливо визначити, наскільки поширене його використання у Великій Британії. Однак є окремі докази того, що він обмежений і що за останні роки він зменшився. Також спостерігалось зниження активності Національної інформаційної служби з питань отруєнь (NPIS), пов'язаної з метоксетаміном, після того, як у квітні 2012 року він був внесений до тимчасового класу препаратів, причому дзвінки та запити TOXBASE® стали рідкісними.¹ Цілком імовірно, що ці скорочення були результатом «ринкової сили», що відображає той факт, що споживачам може не подобатися ефект цих препаратів.

4.2. Вуличні назви

Вуличні назви для кетаміну на момент публікації включають: K, Ket, Special K, Kit-Kat, Cat Valium, Super K, Вітамін K, Кукурудзяні пластівці, Пластівці та Level.

Вуличні назви для метоксетаміну на момент публікації включають: M-ket, K-mah, Мехху, МХЕ порошок, Special M та METH-O.

Інші назви обох можуть використовуватися локально.

4.3. Правовий статус

На сьогоднішній день кетамін є препаратом класу В згідно із Законом 1971 року про зловживання наркотиками і розміщений у Додатку 2 Правил 2001 року про зловживання наркотиками.

У квітні 2012 року метоксетамін був першим препаратом, на який поширюється тимчасове замовлення на наркотиками класу (TCDO). Зараз він є препаратом класу В згідно із Законом 1971 року про зловживання наркотиками Список 1.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови в Україні кетамін та метоксетамін віднесені до речовин Таблиці I Список № 2 «Особливо небезпечні психотропні речовини», обіг яких визначено постановою Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 р. № 770 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів».

4.4. Якість доказів дослідження

Порівняно з іншими клубними наркотиками, міжнародні дані щодо лікування гострої та хронічної шкоди, пов'язаної із застосуванням кетаміну, є досить широкими та включають дослідження здорових добровольців та дослідження на тваринах.

Навпаки, дані про аналоги кетаміну дуже обмежені. Докази щодо лікування гострої та хронічної шкоди метоксетаміну, особливо там, де існували аналітичні підтвердження його застосування, дуже обмежені та обмежені кількома повідомленнями про випадки.

4.5. Короткий опис фармакології

Кетамін є переважно заспокійливим препаратом, але його складний нейрохімічний профіль відображає його дії як дисоціативну, анестезуючу, психостимулюючу та знеболювальну.²

Кетамін входить до групи сполук арилциклогексиламіну, які діють переважно як неконкурентні антагоністи рецепторів глутамату підтипу N-метил-D-аспартат (NMDA). Він також діє на рецептори дофаміну D2 та 5-HT_{2A}, і вважається, що активація рецепторів 5-HT_{2A} пов'язана з порушеннями сприйняття та галюцинаціями. Кетамін також виявляє спорідненість до опіїодних рецепторів мю, дельти та сигми, що впливає на транспортери моноамінів.²

Кетамін є неконкурентним антагоністом рецепторів NMDA, який діє як дисоціативний анестетик з анагетичними та амнестичними властивостями. Це похідне фенциклідину (PCP), і обидва є арилциклогексиламінами. Подібно до PCP, кетамін стимулює життєво важливі функції серцебиття та дихання, хоча він менш токсичний і діє коротше, ніж PCP, який є препаратом класу A.³ Термін «дисоціативний» свідчить про те, що втрата чутливості та знеболення, а також амнезія не супроводжуються фактичною втратою свідомості.⁴ Як дисоціативний анестетик, кетамін має здатність викликати наркоз і наркозоподібні стани, при яких свідомість, здається, відділена від тіла.⁵ Його вживання може призвести до стану, подібного до трансу, непритомності, амнезії та глибокого знеболення, але з непошкодженими очними, гортанними та глотковими рефлексимами.⁶ Кетамін у залежності від дози погіршує психомоторні показники.

Період напіввиведення з плазми крові кетаміну становить 2-4 години.⁷ Максимальна концентрація в плазмі крові досягається протягом хвилини при внутрішньовенному введенні кетаміну, 5-15 хвилин при внутрішньом'язовому або вдиханні та 4-6 годин при пероральному прийомі.^{8,9}

Кінетичні дослідження ферментів показали, що для кетаміну початкові метаболічні етапи у людини (N-де-етилування) каталізуються CYP2B6 та CYP3A4. Тому слід бути обережним при одночасному пероральному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 та CYP2B6 (такими як ритонавір та кобіцистат).^{10,11}

Метоксетамін, який є 2-(3-метоксифеніл)-2-(етиламіно) циклогексаном або 3-МеО-2-оксо-PCP, є аналогом кетаміну. Його аналогами є 1-[1-(3-метокси-феніл)циклогексил]-піперидин (метоксифенциклідин; 3-МеО-PCP) та N-етил-1-фенілциклогексиламін (етициклідин).

Вперше метоксетамін з'явився у 2010 році та був синтезований як близький структурний аналог кетаміну, щоб уникнути класифікації кетаміну, зберігаючи при

цьому його психоактивні властивості.¹² Через його структурну схожість з РСР та кетаміном передбачалося, що ефекти метоксетаміну подібні.¹³

Метоксетамін одночасно є інгібітором зворотного захоплення дофаміну та блокатором рецепторів NMDA; його спорідненість до рецептора NMDA порівнянна або вища, ніж у кетаміну. Крім того, метоксетамін (на додаток до РСР та його аналогів) має спорідненість до транспортерів серотоніну.¹⁴

Метоксетамін продавався споживачам наркотиків як набагато більш потужний і з більш тривалим ефектом, ніж кетамін (ці характеристики походять від його N-етилової групи). Також стверджувалося, що це «зручна для сечового міхура» альтернатива кетаміну, хоча немає доказів, які б це підтверджували (або навіть спростовували). Також, є вказівки на те, що метоксетамін має менший період напіввиведення, ніж РСР, але довший, ніж кетамін, і що слід очікувати, що психоактивні ефекти триватимуть довше, ніж очікувалося для кетаміну.¹³ Хоча групова модифікація від 2-хлору до 3-метокси, здається, надає метоксетаміну нижчі рівні знеболювальних та анестезуючих властивостей, ніж кетамін, він може бути відповідальним за період напіввиведення, довший за період кетаміну.⁴

4.6. Кетамін у медичних цілях

Кетамін використовується як анестетик та потужний знеболюючий засіб, особливо в педіатричній, швидкій та ветеринарній медицині, і вважається безпечним анестетиком на полі бою через його фармакологічний профіль. Він також відіграє медичну роль у лікуванні болю як у людей, так і у тварин.

Ряд досліджень спрямовані на з'ясування ролі кетаміну у стійкій до лікування депресії та великих депресивних розладах.¹⁵⁻¹⁷ Проводяться експериментальні дослідження щодо використання кетаміну як фармакологічного засобу для моделювання психозів. Консультативна рада з питань зловживання наркотиками (АСМД) рекомендувала необхідність подальших досліджень ролі кетаміну як безпечного засобу при хронічному раковому болю (паліативна допомога) та нераковому болю.¹

Наразі немає жодного клінічного або неклінічного застосування метоксетаміну. Однак, як аналог кетаміну, він міг би представляти фармацевтичний інтерес для стійкої до лікування депресії, якщо б він проявляв швидкі антидепресивні властивості, подібні до властивостей кетаміну.^{14,18}

4.7. Поширеність та моделі вживання

4.7.1. Поширеність вживання у Великій Британії

EMCDDA охарактеризувала використання кетаміну для розваг як «потенціал для більш широкого розповсюдження»,¹⁹ хоча в даний час його використання в Європі все ще відносно низьке, нижче, ніж екстазі,¹⁹ і зосереджене серед окремих підгруп. У Великій Британії вживання кетаміну зросло у 1990-х роках на «рейв-сцені», спочатку як фальсифікат екстазі, а потім стало дедалі популярнішим.²⁰

Вимірювання використання кетаміну Британським опитуванням злочинності (BCS; нині Огляд злочинності в Англії та Уельсі, CSEW) розпочалося у 2006/07 р., коли було висловлено припущення, що використання цього наркотику сягало 0,3% серед осіб віком 16-59 років. У 2013/14 р. про вживання кетаміну повідомляли 0,6% дорослого населення (у віці 16-59 років), що є статистично значущим збільшенням з 0,4% у 2012/13.²¹

За оцінками CSEW у 2013/14 р. 1,8% людей у віці від 16 до 24 років (загалом близько 100 000) вживали кетамін. У віковій групі 16-59 років було підраховано, що 200 000 людей вживали (0,6%), при цьому кетамін був шостою найбільш часто використовуваною речовиною (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1. Поширеність вживання кетаміну, як виявлено в Огляді злочинності в Англії та Уельсі, 2013/14

Вікова група та використання	Поширеність
16-24-річні підлітки, які повідомили про вживання кетаміну в минулому, 2013/14 році	1,8%
16-59-річні підлітки, які повідомили про вживання кетаміну в минулому, 2012/13 році	0,6%

Статистично значне зростання вживання кетаміну серед усіх дорослих спостерігається у 2012/13 р., коли його вживали 0,4% дорослих. Це також було у віковій групі від 16 до 24 років, приріст з 0,8%.

Деякі субкультури, спосіб життя та професія вживають більше кетаміну.²² До них належать клуби,^{20,23-30} «мандрівники», «вільна вечірка»,^{31,32} геї та^{27,28,33-35} молоді ін'єкціоністи, люди, які займаються самодослідженням²⁸ та працівники медичної галузі.^{36,37} В опитуванні 2011 року в клубі, прихильному до геїв, 10% повідомили про це як про свій улюблений наркотик і мали намір вживати його в ніч опитування.³⁸

Кетамін асоціюється з «клубінгом», а також пост-клубним відпочинком коли він використовується для розширення клубного досвіду та як частина репертуару наркотиків або етапів у клубі.³⁹ З респондентів Глобального опитування наркотиків 2013 (дані 2012/13 р.) 50,6% респондентів повідомили про вживання кетаміну протягом усього життя та 31,5% – за минулий місяць.⁴⁰

Однак, незважаючи на асоціацію кетаміну з використанням клубів та після клубного вживання, дослідження показало, що найчастіші умови вживання це власний будинок чи будинок друга чи десь ще, знайомі.⁴¹ Крім того, є деякі докази того, що його використання в клубах значно варіюється через різницю у «танцювальних заходах» та регіонах. В опитуваннях користувачів нічної економіки та клубів було показано, що вживання кетаміну було найпоширенішим у клубах, прихильних до геїв, танцювальних клубах, що грають музику «hard dance», «фанкі-хаус» та «транс», а найменше – у «прямих» (гетеросексуальних) барах та таких, хто грає музику «драм-енд-бейс».⁴²

CSEW 2011/12 повідомило, що споживачі кетаміну зазвичай мають високі показники одночасного багаторазового вживання, причому 48% вживали інший наркотик під час останнього вживання кетаміну (третє місце після споживачів метадону (58%) та споживачів екстазі (49%).

Споживачі кетаміну також мали більшу схильність, порівняно зі споживачами будь-яких інших заборонених речовин, одночасно вживати інші наркотики протягом минулого року та минулого місяця.⁴³

У Великій Британії є деякі дані про те, що початок використання кетаміну може відбутися в дещо старшому віці, ніж для інших речовин, і, що можливо, більш досвідчені користувачі схильні до його багаторазового використання.³⁹

Дослідження, проведені в США, Англії та Австралії, показують, що споживачами кетаміну є білі чоловіки до 30 років, міські та помірно освічені.^{20,28,33,44} У Великій Британії CSEW також вказує, що споживачами кетаміну є частіше неодружені чоловіки вікової групи 20-24 років, безробітні чи студенти. Були показані відмінності між різними підгрупами. Наприклад, Morgan та співавтор.⁴⁵ виявили, що часті та щоденні користувачі витрачали значно менше років на освіту, ніж випадкові користувачі або ті, що взагалі не вживали наркотичних речовин.

Кетамін зазвичай використовується інтраназально шляхом вдихання. Ін'єкційно вводиться зрідка. Наприклад, дослідження, проведене в Шотландії, показало, що кетамін вводили лише 0,9% користувачів.⁴⁶

Немає даних про популяцію щодо застосування метоксетаміну у Великій Британії, але у звіті АСМД за 2012 рік зазначено, що існують певні докази його застосування в Англії, Шотландії та Уельсі. Незрозуміло, скільки він використовується або чи існують географічні відмінності.⁴⁷ Однак, і як згадувалося вище, є окремі докази того, що використання метоксетаміну стало незначним.

4.7.2. Вживання кетаміну та асоційована ризикована сексуальна та ін'єкційна поведінки

Як і інші клубні наркотики, кетамін використовується як частина соціально-активного способу життя і асоціюється з підвищеними, навіть вираженими ризиками для репродуктивного здоров'я.⁴⁸ Глобальне опитування щодо наркотиків показало, що, у порівнянні з населенням у цілому, клубери більш соціально активні, мають більше статевих партнерів, менш послідовно користуються презервативами та мають більш високі показники інфекцій, що передаються статевим шляхом.⁴⁸

Кетамін асоціюється із збільшенням частоти незахищених статевих стосунків серед чоловіків-геїв.^{49,50-52} Американське дослідження геїв та бісексуалів, які відвідують вечірки у трьох містах, виявило, що понад 60% вживали кетамін на вечірках минулого року та незахищені статеві акти були пов'язані з частим вживанням кетаміну.⁵¹ Одне дослідження показало, що вживання кетаміну (а також застосування ГНВ) було пов'язане з незахищеним анальним статевим актом із постійними партнерами, тоді як метамфетамін був пов'язаний з незахищеним анальним статевим контактом із випадковими партнерами.³⁵

Кетамін ін'єкційно вводять рідко (зазвичай його приймають інтраназально), але повідомлялося про певне застосування шляхом ін'єкцій. Лаукенау та ін. вивчав молодих ін'єкціоністів кетаміну у містах США та описував два типи груп людей, що робили ін'єкції кетаміну: досвідчені споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН), як правило, були безпритульною молоддю та безпритульними мандрівниками;^{53,54} нові СІН, які робили ін'єкції кетаміну, як правило, мали стабільне житло і спілкувалися з іншими, хто вживав кетамін.⁵⁴

Ін'єкції кетаміну у Великій Британії систематично не задокументовані. Існують деякі непевні дані з кількох центрів лікування Великої Британії, які лікують споживачів кетаміну, котрі вводять цей препарат (внутрішньовенно та/або внутрішньом'язово). Існують також деякі слабкі докази, які свідчать про те, що цілком можливо, що меншість літніх споживачів ін'єкційних опіатних наркотиків також вводять кетамін.⁵⁵

Американські дослідження виявили «приховані» популяції споживачів кетаміну через ін'єкції в містах США, але неможливо визначити, чи ці дані мають відношення до Великої Британії. Дослідження 2002 року серед ін'єкційних споживачів кетаміну показало, що незначна більшість вводила інші речовини перед тим, як вперше ввести кетамін (56%), але значна частина (44%) розпочала свою ін'єкційну кар'єру з кетаміну. Середній вік при першому введенні кетаміну (18 років) був трохи старшим за ін'єкції інших наркотиків (17 років). Більшість ін'єкційних споживачів кетаміну (56%) вживали один або кілька додаткових наркотиків до, під час або після останньої ін'єкції кетаміну, тоді як 44% – ні.⁵⁴

В інтерв'ю, проведеного зі споживачами кетаміну ін'єкційним шляхом, респонденти повідомляли про переваги ін'єкцій перед вдиханням: нюхання погіршувало носове дихання, а ін'єкції викликали більш виражений «кайф». Ті, хто розвинув толерантність до нюхання, виявили, що ін'єкція була більш потужним і надійним способом прийому всередину.⁵⁴ Більшість з них повідомили, що основною причиною ін'єкцій було досягнення «к-отвору» (де користувач відчуває почуття

відстороненості та сприйняття здається відірваним від реальності), яка була більш надійно досягнута та інтенсивно пережита.⁵⁴ Загалом, внутрішньом'язове введення було більш поширеним, ніж внутрішньовенне введення серед тих, хто вводив лише кетамін.

Було доведено, що введення кетаміну ін'єкційно пов'язане з більш ризикованою поведінкою. Типовими були багаторазові ін'єкції, наприклад, від 8 до 10 ін'єкцій протягом кількох годин.⁵⁴ Багаторазове введення будь-якої речовини має наслідки для здоров'я.⁵⁴

4.8. Шляхи прийому всередину, дозування та частота дозування

4.8.1. Кетамін

Заборонений кетамін у Великій Британії доступний переважно у вигляді порошку, зазвичай, продається у грамових дозах. Він рідше доступний у вигляді рідини – у такому вигляді його, можливо, вилучають із фармацевтичних поставок. Заборонений кетамін для рекреаційного використання часто продається у вигляді порошку з дрібних кристалів і подрібнюється для інсуфляції. Зазвичай він білий або прозорий, але також може бути білим або коричневим. Дози для рекреаційного використання відомі як «шишки» і часто вимірюються як кількість порошку, що поміщається на кінчик домашнього ключа, тому метод відомий як «ключовий». Іноді кетамін продається у формі таблеток (у такому вигляді він іноді фальшиво продається користувачам як екстазі). Іноді кетамін розчиняється для ін'єкцій, через що має більш швидкий і потужний ефект.

Кетамін рідко приймають перорально, оскільки він потім метаболізується в норкетамін, який виробляє седативний ефект, а не бажаний психоделічний ефект. Його також можна курити, використовувати ректально^{56,57} або ковтати в обгортці паперу.

Початок дії кетаміну, ймовірно, настане приблизно через 5 хвилин (але до 30 хвилин) після вдихання носом, найпоширенішої форми вживання. Ефект настає через кілька секунд або хвилин після ін'єкції, куріння та вдихання диму. Вважається, що цей швидкий початок ефекту збільшує його потенціал для зловживання. Самі ефекти зазвичай короточасні, зазвичай тривають 1-4 години,⁵⁸ залежно від дози, переносимості, індивідуальних факторів та інших препаратів, що приймаються. Однак, короткотривалий ефект може сприяти тривалому періоду повторного використання. Користувачі кетаміну під час сеансу, як правило, самостійно вводять кілька доз для підтримки психотропних ефектів⁵⁹ до вичерпання запасів.^{60,61} З іншого боку, коротка тривалість ефектів також може збільшити його привабливість над більш тривалими галюциногенами.³⁹

Типова рекреаційна доза становить приблизно 10-25% ефективної дози загального анестетика.⁶ Одноразові дози для інтраназального застосування сильно варіюють.^{6,61,62} Подальше дослідження Міхmag з'ясувало як типові кількості препаратів, що використовуються під час «сеансів», так і кількість днів послідовного використання. Повідомляється, що трохи менше третини респондентів (31%) вживали менше 0,125 г; трохи більше третини (35%) використовували від 0,25 г до 0,50 г, а 34% використовували більше 1 г за сеанс. П'ять відсотків повідомили, що вживали більше 5 г під час звичайного сеансу. Середня кількість максимальних днів послідовного застосування становила 3,5 дні, при цьому 11% повідомили про використання кетаміну протягом семи або більше днів поспіль. Сімдесят відсотків вживали кетамін 1-4 дні на місяць, 16% – 5-8 днів і 13% – 9 і більше днів на місяць.⁶³

Невелика кількість спеціалізованих служб лікування, що пропонують спеціальне лікування споживачам кетаміну, повідомляють, що більшість їх пацієнтів вживають кетамін більшість днів або щодня, при цьому вживають до кількох грамів на

день.¹ Найвища доза кетаміну, відзначена у серії з 60 пацієнтів, які відвідують три клінічні урологічні центри, була 20 г на добу.⁶⁴

4.8.2. Метоксетамін

Метоксетамін зазвичай продається у вигляді білого кристалічного порошку, але його можна знайти у формі таблеток. Як правило, він використовується при інсуфляції, але може використовуватися ректально, сублінгвально та шляхом ін'єкцій (переважно внутрішньом'язово, але також внутрішньовенно).^{13,65} Він також використовується перорально – метоксетамін ковтають у сигаретному папері або у вигляді таблеток.

Діапазон повідомлених доз становить 20-100 мг для перорального введення та 10-50 мг для внутрішньом'язових ін'єкцій.^{4,13,65}

В одному звіті було описано, що дія метоксетаміну триває 1–3 години⁶⁵. Проте, Corazza та ін. з'ясували, досліджуючи веб-сайти споживачів наркотиків, що тривалість дії метоксетаміну коливається від 5 до 7 годин при інсуфляції, менше (приблизно 1 година) при введенні шляхом внутрішньом'язової ін'єкції.⁵⁸ Початок дії метоксетаміну починається через 10-20 хвилин після прийому всередину,⁶⁵ але може бути відкладено на 30-90 хвилин після інсуфляції.⁴ Це може мати серйозні наслідки, оскільки користувачі можуть проковтнути другу дозу, вважаючи, що перша доза була недостатньою. Ефект після внутрішньом'язової ін'єкції настає швидше, приблизно через 5 хвилин.⁵⁸ Також було описано компульсивне повторне дозування.⁵⁸

Вважається, що порошки та таблетки, що продаються як метоксетамін, включають цілий ряд інших сполук та добавок, включаючи мефедрон, кофеїн та кокаїн.⁴⁷

4.9. Очікувані ефекти під час рекреаційного використання

4.9.1. Кетамін

Змінювальні розумові ефекти кетаміну роблять його привабливим для деяких споживачів наркотиків разом з відсутністю похмілля, короткою тривалістю та відносно низькою вартістю. Одне з найдавніших досліджень щодо використання кетаміну для розваг показало, що користувачі сприймали його як безпечний та потужний галюциноген з короткою тривалістю дії та рівним балансом позитивних та негативних ефектів.⁶⁶

За даними Teltzrow та співавт., кетамін має характерні суб'єктивні ефекти, які різняться залежно від індивідуальних особливостей та умов застосування.⁶⁷ Однак, загалом, він може викликати цілий ряд вражень, залежно від дози.⁶⁸

- за низьких доз кетамін викликає спотворення часу та простору, зорові та слухові галюцинації та легкі дисоціативні ефекти.⁶⁹ Він також має властивості стимулятора.⁷⁰

- за високих доз, він викликає більш серйозну дисоціацію, відому деяким користувачам як «к-отвір», де користувач відчуває почуття сильної відстороненості і сприйняття виглядає повністю відірваним від реальності.⁶⁹

Кетамін був описаний як здатний викликати велику кількість інтенсивних переживань.⁷¹ Кетамін може діяти як стимулятор в низьких дозах та може спричинити потужний психоделічний досвід в середніх та високих дозах. Він є дисоціативним, оскільки викликає у користувачів відчуття заспокоєння та відокремлення від тіла.⁵⁴ Кетамін проявляє риси галюциногенного наркотику і його вживання призводить до зміни думок та настрою. Деякі описують комбінацію ефектів кетаміну як «алкогольну інтоксикацію, стимуляцію, подібну до кокаїну, заспокійливу дію на основі опіатів і зображення, схожі на каннабіс».⁷²

Мур та ін. згадують про «грайливий» ефект кетаміну, оскільки він призводить до поліпшення настрою та стану, схожого до дитячого. Також було приділено увагу

інтенсивності кетаміну.³⁹ Його наслідки включають ейфорію, деперсоналізацію та дереалізацію, почуття вселенського співпереживання та відчуття синестезії (поєднання чуттєвих відчуттів, таких як звук та колір).⁷³ Користувачі кетаміну також повідомляють, що він підвищує творчість і використовується для відміни від інших препаратів, таких як стимулятори.

Користувачі кетаміну часто відчувають плаваючі відчуття, сенсорні спотворення та трансцендентні явища, такі як містична проникливість, духовні подорожі, одкровення чи альтернативні реальності.⁶⁹ Деякі шукають кетамін, оскільки він викликає «окрему реальність», «майже смерть», «відсутність страху смерті» та явище, при якому людина сприймає світ з місця поза своїм фізичним тілом.⁷⁴ Були описані стани, подібні до тих, що повідомляються як передсмертельні та включають змінене сприйняття часу, сильне відчуження, відстороненість від фізичного тіла та відчуття спокою та радості.⁷⁵

Існують індивідуальні відмінності щодо мотивації використання кетаміну, а також у тому, які існують бажані чи небажані ефекти. У дослідженні вони були описані як такі, що обертаються навколо осей комунікабельності та інтенсивності, при цьому контроль над ефектом є важливою концепцією. Добровільний проти мимовільного входу в «к-отвір»³⁹ є яскравим прикладом: для деяких він надто інтенсивний, а для інших – це бажана подорож або місце. Інтерв'ю з користувачами свідчить про те, що доза є ключовим пунктом контролю, який користувачі пов'язують з можливістю негативних або позитивних наслідків вживання кетаміну. Повідомлялося, що деякі користувачі перевіряють дози кетаміну для оцінки сили партій,³⁹ а потім коригують дози для досягнення бажаних ефектів. Користувачі намагаються самостійно ввести титрований кетамін, щоб досягти бажаної кількості дисоціативних відчуттів, галюцинацій та трансцендентального досвіду.⁶⁶

На додаток до дози, частота застосування та минулий досвід впливали на ефект. У дослідженні любителів рекреації 58% опитаних сказали, що відчули на собі «к-отвір» і що це було пов'язано із збільшенням впливу (дозування) препарату (більш ніж у 20 разів).²⁸

Кетамін також використовується для самолікування від депресії, і в даний час проводяться дослідження, щоб вивчити його можливу антидепресантну дію. Існують також окремі докази того, що він також використовується як самолікування для сну та проти тривоги. Деякі дані також свідчать про те, що він зазвичай використовується ЧСЧ для деяких форм анального сексу («фістинг») через його анестезуючу та розслаблюючу м'язи дію.

4.9.2. Метоксетамін

Звіти споживачів свідчать про те, що метоксетамін викликає кетаміноподібні ефекти. Він продавався як значно потужніший, із тривалішим ефектом, ніж кетамін (але менше, ніж фенциклідин).^{4,13} Хоча ефекти були описані як загалом подібні, хоча і більш інтенсивні, ніж ефекти кетаміну (можливі окремі варіації). Один пацієнт визнав, що клінічні ефекти метоксетаміну суб'єктивно сильно відрізнялися від попереднього застосування кетаміну.⁷⁶

Вплив та дозування метоксетаміну пов'язані зі способом прийому всередину. Зазвичай, він працює як підсилювач настрою короткої дії з потужними візуальними галюциногенними та дисоціативними властивостями. Бажані ефекти включають ейфорію, емпатію, затишок, посилення сенсорних переживань, особливо під час прослуховування музики, легке або сильне почуття роз'єднаності, спотворення відчуття реальності, яскраві галюцинації, самоаналіз та короткий антидепресантний ефект.⁴ Існує один звіт про використання метоксетаміну як знеболюючого для самолікування хронічного болю в стопі.⁷⁷

Споживачі описували «м-отвір», зазвичай посиляючись на суб'єктивний стан дисоціації, що імітує переживання перед смертю^{75,78} і часто супроводжується почуттями дереалізації, знеособленості та дезорієнтації, а також яскраві галюцинації.⁴

4.10. Смертність

Не повідомлялося про смертельні випадки, пов'язані з медичним застосуванням кетаміну. Щодо рекреаційного використання, летальні випадки, пов'язані виключно з токсичністю кетаміну, є відносно рідкими. Повідомлялося про летальні випадки, пов'язані з кетаміном, у дорослих після внутрішньовенних доз 500-1000 мг.^{79,80}

Дослідження, проведене Національною програмою смертності від наркотичних речовин (NPSAD), виявило 23 смерті у Великій Британії з 1993 по 2006 рік, де кетамін згадувався у свідочстві про смерть або у звіті коронара. Однак кетамін застосовувався самостійно лише у чотирьох з цих випадків, що свідчить про те, що особливий ризик становить вживання полінаркотиків та взаємодія з ними. Тим не менш, чотири летальні випадки, пов'язані з кетаміном самостійно, змусили деяких поставити під сумнів високий рівень безпеки, який часто приписується кетаміну.⁷⁸

Автори дослідження NPSAD підкреслили одне з обмежень даних про смертність, пов'язану з наркотиками: той факт, що навіть якщо кетамін був зафіксований в посмертній експертизі, це не обов'язково означало, що він безпосередньо сприяв смерті. Чотири смерті лише від кетаміну могли, наприклад, бути пов'язані з підвищеною ймовірністю нещасних випадків, спричинених дисоціативними ефектами препарату.⁷⁸ Вплив кетаміну, зокрема, зниження обізнаності про ризик, зниження сприйняття болю, відсутність координації, тимчасовий параліч та нездатність говорити, дійсно поставили б користувачів під значний ризик травмування або нещасного випадку. Хоча стверджується, що найбільший ризик смертності від кетаміну – це випадкова смерть у нетверезому стані,^{57,81} наразі є мало наукових доказів на підтвердження цього.⁸²

4.11. Гостра інтоксикація кетаміном*

Порівняно з іншими лікарськими засобами, сам по собі кетамін має високий рівень безпеки,⁸² але він часто приймається спільно з іншими речовинами, що збільшує як пов'язану з ним шкоду, так і шкоду інших речовин. Це також породжує більший ризик нещасних випадків (див. Розділ 4.11.3), а хронічне вживання може призвести до урологічних проблем, які можуть бути серйозними (див. Розділ 4.14.4).

Кетамін характеризується здатністю викликати втрату свідомості, амнезію та знеболення, зберігаючи при цьому рефлекс дихальних шляхів та зберігаючи гемодинамічну стабільність.⁶ Кашльові та ковтальні рефлекс зберігаються з незначним придушенням рвотного рефлексу, навіть у разі сильного сп'яніння, що зменшує потенціальний ризик для користувачів, якщо кетамін використовується самостійно.⁸²

Огляд Моргана та Керрана свідчить про відсутність тяжких гострих наслідків для здоров'я, при цьому не повідомляється про будь-які несприятливі наслідки великого передозування, коли інші речовини не приймаються спільно з організмом людини.⁸² Основні ознаки гострої інтоксикації, пов'язаної з кетаміном, пов'язані з його психоделічними і галюциногенними властивостями.

У людини одноразова доза кетаміну викликає залежні від дози погіршення робочої та епізодичної пам'яті, що може мати глибокий вплив на здатність користувача функціонувати.⁸³ Кетамін асоціюється із прямою нейротоксичністю та може призводити до гострих психотичних ефектів, таких як збудження та психотичні стани. Зазвичай, клінічні ознаки пов'язані з фізичними ушкодженнями (наприклад, збудження або нещасні випадки, та поведінка, що виникає внаслідок дисоціативних ефектів), але

системна токсичність із серцево-судинними наслідками також може виникати і бути тяжкою.

Кетамін стимулює серцево-судинну систему, що призводить до збільшення частоти серцевих скорочень, серцевого викиду та артеріального тиску,⁸² і це становитиме ризик для людей з гіпертонічною хворобою або важкою хворобою серця, а також людей, яким загрожує інсульт та підвищений внутрішньочерепний тиск. Ризики збільшуються при одночасному прийомі стимуляторів⁸² і їх слід підкреслювати у повідомленнях про зменшення шкоди (Розділ 4.16).

4.11.1. Особливості гострої інтоксикації кетаміном

Відомі гострі ефекти вживання кетаміну узагальнені у Вставці 4.1.

Звіти про випадки дають певне уявлення про те, наскільки поширені ці ефекти, пов'язані з кетаміном. У дослідженні Ng та співавт.,⁹² в якому було розглянуто 233 випадки звернення до відділення невідкладної допомоги, найбільш поширеними симптомами були: порушення свідомості (45%), біль у животі (21%), симптоми стосовно сечовивідних шляхів (12%) та запаморочення (12%). Найпоширеніші фізичні симптоми, включали високий артеріальний тиск (40%), тахікардію (39%), болі живота (18%) та дискомфорт у грудях, а також відчуття серцебиття (11%). Однак жоден пацієнт не мав серйозних серцево-судинних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда або значні аритмії). У цьому дослідженні 46% пацієнтів стверджує, що після прийому кетаміну при передозуванні може виникнути пригнічення дихання в певний період зміни свідомості. Однак цей ефект кетаміну був короточасним; лише 14% пацієнтів мали оцінку за шкалою коми Глазго менше 15 при огляді в лікарні.

* Дані SPC кетамін гідрохлорид для ін'єкцій можна знайти (для Ketalor) за адресою <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/12939/SPC/Ketalor+Injection/#PRODUCTINFO.SPC>.

Вставка 4.1. Повідомляється про гострі наслідки вживання кетаміну**Дерматологічні**

Тимчасові висипання, переважно на обличчі та шиї

Шлунково -кишковий тракт

Нудота

Блювання

Нейро-поведінкові ефекти/психіатричні ефекти^{83,84}

Галюцинації (зорові та слухові)

Нечітка мова

Запаморочення

Оніміння

Плутанина

Затуманений зір

Безсоння

Зниження сексуальної мотивації

Агресія когнітивних порушень

Параноя та прояв симптомів дисоціативного типу

Атаксія

Гостра дистонія (один звіт)

Агітація (збуджені пацієнти мають ризик інших наслідків, включаючи гіпертермію, рабдоміоліз, самоушкодження, посилене сприйняття, деперсоналізацію, порушення руху та сплутаність свідомості)

Параліч і ригідність м'язів

Психотичні стани, пов'язані з кетаміном (зазвичай короточасні з повним вирішенням).^{71,85} Серед пацієнтів із шизофренією, яка стабілізувалася на антипсихотичному препараті, проте кетамін може викликати рецидив психотичних симптомів,⁸⁶ які є ідіосинкратичними для тих, хто проявляє кожен людину під час гострої фази своєї хвороби^{87,88}

Делірій

Полінейропатія

Судоми

Серцево -судинна система і респіратор⁸⁹⁻⁹¹

Синусова тахікардія, що самостійно вирішується (найчастіше повідомляється)

Гіпертонія (часто)

Біль у грудях

Серцебиття

Перехідні основні картини ЕКГ Brugada (один випадок)

Підвищений внутрішньочерепний тиск

Набряк легенів

Пригнічення дихання

Зупинка серця та дихання

Підвищення тонуусу та активності м'язів може спричинити гіперпірексію

Серед пацієнтів, яким проводили аналізи крові, лейкоцитоз (у 36%) та підвищений рівень креатинінкінази (у 32%) були найпоширенішими аномаліями, тоді як 16% мали аномальні результати функцій печінки, а 3% - аномальні результати функції нирок. Більшість пацієнтів лікувалися виключно у відділенні невідкладної допомоги (72%), а 85% не мали або мали лише незначні скарги.⁹²

Існує небагато повідомлень (хоча їх кількість збільшується) про застосування метоксетаміну з аналітичним підтвердженням вживання цієї речовини.^{13,93} Вплив метоксетаміну залежить від дози і включає легку ейфорію, галюцинації, дезорієнтацію,

сплутаність свідомості, запаморочення, знеболення, оніміння, тривога, тахікардія, гіпертонія, нудота, блювота, діарея, безсоння, збудження, пітливість, кататонія та гіпертонус; а також підвищений рівень креатинкінази.¹³ Користувач описав дії, подібні до опіатів (цитовано Розенбаумом та ін.⁶⁵), а також пригнічення дихання, антидепресивні ефекти та послаблення фантомних болів у кінцівках. Також повідомлялося про когнітивні порушення.⁴⁷ В одному звіті зазначалася часткова амнезія попередніх подій.⁷⁷

Метоксетамін може викликати швидкий розвиток неврологічних порушень; також повідомлялося про оборотне порушення мозочка.⁹⁴ Повідомлялось про випадки, коли вживання метоксетаміну призводило до мозочкової атаксії, порушення координації, дизартрію та ністагм.⁷⁶ Мозочкові порушення були зворотніми у всіх випадках, але відновлення могло тривати протягом кількох днів.⁷⁶ Повідомлялося про ністагм та тремтіння.^{13,93,95}

Звіти щодо підтверженого споживання метоксетаміну у відділенні невідкладної допомоги вказують, що ефекти включають кетаміноподібні дисоціативні/кататонічні симптоми, а також особливості симпатоміметичної активації з вираженою тахікардією та гіпертензією, а також збудженням чи агресією.^{93,96}

Вважається, що метоксетамін має більш серйозні побічні ефекти, ніж кетамін.⁵⁸ Він має більш виражені ефекти, ніж кетамін, з точки зору гіпертензії та інших ефектів, подібних до стимуляторів, включаючи збудження, тахікардію та дисфункції мозочка, такі як атаксія.⁴⁷ Люди зверталися до лікарні з інтоксикацією метоксетаміном з порушенням свідомості. В одному звіті згадувалося про пацієнта, який надходив до лікарні з оцінкою GCS 13, інший пацієнт з оцінкою 10, а третій – 7.⁷⁶

Corazza та співавт. повідомляють про випадок смерті після непідтверженої внутрішньовенної ін'єкції обох метоксетаміну (8-100 мг) на додаток до 400 мг 5,6-метилендіоксі-2-аміноіндану (MDAI).⁵⁸

4.11.2. Гостра відміна

Щодо симптомів відміни, див. Розділ 4.13.2.

4.11.3. Застосування декількох наркотиків: ускладнюючі фактори гострої токсичності

Гостра токсичність кетаміну часто ускладнюється вживанням полінаркотиків, що є поширеним явищем. В одному дослідженні відвідувачів у відділенні невідкладної допомоги 89% споживачів кетаміну заявили, що, окрім кетаміну, вживали інший наркотик та/або алкоголь.⁸⁹ Тому рекомендується, щоб у людей з гострою токсичністю після вживання кетаміну клініцисти розглядали можливий вплив інших препаратів, які приймаються всередину.⁶ Вживання полінаркотиків також було обтяжено смертю (розділ 4.10).

4.12. Лікування гострої інтоксикації кетаміном

4.12.1. Виявлення та оцінка гострої інтоксикації

Діагноз гострої інтоксикації кетаміном в умовах ЕД слід проводити на основі клінічної оцінки та виявлення клінічних ефектів кетаміну, також беручи до уваги вживання інших речовин, включаючи алкоголь.

Серія випадків екстреної допомоги у США рекомендує, що припускати вживання людьми кетаміну слід тоді, коли у людей (особливо молодих) спостерігається збудження, тахікардія або візуальні галюцинації та/або ністагм. Відсутність останніх двох симптомів не виключає можливості вживання людьми кетаміну. Автори також рекомендують, якщо симптоми не покращуються, то слід дослідити інші препарати, що приймаються одночасно, або інший диференціальний діагноз.⁹⁰

Оскільки розвиток симптомів інтоксикації кетаміном є швидким і, як правило, короткочасним, люди зазвичай розвивають симптоми в умовах, де препарат приймався, наприклад, у нічних клубах. Тому, симптоми можуть зникнути до того, як вони потраплять до лікарні. Дійсно, деякі клуби надають кімнату або зону, де користувачі клубних наркотиків попередньо оцінюються та лікуються перед їх направленням до лікарні, якщо це необхідно.⁹⁷ Вуд та ін. проаналізували пацієнтів закладу на рекреаційну токсичність наркотиків протягом п'ятимісячного періоду 2008/09. З 173 досліджених пацієнтів у 37,9% було виявлено кетамін, який був другим найбільш поширеним препаратом, після GHB/GBL. Однак автори заявили, що кетамін не так часто зустрічається у відділенні невідкладної допомоги, де вони працювали.⁹⁸

Інформація про надходження до лікарні ЕД внаслідок токсичності кетаміну обмежена. У Великій Британії кетамін був сьомим за частотою пошуку наркотиків у запитах TOXBASE® у 2012/13 роках - 2933 запитів, але це на 14,2% менше, ніж у попередньому році. Зменшення також було відзначено у телефонних запитах за той самий період.⁹⁹

4.12.2. Клінічне лікування гострої інтоксикації

Протиотрути при передозуванні кетаміну не існує. Налоксон не впливає на дію кетаміну, і немає інших лікарських засобів, які б блокували ефект кетаміну на людину.⁷ Активоване вугілля не потрібно під час гострої інтоксикації кетаміном, за винятком випадків, коли є докази того, що пацієнт приймав інші речовини або, у разі великої кількості вживання кетаміну за умов, що пацієнт одразу звертається по допомогу.

Стан більшості пацієнтів швидко покращується після гострої інтоксикації кетаміну.⁶ Хоча рандомізовані контрольовані дослідження та інші обґрунтовані дослідження недоступні, у звітах про випадки та серіях є послідовність, з якою найкраще лікувати пацієнтів:

- стандартна підтримуюча терапія з особливою увагою до серцевої та дихальної функцій, оскільки дія препарату зазвичай короткочасна;^{6,90,100}
- бензодіазепіни, якщо пацієнт збуджений;
- обстеження на наявність інших причин клінічної картини, наприклад, спільне вживання інших психоактивних препаратів, травми голови, гіпоглікемія тощо.
- усунення людини від слухової та зорової стимуляції до тих пір, поки не буде усунення симптомів. Тихе середовище з мінімумом зовнішніх подразників може запобігти надмірному збудженню.⁶

Читачі з поза Великої Британії, повинні ознайомитися з їхніми місцевими чи національними вказівками.

Також рекомендується спостереження за пацієнтом до нормалізації життєвих показників та психічного стану. Якщо симптоми не покращуються протягом години після появи, слід переглянути діагноз та лікування.^{6,90}

Пацієнти з глибоким зміненим рівнем свідомості можуть потребувати підтримки дихання, внутрішньовенного введення рідини і титрованої терапії бензодіазепінами, якщо вони збуджені, із гіпертермією або мають явні симпатоміметичні ознаки.⁹²

Щодо кетаміну, то при лікуванні гострої інтоксикації метоксетаміном рекомендується спостереження та підтримуюча симптоматична допомога;¹³ іноді потрібна серцево-судинна та дихальна підтримка. Було призначено пероральний діазепам та мідазолам.

Читачі з поза Великої Британії, повинні ознайомитися з їхніми місцевими чи національними вказівками.

4.12.3. Результат лікування гострої інтоксикації

Дослідження у Гонконзі ED⁹² повідомило, що більшість пацієнтів (197/233, 85%) не мали жодних ускладнень або мали лише незначні ускладнення. Більшість (168/233, 72%) безпечно перебували у відділенні невідкладної допомоги із підтримуючими заходами, включаючи внутрішньовенне введення рідини та бензодіазепінів для збудження. П'ятеро пацієнтів, яким потрібне лікування в умовах інтенсивної терапії, приймали разом усі інші препарати, які могли б сприяти їхньому клінічному стану.⁹²

4.13. Наслідки, пов'язані з хронічним вживанням кетаміну

4.13.1. Кетамінова залежність

Існують докази того, що введення агоністів рецепторів NMDA, таких як кетамін, збільшує вивільнення дофаміну в прилегле ядро перегородки головного мозку, що зазвичай пов'язано із розвитком залежності.¹⁰¹ Існують повідомлення про випадки залежності від кетаміну,^{37,68,102,103} але відсутні значні дослідження, тому захворюваність невідома. Можна стверджувати, що критерії МКХ-10 щодо «синдрому залежності» можна застосовувати у деяких випадках хронічного вживання кетаміну.

Часте вживання кетаміну пов'язане з толерантністю. Дослідження на тваринах^{104,105} та дослідження на людях (діти, які зазнали анестезії¹⁰⁶) показали швидкий розвиток толерантності при повторному дозуванні кетаміну. Дослідження австралійських рекреаційних споживачів кетаміну показало, що 22% повідомили про фізичну толерантність до кетаміну.²⁸ Часті користувачі рекреаційного кетаміну повідомляють про збільшення дози, причому в одному випадку повідомлялося про збільшення на 600% від дози при першому вживанні,⁶¹ а в іншому – на 760%, порівняно з початковою дозою.⁴¹ Також серед частих споживачів кетаміну спостерігаються моделі компульсивної поведінки: випивка або використання без зупинки до закінчення запасів кетаміну.⁴¹

Повідомлень про залежність від метоксетаміну немає, але користувачі описали симптоми синдрому відміни. Corazza та співавт. шляхом їх аналізу веб-сайтів споживачів наркотиків досліджували наслідки хронічного вживання метоксетаміну.

Симптоми відміни були описані та включали поганий настрій та депресивні думки, когнітивні порушення протягом багатьох годин, а також безсоння та спроби самогубства.⁴

4.13.2. Синдром відміни кетаміну

Існують суперечливі докази існування специфічного синдрому відміни кетаміну після припинення вживання кетаміну, однак чітко специфічний синдром відміни кетаміну поки не описаний.⁸² У дослідженні 30-ти щоденних користувачів 28 повідомили, що намагалися припинити прийом кетаміну, але зазнали невдачі; всі повідомляли про тягу до кетаміну як причину невдачі. Дослідження також виявило, що 12 із 30 щоденних користувачів повідомляли про симптоми абстиненції - тривогу, тремтіння, пітливість та серцебиття.⁶¹ Інші дослідження також повідомляли про тягу та соматичні та психологічні симптоми (наприклад, тривожність) при відміні кетаміну.^{73,107,107}

Клінічний досвід свідчить про те, що синдром відміни кетаміну існує. Хоча кетамін рідко викликає серйозні симптоми абстиненції, виражена толерантність до лікарських засобів та психологічна залежність можуть сприяти утрудненню утримання.¹⁰⁹

Вважається, що у випадках тривалого та інтенсивного вживання необхідно враховувати наявність синдрому відміни кетаміну.⁷³ Хоча кетамін має короткий період напіврозпаду, метаболіти присутні протягом кількох годин і можуть бути причиною продовження симптомів.⁷³ Крім того, симптоми гострої абстиненції можуть бути

короткочасними і тому не ідентифіковані. Соматичні та психологічні аспекти тривоги є симптомами абстиненції.^{73,107,108} В одному звіті про випадки згадуються такі симптоми абстиненції, як озноб, вегетативне збудження, сльозотеча, неспокій, «кошмари» та психологічна тяга, з подальшим використанням кетаміну для полегшення цих симптомів.¹⁰⁸ Інший звіт детально описав наслідки припинення застосування кетаміну для одного пацієнта, які включали тягу та «полювання» на наркотики, тривогу, тремтіння, пітливість, тахікардію, втому, низький апетит і поганий настрій.⁷³

4.13.3. Інші наслідки хронічного вживання кетаміну

4.13.3.1. Пошкодження сечовивідних шляхів, викликане кетаміном

Вживання кетаміну пов'язане з пошкодженням сечовидільної системи, яке може бути у формі важкого, а в деяких випадках і необоротного пошкодження сечового міхура. Це було названо кетамін-індукованим виразковим циститом.⁸² Хоча деякі стверджують, що було б доцільніше і коротше описати його як керамін-індуковану уропатію.¹¹¹ Механізм пошкодження кетаміном поки не з'ясований, але наслідки, які не є специфічними для захворювань сечового міхура, швидше за все, є результатом прямої токсичності кетаміну або його метаболітів. Пошкодження може торкнутися всього сечовивідного тракту.⁶⁴

Зазначений вище синдром, пов'язаний із вживанням кетаміну, може призвести до тяжких клінічних симптомів:⁶⁴ зменшення розмірів сечового міхура та біль, дизурія, болюча гематурія, нетримання сечі, часте та термінове сечовипускання, ніктурія, обструкція верхніх сечових шляхів, папілярний некроз та дисфункція печінки.^{64,111-113} Допоміжне обстеження показало випадки пацієнтів із такими симптомами, як: стерильна піурія, зменшений розмір сечового міхура (із хронічним запаленням з виразкою), еритематозний набряк, некротизована слизова оболонка, тонкий епітелій з інфільтрацією нейтрофільних та лімфоплазматичних клітин у слизовій сечового міхура, колагену та жирової тканини, фіброз тканин та стінок сечового міхура з/без везико-сечовідного рефлюксу та ураженням верхніх сечових шляхів.¹¹¹

При цистоскопічному огляді сечового міхура також часто виявляється оголений уротелій, який у найважчих випадках може відшаровуватися як цілі клітинні листи. Є повідомлення про молодих пацієнтів на кінцевій стадії захворювання, які потребували цистектомії (видалення сечового міхура) та реконструкції сечового міхура,⁶⁴ що має вплив на тривалість життя.

Повідомлялося, що 20-30% споживачів кетаміну страждають від симптомів нижніх сечовивідних шляхів.^{41,112} Дослідження, що з'ясувало поширеність симптомів, пов'язаних з ураженням сечо-статевої системи, у людей-споживачів кетаміну, виявило, що шкода для сечовивідних шляхів залежить від дози і що симптоми особливо поширені серед постійних та залежних користувачів. Симптоми нетримання сечі пов'язані зі збільшенням частоти використання та збільшенням кількості за сеанс.¹ Однак тривалість та/або кількість кетаміну, що використовується для індукування проблем із сечовивідною системою, невідомі.

Час появи симптомів після неправильного вживання кетаміну варіюється від кількох днів до кількох років після початку вживання, причому ступінь тяжкості частково визначається хронічним застосуванням. До 100% тих, хто вживає більше 5 г на день, повідомляють про симптоми нетримання сечі.¹¹⁴ Через сильний біль у сечовому міхурі користувачі часто займаються самолікуванням від сильного болю кетаміном, як єдиним ефективним засобом знеболення, який їм відомий, таким чином, продовжуючи пошкодження їх сечовивідних шляхів.⁶⁴

Дослідження пацієнтів з хронічним болем та наданням їм паліативної допомоги, які отримують кетамін, свідчать, що деякі люди більш схильні, ніж інші, до проблем з

урологією, пов'язаних з кетаміном.⁶⁴ У деяких досліджах повідомляється про незначне переважання чоловіків, однак такі дані вважаються незначущими та не повідомляються повсюдно.¹¹⁵ В даний момент вважається, що везикулопатія, індукована кетаміном, не залежить від статі.¹¹²

Існує також зв'язок між хронічним вживанням кетаміну та порушенням функції нирок. Гідронефроз, вторинний до стенозу (звуження) сечоводу, здається, є новою проблемою зі здоров'ям, пов'язаною з частим і високим дозуванням кетаміну.⁸² Чу та ін.¹¹² з'ясували у своєму дослідженні виразкового циститу, викликаного кетаміном, що 51% пацієнтів страждали від одностороннього або двостороннього гідронефрозу. У чотирьох пацієнтів також був виявлений папілярний некроз, що призвело до ниркової недостатності у одного. Пацієнтам з анамнезом вживання кетаміну та урологічними симптомами необхідно провести обстеження нирок, щоб виключити стриктури сечоводу.

Метоксетамін продавався як більш «сприятливий для сечового міхура», ніж кетамін. Однак з'являються нові дані з дослідження на тваринах, що вплив метоксетаміну може викликати зміни в нирках і сечовому міхурі після щоденного вживання, що свідчить про те, що хронічне застосування метоксетаміну у людей може бути пов'язане з такими ж симптомами нижніх сечовивідних шляхів, як і для хронічного використання кетаміну.¹¹⁶

4.13.3.2. Шлунково-кишкова токсичність

Люди з тривалим і інтенсивним вживанням кетаміну повідомляли про інтенсивні болі в животі, які користувачі називають «к-судомами».⁴¹ У дослідженні Ng повідомлялося, що 21% пацієнтів з кетаміном мали біль у животі та 15% мали аномалії функції печінки.⁹²

В даний час мало відомо про болі в животі, викликані кетаміном. У невеликій кількості звітів^{113,117,118} повідомлялося про колікоподібний біль у верхній частині шлунка у молодих споживачів кетаміну, які також мали порушення роботи печінки. КТ показало розширення загальної жовчної протоки, що схоже на холецистит. Ці симптоми, здається, зникають, коли пацієнт припиняє вживати кетамін. В одному випадку у Великій Британії у людини була розширена загальна жовчна протока, яка регресувала з абстиненцією, але рецидивувала після повернення до вживання кетаміну.¹¹⁷ Було висунуто припущення, що розширення жовчного дерева може бути пов'язане з порушенням функції сфінктера Одді, але точна патофізіологія залишається невідомим.^{92,113,117,118}

4.13.3.3. Діабетичний кетоацидоз (ДКА)

Кетамін може викликати ДКА при діабеті 1 типу. Метаболічний ацидоз може бути важким і в деяких випадках був пов'язаний з рабдоміолізом.¹¹⁹⁻¹³⁸

4.13.3.4. Взаємодія лікарських засобів при лікуванні ВІЛ

Застосування кетаміну порушує загальні питання дотримання антиретровірусних схем. Будучи субстратом системи CYP450 (зокрема 3A4), кетамін може взаємодіяти з деякими антиретровірусними препаратами, зокрема з інгібіторами протеази з інгібуючими властивостями CYP450.¹³⁹ Крім того, його серцево-судинні ефекти можуть бути згубними для будь-яких пацієнтів із серцевими захворюваннями або аномаліями ліпідів.

4.13.3.5. Нейро-поведінкові, психіатричні та психологічні ефекти

4.13.3.5.1. Порушення когнітивних функцій та погіршення пам'яті

В цілому, дослідження показали, що рідкісні споживачі кетаміну, схоже, не відчувають довгострокових когнітивних порушень. Однак є докази того, що часті споживачі кетаміну мають серйозні порушення їх короткострокової та довгострокової пам'яті, хоча багато досліджень були перехресними і, отже, не могли вирішити причинно-наслідкових зв'язків.⁸²

Нейропсихологічні збитки, схоже, пов'язані з частотою та кількістю доз. Когнітивні порушення та довгострокові психологічні ефекти можуть виникнути внаслідок тривалого вживання.⁴⁵ Кетамін пов'язується з прямою нейротоксичністю, оскільки цей наркотик може викликати гострі нервово-психічні ефекти. Одне дослідження показало, що часте вживання кетаміну погіршує зорове розпізнавання та просторову робочу пам'ять; ступінь порушень корелював зі змінами рівня вживання кетаміну протягом 12 місяців.⁸¹ Часте та хронічне застосування було пов'язане з порушенням обробки інформації в робочій та епізодичній пам'яті, а також дефіцитом семантичної обробки,^{83,140} чоловіки страждають більше, ніж жінки.¹⁴¹

Дослідження показало, що часте вживання кетаміну пов'язане з погіршенням робочої пам'яті, епізодичної пам'яті, виконавчих функцій та психологічного самопочуття.¹⁴² Однорічне спостереження з тією ж групою показало, що часті споживачі при збільшенні доз частіше мають когнітивний дефіцит, особливо з просторовою робочою пам'яттю та завданнями з розпізнаванням образів. При цьому порушується як короткочасна, так і довгострокова пам'ять.⁴⁵

Одне дослідження показало, що порушення мислення позитивно корелює з кількістю, яке вживають часті користувачі, і зберігається, незважаючи на утримання.¹⁴² Залежний від дози зв'язок був виявлений під час однорічного спостереження: ті, хто часто споживає, частіше отримують маячіння, ніж нечасті, абстинентні та ті, хто не споживає.⁴⁵

Регулярний прийом кетаміну чинить згубний вплив на функцію пам'яті, що триває не тільки після гострої дії препарату. Дослідження показують, що часте вживання кетаміну призводить до тривалих порушень епізодичної пам'яті та аспектів вилучення із семантичної пам'яті, що виходить за межі прийому всередину.⁵⁹

Трирічне дослідження людей, які припинили або скоротили вживання кетаміну, повідомило, що деякі з них можуть продовжувати відчувати симптоми, пов'язані з наркотиками через три роки. Особливо це стосується погіршення епізодичної пам'яті і, можливо, уваги. Шизотипні симптоми та спотворення сприйняття також можуть тривати після припинення прийому кетаміну.¹⁴³

Дослідження щодо рідкісних споживачів (що визначаються як прийом кетаміну більше одного разу на місяць, але менше ніж три рази на тиждень) та щоденних споживачів кетаміну виявили, що марення, дисоціації та шизотипії були вищими у щоденних користувачів.^{20,45} Morgan et al. виявили, що щоденні споживачі кетаміну мали характерні симптоми, подібні до осіб у продромальній фазі шизофренії.⁴⁵ Довготривалі споживачі кетаміну мають більш виражені та стійкі нервово-психічні симптоми, які, як правило, характеризуються як симптоми схожі на шизофренію. Однак немає доказів клінічно значущих позитивних чи негативних психотичних симптомів серед рідкісних споживачів.¹⁴⁴ Існує також мало доказів зв'язку між хронічним інтенсивним вживанням кетаміну та діагностикою психотичного розладу.⁸²

4.13.3.5.2. Депресія

Часте вживання кетаміну характеризується посиленням дисоціативних та депресивних симптомів⁴⁵ (а також тонкими зоровими аномаліями¹⁰³). Дослідження Morgan et al.⁴⁵ виявило збільшення рівня депресії як у щоденних, так і у колишніх споживачів кетаміну протягом одного року, але не серед рідкісних споживачів. Однак

депресія не була на клінічному рівні, і це збільшення не корелювало зі змінами у вживанні кетаміну.⁸²

Навпаки, є деякі докази того, що кетамін може бути терапевтично корисним для лікування стійкої до лікування депресії,^{15,16,145} а також посттравматичного стресового розладу.¹⁴⁶ Нещодавне велике клінічне дослідження, що перевіряло ефективність внутрішньовенного введення кетаміну при розладах настрою, встановило, що через 24 години кетамін виявляв антидепресантний ефект, значно вищий за мідазолам. Здається, що кетамін має швидкий антидепресантний ефект, незалежно від його тимчасових психоактивних ефектів.¹⁴⁷

4.13.3.5.3. Неврологічні ефекти

Дослідження на тваринах показали, що кетамін є безпосередньо нейротоксичним. Аномалії також були виявлені у пацієнтів, залежних від кетаміну, у двобічній лобовій (включаючи мозолисте тіло та передню поясну кору) та ліво-скронево-тім'яній білій речовині. Недавнє дослідження на людях, у яких брали участь 41 залежних від кетаміну і 44 добровольці, що не вживали наркотиків, показало двосторонню дегенерацію лобової та ліво-скронево-парієтальної білої речовини у споживачів кетаміну.¹⁴⁸ У дослідженні також повідомлялося, що значення дробової анізотропії* негативно корелюють із загальним споживанням кетаміну протягом життя.¹⁴⁸

Звіт про клінічний випадок також продемонстрував зменшення об'єму лобової сірої речовини у пацієнтів, залежних від кетаміну. Це скорочення корелювало з тривалістю вживання кетаміну; зменшення лівої верхньої лобової звивини корелювало з споживанням протягом життя.¹⁴⁹

*Цілісність білої речовини можна вивчити, дослідивши ступінь дробової анізотропії; це міра, яка кількісно визначає обмеження (анізотропію) дифузії води мікроструктурою тканини в кожному вокселі зображення.

4.13.3.6. Соціальні наслідки

Дослідження 100 рекреаційних споживачів кетаміну виявило, що кожен п'ятий стверджував, що коли-небудь відчував серйозні побічні ефекти. Більше третини (38%) повідомили, що їм доводилося мати справу з кимось іншим, хто важко страждав після вживання кетаміну. Найчастіше повідомлялося про проблеми у сфері зайнятості (20%), відносин (5%), фінансових (5%) та юридичних (1%).²⁸ Автори припускають, що проблеми, ймовірно, пов'язані з нейрохімічними наслідками використання кетаміну та токсичність, яка може бути результатом.²⁸

4.14. Управління шкодою, пов'язаною з хронічним вживанням кетаміну

4.14.1. Показники медикаментозного лікування інтоксикації кетаміном та його залежності

Показники щодо лікування кетаміном серед дорослих (18 років і старше) в Англії зростали з року в рік у порівнянні з 2005/6 р. (зростання з 114 до 845 пацієнтів) та 2011/12 рр. (спад до 751). Таке зростання з подальшим зменшенням кількості представників повідомлялося також про молодь у віці до 18 років, оскільки їх кількість зросла з 25 у 2005/06 до 405 у 2010-11 роках, а потім впала до 387 у 2011-12рр.¹⁵⁰

4.14.2. Ідентифікація та оцінка

Першим кроком для виявлення вживання кетаміну та його шкоди спеціалізованими службами лікування є включення питань, що стосуються кетаміну, до звичайної медичної допомоги. Вказується зміна існуючих національних засобів збору даних, таких як форми профілю результатів лікування. Оцінка вживання кетаміну

подібна до оцінки вживання інших наркотиків, з додаванням скринінгових питань щодо урологічних та шлунково-кишкових симптомів та питань щодо прямих наслідків дисоціації (наприклад, когнітивних порушень, сексуальної поведінки).

4.14.3. Психосоціальна та фармакологічна підтримка

4.14.3.1. Психологічна підтримка

Інформація про психосоціальну підтримку представлена у Розділі 2 і має відношення до споживачів кетаміну.

Було також проведено невелику кількість досліджень, специфічних для кетаміну. Копеланд та ін. припускають, що шкодою, що потребує подальшого дослідження, є асоціація вживання кетаміну з небезпечним статевим життям та ін'єкційною поведінкою, а також нейротоксична дія кетаміну. Вони також стверджують, що ефективні короткі та ранні втручання потрібні тим, хто ризикують отримати шкоду через інтоксикацію кетаміном та/або надмірне та регулярне споживання. Втручання повинні вирішувати питання вживання кетаміну в ситуаціях, коли існує підвищений ризик випадкової смерті через порушення пізнання.⁷

Крітлоу описав лікування людини з залежністю від кетаміну, яке включало три сесії мотиваційних співбесід на першому етапі.⁷³ Янсен і Максвелл пропонують використовувати для кетаміну підхід, орієнтований на утримання, подібний до того, що використовується для психостимуляторів.¹⁵¹ Вони пропонують слідувати моделі, що використовуються для залежності від кокаїну та амфетаміну, з утриманням від усіх наркотиків з першого дня. Це може вимагати від терапевта уникати конфронтації, щоб запобігти відмові від лікування; також показана профілактика рецидивів.⁶⁰

4.14.3.2. Фармакологічні втручання для залежності та відміни

Виведення кетаміну описано в розділі 4.13.2. Є лише один звіт про випадок, який описує медичну допомогу під час детоксикації, проведеної разом із трьома сесіями мотиваційного інтерв'ю. Детоксикацію проводили за допомогою режиму скорочення діазепаму протягом трьох днів. Режим був успішним і усунув більшість симптомів абстиненції.⁷³

Інші також припускають, що у випадках тривалого інтенсивного вживання та там, де можливий гострий синдром відміни, схема дезінтоксикації бензодіазепінами, змінена на основі схем дезінтоксикації алкоголем, може зменшити симптоми, що виникають унаслідок припинення лікування.¹⁵² Було висловлено припущення, що симптоматичне лікування абстиненції показано у деяких випадках з прийомом малих доз бензодіазепіну. Не існує досліджень, які б підтверджували застосування інших фармацевтичних засобів, тому будь-яке призначення повинно проводитися на основі клінічної оцінки.

4.14.3.3. Догляд та підтримка

У Розділі 2 представлена інформація про догляд. Було проведено кілька досліджень, специфічних для кетаміну, причому деякі припускають, що здатність і готовність споживачів кетаміну утримуватися від вживання препарату може бути нижчою, навіть коли (і можливо, тому що) виникають значні урологічні проблеми. Чу та ін. показали, що 9 із 24 користувачів кетаміну з проблемами сечового міхура змогли утриматися від прийому препарату та заповнити опитувальник тазового болю та терміновості/частоти.¹¹² Інше дослідження показало, що лише 3 з 10 пацієнтів залишалися без кетаміну більше одного року.¹⁰⁹

4.14.4. Лікування проблем сечовивідних шляхів

Рекомендується, щоб пацієнти з повторюваними урологічними проходили огляд у уролога для виключення інших причин та оцінки будь-яких пошкоджень. Будь-які пацієнти з незрозумілими симптомами повинні проходити обстеження на предмет застосування кетаміну.⁶⁴ Повинна бути забезпечена відповідна підтримка для припинення вживання кетаміну, а також поради щодо відповідного медичного знеболення.

Найефективнішим засобом лікування урологічних проблем, пов'язаних з кетаміном, є припинення вживання, і вкрай важливо припинити застосування кетаміну після розпізнавання симптомів. Стратегії обмежуються, коли вживання продовжується.¹⁵³ Якщо припиняється прийом препарату, синдром може бути частково або повністю ліквідований, але якщо вживання кетаміну продовжується, то зберігаються і симптоми. Однак у кількох пацієнтів симптоми зберігаються, незважаючи на припинення вживання наркотиків.⁶³ Пацієнтів також слід направити до спеціалізованої служби з наркотиків.⁶⁴ Опитування британських урологів показало, що приблизно третина урологічних проблем вирішується після припинення прийому ліків, третина залишається статичною, а третина прогресує.¹⁵³

Лікування симптомів сечовивідних шляхів є або симптоматичним (знеболення, відведення сечі) або лікуванням ускладнень (наприклад, черезшкірне введення нефростомії).¹⁵³ Ранні стадії урологічного синдрому можуть проявлятися у випадкових або вихідних користувачів як епізоди циститу, які можна лікувати емпіричним шляхом⁶⁴ (на основі практичного досвіду та спостережень). Частіші користувачі можуть мати незворотні пошкодження та рубці. Найбільш уражені пацієнти можуть потребувати серйозної операції у вигляді цистектомії та реконструкції сечового міхура.⁶⁴

Якщо ідентифіковано кетамін як фактор, що викликає симптоми, рекомендується оцінити функцію нирок; КТ урограма також може бути важливим дослідженням для виявлення ступеня захворювання. Обов'язковим є дослідження сечі. Звичайна діагностика верхніх шляхів за допомогою КТ-урограми може виключити стриктуру сечоводу, а для оцінки місткості сечового міхура може бути використана цистоскопія.⁶⁴ Пацієнтам з нормальною функцією нирок та при УЗД, яке не показує гідронефрозу, може не знадобитися КТ.¹⁵⁴

Вуд та співавт. запропонували стратегію лікування урологічних проблем, пов'язаних з кетаміном.⁶⁴ Центральним у цьому є вимога пацієнтів припинити вживання кетаміну. Однак це може ускладнитися необхідністю боротьби з болями при виразковому циститі. Це вимагатиме від лікувальної групи розробити з пацієнтом альтернативний план лікування болю. Також може мати місце відсутність мотивації до утримання та недотримання урологічного обстеження разом із призначеним лікуванням.⁶⁴

Winstock et al. рекомендував мультидисциплінарний підхід, що сприяє зменшенню шкоди, припиненню та ранньому зверненню, щоб уникнути прогресування до важких та необоротних урологічних патологій.⁶³ Аналогічно, Вуд та співавт. свідчать про необхідність зв'язку між спеціалізованими службами з питань наркотиків та місцевими урологічними відділеннями.⁶³ Деякі фармацевтичні агентства розробили моделі.⁶⁴ Однак це не завжди можливо, оскільки пацієнти можуть бачити урологічні відділення за межами їх житлового району. У цьому випадку підтримку найкраще організовує лікар загальної практики.⁶⁴

4.15. Громадське здоров'я та громадська безпека

4.15.1. Вірусні та бактеріальні інфекції

Дослідження повідомляють, що ін'єкції кетаміну пов'язані з поведінкою з високим ризиком, наприклад спільним використанням ін'єкційного обладнання та атрибутики,^{155,156} вживання полінаркотиків^{156,157} та багаторазовими ін'єкціями. Введення кетаміну ставить користувача під загрозу вірусних та бактеріальних інфекцій, а отже, потенційний ризик їх передачі іншим.

4.15.2. Аварії та напади

Кетамін погіршує психомоторне функціонування залежно від дози, а більш високі дози збільшують ризик нещасних випадків.¹⁵⁸ Вживання кетаміну було пов'язане з ДТП у Гонконзі: 9% смертельних зіткнень, пов'язаних із наркотиками та алкоголем, у 1996-2000 рр. стосувалися кетаміну.¹⁵⁹ Нова постанова (набула чинності у березні 2015 р.) визначила кетамін як один із контрольованих «Препаратів для цілей» у Розділі 5А Закону про дорожній рух 1988.¹⁶⁰

Вживання кетаміну може поставити користувача під загрозу сексуального насильства, хоча дослідження показали, що кетамін не є причетним до нападу, спровокованого наркотиками.^{161,162}

4.16. Зменшення наслідків

Було рекомендовано, щоб усі користувачі кетаміну отримали стандартні поради щодо зменшення шкоди, які включають не вживання наркотику самостійно, уникнення багаторазового використання та спільного вживання інших речовин, включаючи алкоголь, а також інформацію про безпечне середовище та безпечніші методи ін'єкцій.^{7,59}

Користувачам кетаміну слід дати наступні більш конкретні поради щодо зменшення шкоди:

1. Користувачам слід порекомендувати ретельно виміряти дозу і почати з невеликої тестової дози. Їм також слід порадити точно вимірювати інтервали між дозами.
2. Слід уникати вживання кетаміну з іншими наркотиками, включаючи алкоголь.⁷
3. Користувачі повинні звести до мінімуму ризик випадкових травм, забезпечивши, щоб сп'янілі друзі завжди були в супроводі інших людей.⁸²

Дисоціативний вплив кетаміну ставить під загрозу користувачів: утоплення на мільководді, включаючи ванну, та переохолодження під час тривалих прогулянок було виділено як ризик.

1. Користувачів слід поінформувати про зв'язок із урологічними проблемами та іншими шкідливими речовинами, пов'язаними з кетаміном.
2. Користувачам, у яких розвивається толерантність і які відчувають потребу в застосуванні все більш високих доз, і які вживають частіше, ніж передбачалося, слід порекомендувати контролювати їх споживання. Щоденники та електронні засоби можуть бути дуже корисними.
3. Користувачам слід дати раду, що ті, хто перебуває у стані сильного сп'яніння, не повинні залишатися на самоті у разі нещасних випадків і мають мати з собою когось, хто не вживав цю речовину.⁸²
4. Користувачів слід поінформувати про можливі неврологічні та когнітивні зміни після частого вживання кетаміну, що може призвести до поганої роботи у школі, коледжі чи на роботі.⁸²
5. Користувачі кетаміну, які відчувають депресію та занепокоєння, коли припиняють або знижують рівень кетаміну слід заохочувати звертатися за професійною допомогою для боротьби зі своїми симптомами під час поступового зменшення чи детоксикації.

6. Користувачі повинні бути обізнані про те, що місцеві анестезуючі ефекти кетаміну означають, що вони можуть не відчувати болю через травму тканин, і слід бути особливо обережним при будь-якій сексуальній активності, яка ризикує пошкодити тканини (наприклад, «фістинг»).

7. Слід уникати щоденного вживання кетаміну через урологічні ризики.

8. Користувачів кетаміну з урологічними проблемами слід наполегливо рекомендувати припинити використання препарату.

9. Користувачам з урологічними проблемами слід дати пораду щодо навмисного зневоднення, а також звернутися за медичною допомогою та звернутися до спеціаліста, щоб зменшити ризик постійної шкоди.

Sozazza та співавт. в своєму аналізі інтернет-сайтів виявили, що самі користувачі припускали, що дози слід збільшувати лише поступово. Користувачі рекомендували не перевищувати дози 50 мг при першому застосуванні або при пероральному прийомі препарату. Веб-сайти також радять користувачам не використовувати метоксетамін з алкоголем, тетрагідроканабінолом, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну або інгібіторами моноаміноксидази. Користувачам рекомендували спробувати тестову дозу в кілька міліграмів і почекати 2 години перед повторним дозуванням.

Список літератури

- 1 National Poisons Information Service. Annual Report 2012/2013. Public Health England, 2013.
- 2 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Ketamine: A Review of Use and Harm. Home Office, 2013.
- 3 Weil A, Rosen W. Chocolate to Morphine: Understanding Mind-Active Drugs. Houghton Mifflin, 1983.
- 4 Corazza O, Schifano F, Simonato P, Fergus S, Assi S, Stair J, Corkery J, Trincas G, Deluca P, Davey Z, Blaszkowski U, Demetrovics Z, Moskalowicz J, Enea A, di Melchiorre G, Mervo B, di Furia L, Farre M, Flesland L, Pasinetti M, Pezolesi C, Pisarska A, Shapiro H, Siemann H, Skutle A, Enea A, di Melchiorre G, Sferrazza E, Torrens M, van der Kreeft P, Zummo D, Scherbaum N. Phenomenon of new drugs on the internet: the case of ketamine derivative methoxetamine. *Hum Psychopharmacol*. 2012 Mar;27(2):145–9. doi: 10.1002/hup.1242.
- 5 Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of Ci-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1965 May–Jun;6:279–91.
- 6 Kalsi SS, Wood DM, Dargan PI. The epidemiology and patterns of acute and chronic toxicity associated with recreational ketamine use. *Emerg Health Threats J*. 2011 Apr 15;4:7107. doi: 10.3402/ehj.v4i0.7107.
- 7 Copeland J, Dillon P. The health and psycho-social consequences of ketamine use. *Int J Drug Policy*. 2005;16:122–31.
- 8 Quibell R, Prummer EC, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *J Pain Symptom Mgt*. 2011;41:640–9.
- 9 Rabiner EA. Imaging of striatal dopamine release elicited with NMDA antagonists: is there anything there to be seen? *J Psychopharmacol*. 2007;21:253–8.
- 10 Yanagihara Y, Kariya S, Ohtani M, Uchino K, Aoyama T, Yamamura Y, et al. Involvement of CYP2B6 in n-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2001;29:887–90.
- 11 Hijazi Y, Boulieu R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2002;30:853–8.
- 12 Gibbons S, Zloh M. An analysis of the ‘legal high’ mephedrone. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20:4135–9.
- 13 Hofer KE, Grager B, Müller DM, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H, Rentsch KM, Ceschi A. Ketaminelike effects after recreational use of methoxetamine. *Ann Emerg Med*. 2012 Jul;60(1):97–9. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.11.018.
- 14 Roth BL, Gibbons S, Arunotayanun W, Huang XP, Setola V, Treble R, Iversen L. The ketamine analogue methoxetamine and 3- and 4-methoxy analogues of phencyclidine are high affinity and selective ligands for the glutamate NMDA receptor. *PLoS One*. 2013;8(3):e59334. doi: 10.1371/journal.pone.0059334.
- 15 Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351–4.
- 16 Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856–64.
- 17 Krystal JH. Ketamine and the potential role for rapid acting antidepressant medications. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:215–16.
- 18 Coppola M, Mondola R. Methoxetamine: From drug of abuse to rapid-acting antidepressant. *Med Hypotheses*. 2012 Oct;79(4):504–7. doi: 10.1016/j.mehy.2012.07.002.
- 19 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2012 Annual Report on the State of the Drug Problem in Europe. 2012.

- 20 Curran V, Morgan C. Cognitive, dissociative and psychotogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. *Addiction*. 2000;95:575–90.
- 21 Home Office. Drug Misuse: Findings from the 2013/14 Crime Survey for England and Wales. July 2014.
- 22 Lankenau SE. In and out of the K hole. In: Sanders B, ed. *Drugs, Clubs and Young People: Sociological and Public Health Perspectives* pp. 77–87. Ashgate, 2006.
- 23 Barrett SP, Gross SR, Garand I, Pihl RO. Patterns of simultaneous polysubstance use in Canadian rave attendees. *Subst Use Misuse*. 2005;40:1525–37.
- 24 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Annual Report 2006. Selected Issue 3: Developments. 2006.
- 25 Dick D, Torrance C. Mixmag drugs survey. *Mixmag* ('the world's biggest dance music and clubbing magazine'), February 2010: 44–53.
- 26 Lua AC, Lin HR, Tseng YT, Hu AR, Yeh PC. Profiles of urine samples from participants at rave party in Taiwan: prevalence of ketamine and MDMA abuse. *Forensic Sci Int*. 2003;136:47–51.
- 27 Degenhardt L, Topp L. 'Crystal meth' use among polydrug users in Sydney's dance party subculture: characteristics use patterns and associated harm. *Int J Drug Policy*. 2003;14:17–24.
- 28 Dillon P, Copeland J, Jansen K. Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use. *Drug Alcohol Depend*. 2003;69:23–8.
- 29 Dotson JW, Ackerman DL, West LJ. Ketamine abuse. *J Drug Issues*. 1995;25:751–7.
- 30 Joe Laidler K. The rise of club drugs in a heroin society: the case of Hong Kong. *Subst Use Misuse*. 2005;40:1257–78.
- 31 Newcombe R. Ketamine case study: the phenomenology of a ketamine experience. *Addict Res Theory*. 2008;16:6.
- 32 Riley S. Ketamine: the divisive dissociative. A discourse analysis of the constructions of ketamine by participants of a free party (rave) scene. *Addict Res Theory*. 2008;16:13.
- 33 Clatts MC, Goldsamt L, Huso Y. Club drug use among young men who have sex with men in NYC: a preliminary epidemiological profile. *Subst Use Misuse*. 2005;40:1317–30.
- 34 Patterson TL, Semple SJ, Zians JK, Strathdee SA. Methamphetamine-using HIV-positive men who have sex with men: correlates of polydrug use. *J Urban Health*. 2005;82:120–6.
- 35 Rusch M, Lampinen TM, Schilder A, Hogg RS. Unprotected anal intercourse associated with recreational drug use among young men who have sex with men depends on partner type and intercourse role. *Sex Transm Dis*. 2004;31:492–8.
- 36 Ahmed SN, Petchkovsky L. Abuse of ketamine. *Br J Psychiatry*. 1980;37:303.
- 37 Moore NN, Bostwick JM. Ketamine dependence in anesthesia providers. *Psychosomatics*. 1999;40:356–9.
- 38 Wood DM, Measham F, Dargan PI. 'Our favourite drug': prevalence of use and preference for mephedrone in the London night-time economy 1 year after control. *J Substance Use*. 2012;17(2):91–7. doi: 10.3109/14659891.2012.661025.
- 39 Moore K, Measham F. 'It's the most fun you can have for twenty quid': motivations, consequences and meanings of British ketamine use. *Addiction Research Theory*. 2008;16(3):231–44.
- 40 MIXMAG'S Global Drug Survey: the results, 18 April 2013. At <http://www.mixmag.net/words/features/mixmags-global-drug-survey-the-results>.
- 41 Muetzelfeldt L, Kamboj SK, Rees H, Taylor J, Morgan CJ, Curran HV. Journey through the K-hole: phenomenological aspects of ketamine use. *Drug Alcohol Depend*. 2008 Jun 1;95(3):219–29. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.01.024.

- 42 Measham F, Moore K. Repertoires of distinction: Exploring patterns of weekend polydrug use within local leisure scenes across the English night time economy. *Criminology Criminal Justice*. 2009;9:437–64.
- 43 Home Office. Crime Survey England and Wales 2011. 2012.
- 44 Dalgarno PJ, Shewan D. Illicit use of ketamine in Scotland. *J Psychoactive Drugs*. 1996;28:191–9.
- 45 Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction*. 2010;105:121–33.
- 46 Riley SC, James C, Gregory D, Dingle H, Cadger M. Patterns of recreational drug use at dance events in Edinburgh, Scotland. *Addiction*. 2001 Jul;96(7):1035–47.
- 47 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Statement of Evidence on Methoxetamine. Home Office 2012.
- 48 Mitcheson L, McCambridge J, Byrne A, Hunt N, Winstock A. Sexual health risk among dance drug users: Cross-sectional comparisons with nationally representative data. *Int J Drug Policy*. 2008 Aug;19(4):304–10. doi: 10.1016/j.drugpo.2007.02.002.
- 49 Darrow WW, Biersteker S, Geiss T, Chevalier K, Clark J, Marrero Y. et al. Risky sexual behaviors associated with recreational drug use among men who have sex with men in an international resort area: challenges and opportunities. *J Urban Health*. 2005;82:601–9.
- 50 Lee SJ, Galanter M, Dermatis H, McDowell D. Circuit parties and patterns of drug use in a subset of gay men. *J Addictive Diseases*. 2003;22(4):47–60.
- 51 Mattison AM, Ross MW, Wolfson T, Franklin D. Circuit party attendance, club drug use, and unsafe sex in gay men. *J Substance Abuse*. 2001;13(1–2):119–26.
- 52 Ross MW, Mattison AM, Franklin D. Club drugs and sex on drugs are associated with different motivations for gay circuit party attendance in men. *Substance Use Misuse*. 2003;38(8):1171–9.
- 53 Lankenau SE, Bloom JJ, Shin C. Longitudinal trajectories of ketamine use among young injection drug users. *Int J Drug Policy*. 2010 Jul;21(4):306–14. doi: 10.1016/j.drugpo.2010.01.007.
- 54 Lankenau SE, Clatts MC. Ketamine injection among high risk youths: preliminary findings from New York City. *J Drug Issues*. 2002 Jun;32(3):893–905.
- 55 Bristol Drug Project. Ketamine: just a harmless party drug? *Drink and Drug News* 28 July 2008.
- 56 Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;182:313–33.
- 57 Jansen KL. A review of the nonmedical use of ketamine: use, users and consequences. *J Psychoactive Drugs*. 2000;32:419–33.
- 58 Corazza O, Assi S, Schifano F. From ‘Special K’ to ‘Special M’: the evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine. *CNS Neurosci Ther*. 2013 Jun;19(6):454–60. doi: 10.1111/cns.12063.
- 59 Curran HV, Monaghan L. In and out of the K-hole: a comparison of the acute and residual effects of ketamine in frequent and infrequent ketamine users. *Addiction*. 2001 May;96(5):749–60.
- 60 Jansen KL, Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: a review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs*. 2001;33:151–8.
- 61 Morgan CJ, Rees H, Curran HV. Attentional bias to incentive stimuli in frequent ketamine users. *Psychol Med*. 2008;38:1331–40.
- 62 Moreton JE, Meisch RA, Stark L, Thompson T. Ketamine self-administration by the rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther*. 1977;203:303–9.
- 63 Winstock AR, Mitcheson L, Gillatt DA, Cottrell AM. The prevalence and natural history of urinary symptoms among recreational ketamine users. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11):1762–6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11028.x.

- 64 Wood D, Cottrell A, Baker SC, Southgate J, Harris M, Fulford S, Woodhouse C, Gillatt D. Recreational ketamine: from pleasure to pain. *BJU Int.* 2011 Jun;107(12):1881–4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.10031.x.
- 65 Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM. 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 Mar;8(1):15–32. doi: 10.1007/s13181-011-0202-2.
- 66 Siegel RK. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. In: Peterson RC, Stillman RC, eds. *Phencyclidine Abuse: An Appraisal (NIDA Research Monograph 21)* pp. 119–47. National Institute on Drug Abuse, 1978.
- 67 Teltzrow R, Bosch OG. Ecstatic anaesthesia: ketamine and GHB between medical use and selfexperimentation. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2012;16: 309–21.
- 68 Hurt PH, Ritchie EC. A case of ketamine dependence. *Am J Psychiatry.* 1994;151:779.
- 69 Teltzrow R, Bosch OG. Ecstatic anaesthesia: ketamine and GHB between medical use and selfexperimentation. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2012;16:309–21.
- 70 Ross S. Ketamine and addiction. *Primary Psychiatry.* 2008;15(9):61–9.
- 71 Stirling J, McCoy L. Quantifying the psychological effects of ketamine: from euphoria to the K-hole. *Subst Use Misuse.* 2010 Dec;45(14):2428–43. doi: 10.3109/10826081003793912.
- 72 Leary T, Sirius RU. *Design for Dying.* HarperCollins, 1998.
- 73 Critchlow DG. A case of ketamine dependence with discontinuation symptoms. *Addiction.* 2006 Aug;101(8):1212–13.
- 74 Gill JR, Stajic M. Ketamine in non-hospital and hospital deaths in New York City. *J Forensic Sci.* 2000;45(3):655–8.
- 75 Corazza O, Schifano F. Ketamine-induced near-death experience states in a sample of 50 misusers. *Substance Use Misuse.* 2010;45(6):916–24.
- 76 Shields JE, Dargan PI, Wood DM, Puchnarewicz M, Davies S, Waring WS. Methoxetamine associated reversible cerebellar toxicity: three cases with analytical confirmation. *Clin Toxicol (Phila).* 2012 Jun;50(5):438–40. doi: 10.3109/15563650.2012.683437.
- 77 Wilde JM, Rose SR, Cumpston KL, Wills BK, Stromberg PE. Self-medication with methoxetamine as an analgesic resulting in significant toxicity. *Clin Toxicol.* 2012;50(7):709.
- 78 Schifano F, Corkery J, Oyefeso A, Tonia T, Ghodse AH. Trapped in the ‘K-hole’: overview of deaths associated with ketamine misuse in the UK (1993–2006). *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:114–16.
- 79 Long H. Case report: ketamine medication error resulting in death. *Int J Med Toxicol.* 2003;6:2.
- 80 Licata M, Pierini G, Popoli G. A fatal ketamine poisoning. *J Forensic Sci.* 1994;39:1314–20.
- 81 Stewart CE. Ketamine as a street drug. *Emerg Med Serv.* 2001 Nov;30(11):30, 32, 34 passim.
- 82 Morgan CJA, Curran HV. Ketamine use: a review. *Addiction.* 2011;107:27–38.
- 83 Morgan CJ, Curran HV. Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;188:408–24.
- 84 Felser JM, Orban DJ. Dystonic reaction after ketamine abuse. *Ann Emerg Med.* 1982 Dec;11(12):673–5.
- 85 Lahti AC, Weiler MA, Michaelidis T, Parwani A, Tamminga C. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25:455–67.
- 86 Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1995;13:9–19.

- 87 Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, Elman I, Clifton A, Pickar D, et al. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*. 1997;17:141–50.
- 88 Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, Tamminga CA. Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport*. 1995;6:869–72.
- 89 Wood DM, Bishop CR, Greene SL, Dargan PI. Ketamine-related toxicology presentations to the ED. *Clin Toxicol*. 2008;46:630.
- 90 Weiner AL, Vieira L, McKay CA, Bayer MJ. Ketamine abusers presenting to the emergency department: a case series. *J Emerg Med*. 2000;18:447–51.
- 91 Rollin A, Maury P, Guilbeau-Frugier C, Brugada J. Transient ST elevation after ketamine intoxication: a new cause of acquired brugada ECG pattern. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Jan;22(1):91–4. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01766.x.
- 92 Ng SH, Tse ML, Ng HW, Lau FL. Emergency department presentation of ketamine abusers in Hong Kong: a review of 233 cases. *Hong Kong Med J*. 2010 Feb;16(1):6–11.
- 93 Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Johnston A, Dargan PI. Acute toxicity associated with the recreational use of the ketamine derivative methoxetamine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 May;68(5):853–6. doi: 10.1007/s00228-011-1199-9.
- 94 Michelot D, Melendez-Howell LM. *Amanita muscaria*: chemistry, biology, toxicology, and ethnomycology. *Mycol Res*. 2003;107:131–46.
- 95 Ward J, Rhyee S, Plansky J, Boyer E. Methoxetamine: a novel ketamine analog and growing health-care concern. *Clin Toxicol*. 2011;49:874–75.
- 96 Sein Anand J, Wierowski M, Barwina M, Kaletha K. Accidental intoxication with high dose of methoxetamine (MXE) – a case report. *Przegl Lek*. 2012;69(8):609–10.
- 97 Wood DM, Nicolaou M, Dargan PI. Epidemiology of recreational drug toxicity in a nightclub environment. *Subst Use Misuse*. 2009;44:1495–502.
- 98 Wood DM, Nicolaou M, Dargan PI. Epidemiology of recreational drug toxicity in a nightclub environment. *Subst Use Misuse*. 2009;44:1495–502.
- 99 National Poisons Information Service (NPIS). Report 2012/2013. Public Health England, March 2013.
- 100 Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylene dioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm*. 2002 Jun 1;59(11):1067–76.
- 101 Matulewicz P, Kasicki S, Hunt MJ. The effect of dopamine receptor blockade in the rodent nucleus accumbens on local field potential oscillations and motor activity in response to ketamine. *Brain Res*. 2010;1366:226–32.
- 102 Pal HR, Berry N, Kumar R, Ray R. Ketamine dependence. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30:382–4.
- 103 Jansen KL. Ketamine – can chronic use impair memory? *Int J Addict*. 1990;25:133–9.
- 104 Cumming JF. The development of an acute tolerance to ketamine. *Anesth Analg*. 1976;55:788–91.
- 105 Bree MM, Feller I, Corssen G. Safety and tolerance of repeated anesthesia with CI 581 (ketamine) in monkeys. *Anesth Analg*. 1967;46:596–600.
- 106 Byer DE, Gould AB Jr. Development of tolerance to ketamine in an infant undergoing repeated anesthesia. *Anesthesiology*. 1981;54:255–6.
- 107 Blachut M, Solowiow K, Janus A, Ruman J, Cekus A, Matysiakiewicz J, et al. A case of ketamine dependence. *Psychiatr Pol*. 2009;43:593–9.
- 108 Lim DK. Ketamine associated psychedelic effects and dependence. *Singapore Med J*. 2003;44:31–4.
- 109 Wang YC, Chen SK, Lin CM. Breaking the drug addiction cycle is not easy in ketamine abusers. *Int J Urol*. 2010 May;17(5):496; author reply 497. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02491.x.

- 110 Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1989;29:365–402.
- 111 Wei YB, Yang JR. ‘Ketamine-induced ulcerative cystitis’ is perhaps better labelled ‘ketamine-induced uropathy’. *Addiction*. 2013 Aug;108(8):1515. doi: 10.1111/add.12195.
- 112 Chu PS, Ma WK, Wong SC, Chu RW, Cheng CH, Wong S, Tse JM, Lau FL, Yiu MK, Man CW. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU Int*. 2008 Dec;102(11):1616–22. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07920.x.
- 113 Wong SW, Lee KF, Wong J, Ng WW, Cheung YS, Lai PB. Dilated common bile ducts mimicking choledochal cysts in ketamine abusers. *Hong Kong Med J*. 2009 Feb;15(1):53–6.
- 114 Cottrell A, Warren K, Ayres R, Weinstock P, Gillatt DA. The relationship of chronic recreational ketamine use and severe bladder pathology: presentation, management of symptoms and public health concerns. *European Urology Suppl*. 2009;8:170.
- 115 Middela S, Pearce I. Ketamine-induced vesicopathy: a literature review. *Int J Clin Pract*. 2011 Jan;65(1):27–30. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02502.x.
- 116 Yew DT, Wood DM, Liang W, Tang HC, Dargan PI. An animal model demonstrating significant bladder inflammation and fibrosis associated with chronic methoxetamine administration. *Clin Toxicol*. 2013;51(4):278.
- 117 Selby NM, Anderson J, Bungay P, Chesterton LJ, Kohle NV. Obstructive nephropathy and kidney injury associated with ketamine abuse. *Nephrology Dialysis Transplantation Plus*. 2008;1(2):310–12.
- 118 Ng SH, Lee HK, Chan YC, Lau FL. Dilated common bile ducts in ketamine abusers. *Hong Kong Med J*. 2009;15: 157 author reply.
- 119 Randall T. Ecstasy-fuelled ‘rave’ parties become dances of death for English youths. *J Am Med Assoc*. 1993;269:869–70.
- 120 Glasgow AM, Tynan D, Schwartz R, Hicks JM, Turek J, Driscoll C, et al. Alcohol and drug use in teenagers with diabetes mellitus. *J Adolesc Health*. 1997;12:11–14.
- 121 Gold MA, Gladstein J. Substance use among adolescents with diabetes mellitus: preliminary findings. *J Adolesc Health*. 1993;14:80–4.
- 122 Martínez-Aguayo A, Araneda JC, Fernandez D, Gleisner A, Perez V, Codner E. Tobacco, alcohol, and illicit drug use in adolescents with diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:265–71.
- 123 Ng RS, Darko DA, Hillson RM. Street drug use among young patients with type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med*. 2004;21:295–6.
- 124 Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. ‘Mind the gap’ when managing ketoacidosis in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:e58.
- 125 Rattray M. Ecstasy: towards an understanding of the biochemical basis of the action of MDMA. *Essays Biochem*. 1991;26:77.
- 126 Britt GC, McCance-Katz EF. A brief overview of the clinical pharmacology of ‘club drugs’. *Subst Use Misuse*. 2005;40:1189–201.
- 127 Seymour HR, Gilman D, Quin JD. Severe ketoacidosis complicated by ‘ecstasy’ ingestion and prolonged exercise. *Diabet Med*. 1996;13:908–9.
- 128 Giorgi FS, Lazzeri G, Natale G, Iudice A, Ruggieri S, Paparelli A, et al. MDMA and seizures: a dangerous liaison? *Ann NY Acad Sci*. 2006;1074:357–64.
- 129 Rosenson J, Smollin C, Sporer KA, Blanc P, Olson KR. Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California. *Ann Emerg Med*. 2007;49:164–71.
- 130 Kalantar-Zadeh K, Nguyen MK, Chang R, Kurtz I. Fatal hyponatremia in a young woman after ecstasy ingestion. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:283–8.

- 131 Ben-Abraham R, Szold O, Rudick V, Weinbroum AA. 'Ecstasy' intoxication: life-threatening manifestations and resuscitative measures in the intensive care setting. *Eur J Emerg Med.* 2003;10:309–13.
- 132 Brvar M, Kozelj G, Osredkar J, Mozina M, Gricar M, Bunc M. Polydipsia as another mechanism of hyponatremia after 'ecstasy' (3,4 methyldioxymethamphetamine) ingestion. *Eur J Emerg Med.* 2004;11:302–4.
- 133 Kwon C, Zaritsky A, Dharnidharka VR. Transient proximal tubular renal injury following ecstasy ingestion. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:820–2.
- 134 Lee P, Nicoll AJ, McDonough M, Colman PG. Substance abuse in young patients with type 1 diabetes: easily neglected in complex medical management. *Intern Med J.* 2005;35:359–61.
- 135 Rome ES. It's a rave new world: rave culture and illicit drug use in the young. *Cleve Clin J Med.* 2001;68:541–50.
- 136 Buchanan JF, Brown CR. 'Designer drugs'. A problem in clinical toxicology. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988;3:1.
- 137 Koesters SC, Rogers PD, Rajasingham CR. MDMA ('ecstasy') and other 'club drugs'. The new epidemic. *Paediatr Clin North Am.* 2002;49:415.
- 138 Lee P, Campbell LV. Diabetic ketoacidosis: the usual villain or a scapegoat? A novel cause of severe metabolic acidosis in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:e13.
- 139 Romanelli F, Smith KM, Pomeroy C. Use of club drugs by HIV-seropositive and HIV-seronegative gay and bisexual men. *Top HIV Med.* 2003 Jan–Feb;11(1):25–32.
- 140 Morgan CJ, Rossell SL, Pepper F, Smart J, Blackburn J, Brandner B, et al. Semantic priming after ketamine acutely in healthy volunteers and following chronic self-administration in substance users. *Biol Psychiatry.* 2006;59:265–72.
- 141 Morgan CJ, Perry EB, Cho HS, Krystal JH, D'Souza DC. Greater vulnerability to the amnestic effects of ketamine in males. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;187:405–14.
- 142 Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Ketamine use, cognition and psychological wellbeing: a comparison of frequent, infrequent and ex-users with polydrug and non-using controls. *Addiction.* 2009;104:77–87.
- 143 Morgan CJ, Monaghan L, Curran HV. Beyond the K-hole: a 3-year longitudinal investigation of the cognitive and subjective effects of ketamine in recreational users who have substantially reduced their use of the drug. *Addiction.* 2004 Nov;99(11):1450–61.
- 144 Narendran R, Frankle WG, Keefe R, Gil R, Martinez D, Slifstein M, et al. Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users. *Am J Psychiatry.* 2005;162:2352–9.
- 145 Aan het Rot M, Collins KA, Murrrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67:139–45.
- 146 Womble AL. Effects of ketamine on major depressive disorder in a patient with posttraumatic stress disorder. *AANA J.* 2013 Apr;81(2):118–19.
- 147 Murrrough JW. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site, randomized, parallel-arm, midazolam-controlled, clinical trial. *Biol Psychiatry.* 2013;73(9) Suppl 1(142S).
- 148 Liao Y, Tang J, Ma M, Wu Z, Yang M, Wang X, et al. Frontal white matter abnormalities following chronic ketamine use: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2010;133:2115–22.
- 149 Liao Y, Tang J, Corlett PR, Wang X, Yang M, Chen H, Liu T, Chen X, Hao W, Fletcher PC. Reduced dorsal prefrontal gray matter after chronic ketamine use. *Biol Psychiatry.* 2011 Jan 1;69(1):42–8. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.030.

- 150 National Treatment Agency for Substance Misuse. Club Drugs: Emerging Trends and Risks. 2012. 151 Maxwell JC. The response to club drug use. *Current Opinion Psychiatry*. 2003;16:279–89.
- 152 Krystal J, Karper H, Bennett LP, D’Souza A, Abi-Dargham DC, Morrissey A, et al. Interactive effects of sub anaesthetic ketamine and subhypnotic lorazepam in humans. *Psychopharmacology*. 1998;135:213–29.
- 153 Cottrell AM, Gillat DA. Ketamine-associated urinary pathology: the tip of the iceberg for urologists? *British J Med Surg Urol*. 2008;1:136–8.
- 154 Wood D. Ketamine and damage to the urinary tract. *Addiction*. 2013;108:1515–19.
- 155 Lankenau S, Clatts M. Drug injection practices among high-risk youth: the first shot of ketamine. *J Urban Health*. 2004;81(2):232–48.
- 156 Lankenau S, Clatts M. Patterns of polydrug use among ketamine injectors in New York City. *Substance Use Misuse*. 2005;40:1381–97.
- 157 Lankenau S, Sanders B. Patterns and frequencies of ketamine injection in New York City. *J Psychoactive Drug*. 2007;39(1):21–9.
- 158 Cheng WC, Ng KM, Chan KK, Mok VK, Cheung BK. Roadside detection of impairment under the influence of ketamine – evaluation of ketamine impairment symptoms with reference to its concentration in oral fluid and urine. *Forensic Sci Int*. 2007;170:51–8.
- 159 Cheng JY, Chan DT, Mok VK. An epidemiological study on alcohol/drugs related fatal traffic crash cases of deceased drivers in Hong Kong between 1996 and 2000. *Forensic Sci Int*. 2005;153:196–201.
- 160 Statutory Instruments 2014 No. 2868 Road Traffic, England and Wales: Drug Driving (Specified Limits) (England and Wales) Regulations 2014. http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2014/2868/pdfs/ukxi_20142868_en.pdf.
- 161 Scott-Ham M, Burton FC. Toxicological findings in cases of alleged drug-facilitated sexual assault in the United Kingdom over a 3-year period. *J Clin Forensic Med*. 2005;12:175–86.
- 162 Du Mont J, Macdonald S, Rotbard N, Bainbridge D, Asllani E, Smith N, et al. Drug-facilitated sexual assault in Ontario, Canada: toxicological and DNA findings. *J Forensic Leg Med*. 2010;17:333–8.

Розділ 5. Оксид азоту

Група наркотиків: депресант/дисоціатив/інгаляційний засіб

5.1. Вуличні назви

Вуличні назви на момент публікації включають: «Звеселяючий газ», «Хіпі Крек», «Віпети» (картриджі із оксидом азоту), «зарядні пристрої», «лампочки». Інші назви використовуються локально.

5.2. Правовий статус

У Великій Британії є законним продаж оксиду азоту особам віком від 18 років, але не молодше, якщо можна припустити, що вони, ймовірно, вдихають його. Продаж оксиду азоту для громадського харчування та інших легітимних підстав є законним, однак його збут у наповнених газом повітряних кулях або каністрах, призначених для рекреаційного використання людиною, порушує Закон про лікарські засоби.¹

5.3. Якість результатів дослідження

Дані про лікування коротко- і довгострокових наслідків, пов'язаних із рекреаційним використанням оксиду азоту, обмежені; складаються в основному з повідомлень про випадки з періодичними експериментальними дослідженнями гострих ефектів. Існує небагато висновків щодо гострої шкоди та інтервенцій, пов'язаних із застосуванням препарату, але наявні результати щодо хронічних наслідків зловживанням оксидом азоту.

5.4. Короткий опис фармакології

Оксид азоту – це газ, фармакологія якого недостатньо добре вивчена, а наявні дані не остаточні. Однак, було висловлено припущення, що опіюїдні рецептори можуть відповідати за його знеболювальні властивості,² а дослідження показали, що налоксон інгібує його знеболювальну дію.³ Крім того, оксид азоту може діяти як антагоніст N-метил-D-аспартату (NMDA), аналогічний за своїм характером з кетаміном, іншим анестетиком (Розділ 4).² Він діє головним чином через опіатну систему, опосередковуючи вивільнення бета-ендорфінів і безпосередньо зв'язуючись з мю-, дельта- і каппа-опіатними рецепторами.⁴ Оксид азоту використовується в клінічній практиці як газ із знеболюючими властивостями.

Це також дисоціативний наркотик. Хоча ефекти препарату на мозок не до кінця зрозумілі, його дисоціативні ефекти, ймовірно, викликані перешкодою нормальної дії NMDA-рецептора.

Оксид азоту швидко всмоктується через легеневий кровообіг.⁴ Завдяки високій ліпідній розчинності він легко проходить через гематоенцефалічний бар'єр і має швидкий початок дії; виводиться з організму протягом кількох годин.⁵

Використання оксиду азоту призводить до виснаження вітаміну B₁₂, що, як вважають, пов'язано з його впливом на кобальт у вітаміні B₁₂, в результаті чого вітамін перетворюється з активної одновалентної форми в неактивну двовалентну форму.⁶

5.5 Клінічне та інше законне використання оксиду азоту

Оксид азоту використовується як медичний анестетик вже понад 150 років, і продовжує широко застосовуватися в медичних, стоматологічних та ветеринарних цілях. Також, використовується для знеболювання та допомагає зняти почуття тривоги. Він застосовується в різних ситуаціях, включаючи швидку допомогу, відділення невідкладної допомоги, для жінок під час пологів та в стоматології, де його коротка тривалість дії є перевагою. Однак, використання оксиду азоту в анестезії вже давно оскаржується через небезпеку, яку представляє як для лікарів, через ненавмисний

професійний вплив, так і для пацієнтів, через його гематологічні, неврологічні, міокардіологічні та імунологічні ефекти. А також через те, що він може призвести до післяопераційної нудоти, блювання та пневмотораксу.⁷

Вказується, що оксид азоту полегшує потяг та симптоми абстиненції алкоголю, опіюїдів, нікотину, кокаїну та канабісу.⁸⁻¹³

Крім застосування у людей і тварин, оксид азоту використовується як добавка до палива, окислювача для збільшення потужності автомобілів, компонента ракетного палива, аерозольного диспенсера, та у сфері громадського харчування в диспенсері для збитих вершків. Це є підставою його законного продажу на веб-сайтах у вигляді невеликих каністр або цистерн з позначкою «схвалено для використання в харчових цілях» і не призначено для використання в рекреаційних цілях.¹

5.6. Поширеність та схеми використання

Використання оксиду азоту в рекреаційних цілях не є чимось новим, оскільки «вечірки з веселим газом» були популярні у вікторіанську епоху, в основному в контексті естрадних вистав у мюзик-холах, театрах та на карнавалах. Є непідтвержені дані про те, що оксид азоту нині популярний для використання в деяких клубах та на музичних фестивалях, де його купують у вигляді наповнених газом повітряних куль. Це призвело до того, що Агентство з регулювання лікарських засобів та товарів медичного призначення (MHRA) почало контролювати постачання препарату відповідно до статті 52 Закону про лікарські засоби 1968 року.¹⁴

Використання оксиду азоту з рекреаційною метою було вперше зареєстровано в Огляді злочинності в Англії та Уельсі (CSEW; раніше Британський огляд злочинності) у 2012/13 році. CSEW 2013/14 виявив, що:

- 2,3% дорослих у віці 16-59 років приймали оксид азоту за останній рік;
- 7,6% у віці 16-24 років приймали оксид азоту за останній рік.

Ці показники суттєво не відрізнялися від показників у попередньому році.

MixMag Global Drug Survey 2011/12 р. повідомило про рекреаційне вживання протягом життя 49,6% респондентів з Великої Британії та 27,2% – протягом останніх років, а також про вживання протягом останніх років 43% постійних відвідувачів клубів¹⁵ у Великій Британії.¹⁵ У звіті Консультативної ради зі зловживання наркотиками про нові психоактивні речовини за 2011 рік подано неофіційні дані про широке вживання на фестивалі Гластонбері у 2010 році.¹

Wood та ін. досліджували вживання оксиду азоту серед 330 чоловіків, які мають статеві контакти з чоловіками (ЧСЧ), у гей-клубах Лондона. Рівень вживання виявився нижчим, ніж у Global Drug Survey: 28,1% повідомили про вживання протягом усього життя, а 11,9% - протягом попереднього року.¹⁶

5.7. Шляхи прийому і частота дозування

Оксид азоту застосовується через його ейфоричні властивості. Ефект настає відразу і триває близько двох хвилин; споживачі можуть отримувати багато «кайфу» протягом кількох годин.

Оксид азоту є безбарвним газом зі злегка солодкуватим запахом і смаком. Його зазвичай вдихають, іноді називаючи це «nagging», найчастіше з повітряних куль або сталевих балонів. Останні (іноді так звані «зарядні пристрої») є невеликими картриджами, що містять оксид азоту під високим тиском, які можна придбати у постачальників громадського харчування, та використовувати для збивання вершків. Ці контейнери, або балони, іноді називають «whippets» (whippets з англ. «балони»). Балони різняться залежно від марки, мають довжину близько 6 см, ширину 1,8 см та товщину стінок близько 2 мм, щоб витримати тиск газу. Більшість їх містить близько 8 г оксиду азоту під тиском і є одноразовими.

Ці балони поставляються з дозатором, при встановленні якого випускається газ під тиском. Якщо диспенсер не заповнений кремом, сопло випускає тільки газ. Може бути розміщений повітряний шар над соплом для захоплення оксиду азоту.¹⁴ Як альтернатива, балон можна відкрити за допомогою відкривачки на диспенсері для крему, після чого оксидом азоту накачують повітряну кулю, з якої газ потім можна вдихати.

Як балони, так і відкривачки можна придбати у онлайн-постачальників та в «head-shops» (спеціалізовані магазини з продажу аксесуарів для вживання марихуани). Якість (чистота) оксиду азоту залежить від його походження. Продукти, призначені для харчування, мають більш високу якість, особливо якщо вони походять з Великої Британії. Продукти для промислового використання можуть бути зіпсованими або брудними. Особи, які постійно зловживають оксидом азоту, мають бути поінформовані про наявність домішок. Середня вартість, на момент написання статті, становить 3 фунти стерлінгів за наповнену кулю, але, схоже, їх зазвичай купують оптом, для вечірок, приблизно 24 одиниці за 10 фунтів стерлінгів, що становить менше 50 пенсів за кулю.*

Оксид азоту також доступний у набагато більших газових балонах, призначених для медичного чи промислового використання. Їх використання не за призначенням може бути небезпечним. До небезпечних методів відносяться: вдихання безпосередньо з балона використовуючи маску, відкриття балона в автомобілі або невеликому приміщенні, чи наповнення газом пакета та надягання його на голову. Балони із оксидом азоту, призначені для автомобілів, можуть містити шкідливі домішки, такі як діоксид сірки.

Практичні дослідження показали, що середня кількість контейнерів/балонів, які вдихають під час сеансу, зазвичай менше 5,¹⁷ ніж, наприклад, опитування студентів в Окленді, яке показало, що рекреаційне використання зазвичай становить 2-5 невеликих балонів за сеанс.¹⁸ Однак, інші дослідження повідомляють про діапазон від 10 до 100 куль, які використовуються за один сеанс.¹⁷⁻²⁸ Рекреаційні споживачі зазвичай вдихають кілька невеликих, неточних доз з невеликих балонів, і, отже, може бути важко оцінити кількість спожитого оксиду азоту.

Експериментальне дослідження, в ході якого було перевірено дію оксиду азоту на 12 добровольцях, показали, що первинні ефекти виявляються тільки при вдиханні концентрації від 20% до 40%.²⁹ При вдиханні 40% оксиду азоту (найвища перевірена концентрація) суб'єкти відчували бентежність, седацію, кайф, дисфорію та стимуляцію, але після того, як ефект пройшов, спостерігалися втома та депресія.

Оскільки оксид азоту використовується як анестетик, були розроблені граничні значення професійного впливу, щоб уникнути шкоди. Ці норми варіюються від 25 до 100 мд,⁷ і можуть давати вказівку на рівень, на якому може виникнути шкода у рекреаційних споживачів. Шкода від оксиду азоту значною мірою визначається способом вживання, а не прямим фізіологічним впливом. Вдихання через повітряні кулі або балони відносно безпечні, у той час як використання герметичних пакетів, масок або респіраторів пов'язане з високим ризиком розвитку асфіксії.¹⁴

5.8 Очікувані ефекти закису азоту для рекреаційного застосування

Оксид азоту використовують у рекреаційних цілях для отримання ейфорії. Його дія дуже короткочасна, і зазвичай, включає запаморочення, розслаблення, напади сміху, слухові спотворення та іноді галюцинації. Як анестезуючий газ, він впливає на координацію та свідомість. Повідомляється, що деякі люди використовують його для зняття болю та тривоги. Споживання оксиду азоту також знижує психомоторну активність.³⁰

Існує варіабельність суб'єктивних ефектів препарату. В одному дослідженні 12 осіб (в контрольованих, сліпих умовах) були поставлені перед вибором між киснем і

оксидом азоту після періоду відбору. Існувала значна індивідуальна варіабельність повідомлених ефектів препарату. Ті, хто повідомляв про відчуття «поколювання», «сп'яніння», «мрійливості», «прибою», «паріння» і «приємних тілесних відчуттів» протягом періоду відбору, частіше обирали оксид азоту під час наданого вибору.³⁰

У літературі існують розбіжності щодо того, чи існують гендерні відмінності в ефектах оксиду азоту.^{29,31}

5.9. Смертність

Повідомляється про низку випадків смерті від асфіксії серед осіб, які на той час вживали оксид азоту. Не дивлячись на те, що оксид азоту не сильно пригнічує дихання, нормальна фізіологічна реакція на гіпоксію притупляється коли вдихається 50% оксиду азоту, і смертельні випадки часто пов'язані з пакетами, надітими на голову, щоб полегшити вдихання³² або з вдиханням у автомобілях.

5.10. Гострі наслідки

5.10.1. Гостра інтоксикація

У звіті АСМД 2011 року про нові психоактивні речовини повідомляється, що оксид азоту, як правило, має небагато короточасних побічних ефектів, за винятком головного болю у деяких людей.¹ Шкода може бути наслідком дезорієнтації та порушенням рівноваги, спричинене вдихом (наприклад, падіння²⁹). У літературі також є поодинокі випадки гіпотермічної травми шкіри, внаслідок контакту з охолодженими балонами.³³

Тим не менш, гостра дія оксиду азоту може викликати подразнення дихальних шляхів, а часте використання інгалянтів в цілому може призвести до чхання, кашлю, рясного слиновиділення та еритеми кон'юнктиви.⁴ Це також може викликати асфіксію, головний біль, нудоту, блювання, запаморочення, а також пригнічення центральної нервової системи (ЦНС), судом та смерть. Можлива поява гіпертонії та серцевої аритмії. У пацієнтів може спостерігатися змінений психічний стан, парестезії, атаксія, слабкість або спастичність ніг.⁷ Повідомлялося про нудоту, ціаноз і непритомність внаслідок вдихання оксиду азоту.³⁴ Характеристики коротко наведено у Вставці 5.1.

Коли оксид азоту вдихається з балона, він витісняє повітря з легень, тим самим, тимчасово перешкоджаючи надходженню кисню в кровотік, потенційно викликаючи тахікардію і периферичні неврологічні симптоми. Є повідомлення про смертельні випадки після гострого впливу, спричинені асфіксією.^{35,36}

Оксид азоту нерозчинний і тому швидко виводиться з крові в альвеоли після припинення вдихання.³⁷ При високих концентраціях (наприклад, >70%), що використовуються при анестезії, існує ймовірність гіпоксії, якщо не забезпечити високу концентрацію кисню. Оксид азоту може впливати на імунну функцію, але докази з цього приводу нечіткі.⁷

Існує ризик, що споживачі можуть сплутати набагато більш токсичні, сильнодіючі гази або леткі речовини, такі як бутан, із оксидом азоту. Якщо пацієнту потрібна госпіталізація у відділення невідкладної допомоги – ймовірно, він використав бутан, який не тільки має різні ефекти, але й завдає різної шкоди. Використання оксиду азоту не так загрожує життю, як використання бутану, що викликає аритмію та підвищує ризик раптової зупинки серця. Небезпечні для життя ризики оксиду азоту пов'язані зі способом застосування, який може призвести до гіпоксії або аноксії.

Вставка 5.1. Особливості гострої інтоксикації закисом азоту

Респіраторні ефекти

Асфіксія

Гіпоксія

Неврологічні та психічні ефекти

Пригнічення ЦНС

Судоми

Психіатричні симптоми

Головний біль

Мієлонеуропатія

Полінейропатія

Запаморочення

Збудження

Парестезії

Параліч

Психоз

Серцево-судинні ефекти

Артеріальна гіпертензія

Порушення ритму серця

Мегалобластна анемія

Лейкопенія

Аноксія

Метаболічні порушення

Тромбоцитопенія

Шлунково-кишкові симптоми

Нудота і блювота

5.10.2. Гостра абстиненція

Про синдром відміни див. розділ 5.12.1.1.

5.10.3. Полінаркоманія та взаємодія з іншими наркотиками

Можливе деяке посилення дії оксиду азоту у поєднанні з алкоголем.³⁸ Імовірно, що оксид азоту, що приймається одночасно зі стимуляторами, більш впливає на кров'яний тиск і частоту серцевих скорочень. Є непідтверджені дані про те, що оксид азоту може короткочасно посилити дію психоделіків, таких як ЛСД, або сильно посилити ефект, коли дія наркотику закінчується, що може мати дуже негативний вплив, якщо це є непередбачено.

Оскільки речовина не метаболізується печінкою, ймовірність взаємодії з іншими препаратами, включаючи антиретровірусні засоби, дуже низька.

5.11. Клінічне ведення гострої інтоксикації

5.11.1. Виявлення та оцінка гострої інтоксикації

Діагноз гострої інтоксикації оксидом азоту слід ставити згідно з клінічною оцінкою. Швидких тестів сечі або сироватки немає, тому аналітичну оцінку не слід вважати компонентом рутинної діагностики. Оцінка повинна ґрунтуватися на розпізнаванні клінічного токсидрому, пов'язаного із оксидом азоту та його потенційно шкідливих способів застосування.

5.11.2 Клінічне ведення гострої інтоксикації

Лікування гострої шкоди, викликаного оксидом азоту, включає припинення вживання газу та симптоматичне лікування будь-яких проблем, що виникають. TOXBASE® рекомендує спостереження протягом, щонайменше, однієї години після впливу і необхідність проведення ЕКГ з 12 відведеннями та загального аналізу крові у пацієнтів із симптомами. У разі хронічного вживання оксиду азоту, рекомендується перевіряти концентрацію V_{12} у симптоматичних пацієнтів (див. Розділ 5.12.2).

5.12. Наслідки, пов'язані з хронічним вживанням та залежністю

5.12.1. Залежність

Наразі в літературі не повідомляється про випадки залежності від оксиду азоту, і було припущено, що його потенціал звикання низький, оскільки він є лише частковим агоністом опіатів, а його ейфорійний ефект швидко зникає.²⁰ Однак, оскільки ефект є короткочасним і приємним, люди можуть використовувати його часто повторюючи дозу. Існують неоднозначні докази психологічної залежності, і щоденне вживання оксиду азоту слід уникати, зокрема, людям з проблемами психічного здоров'я або іншою психологічною вразливістю.³⁹

5.12.1.1. Синдром відміни

Оксид азоту іноді використовується деякими людьми компульсивно, що, можливо, пояснює одну з її вуличних назв – «хіпі-крек». Немає значних симптомів абстиненції, крім бажання вживати більше оксиду азоту.

5.12.2. Інші шкідливі фактори – дефіцит вітаміну V_{12}

Шкода, завдана оксидом азоту, як правило, пов'язана з інтенсивним використанням і, зокрема, з виснаженням запасів вітаміну V_{12} в результаті окислення кобальтової молекули вітаміну.^{23,40,41} Оксид азоту може викликати анемію та невротію; важка мієлонеуропатія є одним з ускладнень застосування оксиду азоту.²³

Регулярне або тривале застосування оксиду азоту асоціюється з лейкопенією, тромбоцитопенією, мієлонеуропатією²³ і дефіцитом вітаміну V_{12} , що призводить до тяжкої мегалобластної анемії.⁴² Це також може призвести до неврологічних ускладнень та психіатричних симптомів, включаючи психоз, параліч, парестезію та втрату чутливості (хоча вони можуть реагувати на V_{12} -замісну терапію). В одному випадку описана периферична нейропатія,⁴³ а в низці інших – мієлопатія^{5,17,23,24,26,44-49}, полінейропатія⁴³ внаслідок тривалого зловживання оксидом азоту та пов'язаного з цим дефіциту вітаміну V_{12} . Це проявляється паралічем²¹ і атаксією,²³ і може бути сплутано з синдромом Гійєна-Барре.²⁶ Опубліковано випадок зупинки серця.²¹

Один випадок описує психотичний епізод, який виник у пацієнта без психозу в анамнезі, який регулярно вживав оксид азоту.⁴²

Зростає кількість доказів, переважно з досліджень на тваринах, про те, що оксид азоту може мати певні нейротоксичні ефекти. Дослідження на щурах свідчать про довгострокові проблеми розвитку, такі як погіршення пам'яті, але довгострокові когнітивні наслідки у людей залишаються невідомими.²

5.13. Ведення ускладнень, спричинених хронічним вживанням

Пропоноване лікування хронічної шкоди, пов'язаної із застосуванням оксиду азоту внаслідок дефіциту вітаміну V_{12} , включає парентеральне введення фолієвої кислоти,^{23,44} внутрішньом'язове введення ціанкобаламіну^{17,23,43,45,47} та внутрішньовенне введення метилпреднізолону.⁵ Ряд досліджень показав, що припинення впливу та введення добавок вітамінів групи V можуть призвести до часткового або повного одужання, хоча це може зайняти місяці.⁴⁵ Звіт про випадок свідчить про те, що там, де

симптоми зберігаються, лікування метіоніном було успішним, якщо тільки лікування дефіциту В₁₂ виявилось неефективним.⁵¹

В одному повідомленні про клінічний випадок наголошується на необхідності враховувати дефіцит вітаміну В₁₂ у пацієнтів, які надходять до лікарні з психічними проявами, повідомляючи про вплив оксиду азоту або зловживання ним у недавньому чи віддаленому минулому.⁴²

5.13.1. Психосоціальна та фармакологічна підтримка

Відповідної фармакологічної підтримки немає. Про психосоціальну підтримку див. Розділ 2.

5.14. Зниження наслідків та громадське здоров'я

Вдихання оксиду азоту за допомогою повітряної кулі може нести менший ризик, ніж інші методи, і зводить до мінімуму ризик розвитку аноксії. Споживачі відпускають кульку, якщо в них починається гіпоксія або вони непритомніють. Інші методи можуть нести більший ризик, оскільки споживач може знепритомніти через аноксію і мати недостатній доступ до кисню.

Було визначено такі заходи щодо зниження шкоди:¹⁴

1. Споживачі завжди повинні вдихати оксид азоту з балону – ніколи з трубки чи маски, або безпосередньо з диспенсера чи балона зі стисненим повітрям.
2. Споживачі повинні бути обережні і не плутати оксид азоту з іншими газами та летючими речовинами, які мають набагато більші ризики.
3. Споживачам слід уникати вдихання в положенні стоячи і пам'ятати про зовнішнє оточення (наприклад, круті спуски, пожежі, річки).
4. Особливо слід уникати використання оксиду азоту людям із проблемами низького кров'яного тиску чи психічними розладами.
5. Споживачі повинні припинити вдихання, якщо вони відчувають фізичний дискомфорт, наприклад «мурашки по шкірі» або оніміння.
6. Особи, які постійно зловживають оксидом азоту, повинні бути поінформовані про чистоту продуктів і про вплив будь-яких домішок.

Список літератури

- 1 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Consideration of the Novel Psychoactive Substances (Legal Highs). Home Office October 2011.
- 2 Savage S, Daqing Ma D. The neurotoxicity of nitrous oxide: the facts and 'putative' mechanisms. *Brain Sci.* 2014;4:73–90. doi:10.3390/brainsci4010073.
- 3 Berkowitz BA, Finck AD, Ngai SH. Nitrous oxide analgesia: reversal by naloxone and development of tolerance. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977;203:539–47.
- 4 Brouette T, Anton R. Clinical review of inhalants. *Am J Addict.* 2001;10(1):79–94.
- 5 Ghobrial GM, Dalyai R, Flanders AE, Harrop J. Nitrous oxide myelopathy posing as spinal cord injury. *J Neurosurg Spine.* 2012 May;16(5):489–91. doi:10.3171/2012.2.SPINE11532.
- 6 Nunn JF. Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B12. *Br J Anaesthesia.* 1987;59(1):3–13.
- 7 Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology.* 2008;109(4):707–22.
- 8 Gillman MA, Lichtigfeld FJ, Young TN. Psychotropic analgesic nitrous oxide for alcoholic withdrawal states. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005190.
- 9 Kripke BJ, Hechtman HB. Nitrous oxide for pentazocine addiction and for intractable pain: report of case. *Anesth Analg.* 1972 Jul–Aug;51(4):520–7.
- 10 Lichtigfeld FJ, Gillman MA. The treatment of alcoholic withdrawal states with oxygen and nitrous oxide. *S Afr Med J.* 1982 Mar 6;61(10):349–51.
- 11 Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Analgesic nitrous oxide: adjunct to clonidine for opioid withdrawal. *Am J Psychiatry.* 1985 Jun;142(6):784–5.
- 12 Carey C, Clark A, Saner A. Excellent results with analgesic nitrous oxide for addictive withdrawal states in general practice. *S Afr Med J.* 1991 Apr 20;79(8):516.
- 13 Alho H, Methuen T, Paloheimo M, Seppä K, Strid N, Apter-Kaseva N, Tiainen J, Salaspuro M, Roine R. Nitrous oxide has no effect in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 Apr;23(2):211–14.
- 14 Home Office. Guidance on Restricting the Supply of Nitrous Oxide for Recreational Use. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/368576/RestrictingSupplyNitrousOxide.pdf (accessed 17 February 2015).
- 15 Mixmag's Drug Survey: The Results. <http://www.mixmag.net/drugssurvey> (accessed 17 February 2015).
- 16 Wood DM, Measham F, Dargan PI. Pattern of nitrous oxide use in a men who have sex with men, high-drug using population: how does this compare to the 2011/2012 Global Drug Survey? 2013 Annual Meeting of the North American Congress of Clinical Toxicology (NACCT). *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:575–724.
- 17 Cheng HM, Park JH, Hernstadt D. Subacute combined degeneration of the spinal cord following recreational nitrous oxide use. *BMJ Case Rep.* 2013 Mar 8;2013. pii: bcr2012008509. doi: 10.1136/bcr-2012-008509.
- 18 Ng J, O'Grady G, Pettit T, et al. Nitrous oxide use in first-year students at Auckland University. *Lancet.* 2003;361:1349–50.
- 19 Wackawik A, Luzzio C, Juhasz-Poscine K, et al. Myelo-neuropathy from nitrous oxide abuse: unusually high methylmalonic acid and homocysteine level. *Wis Med J.* 2003;102:43–5.
- 20 Gillman MA. Nitrous oxide abuse in perspective. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15:297–306.
- 21 Cartner M, Sinnott M, Silburn P. Paralysis caused by 'nagging'. *Med J Aust.* 2007;187:366–7.

- 22 Alt RS, Morrissey RP, Gang MA, et al. Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide (N₂O) abuse. *J Emerg Med*. 2011;41:378–80.
- 23 Miller MA, Martinez V, McCarthy R, et al. Nitrous oxide ‘whippit’ abuse presenting as clinical B12 deficiency and ataxia. *Am J Emerg Med*. 2004;22:124.
- 24 Shulman RM, Geraghty TJ, Tadros M. A case of unusual substance abuse causing myeloneuropathy. *Spinal Cord*. 2007;45:314–17.
- 25 Ng J, Frith R. Nanging. *Lancet*. 2002 Aug 3;360(9330):384.
- 26 Tatum WO, Bui DD, Grant EG, et al. Pseudo-Guillain-Barre syndrome due to ‘whippet’-induced myeloneuropathy. *J Neuroimaging*. 2010;20:400–1.
- 27 Lin RJ, Chen HF, Chang YC, et al. Subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication: case reports. *Acta Neurol Taiwan*. 2011;20:129–37.
- 28 Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, et al. Potential outcome factors in subacute combined degeneration: review of observational studies. *J Gen Intern Med*. 2006;21:1063–8.
- 29 Dohrn CS, Lichtor JL, Finn RS, Uitvlugt A, Coalson DW, Rupani G, de Wit H, Zacny JP. Subjective and psychomotor effects of nitrous oxide in healthy volunteers. *Behav Pharmacol*. 1992;3(1):19–30.
- 30 Walker DJ, Zacny JP. Within- and between-subject variability in the reinforcing and subjective effects of nitrous oxide in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend*. 2001;64(1):85–96.
- 31 Zacny JP, Jun JM. Lack of sex differences to the subjective effects of nitrous oxide in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(3):251–4.
- 32 Wagner SA, Clark MA, Wesche DL, Doedens DJ, Lloyd AW. Asphyxial deaths from the recreational use of nitrous oxide. *J Forensic Sci*. 1992;37(4):1008–15.
- 33 Hwang JC, Himel HN, Edlich RF. Frostbite of the face after recreational misuse of nitrous oxide. *Burns*. 1996;22(2):152–3.
- 34 Rosenberg H, Orkin FK, Springstead J. Abuse of nitrous oxide. *Anesth Analg*. 1979;58(2):104–6.
- 35 Chadly A, Marc B, Barres D, Durigon M. Suicide by nitrous oxide poisoning. *Am J Forensic Med Pathol*. 1989 Dec;10(4):330–1.
- 36 Suruda AJ, McGlothlin JD. Fatal abuse of nitrous oxide in the workplace. *J Occup Med*. 1990 Aug;32(8):682–4.
- 37 Pasternak JJ, Lanier WL. Is nitrous oxide use appropriate in neurosurgical and neurologically at-risk patients? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(5): 544–50.
- 38 Zacny JP, Walker DJ, Derus LM. Choice of nitrous oxide and its subjective effects in light and moderate drinkers. *Drug Alcohol Depend*. 2008;98(1-2):163–8.
- 39 <http://www.drugscience.org.uk/drugs-info/nitrous-oxide> (accessed 28 July 2014).
- 40 Stacy CB, Di Rocco A, Gould RJ. Methionine in the treatment of nitrous-oxide-induced neuropathy and myeloneuropathy. *J Neurol*. 1992;239:401–3.
- 41 Luis-Ferdinand RT. Myelotoxic, neurotoxic and reproductive adverse effects of nitrous oxide. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1994;13:193–206.
- 42 Sethi NK, Mullin P, Torgovnick J, Capasso G. Nitrous oxide ‘whippet’ abuse presenting with cobalamin responsive psychosis. *J Med Toxicol*. 2006 Jun;2(2):71–4.
- 43 Richardson PG. Peripheral neuropathy following nitrous oxide abuse. *Emerg Med Australas*. 2010;22(1):88–90.
- 44 Butzkueven H, King JO. Nitrous oxide myelopathy in an abuser of whipped cream bulbs. *J Clin Neurosci*. 2000;7(1):73–5.
- 45 Diamond AL, Diamond R, Freedman SM, Thomas FP. ‘Whippets’-induced cobalamin deficiency manifesting as cervical myelopathy. *J Neuroimaging*. 2004;14(3):277–80.

46 Hsu CK, Chen YQ, Lung VZ, His SC, Lo HC, Shyu HY. Myelopathy and polyneuropathy caused by nitrous oxide toxicity: a case report. *Am J Emerg Med*. 2012 Jul;30(6):1016.e3–6. doi: 10.1016/j.ajem.2011.05.001.

47 Probasco JC, Felling RJ, Carson JT, Dorsey ER, Niessen TM. Teaching neuroimages: myelopathy due to B12 deficiency in long-term colchicine treatment and nitrous oxide misuse. *Neurology*. 2011 Aug 30;77(9):e51. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822c910f.

48 Sotirchos ES, Saidha S, Becker D. Neurological picture: nitrous oxide-induced myelopathy with inverted V-sign on spinal MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(9):915–16.

49 Waters MF, Kang GA, Mazziotta JC, DeGiorgio CM. Nitrous oxide inhalation as a cause of cervical myelopathy. *Acta Neurol Scand*. 2005;12(4):270–2.

50 Tym MK, Alexander J. Nitrous oxide induced manic relapse. *Aust NZ J Psychiatry*. 2011;45(11):1002.

51 Stacy C, DiRocco A, Gould R. Methionine in the treatment of nitrous oxide induced neuropathy and myeloneuropathy. *J Neurol*. 1992 Aug;239(7):401–3.

Частина III: Стимулятори

Рекреаційно використовується широкий спектр речовин через їх стимулюючий ефект, зокрема, звичайно, кофеїн та нікотин. До незаконних речовин, які використовуються для досягнення вищезазначеного ефекту, належать кокаїн, цілий ряд речовин типу амфетаміну (АТС) та піпразоли. Речовини зі стимулюючим ефектом використовувалися поколіннями, а психостимулятори складають значну частку клубних наркотиків та нових психоактивних речовин. Токсичні ефекти останніх недостатньо вивчені, але очікується, що вони будуть подібними до ефектів вивчених стимуляторів.

Характер дії різних стимуляторів різниться, але стимулюючі препарати загалом стимулюють мозок та центральну нервову систему, збільшуючи активність ключових нейромедіаторів, таких як норадреналін, дофамін та серотонін. Це відбувається за допомогою ряду механізмів, включаючи збільшення викиду та/або інгібування зворотного захоплення цих нейромедіаторів.

Те, наскільки той чи інший препарат підвищує ці рівні, визначатиме ефект. Препарати, які значно підвищують дофамін, спричинять більшу винагороду і задоволення або навіть ейфорію, але також мають більшу ймовірність збільшити бажання повторно вводити дозу.

Ті, що підвищують норадреналін, будуть менш ейфоричними, але можуть підвищити пильність і викликати тривогу. Вони також збільшують навантаження на серце та кровоносну систему.

Існують інші нові препарати стимулюючого типу (НПР), які не використовуються для їх психоактивної дії, а як засоби, що пригнічують апетит і «спалюють жир». До них відносяться засоби, які можуть мати несприятливі наслідки, але не входять до переліку цієї настанови.

Частина III починається з розділу про стимулятори, що не належать до амфетаміну, кокаїну та синтетичні похідні кокаїну, а також піперазини (останній лише коротко, тому що їх використання у Великій Британії припинилося, оскільки 1-бензилпіперазин став контрольованою речовиною у 2009 році). Потім у Розділі 7 подається огляд широкого асортименту амфетамінів, які в даний час використовуються у Великій Британії для рекреації; у Розділах 8-11 подається детальна інформація про більш конкретні групи препаратів.

Розділ 6. Кокаїн, синтетичні похідні кокаїну та піперазини

У цьому розділі розглянуто літературу про стимулятори, які використовуються для відпочинку, але не є фенетиламінами. До них відносяться кокаїн, а також синтетичні похідні кокаїну та піперазин. Крек-кокаїн у рекреаційних цілях не використовується як «клубний наркотик», тому його виключено з цього огляду, який зосереджений лише на порошковому кокаїні.

6.1. Кокаїн: огляд

Порошковий кокаїн використовується у Великій Британії протягом кількох десятиліть і залишається другим за популярністю наркотиком у країні, після коноплі. Саме цей наркотик найчастіше використовується в контексті «клубних наркотиків» (на відміну від крек-кокаїну).

Загалом кажучи, клініцисти у Великій Британії мають досвід боротьби із шкодою порошку кокаїну, і є цілий ряд доказів, що стосуються його гострої токсичності та, зокрема, залежності. Тому цей документ не охоплює кокаїн у тій же мірі та рівні деталізації, що й щодо інших нових речовин. Зокрема, у цьому розділі не буде розглянуто боротьбу з хронічною шкодою кокаїном (порошковим) та кокаїновою залежністю. Розлади, пов'язані з кокаїном, чітко ідентифіковані в МКХ-10*, і існує велика кількість доказів щодо шкоди, пов'язаної з кокаїном, та боротьби з нею,

включаючи боротьбу із залежністю та виведення наркотику з організму.¹⁻⁶ Це включає ряд оглядів Кохрана.†

Однак у цьому розділі будуть розглянуті найпоширеніші гострі проблеми зі здоров'ям, пов'язані з кокаїном. Крім того, огляд закінчується коротким розділом про піперазини, які, як і кокаїн, є симпатоміметичними стимуляторами, але не фенетиламінами, як інші стимулюючі препарати, розглянуті в частині III (Розділи 7-11).

Кокранівських оглядів, що стосуються гострої інтоксикації кокаїном, немає, а база доказів не така суттєва, як щодо залежності. Гостра інтоксикація кокаїном є поширеною причиною звернення до відділень невідкладної допомоги у Великій Британії та інших країнах Європи,⁷ але дані показують, що гостра інтоксикація кокаїном у пацієнтів, які страждають від болю в грудях, є недостатньо визнаною.⁸⁹

Існують симптоми гострої інтоксикації кокаїну, які відрізняються від гострої інтоксикації, пов'язаної зі стимуляторами, які будуть розглянуті в інших розділах частини III цього документа, зокрема, ішемія міокарда та біль у грудях (пов'язана з вазоспазмом) та аритмії (пов'язані з іон-канальними ефектами). Кокаїновий психоз (СІР) - це також визнана причина звернення до відділень швидкої допомоги. Тому цей розділ присвячений серцево-судинним розладам та психозам.

* Дивитись: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/F01-F99/F10-F19/F14>.

†Додаткові приклади можна отримати за адресою <http://www.thecochranelibrary.com/details/browseReviews/579489/Cocaine.html>.

6.2. Правовий статус та фармакологія

Кокаїн належить до наркотиків класу А категорії 1 відповідно до Закону про зловживання наркотиками 1971 року.

Кокаїн підвищує активність моноамінових нейромедіаторів у центральній та периферичній нервовій системі, блокуючи транспортери зворотного захоплення дофаміну, норадреналіну та серотоніну. Крім того, кокаїн модулює препродинорфін та рецептори мю- та каппа-ендогенної опіатної системи.¹⁰ Кокаїн стимулює симпатичну нервову систему.

6.3. Поширеність, моделі використання, Очікувані та небажані ефекти та шляхи прийому всередину

У звіті Європейського центру моніторингу наркотиків та наркозалежності (EMCDDA) за 2013 рік зазначено, що приблизно 2,5 мільйони молодих людей (віком 15-34 років) у Європейському Союзі вживали цей наркотик у попередньому році, причому високий рівень вживання був зосереджений у Великій Британії, Данії, Іспанії, Ірландії.¹¹ Однак ці країни з високим рівнем вживання в останні роки повідомили про тенденцію до зменшення споживання кокаїну, а також попиту на лікування.¹¹

Використання кокаїнового порошку продовжує залишатися відносно високим у Великій Британії, порівняно з більшістю інших європейських країн. У звіті 2013/14, проведеному в рамках Огляду злочинності в Англії та Уельсі (CSEW), зазначається, що кокаїн був другим за частотою вживання наркотиком після канабісу всіма дорослими у Великій Британії у віці від 16 до 59 років: 2,4% вживали його в період попереднього року. Цей показник був значно вище, ніж у 2012/13 р., коли кокаїн вживали 1,9% дорослих. Він також був значно вищим, ніж у 1996 р. (0,6%), хоча і був нижчим, ніж під час піку його вживання у 2008/09 р. (3%).

Після періоду зниження чистоти порошку кокаїну, який продавався на тіньовому ринку у Великій Британії, середня чистота наркотику зросла у 2011 р.,¹² як і в інших країнах зі значними споживчими ринками, таких як Франція та Німеччина.¹³ Вплив чистоти на рекреаційне споживання ще належить з'ясувати.

Бажаними наслідками вживання кокаїну є відчуття підвищеної енергії, пильності та сильної ейфорії, а також зниження втоми, апетиту та сну. Небажані наслідки включають страх, роздратування, панічні атаки, паранойю, порушення судження, марення та порушення сну. Втрата ваги та галюцинації виникають із збільшенням доз або більш ефективним шляхом введення.¹⁴ Інтоксикація кокаїном асоціюється з анорексією, безсонням, тривогою та моторною гіперактивністю та зниженим настроєм.¹⁵⁻¹⁷

Інтоксикація кокаїном була пов'язана з анорексією, безсонням, тривогою і руховою гіперактивністю. Це пов'язано з підвищенням адренергічного тону, що проявляється потовиділенням, розширеними, але реагуючими зіницями, гіперрефлексією та тахікардією. Можуть бути присутніми стереотипні рухи обличчя, рота і кінцівок і навіть судоми великого ступеня.¹⁸

Кокаїн можна курити, нюхати або вживати внутрішньовенно. Він легко всмоктується через усі слизові оболонки. Максимальний ефект настає через 1-90 хвилин після введення, залежно від маршруту. Період напіввиведення варіюється від кількох секунд до 20 хвилин, знову залежно від способу введення (інгаляція або внутрішньовенне введення відповідно). Після перорального застосування період напіввиведення найдовший, приблизно 3 години.¹⁹

6.4. Смертність

Рисунок 6.1 показує смертність, пов'язану з вживанням кокаїну у Великій Британії (дані Управління національної статистики).²⁰

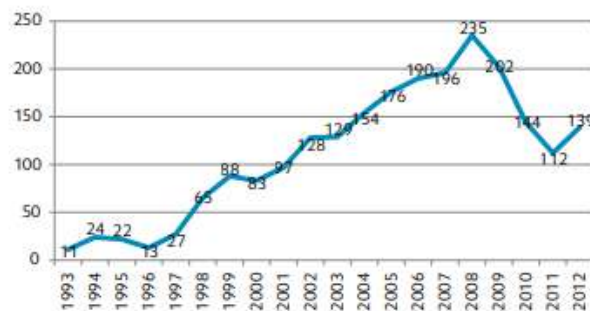


Рисунок 6.1. Кількість смертей, пов'язаних із вживанням наркотиків, у яких згадувався кокаїн свідомо про смерть, Англія та Уельс, смерть зареєстрована між 1993 і 2012 роками

Споживачі кокаїну мають підвищену смертність порівняно з загальною популяцією.²¹⁻²³ Серцеві захворювання є поширеною причиною раптової смерті, пов'язаної з кокаїном, і ряд посмертних досліджень продемонстрували надзвичайно широкий діапазон концентрацій кокаїну в сироватці крові у людей, які померли після його використання, що свідчить про те, що концентрація наркотика не завжди є безпечною.²⁴ Споживачі кокаїну часто курять і вживають багато алкоголю, що також впливає на ризик. Поєднання вживання кокаїну та сигарет призводить до збільшення частоти серцевих скорочень і звуження судин, ніж лише вживання кокаїну, або окреме куріння сигарет.²⁵ Так само кокаїн та алкоголь метаболізуються до підсиленої сполуки, кокаетилену, і ця комбінація є значно більш токсичною, ніж будь-яка речовина сама по собі. Кокаетилен є метаболітом кокаїну, утворюється в печінці тільки в присутності етанолу; він пригнічує скорочення міокарду, викликаючи кардіотоксичність.²⁶

Дослідження Lucena та ін. виявило, що з 686 раптових смертей інфаркт міокарда був найпоширенішим серцевим захворюванням, що спричиняло раптову смерть після вживання кокаїну, при цьому деякі пацієнти мали оклюзійний коронарний тромбоз з

гострим інфарктом, а інші організований та реканалізований тромб та віддалений інфаркт.²⁷

6.5. Гостра інтоксикація

Проблеми, пов'язані з гострим сп'янінням кокаїном, є відносно поширеними, хоча багато користувачів не відчують їх. Кокаїн може спричинити низку проблем зі здоров'ям і навіть раптову смерть (Розділ 6.4).

Вживання кокаїну пов'язане з низкою медичних ускладнень, які є результатом як одноразового, так і хронічного вживання, що можуть відрізнятися залежно від способу введення. Медичні ускладнення можуть включати всі основні органи та системи організму.²⁸

Шкода, пов'язана з гострою інтоксикацією кокаїном та хронічним вживанням, була узагальнена таким чином:⁷

- серцево-судинні розлади (у тому числі ішемія, гострий коронарний синдром, аритмія);
- порушення мозкового кровообігу та неврологічні порушення (цереброваскулярна хвороба або інсульт та епілептичний статус);
- психічні розлади (ейфорія, дисфорія, збудження, тривога, суїцидальні думки, параноїдний психоз та депресія);
- порушення дихання, як гострі (набряк легенів, інфаркт легені, кровохаркання), так і хронічні (наприклад, легенева гіпертензія);
- сечостатевої та акушерські розлади як гострі (гостра ниркова недостатність, опосередкована рабдоміолізом або прямою токсичністю, інфаркт яєчка, відшарування плаценти, мимовільний аборт), так і хронічні (передчасні пологи, затримка росту);
- шлунково-кишкові ускладнення (мезентеріальна ішемія або інфаркт);
- опорно-рухового апарату та дерматологічні порушення.

Хронічне вживання кокаїну також асоціювалося з гепатоцелюлярними пошкодженнями.²⁸

6.5.1. Гостра інтоксикація

TOXBASE® (доступ 6 січня 2015 р.) виявили ознаки токсичності, пов'язані з кокаїном, до яких належать ейфорія, збудження, тахікардія, тахіпное, пітливість, атаксія, розширені зіниці, нудота, блювота, головний біль, марення та галюцинації. Ускладнення, пов'язані з токсичністю кокаїну, включають гіпертонію, біль у грудях (часто неішемічну), ішемію та інфаркт міокарда, а також порушення серцевого ритму, розрив коронарної артерії,²⁹ розрив аорти, судоми, субарахноїдальний та внутрішньомозковий крововилив, інфаркт мозку та ішемія шлунково-кишкового тракту. Можуть також спостерігатися гіперпірексія, рабдоміоліз, ниркова недостатність, гіпокаліємічний параліч,³⁰ метаболічний ацидоз та зупинка серцево-судинної системи. Повідомлялося також про хореоатетодні рухи.³¹ Може виникнути серотоніновий синдром (докладнішу інформацію див. у Розділі 7).

Найпоширеніші гострі проблеми зі здоров'ям, пов'язані з кокаїном, включають неврологічні порушення, серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти. Вони пов'язані як з гострою інтоксикацією, так і з хронічним вживанням.³² Поширені несерцеві проблеми, викликані гострою токсичністю кокаїну включають судоми, гіпертермію та внутрішньомозкову кровотечу або інфаркт. Гіпертермія можлива і може бути небезпечною для життя.²⁸ Ажитация, тривога, агресія та психоз, викликаний кокаїном, також поширені,³³ а психіатричні симптоми можуть включати суїцидальні думки.²⁸

Дослідження, проведене в Іспанії серед 720 постійних споживачів кокаїну у віці 18-20 років, які не були постійними споживачами героїну, показало, що 27% зазнали гострої інтоксикації кокаїном протягом попереднього року. З них 35% мали симптоми психозу (галюцинації або марення), а більше 50% повідомили про біль у грудях.³⁴

6.5.1.1. Серцево-судинні порушення

Вживання кокаїну має багато наслідків для серцево-судинної системи, і вони можуть бути серйозними. Кокаїн має унікальні механізми кардіотоксичності, які включають симпатоміметичні ефекти, блокаду натрієвих і калієвих каналів, окислювальний стрес та мітохондріальні пошкодження, а також порушення зв'язку збудження-скорочення. У сукупності ці ефекти збільшують потребу міокарда в кисні, одночасно зменшуючи надходження кисню.³⁵

Кокаїн має численні серцево-судинні та гематологічні ефекти, які, ймовірно, сприяють розвитку ішемії міокарда та/або інфаркту міокарда (ІМ). Він блокує зворотне захоплення норадреналіну та дофаміну на пресинаптичних адренергічних терміналах, викликаючи накопичення катехоламінів у постсинаптичному рецепторі і, отже, діє як потужний симпатоміметичний засіб.³⁶ Дійсно, вживання кокаїну асоціювалося з ішемією міокарда та/або гострим коронарним синдромом (ГКС).^{37,38} Дані опитування США показали, що вживання кокаїну є причиною приблизно чверті всіх смертельних інфарктів міокарда у пацієнтів віком до 45 років.³⁹

Поширеним симптомом у людей, які звертаються до відділень невідкладної допомоги, є нетравматичний біль у грудях.⁴⁰ Біль у грудях та інші скарги, вказуючи на ішемічну хворобу серця, є серед найбільш частих скарг пацієнтів, які доставлені у невідкладну допомогу після вживання кокаїну.⁴¹⁻⁴⁵ Грудний біль, асоційований із кокаїном, був описаний як такий, що нагадує тиск.⁴⁶

Однак, наявність болю в грудях не є універсальною у випадках кокаїн-асоційованого ІМ. Керівні принципи Американської асоціації серця щодо лікування болю у грудях та ІМ, пов'язаного з кокаїном, припускають, що біль у грудях може мати невелике значення для відрізнення ішемічної від неішемічної причини у цих пацієнтів.³⁶ В одному дослідженні лише 44% із 91 пацієнтів з кокаїн-асоційованим ІМ повідомляло про попередній біль у грудях.⁴⁴ Інше дослідження показало, що у 130 пацієнтів з кокаїн-асоційованим ІМ був рівний розподіл між переднім (45%) та нижнім (44%) ІМ, і більшість з них не мали Q зубців (61%).⁴⁷ Болі в грудях, пов'язані з кокаїном, можуть бути викликані не тільки ІМ, але й розшаруванням аорти, і вказівки Американської асоціації серця свідчать про те, що це необхідно враховувати при диференційному діагнозі.³⁶

Було показано, що у осіб, які в за інших обставин мають відносно низький ризик ІМ, ризик гострого ІМ збільшується у 24 рази протягом 60 хвилин після вживання кокаїну,³⁷ коли концентрація кокаїну в крові є найвищою.^{37,46,48} Однак це не завжди так, оскільки про початок симптомів також повідомлялося через кілька годин після введення препарату, коли концентрація кокаїну в крові низька або навіть не визначається.^{37,49}

Ризик не пов'язаний із кількістю спожитого, способом введення та частотою використання кокаїну; повідомлялося про дози в дуже малих кількостях, до 2000 мг, після прийому будь-якими шляхами як хронічними споживачами, так і тими, хто вперше вживає кокаїн.^{24,40} Також є докази, що кокаїн-пов'язані ІМ трапляються в індивідуумів, які вживають наркотики нечасто (наприклад, менше одного разу на місяць).^{27,37} Було висловлено припущення, що споживачі кокаїну з атеросклеротичною хворобою коронарних артерій, ймовірно, мають більший ризик розвитку ішемії після вживання кокаїну, ніж споживачі кокаїну без ішемічної хвороби серця.^{50,51}

Точна ідентифікація пацієнтів з кокаїновим ІМ може бути важкою з ряду причин.⁴⁰ Електрокардіограма може бути ненормальною у багатьох пацієнтів з болями в грудях після вживання кокаїну, навіть за відсутності ІМ. Крім того, концентрації креатинкінази в сироватці крові не є надійним показником пошкодження міокарда, оскільки вони підвищені приблизно у половини споживачів кокаїну, які не мають ІМ.⁴⁰

Було висловлено припущення, що таке підвищення рівня креатинкінази в сироватці крові може бути наслідком рабдоміолізу.^{50,51}

Існує дуже мало інформації про поширеність останнім часом вживання кокаїну серед осіб, які звертаються до відділення екстренної допомоги (ЕД) з болями в грудях та/або підозрою на гострий коронарний синдром (ГКС) у Великій Британії або в інших місцях. 12-місячний ретроспективний огляд усіх підозрюваних ішемії міокарда/ГКС у Лондонській ОД (з 1 січня по 31 грудня 2008 р.) виявив 54 випадки (1,9% серед 2810 клінічних випадків) з використанням кокаїну, про який повідомлялося самостійно, до появи симптомів. Серед споживачів кокаїну, які повідомили про себе, 20 осіб (37,0%) мали одну або кілька ознак потенційної кокаїнової симпатоміметичної інтоксикації при надходженні до клінік ЕД. Найчастіше спостерігалось збудження/тривога (у 14 випадках), потім тахікардія (10), систолічна гіпертензія (6), діастолічна гіпертензія (2) та гіперпірексія (1).³⁸

Американські дослідження показали, що приблизно 6% пацієнтів, які приходять до ЕД з кокаїновим болем у грудях, мають ферментативні ознаки ІМ.^{46,52}

Існують потенційні серцево-судинні ускладнення, спричинені кокаїновим ІМ.^{36,40,48} Дослідження 130 таких пацієнтів показало, що у 38% були додаткові серцеві ускладнення; серцева недостатність виникала у 7%, а аритмії – до 43%. Примітно, що 90% цих ускладнень виникли протягом перших 12 годин після звернення до лікарні.⁴⁸ Повідомлялося, що пацієнти, які продовжують вживати кокаїн після першої госпіталізації мають більш високий сукупний ризик ІМ та пов'язаних з цим ускладнень.³⁶

Вживання кокаїну також викликає посилене ендотеліальне вироблення ендотеліну, потужного судинозвужувального засобу,⁵³ та зменшення вироблення оксиду азоту, потужного судинорозширювального засобу,⁵⁴ ефектів, які можуть сприяти вазоконстрикції.⁴⁰ Вживання кокаїну асоціюється з прискореним коронарним атеросклерозом у осіб, які не мають інших атеросклеротичних факторів ризику. У дослідженні Lusena та ін. це було наявно у 76% раптових смертей, пов'язаних з кокаїном.²⁷

Окрім того, що місця атеросклеротичного звуження є місцем розриву бляшки та подальшої агрегації тромбоцитів з утворенням тромбу, у відповідь на кокаїн спостерігаються посилене звуження коронарних артерій.⁵⁵ Постсмертні дослідження тривалих споживачів кокаїну показали передчасну атеросклеротичну хворобу коронарних артерій, яка може бути пов'язана з виникненням такого утворення тромбу;⁵⁶ і кокаїн, може, індукує утворення тромбів у коронарних артеріях.⁵⁷ Було висловлено припущення, що утворенню тромбів може сприяти той факт, що вживання кокаїну асоціюється з посиленням активації та агрегації тромбоцитів,⁵⁸⁻⁶⁰ а також збільшенням концентрації інгібітора активатора плазміногену,⁶¹ що може сприяти утворенню тромбів.

Тривале вживання кокаїну також пов'язане з індукованою кокаїном дисфункцією міокарда і може спричинити гіпертрофію лівого шлуночка,⁶² а також систолічну⁴⁰ та діастолічну дисфункцію.⁶³ Це може бути викликано в деяких випадках метаболічними порушеннями та кислотно-лужними порушеннями (або обома), які супроводжують інтоксикацію кокаїном. В інших випадках це може бути викликано прямою токсичною дією препарату.⁴⁰ Також є деякі докази того, що повторний вплив кокаїну може викликати систолічну дисфункцію лівого шлуночка.⁴⁰

З кокаїном також пов'язані порушення ритму. Властивості кокаїну блокувати натрієві канали та його здатність викликати збудження симпатичної нервової системи, ймовірно, спричиняють або посилюють порушення серцевого ритму.⁴⁰ Кокаїн може спричинити аритмії чи то через продукування міокардіальної ішемії, чи то як прямий результат ушкодження іонних каналів. Це може викликати аритмії за відсутності будь-якої ішемії міокарда.⁶⁴⁻⁶⁶ Було висловлено припущення, що це пов'язано з дією кокаїну

та його основних метаболітів на функцію серцевих іонних каналів та зміною «нормального» потенціалу серцевої діяльності.⁶⁷

Загрозливі для життя аритмії, пов'язані з кокаїном, та раптова смерть, спричинена аритмією, найчастіше трапляються у пацієнтів з ішемією або інфарктом міокарда або у пацієнтів з неішемізованим міоклітинним пошкодженням.⁴⁰ Тривале використання кокаїну пов'язане зі збільшенням маси лівого шлуночка та потовщенням його стінки, що, як відомо, є фактором ризику шлуночкових аритмій. Було висловлено припущення, що це може стати субстратом, який полегшує розвиток аритмій у деяких споживачів кокаїну.⁴⁰

Вживання кокаїну може викликати як гостре так і хронічне розшарування аорти,⁶⁸ потенційно небезпечний для життя стан, при якому відбувається кровотеча в стінку аорти та вздовж неї. Ймовірно, це результат сильного транзиторного підвищення системного артеріального тиску, спричиненого кокаїном.⁷

У додаток до ІМ та розшарування аорти, використання кокаїну може призводити до легеневої гіпертензії та супутніх болей у грудях та задишки.⁶⁹

Внутрішньовенне введення всіх наркотиків асоціюється з ендокардитом, але дослідження показало, що вживання кокаїну є більшим фактором ризику, ніж використання інших наркотиків.⁷⁰ Крім ендокардиту, вважається, що збільшення частоти серцевих скорочень та артеріальний тиск, що виникає внаслідок вживання кокаїну, може призвести до пошкодження клапанів і судин, що підвищує вірогідність бактеріальної інвазії; імуносупресивні ефекти кокаїну можуть ще більше збільшити ризик зараження.^{32,71}

6.5.1.2. Порушення мозкового кровообігу

Гостре та хронічне вживання кокаїну може спричинити геморагічний або ішемічний інсульт, і зв'язок між вживанням кокаїну та інсультом спостерігається протягом багатьох років,⁷²⁻⁷⁵ хоча деякі дослідження спростовують ці висновки.³⁹ На основі епідеміологічних даних нещодавнього систематичного огляду припускають, що вживання кокаїну збільшує ризик інсульту, але що для кількісної оцінки цього ризику потрібні додаткові дослідження; таке дослідження має враховувати тип інсульту, варіації гіпертонії, частоту та тривалість вживання кокаїну, а також одночасне вживання амфетаміну.⁷⁶

Може бути залучено ряд факторів, включаючи спазм судин, церебральний васкуліт, посилену агрегацію тромбоцитів, кардіоемболію та гіпертонічні сплески, пов'язані зі зміною авторегуляції мозку.⁷⁷

Судоми, пов'язані з кокаїном, зазвичай виникають після хронічного вживання, але можуть також виникнути після першого вживання кокаїну будь-яким шляхом введення.⁷ Більшість пов'язаних з кокаїном судом відбувається протягом декількох хвилин і майже завжди протягом 90 хвилин, коли спостерігається пікова концентрація кокаїну у крові.⁷⁸

Судоми, викликані кокаїном, зазвичай є одиничними, генералізованими. Однак епілептичний статус також може виникнути після вживання кокаїну. Судоми можуть виникати у пацієнтів із судомними розладами в анамнезі або без них але поширеність судом, спричинених кокаїном, удвічі вища у людей з судомними захворюваннями, які не були пов'язані з кокаїном, в анамнезі. Судоми, викликані кокаїном, можуть бути смертельними, насамперед, через асоційовану з кокаїном гіпертермію, системний ацидоз, порушення серцевого ритму та зупинку серця.⁷

6.5.1.3. Психоз, викликаний кокаїном

Психоз, викликаний кокаїном, був відомий протягом десятиліть, особливо у відділеннях швидкої допомоги.⁷⁹ Кокаїн має широкий спектр нейро-психіатричних ефектів, включаючи минущі психотичні симптоми. Ці симптоми включають параною

та галюцинації,⁸⁰⁻⁸² насильство та агресію,^{4,83,84,85,86,87,88,89} повторювану або стереотипну просту поведінку, або повторювану складну поведінку, таку як малювання та писання. Для опису цього синдрому був використаний термін «психоз, викликаний кокаїном» (СІР). Ці симптоми зазвичай зникають з абстиненцією.⁹⁰⁻⁹²

Як і інші психостимулятори, кокаїн може викликати психотичні синдроми у здорових людей. Серед більшості хворих на шизофренію вживання кокаїну у дозах, які не були б психогенними у здорових людей - посилюватиме психотичні симптоми.¹⁸ Дотримання антипсихотичних препаратів у тих, у кого діагностовано шизофренію, не запобігає рецидиву або погіршенню психотичних симптомів, якщо використовуються стимулятори, включаючи кокаїн.⁹³

Важко оцінити поширеність СІР серед споживачів кокаїну; різні дослідження повідомляли про поширеність від 48% до 88%.⁹⁴⁻⁹⁶ СІР є поширеним явищем у пацієнтів, кокаїнозалежних, які звертаються за лікуванням.⁷⁹ До факторів, що підвищують ризик СІР, відноситься кількість кокаїну, що вживається^{79,97-99} та ранній початок вживання кокаїну.^{82,95,98} Є повідомлення про те, що ранній початок залежності від кокаїну або початок вживання під час вразливих періодів розвитку мозку, може збільшити ступінь тяжкості СІР.^{98,100} Однак, одне дослідження показало, що кількість років вживання кокаїну не пов'язане з СІР.¹⁰¹ У порівнянні з носовим вдиханням, куріння⁹⁹ або введення¹⁰² кокаїну можуть збільшити ризик СІР. Історія залежності від канабісу була пов'язана в дослідженні з СІР,⁷⁹ а інше дослідження показало, що вживання канабісу під час підліткового періоду збільшує ризик СІР у залежних від кокаїну осіб.⁹⁵

Повідомлялося також, що тяжкість розладу вживання наркотичних речовин пов'язана з поширеністю психотичних симптомів, і що поширеність СІР вища у залежних осіб, ніж у інших споживачів кокаїну,⁹⁴ та у пацієнтів з найсильнішою залежністю.^{94,95} Деякі дослідження повідомили, що залежні від наркотиків особи з параноєюю, викликаною кокаїном, мають більший ризик розвитку психотичного розладу.^{15,103} СІР пов'язують із агресивною поведінкою та антисоціальним розладом особистості (ASPD).⁷⁹ Дослідження запропонували модель, за якою стимулятори викликають ворожість через психотичні симптоми. Наприклад, вживання кокаїну може спричинити сприйняття навколишнього середовища як ворожого та загрозового місця та збільшити імпульсивність. Таким чином, СІР може викликати ворожу поведінку.^{104,105}

6.6. Лікування гострої інтоксикації, пов'язаної з кокаїном

6.6.1. Лікарняний випадок з гострою інтоксикацією кокаїном

Кокаїн – це заборонений наркотик, який призводить до найбільшої кількості відвідувань невідкладної допомоги у США – у 2009 році їх було 138 на 100 000 населення.¹⁰⁶ У Європейському Союзі було проведено дослідження, присвячене швидкій госпіталізації, пов'язаній з кокаїном; дані були отримані від 17 держав-членів на той час. В останньому році, за який були доступні дані, Велика Британія повідомила про найбільше епізодів надзвичайних ситуацій, пов'язаних з кокаїном (також Іспанія, Італія та Нідерланди).¹⁰⁷

У Великій Британії у 2010/11 р. 2247 виписок із стаціонарів зафіксували отруєння кокаїном, а 4209 стаціонарних виписок зафіксували психічні та поведінкові розлади, пов'язані з кокаїном.⁷ Широко визнано, що ці цифри значно недооцінюють загальне поширення пацієнтів із гострими інтоксикаціями, пов'язаними із кокаїном, оскільки кодування часто ґрунтується на прояві симптомів (наприклад, біль у грудях), а не на причині (наприклад, вживання кокаїну).³³ Крім того, недостатньо розпізнається гостра інтоксикація кокаїну у пацієнтів із болями в грудях, і дослідження показало, що, хоча молодший медичний персонал у лондонській лікарні знав, що кокаїн є фактором

ризиком для ГКС та гострого ІМ, вони (персонал), швидше за все, не запитуватимуть про це у звичайній клінічній практиці та не фіксуватимуть використання/невикористання кокаїну у примітках до випадку.⁸

6.6.2. Лікування серцево-судинних розладів, викликаних кокаїном

Стверджується, що важливо, щоб пацієнтів, у яких є біль у грудях або підозра на ГКС, запитали про вживання кокаїну,^{8,38} оскільки лікування цих пацієнтів відрізняється від лікування тих, у кого ГКС є вторинним до «класичного» серцево-судинного ризику фактором.^{36,40,45,108}

Деякі вказівки щодо лікування серцево-судинних розладів, спричинених вживанням кокаїну, доступні в Американській асоціації серця³⁶ та інших.^{40,45,108} Докази щодо лікування інших кокаїн-пов'язаних порушень також були переглянуті, включаючи лікування пацієнтів із індукованими кокаїном аритміями¹⁰⁹ та лікування кокаїн-індукованих серцевих аритмій через порушення функції серцевих іонних каналів.⁶⁷

Лікування серцево-судинної шкоди, спричиненої кокаїном, може бути складним, і читачам слід звернутися до найновіших рекомендацій TOXBASE®.

Читачі, що не проживають у Великій Британії, повинні ознайомитися з їхніми місцевими чи національними вказівками.

Стверджується, що оскільки токсичність кокаїну – це динамічний процес, пацієнтів найкраще доглядати ретельно до гарантованої стабілізації фізіологічного стану.¹⁰⁹ Однак, загалом, у більшості випадків лікування кокаїнової інтоксикації є ефективне.

Доказова база щодо лікування серцево-судинної шкоди, пов'язаної з кокаїном, відображає деякі суперечності щодо терапевтичних стратегій. Це включає розбіжності щодо застосування бета-адреноблокаторів для лікування грудного болю, що викликається кокаїном, та ІМ. Кардіологічні рекомендації, наприклад, згадані вище від Американської асоціації серця, рекомендують не використовувати їх^{36,110,111} через потенційну летальність взаємодії між кокаїном та антагоністом бета-адренергічних рецепторів, як це показано, наприклад, у нещодавньому звіті про лікування.¹¹²

Однак, деякі нещодавно стверджували, що певні бета-блокатори можуть відігравати роль у покращенні впливу кокаїну на серцево-судинну, а також центральну нервову систему.¹¹³ Ретроспективне дослідження пацієнтів, яких госпіталізували у загальну лікарню Сан-Франциско між 2001 та 2006 роками з результатами токсикологічного тесту на біль у грудях та сечею, позитивною для кокаїну, було виявлено, що бета-адреноблокатори, здається, не були пов'язані з побічними ефектами у пацієнтів із болями в грудях та нещодавнім вживанням кокаїну.¹¹⁴

Подібним чином існують суперечки щодо лікування асоційованих з кокаїном серцевих аритмій, включаючи використання бікарбонату натрію та лідокаїну.⁶⁷

6.6.3. Лікування психозу, викликаного кокаїном

У систематичному огляді було зроблено висновок, що за відсутності кращих доказів лікування психозу, викликаного стимуляторами, включаючи СІР, необхідно заохочувати споживачів утримуватись від стимуляторів та лікувати їх антипсихотичними препаратами до зникнення гострих симптомів. Також стверджується, що після цього слід регулярно приймати низькі дози антипсихотичних засобів для тих, хто пережив більше одного епізоду психозу.⁹³

Лікування для СІР включає забезпечення безпечного середовища, управління збудженням та усунення основного розладу вживання наркотичних речовин. Це стверджували Нунес та ін. оскільки шизофренія та вживання кокаїну є комплексними проблемами, не існує простого рішення для їх клінічного лікування. Хоча опора на встановлені методи лікування та найкращі практики є оптимальним способом

оперування, клініцисти повинні оцінити стан пацієнта, щоб встановити належну індивідуальну стратегію ведення лікування.¹⁸

6.6.4. Виписка та подальше направлення

Стверджувалося, що коли пацієнт буде готовий до виписки, направлення на програму лікування наркоманії, ймовірно, буде найважливішим втручанням, яке допоможе запобігти повторному надходженню до ЕД.¹⁰⁹ Однак є деякі докази того, що відвідування невідкладної допомоги при кокаїн-пов'язаному болі у грудях упускається як привід для перенаправлення пацієнтів на лікування залежності і необхідні втручання, щоб спонукати пацієнтів звертатися за допомогою.¹¹⁵

6.7. Хронічне вживання та залежність – клінічне лікування

6.7.1. Подолання кокаїнової залежності

Вживання кокаїну пов'язане із залежністю. Це велика проблема громадського здоров'я, яка характеризується рецидивом та безліччю медичних та психосоціальних ускладнень.¹¹⁶

Існує величезна кількість доказів щодо управління кокаїновою залежністю та пов'язаною з цим шкодою,¹⁻⁶ включаючи ряд оглядів Кокрана.* Фармакологічного лікування, що підтверджує ефективність, досі немає. За останні два десятиліття було проведено ряд випробувань із застосуванням антидепресантів, нейролептиків, протисудомних та дофамінергічних препаратів. Повідомлялося про потенційну корисність дисульфіраму, та існує інтерес до оцінки ефективності психостимуляторів для використання в якості замісної терапії.¹¹⁷ В даний час ведеться робота над вакциною проти кокаїну, яка могла б привести імунну систему до утворення специфічних антитіл, які зв'язували б наркотик поки він все ще знаходиться в крові і запобігає його проникненню в мозок.¹¹⁸

Психосоціальні втручання залишаються основою лікування. Хоча існують важливі відмінності в психоневрологічних та медичних наслідках кокаїну порівняно з розладами вживання амфетаміну, наразі немає доказів диференційованого ефекту будь-якого психосоціального лікування у лікуванні цих розладів.¹¹⁹ Для отримання детальної інформації про психосоціальні втручання, що стосуються споживачам кокаїну див. Розділ 2.

*Див. Додаткові приклади:

6.7.2. Доступ до лікування кокаїнової залежності у Великій Британії

Національна система моніторингу лікування наркотиків Великої Британії (NDTMS) повідомляє, що 5% усіх дорослих, які проходили лікування в Англії в 2013/14 рр., мали первинну проблему з порошковим кокаїном (10610 осіб). Середній вік цієї групи становив 30 років, нижчий за середній вік тих, хто вживав лише опіати (38 років), але старший за тих, хто лікується від зловживання канабісом (середній вік 26 років). Дані, надані через Профіль результатів лікування (TOP), свідчать про те, що люди, які проходять лікування від зловживання порошком кокаїну, зазвичай мають кращі результати під час шестимісячного огляду, ніж люди, які вживають опіати. При цьому 76% людей, які лікуються від зловживання кокаїном, класифікуються як абстиненти або покращили невживання під час огляду. Аналіз нової презентації лікування протягом 9 років (з 2005/06 по 2013/14) показав, що споживачі кокаїну, швидше за все, пройшли курс лікування, ніж ті, хто мав інший основний проблемний наркотик, при чому 55% зробили це без повернення.¹²⁰

Отримані дані відображають дані, які були надані у поглибленому аналізі даних NDTMS, що стосуються користувачів порошкоподібного кокаїну за період 6 місяців у 2008-09 роках, і які повідомляли: «ефективне лікування доступне для людей, які мають

проблеми з порошком кокаїну - сім з десяти, хто приходить на лікування, або припиняють вживання, або значно скорочують його використання протягом шести місяців». Звіт показав, що протягом 6 місяців після початку лікування 61% утрималися від вживання кокаїну щонайменше 28 днів, а ще 11% значно скоротили їх вживання.¹²¹

6.8. Синтетичні похідні кокаїну

«Синтетичний кокаїн» - це сленговий термін, який іноді використовується для речовин, які продаються в Інтернеті як легальна альтернатива кокаїну.¹²² Невелика кількість синтетичних кокаїнових замінників доступна і включає порівняно недавно повідомлений RTI 111 ((дихлорпанель ((-)-2β-карбометокси-3β-(3,4-дихлорфеніл) тропан, RTI-111, O-401), RTI 121 ((-)-2β-карбоізопропокси-3β-(4-йодофеніл) тропан, RTI-121, IPCIT) та RTI-126 ((-)-2β- (1,2,4-оксадіазол-5-метил)-3β-фенілтропан).

Фтортропакокаїн (pFVT) за структурою, тісно пов'язаною зі структурою кокаїну, був вперше зареєстрований у Європейському Союзі Фінляндією у 2008 році. Його несприятливі наслідки були вперше зареєстровані в Ірландії у 2010 році, де він був виявлений у двох продуктах, що продаються у «головному магазині» (магазини, де продаються атрибутика наркотиків та/або законні наркотики). Обидва, як 3-(п-фторбензойлокси) тропан (pFVT), так і диметоккаїн продавались на веб-сайтах роздрібною торгівлі як «хімікати для дослідів» або були ідентифіковані «легальні наркотики».^{123,124}

Є повідомлення про вживання деякого синтетичного кокаїну у Великій Британії, а в опитуванні, проведеному в нічних гей-клубах Лондона в липні 2011 р., 9,9% респондентів повідомили, що вживали синтетичний кокаїн протягом усього життя, а 3,5% повідомили про його вживання минулого місяця.¹²⁵ Не було інформації про синтетичний кокаїн.

Мало відомо про детальну фармакокінетику та фармакодинаміку pFVT у людей.¹²³ Однак препарат має близьку структурну подібність до кокаїну і, ймовірно, має подібну фармакологію.¹²⁴ Дослідження на тваринах показали, що він пов'язаний з більш тривалим періодом напіввиведення, ніж кокаїн, припускаючи, що його вплив, ймовірно, триватиме довше.¹²⁴ У тварин, диметоккаїн має стимулюючу дію і пригнічує засвоєння дофаміну майже так само ефективно, як і кокаїн. Дослідження на тваринах демонструють меншу ефективність диметоккаїну порівняно з кокаїном.¹²⁶ Облікові записи користувачів в Інтернеті відзначають, що диметоккаїн виробляє легкий стимулюючий ефект.¹²³

Як і в разі кокаїну, інсують недоведені дані, що pFVT спричиняє гіпертензію, тахікардію, тривогу та тимчасовий психоз у людей.¹²⁷ Симптоми гострої інтоксикації включають тахікардію, збільшення частоти дихання та підвищення артеріального тиску. Пацієнти відчувають різний рівень тривоги, і повідомлялося про невелику кількість випадків психотичних епізодів.¹²⁷ В одному повідомленні про випадок описано, як у пацієнта спостерігається збудження, ксеростомія (сухість у роті), біль у грудях, задишка, тахікардія та гіпертонія. Глюкоза крові та креатинкіназа були підвищені.¹²²

На момент написання цієї статті жодна з цих речовин не перебувала під міжнародним контролем, і крім Данії (pFVT) та Румунії (диметоккаїн) у Європейському Союзі немає національного контролю.

6.9. Піперазини

Інші стимулятори, які не є фенетиламінами, включають піперазини. Піперазини, особливо 1-бензилпіперазин (BZP), є стимулятором, подібним до дії амфетаміну сульфату та з ефектами, подібними до декстроамфетаміну (але з приблизно однією десятою потенції) та інших симпатоміметиків.

Значною мірою використання ВЗР у Великій Британії припинилося з часів його контролю в 2009 році. Його часто продавали у вигляді солі гідрохлориду, зазвичай білого порошку в капсулах або пресованого у таблетки. Типова доза становить 100-250 мг. Капсули часто видавали за екстазі, однак часто вони також продаються як ВЗР. В опитуванні, проведеному в нічних гей-клубах у Лондоні, 9,3% респондентів повідомили, що користуються ВЗР, а 1,6% - за останній місяць.¹²⁵

Високі дози ВЗР пов'язані з симпатоміметичним токсикозом.¹²⁸ Найбільш поширеними побічними ефектами, пов'язаними з ВЗР, є серцебиття, збудження, блювота, тривога, сплутаність свідомості та судоми.^{129,130} Найбільш серйозними наслідками є метаболічний ацидоз, судоми, подовження реполяризації шлуночків, можливо, також токсичний параноїдний психоз та гіпонатріємія. Повідомлялося про два важких випадки отруєння ВЗР, пов'язані з поліорганною недостатністю.¹²⁸

Повідомлялося, що багато препаратів, що продаються у таблетках як ВЗР, також містять інші лікарські засоби, включаючи 1-(3-трифторметилфеніл) піперазин (TFMPP). Повідомлялося, що ця комбінація спричиняє суб'єктивні ефекти, подібні до тих, що спостерігаються при МДМА (екстазі - див. Розділ 10), хоча кількість досліджень на людях обмежена.¹²⁴ Повідомлялося, що результатом є індукований клонус, дисоціативні симптоми, бруксизм (надмірне скрипіння зубами) та нудота.¹³¹

Список літератури

- 1 Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD006306.
- 2 Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva de Lima M. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders (Review). *Cochrane Library.* 2008, issue 3. doi: 10.1002/14651858.CD003023.pub2.
- 3 Amato L, Minozzi S, Pani PP, Solimini R, Vecchi S, Zuccaro P, Davoli M. Dopamine agonists for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD003352. doi: 10.1002/14651858.CD003352.pub3.
- 4 Anderson AL, Reid MS, Li SH, Holmes T, Shemanski L, Slee A, Smith EV, Kahn R, Chiang N, Vocci F, Ciraulo D, Dackis C, Roache JD, Salloum IM, Somoza E, Urschel HC 3rd, Elkashef AM. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009 Sep 1;104(1–2):133–9. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.04.015.
- 5 Bisaga A, Aharonovich E, Garawi F, Levin FR, Rubin E, Raby WN, Nunes EV. A randomized placebo-controlled trial of gabapentin for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2006 Feb 28;81(3):267–74.
- 6 Bisaga A, Aharonovich E, Cheng WY, Levin FR, Mariani JJ, Raby WN, Nunes EV. A placebo-controlled trial of memantine for cocaine dependence with high-value voucher incentives during a prerandomization lead-in period. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Sep 1;111(1–2):97–104. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.04.006.
- 7 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Emergency Health Consequences of Cocaine Use in Europe. A Review of the Monitoring of Drug-Related Acute Emergencies in 30 European Countries (Technical Report). 2014. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies>.
- 8 Wood DM, Hill D, Gunasekera A, Greene SL, Jones AL, Dargan PI. Is cocaine use recognised as a risk factor for acute coronary syndrome by doctors in the UK? *Postgrad Med J.* 2007 May;83(979):325–8.
- 9 Hollander JE, Brooks DE, Valentine SM. Assessment of cocaine use in patients with chest pain syndromes. *Arch Intern Med.* 1998 Jan 12;158(1):62–6.
- 10 Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev.* 2005;57:1–26.
- 11 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report. Trends and Developments. 2013.
- 12 2012 National Report (2011 data) to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point. United Kingdom Focal Point Report 2012. United Kingdom Drug Situation: Annual Report to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) 2011. 2012.
- 13 United Nations Office for Drugs and Crime. World Drug Report. 2014.
- 14 Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse.* 2001;39:32–41.
- 15 Satel SL, Edell WS. Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness. *Am J Psychiatry.* 1991;148(12):1708–11.
- 16 Mendoza R, Miller BL, Mena I. Emergency room evaluation of cocaine-associated neuropsychiatric disorders. *Recent Dev Alcohol.* 1992;10:73–87.
- 17 Tueth MJ. High incidence of psychosis in cocaine intoxication and preventing violence in the ED. *Am J Emerg Med.* 1993;11(6):676.
- 18 Nunes JV, Broderick PA. Novel research translates to clinical cases of schizophrenic and cocaine psychosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007 Aug;3(4):475–85.

- 19 Vroegop MP, Franssen EJ, van der Voort PH, van den Berg TN, Langeweg RJ, Kramers C. The emergency care of cocaine intoxications. *Neth J Med*. 2009 Apr;67(4):122–6.
- 20 Office for National Statistics. *Statistical Bulletin: Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales, 2013*.
- 21 Degenhardt L, Singleton J, Calabria B, McLaren J, Kerr T, Mehta S, Kirk G, Hall WD. Mortality among cocaine users: a systematic review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Jan 15;113(2–3):88–95. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.07.026.
- 22 Sánchez J, Rodríguez B, de la Fuente L, Barrio G, Vicente J, Roca J, Royuela L. Opiates or cocaine: mortality from acute reactions in six major Spanish cities. *State Information System on Drug Abuse (SEIT) Working Group. J Epidemiol Community Health*. 1995 Feb;49(1):54–60.
- 23 Pavarin R, Lugoboni F, Mathewson S, Ferrari AM, Guizzardi G, Quaglio G. Cocaine-related medical and trauma problems: a consecutive series of 743 patients from a multicentre study in Italy. *Eur J Emerg Med*. 2011 Aug;18(4):208–14. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3283440f25.
- 24 Lange RA, Hillis LD. Sudden death in cocaine abusers. *Eur Heart J*. 2010 Feb;31(3):271–3. doi: 10.1093/eurheartj/ehp503.
- 25 Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boehrer JD, Glamann DB, Landau C, Rossen JD, Winniford MD, Hillis LD. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med*. 1994;330:454–9.
- 26 Freye E. Special pathologies in chronic cocaine use. In: *Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs*, pp. 69–74. Springer 2010.
- 27 Lucena J, Blanco M, Jurado C, Rico A, Salguero M, Vazquez R, Thiene G, Basso C. Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in southwest Spain. *Eur Heart J*. 2010 Feb;31(3):318–29. doi: 10.1093/eurheartj/ehp557.
- 28 Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, Duarte JA, Proença JB, Santos A, Magalhães T. Clinical and forensic signs related to cocaine abuse. *Curr Drug Abuse Rev*. 2012 Mar;5(1):64–83.
- 29 Eskander KE, Brass NS, Gelfand ET. Cocaine abuse and coronary artery dissection. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:340–1.
- 30 Nalluri P, Venkatesh S, Rao A. Cocaine-induced hypokalaemic paralysis. *Muscle Nerve*. 2000 Nov;23(11):1773.
- 31 Weiner WJ, Rabinstein A, Levin B, Weiner C, Shulman LM. Cocaine-induced persistent dyskinesias. *Neurology*. 2001;56:964–5.
- 32 Egred M, Davis GK. Cocaine and the heart. *Postgrad Med J*. 2005;81(959):568–71.
- 33 Wood DM, Dargan PI. Putting cocaine use and cocaine-associated cardiac arrhythmias into epidemiological and clinical perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 May;69(5):443–7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03630.x.
- 34 Santos S, Brugal MT, Barrio G, Castellano Y, Domingo-Salvany A, Espelt A, Bravo MJ, de la Fuente L; ITINERE Project Group. Assessing the effect of patterns of cocaine and alcohol use on the risk of adverse acute cocaine intoxication. *Drug Alcohol Rev*. 2012 Jun;31(4):439–46. doi: 10.1111/j.1465-3362.2011.00411.x.
- 35 Stankowski RV, Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends Cardiovasc Med*. 2014 Dec 26. pii: S1050-1738(14)00250-3. doi: 10.1016/j.tcm.2014.12.013.
- 36 McCord J, Jneid H, Hollander JE, de Lemos JA, Cercek B, Hsue P, Gibler WB, Ohman EM, Drew B, Philippides G, Newby LK. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2008;117:1897–907. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188950.

- 37 Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation*. 1999;99:2737–41.
- 38 Bishop CR, Dargan PI, Greene SL, Garnham F, Wood DM. Emergency department presentations with suspected acute coronary syndrome – frequency of self-reported cocaine use. *Eur J Emerg Med*. 2010 Jun;17(3):164–6. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32832f4399.
- 39 Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation*. 2001;103:502–6.
- 40 Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):351–8.
- 41 Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med*. 1990;88:325–31.
- 42 Coleman DL, Ross TF, Naughton JL. Myocardial ischemia and infarction related to recreational cocaine use. *West J Med*. 1982;136:444–6.
- 43 Minor RL Jr, Scott BD, Brown DD, Winniford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med*. 1991;115:797–806.
- 44 Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med*. 1992;10:169–77.
- 45 Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition, and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997;40:65–76.
- 46 Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, Feldman JA, Fish SS, Dyer S, Wax P, Whelan C, Schwartzwald E. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med*. 1994;1:330–9.
- 47 Hollander JE, Lozano M, Fairweather P, Goldstein E, Gennis P, Brogan GX, Cooling D, Thode HC, Gallagher EJ. ‘Abnormal’ electrocardiograms in patients with cocaine-associated chest pain are due to ‘normal’ variants. *J Emerg Med*. 1994;12:199–205.
- 48 Hollander JE, Hoffman RS, Burstein JL, Shih RD, Thode HC Jr. Cocaine-associated myocardial infarction: mortality and complications. *Arch Intern Med*. 1995;155:1081–6.
- 49 Isner JM, Estes NAM III, Thompson PD, et al. Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med*. 1986;315:1438–43.
- 50 Gitter MJ, Goldsmith SR, Dunbar DN, Sharkey SW. Cocaine and chest pain: clinical features and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1991;115:277–82.
- 51 Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1998;135:245–5.
- 52 Weber JE, Chudnofsky CR, Boczar M, Boyer EW, Wilkerson MD, Hollander JE. Cocaine-associated chest pain: how common is myocardial infarction? *Acad Emerg Med*. 2000 Aug;7(8):873–7.
- 53 Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt RM. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine: reversal by coincubation with sigma-receptor antagonists. *Circulation*. 1998;98:385–90.
- 54 Mo W, Singh AK, Arruda JA, Dunea G. Role of nitric oxide in cocaine-induced acute hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11:708–14.
- 55 Flores ED, Lange RA, Cigarroa RG, Hillis LD. Effect of cocaine on coronary artery dimensions in atherosclerotic coronary artery disease: enhanced vasoconstriction at sites of significant stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:74–9.

- 56 Kolodgie FD, Virmani R, Cornhill JF, Herderick EE, Smialek J. Increase in atherosclerosis and adventitial mast cells in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasospasm and thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:1553–60.
- 57 Stenberg RG, Winniford MD, Hillis LD, Dowling GP, Buja LM. Simultaneous acute thrombosis of two major coronary arteries following intravenous cocaine use. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:521–4.
- 58 Rezkalla SH, Mazza JJ, Kloner RA, Tillema V, Chang SH. Effects of cocaine on human platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1993;72:243–6.
- 59 Kugelmass AD, Oda A, Monahan K, Cabral C, Ware JA. Activation of human platelets by cocaine. *Circulation.* 1993;88:876–83.
- 60 Rinder HM, Ault KA, Jatlow PI, Kosten TR, Smith BR. Platelet alpha-granule release in cocaine users. *Circulation.* 1994;90:1162–7.
- 61 Moliterno DJ, Lange RA, Gerard RD, Willard JE, Lackner C, Hillis LD. Influence of intranasal cocaine on plasma constituents associated with endogenous thrombosis and thrombolysis. *Am J Med.* 1994;96:492–6.
- 62 Brickner ME, Willard JE, Eichhorn EJ, Black J, Grayburn PA. Left ventricular hypertrophy associated with chronic cocaine abuse. *Circulation.* 1991;84:1130–5.
- 63 Pitts WR, Vongpatanasin W, Cigarroa JE, Hillis LD, Lange RA. Effects of the intracoronary infusion of cocaine on left ventricular systolic and diastolic function in humans. *Circulation.* 1998;97:1270–3.
- 64 Dressler FA, Malekzadeh S, Roberts WC. Quantitative analysis of amounts of coronary arterial narrowing in cocaine addicts. *Am J Cardiol.* 1990;65:303–8.
- 65 Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE, Smyth DF. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. *Am Heart J.* 1988;115:1068–76.
- 66 Mittleman RE, Wetli CV. Death caused by recreational cocaine use. An update. *JAMA.* 1984;252:1889–93.
- 67 Wood DM, Dargan PI, Hoffman RS. Management of cocaine-induced cardiac arrhythmias due to cardiac ion channel dysfunction. *Clin Toxicol (Phila).* 2009 Jan;47(1):14–23. doi: 10.1080/15563650802339373.
- 68 Brownlow HA, Pappachan J. Pathophysiology of cocaine abuse. *Eur J Anaesthesiol.* 2002 Jun;19(6):395–414.
- 69 Murray RJ, Smialek JE, Golle M, Albin RJ. Pulmonary artery medial hypertrophy in cocaine users without foreign particle microembolization. *Chest.* 1989;96:1050–3.
- 70 Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med.* 1987;106:833–6.
- 71 Pozner CN, Levine M, Zane R. The cardiovascular effects of cocaine. *J Emerg Med.* 2005 Aug;29(2):173–8.
- 72 Levine SR, Brust JC, Futrell N, et al. Cerebrovascular complications of the use of the ‘crack’ form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med.* 1990;323:699–704.
- 73 Levine SR, Welch KM. Cocaine and stroke. *Stroke.* 1988;19:779–83.
- 74 Kibayashi K, Matri AR, Hirsch CS. Cocaine induced intracerebral hemorrhage: analysis of predisposing factors and mechanisms causing hemorrhagic strokes. *Hum Pathol.* 1995;26:659–63.
- 75 Lichtenfeld PJ, Rubin DB, Feldman RS. Subarachnoid hemorrhage precipitated by cocaine snorting. *Arch Neurol.* 1984;41:223–4.
- 76 Sordo L, Indave BI, Barrio G, Degenhardt L, de la Fuente L, Bravo MJ. Cocaine use and risk of stroke: A systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Sep 1;142:1–13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.06.041.
- 77 Treadwell SD, Robinson TG. Cocaine use and stroke. *Postgrad Med J.* 2007 Jun;83(980):389–94.

- 78 Boghdadi MS, Henning RJ. Cocaine: pathophysiology and clinical toxicology. *Heart Lung*. 1997 Nov–Dec;26(6):466-83.
- 79 Roncero C, Daigre C, Gonzalvo B, Valero S, Castells X, Grau-López L, Eiroa-Orosa FJ, Casas M. Risk factors for cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent patients. *Eur Psychiatry*. 2013 Mar;28(3):141–6. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.06.012.
- 80 Satel SL, Southwick SM, Gawin FH. Clinical features of cocaine-induced paranoia. *Am J Psychiatry*. 1991;148:495–8.
- 81 Brady KT, Lydiard RB, Malcolm R, Ballenger JC. Cocaine-induced psychosis. *J Clin Psychiatry*. 1991;52:509–12.
- 82 Cubells JF, Feinn R, Pearson D, et al. Rating the severity and character of transient cocaine-induced delusions and hallucinations with a new instrument, the Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis (SAPS-CIP). *Drug Alcohol Depend*. 2005;80:23–33.
- 83 Honer WG, Gewirtz G, Turey M. Psychosis and violence in cocaine smokers. *Lancet*. 1987;2:451.
- 84 Brower KJ, Blow FC, Beresford TP. Forms of cocaine and psychiatric symptoms. *Lancet*. 1988;1:50.
- 85 Brody SL. Violence associated with acute cocaine use in patients admitted to a medical emergency department. *NIDA Res Monogr*. 1990;103:44–59.
- 86 Giannini AJ, Miller NS, Loiselle RH, Turner CE. Cocaine-associated violence and relationship to route of administration. *J Subst Abuse Treat*. 1993;10:67–9.
- 87 Rosse RB, Miller MW, Deutsch SI. Violent antisocial behavior and Wisconsin Card Sorting Test performance in cocaine addicts. *Am J Psychiatry*. 1993;150:170–1.
- 88 Miller NS, Gold MS. Criminal activity and crack addiction. *Int J Addict*. 1994;29:1069–78.
- 89 Miller NS, Gold MS, Belkin BM. The diagnosis of alcohol and cannabis dependence in cocaine dependence. *Adv Alcohol Subst Abuse*. 1990;8:33–42.
- 90 Schiorring E. Psychopathology induced by ‘speed drugs’. *Pharmacol Biochem Behav*. 1981;14(Suppl 1):109–2.
- 91 Segal DS, Kuczenski R. Behavioral alterations induced by an escalating dose-binge pattern of cocaine administration. *Behav Brain Res*. 1997;88:251–60.
- 92 McClung C, Hirsh J. Stereotypic behavioral responses to free-base cocaine and the development of behavioral sensitization in *Drosophila*. *Curr Biol*. 1998;8:109–2.
- 93 Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2004 Sep;185:196–204.
- 94 Smith MJ, Thirthalli J, Abdallah AB, Murray RM, Cottler LB. Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Compr Psychiatry*. 2009;50(3):245–50.
- 95 Kalayasiri R, Gelernter J, Farrer L, Weiss R, Brady K, Gueorguieva R, et al. Adolescent cannabis use increases risk for cocaine-induced paranoia. *Drug Alcohol Depend*. 2010;107(2–3):196–201.
- 96 Tang YL, Kranzler HR, Gelernter J, Farrer LA, Pearson D, Cubells JF. Transient cocaine-associated behavioral symptoms rated with a new instrument, the Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis (SAPS-CIP). *Am J Addict*. 2009;18(5):339–45.
- 97 Mahoney 3rd JJ, Kalechstein AD, De La Garza 2nd R, Newton TF. Presence and persistence of psychotic symptoms in cocaine-versus methamphetamine dependent participants. *Am J Addict*. 2008;17(2):83–98.
- 98 Floyd AG, Boutros NN, Struve FA, Wolf E, Oliwa GM. Risk factors for experiencing psychosis during cocaine use: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 2006;40(2):178–82.

99 Mooney M, Sofuoglu M, Dudish-Poulsen S, Hatsukami DK. Preliminary observations of paranoia in a human laboratory study of cocaine. *Addict Behav.* 2006;31(7):1245–51.

100 Bartlett E, Hallin A, Chapman B, Angrist B. Selective sensitization to the psychosis-inducing effects of cocaine: a possible marker for addiction relapse vulnerability? *Neuropsychopharmacology.* 1997;16(1):77–82.

101 Reid MS, Cipler D, O’Leary S, Branchey M, Buydens-Branchey L, Angrist B. Sensitization to the psychosis-inducing effects of cocaine compared with measures of cocaine craving and cue reactivity. *Am J Addict.* 2004;13(3):305–15.

102 Kalayasiri R, Sughondhabirrom A, Gueorguieva R, Coric V, Lynch WJ, Morgan PT, et al. Self-reported paranoia during laboratory ‘binge’ cocaine self-administration in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;83(2):249–56.

103 Kranzler HR, Satel S, Apter A. Personality disorders and associated features in cocaine-dependent inpatients. *Compr Psychiatry.* 1994;35(5):335–40.

104 Tang YL, Kranzler HR, Gelernter J, Farrer LA, Cubells JF. Comorbid psychiatric diagnoses and their association with cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent subjects. *Am J Addict.* 2007;16(5):343–51.

105 Lapworth K, Dawe S, Davis P, Kavanagh D, Young R, Saunders J. Impulsivity and positive psychotic symptoms influence hostility in methamphetamine users. *Addict Behav.* 2009;34(4):380–5.

106 DAWN. Illicit Drug-Related Emergency Department Visits in Metropolitan Areas of the United States: 2009. Center for Behavioral Health Statistics and Quality (formerly the Office of Applied Studies), Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) 2011. http://media.samhsa.gov/data/2k11/WEB_DAWN_023/DAWN_023_IllicitDrugEDVisits_plain.pdf (accessed 15 January 2015).

107 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Emergency Health Consequences of Cocaine Use in Europe. A Review of the Monitoring of Drug-Related Acute Emergencies in 30 European Countries. EMCDDA, April 2014.

108 Albertson TE, Dawson A, de Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A, et al. TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med.* 2001; 37:S78–S90.

109 Hoffman R. Treatment of patients with cocaine-induced arrhythmias: bringing the bench to the bedside. *Br J Clin Pharmacol.* May 2010;69(5):448–57.

110 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;110(9):e82–e293.

111 Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):e1–e157.

112 Fareed FN, Chan G, Hoffman RS. Death temporally related to the use of a beta-adrenergic receptor antagonist in cocaine associated myocardial infarction. *J Med Toxicol.* 2007 Dec;3(4):169–72.

113 Damodaran S. Cocaine and beta-blockers: the paradigm. *Eur J Intern Med.* 2010 Apr;21(2):84–6. doi: 10.1016/j.ejim.2009.11.010.

114 Rangel C, Shu RG, Lazar LD, Vittinghoff E, Hsue PY, Marcus GM. Beta-blockers for chest pain associated with recent cocaine use. *Arch Intern Med.* 2010 May 24;170(10):874-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.115.

115 Fortney JC, Tripathi SP, Walton MA, Cunningham RM, Booth BM. Patterns of substance abuse treatment seeking following cocaine-related emergency department visits. *J Behav Health Serv Res.* 2011 Apr;38(2):221–33. doi: 10.1007/s11414-010-9224-9.

116 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *The State of the Drugs Problem in the European Union and Norway.* 2010.

117 Amato L, Del GC, Ferri M, Minozzi S, Schifano P, Davoli M. Acceptability, efficacy and safety of pharmacological interventions for cocaine dependence: an overview of Cochrane reviews (Protocols). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012 Issue: 3. Art. No.: CD009696. doi: 10.1002/14651858. CD009696.

118 Maoz A, Hicks MJ, Vallabhjousla S, Synan M, Kothari PJ, Dyke JP, Ballon DJ, Kaminsky SM, De BP, Rosenberg JB, Martinez D, Koob GF, Janda KD, Crystal RG. Adenovirus capsid-based anti-cocaine vaccine prevents cocaine from binding to the nonhuman primate CNS dopamine transporter. *Neuropsychopharmacology.* 2013 Oct;38(11):2170–8. doi: 10.1038/npp.2013.114.

119 Vocci FJ, Montoya ID. Psychological treatments for stimulant misuse, comparing and contrasting those for amphetamine dependence and those for cocaine dependence. *Curr Opin Psychiatry.* 2009 May;22(3):263–8. doi: 10.1097/YCO.0b013e32832a3b44.

120 Public Health England. Adult drug statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS) 1 April 2013 to 31 March 2014. <http://www.nta.nhs.uk/uploads/adult-drug-statistics-from-the-national-drug-treatment-monitoring-system-2013-14.pdf> (accessed 13 January 2015).

121 National Treatment Agency. Powder Cocaine: How the Treatment System Is Responding to a Growing Problem. 2010. <http://www.nta.nhs.uk/uploads/ntapowdercocaine1march2010d.pdf> (accessed 11 January 2015).

122 Locatelli CA, Lonati D, Buscaglia E, Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Chiara F, Aloise M, Corsini E, Papa P, Rolandi L, Rocchi L, Rimondo C, Seri C, Serpelloni G. Synthetic cocaine as legal cocaine hides synthetic cannabinoids. *Clinical Toxicol.* May 2013;51(4):346–7.

123 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cocaine derivatives drug profile. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cocaine-derivatives> (accessed 25 October 2013).

124 McNabb CB, Russell BR, Caprioli D, Nutt DJ, Gibbons S, Dalley JW. Single chemical entity legal highs: assessing the risk for long term harm. *Curr Drug Abuse Rev.* 2012 Dec;5(4):304–19.

125 Wood DM, Hunter L, Measham F, Dargan PI. Limited use of novel psychoactive substances in South London nightclubs. *QJM.* 2012 Oct;105(10):959–64.

126 Wilcox KM, Rowlett JK, Paul IA, Ordway GA, Woolverton WL. On the relationship between the dopamine transporter and the reinforcing effects of local anesthetics in rhesus monkeys: practical and theoretical concerns. *Psychopharmacology.* 2000 Dec;153(1):139–47.

127 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EMCDDA–Europol 2010 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA2011.

128 Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila).* 2011 Oct;49(8):705-19. doi: 10.3109/15563650.2011.615318.

129 Gee P, Gilbert M, Richardson S, Moore G, Paterson S, Graham P. Toxicity from the recreational use of 1-benzylpiperazine. *Clin Toxicol*. 2008 Nov;46(9):802–7.

130 Gee P, Richardson S, Woltersdorf W, Moore G. Toxic effects of BZP-based herbal party pills in humans: a prospective study in Christchurch, New Zealand. *N Z Med J*. 2005 Dec 16;118(1227):U1784.

131 Wood DM, Button J, Lidder S, Ramsey J, Holt DW, Dargan PI. Dissociative and sympathomimetic toxicity associated with recreational use of 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP) and 1-benzylpiperzine (BZP). *J Med Toxicol*. 2008 Dec;4(4):254–7.

Розділ 7. Стимулятори амфетамінового ряду (АТС): огляд

Група препаратів: стимулятор

Застосування речовин типу амфетаміну (АТС) для їх психоактивної дії є глобальним і зростаючим явищем, і останнім часом спостерігається значне збільшення виробництва та використання АТС у всьому світі, як легальних, так і незаконних. У звіті Управління ООН з наркотиків та злочинності (UNODC) про виклики нових психоактивних речовин за 2013 рік повідомляється, що ринок АТС завжди характеризувався великою кількістю різноманітних речовин, але останнім часом нові психоактивні речовини (НПР) швидко з'явилися на цьому ринку, нібито як «легальні» альтернативи контролюваному наркотикам, що спричиняє аналогічні наслідки для останніх, з потенціалом створювати серйозні ризики для здоров'я та безпеки населення.¹

Термін «стимулятори амфетамінового типу (АТС)» використовується для позначення таких груп речовин або аналогів амфетаміну із стимулюючим ефектом: включаючи фенетиламіни; меткатінон та інші синтетичні катинони; і бензофурані.

Фенетиламіни - це широкий спектр сполук, які мають спільну структуру фенілетан-2-аміну та включають стимулятори (наприклад, сам амфетамін), ентактогени (наприклад, МДМА, розглянуті у главі 10) та галюциногени (наприклад, 2С-Е). Найчастіше використовуються амфетамін, метамфетамін та МДМА. До фенетиламінів також належать заміщені кільцем речовини, такі як «серія 2С», кільцезаміщені амфетаміни, такі як «серія D» (наприклад, DOI, DOC), бензодіфурані (наприклад, Bromo-Dragonfly, 2С-B-Fly) та інші (наприклад, Р-метоксиметамфетамін (РММА)). Фенетиламіни серії «D» описуються як більш тривалі, більш потужні та схильні до індукції вазоконстрикції, ніж інші представники сімейства фенетиламінів.² РМА, РММА, та 4-метілтіоамфетамін був частіше асоційований із раптовою смертю ніж інші фенетиламіни. РМА та РММА відомі як частково високотоксичні.³ Численні деривативи амфетаміну також виявлялись на ринку в останні роки, включаючи різні аміноіндани, 2-амінотетраліни та бензофурані, 2-аміноіндани, 5-IAI, АММІ, DFMDA, MMAI, MDMAI та MDAT. Метіопропамін - структурний аналог метамфетаміну на основі тіофенового кільця - також продається як «легальний кайф» альтернативний кокаїну; серед таких брендів, як Charlie Sheen та China White.

Дослідження показали, що фенетиламіни мають три різні основні ефекти: центральну стимулюючу дію; галюциногенна дія; та «інші» психоактивні дії.⁴ Деякі викликають більше ніж один із цих ефектів.⁵

Деякі речовини, такі як МДМА, також мають ентактогенні/емпатогенні ефекти і викликають незвичайні зміни у свідомості, що призводить до ейфорії та сильної любові до себе та інших.⁶

Меткатінон та інші синтетичні катинони, до складу яких входить мефедрон, тісно пов'язані з сімейством фенетиламінів. Вони характеризуються наявністю бета-кетогрупи на бічному ланцюгу фенетиламінів. Як правило, синтетичні катинони мають аналог амфетамінового типу; мефедрон та метилон (обговорювані у главі 9) структурно пов'язані з амфетаміном, метамфетаміном та МДМА.⁷

Бензофурані, зокрема 5- та 6-АРВ, є похідними амфетаміну, заміщеними кільцем. Вони з'явилися на ринку в останні роки. Вони пов'язані з метилен-діоксифентил-амінами, такими як МДМА та МДА. З прагматичних міркувань вони будуть розглянуті в кінці розділу 10, присвяченому екстазі (МДМА).

7.1. Фармакологія

Хоча амфетаміни класифікуються як стимулятори, їх фармакологічний ефект, схоже, відрізняється від інших стимуляторів; наприклад, кокаїн запобігає повторному захопленню дофаміну, тоді як амфетаміни збільшують його вивільнення. Ефекти

амфетамінів (і особливо метамфетаміну, розглянутого в главі 8) також тривають довше, ніж вплив кокаїну.⁸ Загалом вважається, що блокада зворотного захоплення дофаміну - особливо у *nucleus accumbens* - є найважливішою дією кокаїну. З іншого боку, посилення вивільнення дофаміну в *nucleus accumbens* є опосередкованим ефектом амфетамінів,^{8,9} а амфетаміни збільшують вивільнення знову синтезованого норадреналіну та дофаміну.^{8,10} АТС може змінити дію транспортерів, що сприяють виділенню нейромедіаторів* у синаптичну щілину, і вивільненню знову синтезованих нейротрансмітерів з запасів везикул. Вони також інгібують моноаміноксидазу (фермент, відповідальний за метаболізм нейромедіаторів).¹¹

Сам амфетамін, як і АТС, є похідними структури серцевини бета-фенілетіламіну і кінетично та динамічно характеризуються як: легко проникаючі через гематоенцефалічний бар'єр; стійкі до біотрансформації у мозку; і вивільнення моноамінових нейромедіаторів з нервових закінчень. Усі структурні особливості, які забезпечують ці фізіологічні характеристики, присутні у найпростішому похідному - амфетаміні, а також інших АТС.¹²

Фармакокінетично амфетаміни є однорідною групою препаратів з високою біодоступністю для перорального застосування та низьким зв'язуванням з білками плазми крові (зазвичай менше 20%). Період напіввиведення їх становить від 6 до 12 годин, а також відбувається виведення нирками та печінкою. Багато амфетаміни в значній мірі метаболізуються печінкою, але значна частина кількох з цих препаратів зазвичай виводиться без попередньої біотрансформації.^{12,13} Хімічно, амфетаміни є слабкими лугами (із рН значенням приблизно 9,9); вони також мають ни

зку молекулярну масу. Це означає, що вони можуть легко перетинати клітинні мембрани та ліпідні шари, досягаючи високих рівнів у тканинах та біологічних рідинях з рН нижче крові, включаючи слину та піт.^{12,14}

АТС мають спільні властивості, але їх вплив не слід розглядати як однорідний. Деякі стимулятори, такі як МДМА, мають різний соціальний та емоційний вплив, що змушує деяких запропонувати класифікувати їх як «ентактогени». АТС перебувають у безперервному стимулюючому, галюциногенному та ейфорійному ефектах, і, вочевидь, багато з них мають поєднання таких ефектів. Метамфетамін – єдина сполука АТС, яка куриться.

7.2. Медичне та інше законне використання амфетамінів

В даний час клінічне застосування амфетамінів обмежене. Декседрин (дексамфетаміну сульфат) використовується для лікування нарколепсії та синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги (СДУГ). Метилфенідат (риталін) має подібну хімічну структуру і має ефекти як амфетамін, а також використовується для лікування СДУГ. Етилфенідат в даний час є широко використовуваним так званим «легальним кайфом».

У главах 8-10 детальніше описується клінічне та інше законне використання конкретних речовин.

7.3. Поширеність та моделі використання

У всьому світі АТС є другим після вживання коноплі серед психоактивних наркотиків, які найчастіше вживаються рекреаційно. Останні глобальні оцінки свідчать про те, що в даний час використання АТС перевищує використання героїну та кокаїну разом.¹⁵ У Світовій доповіді про наркотики за 2013 рік зазначено, що є ознаки розширення ринку АТС. Використання АТС, виключаючи екстазі, залишається широко розповсюдженим і, схоже, розширюється в більшості регіонів. Вилучення метамфетаміну становили 71% загальносвітових вилучень АТС.¹⁶ У 2011 році приблизно 0,7% населення світу у віці 15-64 років (або 33,8 млн осіб) використовували АТС у попередньому році (без урахування екстазі).¹⁶

Рекреаційне використання незаконних стимуляторів та амфетамінів добре відоме у Великій Британії вже кілька десятиліть. Вживання сульфату амфетаміну передбачало те, що було описано як «епідемічні масштаби» серед молоді в 1960-х роках¹⁷ і, хоча в 1970-х роках спостерігалось зниження масштабів його використання, його подальше вживання було описано Клеє наприкінці 1990-х років як «любов до швидкості» або «тривала привабливість сульфату амфетаміну для британської молоді».¹⁷

У Великій Британії, амфетаміну сульфат продовжує залишатися найбільш часто використовуваним стимулятором, повідомляється, що у 2012/13 роках 10,4% дорослих у віці від 16 до 59 років уживали хоч раз за життя. Це другий за поширеністю наркотик, який коли-небудь використовувався, після коноплі (30% дорослих) у 2012/13 році. Тим не менш, використання амфетамінів зменшилося серед усіх дорослих, а також серед молодих людей (16-24 роки) у період з 1996 по 2003 рік, хоча не було змін у 2012/13 та на 2013/14 з попередніх років (2011/12).¹⁸

NEPTUNE не буде зосереджуватись на специфіці шкоди, асоційованої із амфетаміну сульфатом, оскільки існує великий досвід у управлінні цим препаратом, який охоплює багато десятиліть. Натомість керівництво зосереджуватиметься на речовинах, які нещодавно стали доступними на британській арені для рекреаційних наркотиків, зокрема на метамфетаміні (Глава 8) та Мефедроні (Розділ 9), навколо яких клінічний досвід обмежений.

ВООЗ припустила, що немає типового профілю для користувачів АТС, і існує широкий спектр бажаних ефектів від АТС. АТС використовуються учнями та водіями для неспання та концентрації уваги, використовуються спортсменами для підвищення працездатності, а також використовуються на вечірках та у клубах для підвищення комунікабельності.¹⁹ АТС також використовуються для підвищення впевненості та підйому настрою, зниження ваги та підвищення статевого потягу. У звіті ВООЗ за 1997 р. щодо АТС класифіковані моделі використання таким чином:²⁰

1. Інструментальне використання. Користувачі використовують амфетаміни для досягнення бажаних цілей, таких як поліпшення концентрації уваги та запобігання втомі.

2. Субкультурне/рекреаційне використання. Їх стимулюючі властивості використовуються, щоб дозволити користувачеві тривалий час залишатися активним у соціальних та рекреаційних умовах, наприклад, на музичних та танцювальних заходах та довгоривалих вечірках.

3. Хронічне застосування. З кількох причин, включаючи тягу, толерантність та відміну, деякі споживачі амфетаміну розвивають хронічні моделі споживання, щоб полегшити небажані наслідки абстиненції або в контексті залежності.

7.4. Шляхи прийому та дозування

Чистота вуличних наркотиків коливається в широких межах. Залежно від речовини, АТС можна приймати перорально, шляхом вдихання або ін'єкцій; метамфетамін - єдиний стимулятор, який можна курити. Взаємозв'язок між способом введення та ризиками, пов'язаними із застосуванням, добре задокументований. АТС, що курять та вводять, швидше за все спричинять залежність, ніж пероральне вживання,¹² а ін'єкції збільшують ризик передачі вірусів, що передаються через кров.²¹

Ефекти АТС зазвичай проявляються через 30-40 хвилин після прийому і можуть тривати протягом 4-8 годин, але існують варіації залежно від використовуваної АТС, дози, потенції та тривалості ефектів, а також толерантності. Деякі АТС, такі як 2-дезоксиформа (2-DPMР, виявлена у «Ivory Wave»), мають особливо тривалі ефекти та мають більш тривалий період напіврозпаду.²²⁻²⁴ Існує також значна різниця у психологічних ефектах, при чому пара-метоксиметамфетамін (РМА), наприклад, має набагато більшу круту криву доза-відповідь, ніж МДМА.

Хоча потрібні більш вагомі докази, є деякі слабкі докази зростання у Великій Британії ін'єкцій АТС, таких як мефедрон та метамфетамін. Серед популяції у лікуванні, дані Національної системи моніторингу лікування наркоманії (NDTMS) свідчать про те, що ін'єкційне введення може стати зростаючою проблемою - за чотири роки - з 6% до 8% у 2011/12 році. Особливо це стосується споживачів метамфетаміну: 24% повідомили про ін'єкції у 2011/12.²⁵

Існують поодинокі докази введення етилфенідату (іноді відомого як «Чін» або «Містер Уайт»), зокрема в Шотландії. Є думка, що це було пов'язано з повторними ін'єкціями і пов'язано з серйозним пошкодженням вен та іншими ін'єкційними травмами. Потрібні дослідження цієї моделі потенційно високого ризику. Про це зростання ін'єкційного вживання серед людей, які використовують АТС як основний наркотик, також повідомляється в опитуванні людей, які вживають наркотики ін'єкційно (СІН) у 2012 році: з 4,5% (81/1796) у 2002 році до 12% (173/1438) у 2012 році.^{26, 27} Це підтвердилось в листопаді 2014 року в «Public Health England», яка повідомила про зростання ін'єкцій амфетаміну та АТС в Англії, Уельсі та Північній Ірландії з 3,5% у 2003 році до 11% у 2013 році, хоча це залишається менш поширеним, ніж ін'єкції опіатів.²⁸ У Шотландії частка людей, які робили ін'єкції протягом останніх шести місяців і які повідомили про амфетамін як основний наркотик для ін'єкцій, була низькою (1,3% у 2011/12) та менше 1% респондентів повідомили про введення АТС.²⁹

Існують дані, що введення АТС асоціюється з високим рівнем ризику зараження.²⁶ АТС вводяться ін'єкційно частіше за інші субстанції (такі як героїн).²⁶ УАМ огляд також звітує, що ті хто вживає ін'єкційно амфетамін та АТС як основний наркотик скоріше звітували про спільне використання обладнання для ін'єкцій аніж ті, що звітували про використання інших наркотиків як основних.²⁶ Ті, хто повідомив, що вводили лише АТС як основний наркотик, також мали значно меншу ймовірність коли-небудь проходити тест на ВІЛ або тест на гепатит С, ніж ті, хто повідомляв про інші основні препарати.²⁶

7.5. Очікувані та небажані суб'єктивні наслідки АТС

В цілому, АТС використовуються для стимулюючих, ейфоричних, аноректичних і, у випадку деяких речовин, емпатогенних, ентактогенних та галюциногенних властивостей. АТС викликають почуття ейфорії та позбавлення від втоми; вони можуть покращити ефективність виконання простих завдань та підвищити рівень активності.⁸ Вважається, що відповідальність за неправильне використання амфетамінів пов'язана з їх ейфорігенними ефектами.^{8,30}

Небажані суб'єктивні ефекти амфетамінів включають підвищену тривогу, безсоння, дратівливість, агресію, неспокій та паранойю, а в деяких випадках і насильницьку поведінку. Психотичні симптоми можуть виникати при використанні амфетамінів і можуть тривати кілька днів або тижнів. «Відхід» від АТС, який відрізняється від фізіологічної абстиненції, що спостерігається у багатьох залежних користувачів, може тривати до кількох днів; користувачі можуть відчувати втому, занепокоєння, депресію, а деякі можуть відчувати, безсоння, м'язові болі та фасцикуляцію. Інтенсивність буде залежати від речовини, спожитої дози та індивідуальних параметрів здоров'я. Серотоніновий синдром або інтоксикація є потенційним ризиком (див. Розділ 7.7.2 для детальної інформації про серотоніновий синдром).

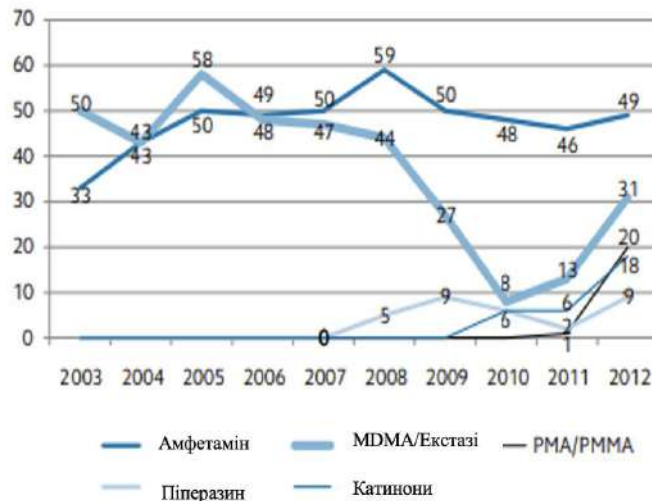


Рисунок 7.1. Кількість смертей, пов'язаних з наркотиками, де стимулятори згадуються у свідоцтві про смерть, смерть в Англії та Уельсі зареєстрована між 2003 та 2012 роками

7.6. Смертність

Дані про смертність внаслідок використання стимуляторів від Управління національної статистики з 2003 по 2012 рік наведені на Рисунку 7.1.

Смертність серед споживачів амфетаміну порівняно низька в порівнянні з іншими «проблемними наркотиками». Це пов'язано з тривалою кар'єрою наркозалежних та з ін'єкційними препаратами.³¹ Смерть часто викликається вірусами, що передаються через кров, та інфекційними захворюваннями або пошкодженням серцево-судинної системи. З іншого боку, поширені не смертельні передозування, пов'язані з вживанням амфетаміну.^{21,32,33} Передозування амфетамінами становить лише малу частину фатальних передозувань та переважно пов'язано з одночасним пероральним вживанням опіоїдів.³⁴ Пряма смертність пов'язана із амфетаміном зазвичай виникає в результаті серцевих нападів, судом, серцевих аритмій або дихальної недостатності.³³

7.7. Гостра інтоксикація

Стимулятори діють на кілька рецепторних центрів у центральній нервовій системі (ЦНС), причому закономірності впливу у різних препаратів різні. Переважно стимулюючі препарати пригнічують зворотне захоплення моноамінів (особливо дофаміну) і пов'язані з симпатоміметичним синдромом токсичності. Ентактогенні препарати провокують центральне вивільнення серотоніну, у той час як новітні галюциногени є агоністами рецепторів серотоніну, тому серотонінергічні ефекти переважають у токсичності.²

Різниця між речовинами залежить не тільки від тяжкості наслідків, але і від їх тривалості. Наприклад, є повідомлення про симптоми токсичності 2-DPMР, які все ще проявляються через 5-7 днів після прийому всередину.³⁵

До факторів, що впливають на тяжкість гострої шкоди, спричиненої АТС, належать наступні:¹²

- доза та частота застосування;
- шлях введення;
- умови навколишнього середовища (включаючи температуру, стресове середовище та перенаселеність, інтенсивні фізичні навантаження, надмірне або надто низьке споживання рідини);

- індивідуальні варіації та характеристики (включаючи вік, етнічну приналежність, стать, фізіологічні та патофізіологічні стани, спільне вживання/багаторазове використання, побічні продукти хімічного синтезу).

7.7.1. Особливості гострої інтоксикації

У главах 8-10 подається детальна інформація про особливості гострої токсичності вибраних препаратів. В цілому, АТС збільшують частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск і частоту дихання, звужують кровоносні судини, розширюють зіниці та вивільняють глюкозу та ліпіди у кровотік.¹¹ Токсичність, нейротоксичність та кардіотоксичність амфетамінів були добре задокументовані, як і їх вплив на психічне здоров'я.²¹

Гострий токсичний вплив речовин амфетамінового типу, узагальнений за допомогою TOXBASE®, представлений у Вставці 7.1.*

Вставка 7.1. Гостра токсична дія речовин типу амфетаміну

Тремор	Біль у грудях
Пітливість	Серцебиття
Розширені зіниці	Задишка
Агітація	Системна гіпотонія
Спонтанічність	Гіпертонія
Головний біль	Вузько-складні тахікардії
Тривога	Шлуночкові тахікардії
Бльовота	Шлуночкові фібриляції
Біль у животі	Гіперпірексія
Судоми	Метаболічний ацидоз
Галюцинації або марення	Серотоніновий синдром

Існує ризик того, що вживання амфетаміну викликає інсульти та інфаркти, оскільки воно підвищує артеріальний тиск і звужує судини. Люди з ризиком серцевих захворювань або інсультів частіше відчують такі ускладнення.^{12,36} Гіпертермія - найбільш небезпечний для життя гострий фізіологічний наслідок інтоксикації АТС, при цьому повідомлення про випадки свідчать про те, що її частота та тяжкість варіюється в залежності від препаратів, причому найбільш впливовими є метамфетамін, МДМА, МДЕА та РМА.^{12,37,38} Гіпертермія, асоційована із цими наркотиками несе відповідальність за смертельні ускладнення, включаючи рабдоміоліз, гостру ниркову недостатність, дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію, поліорганну недостатність та ацидоз.^{12,36,39,40} Гепатоцелюлярне пошкодження через вживання АТС добре відомо, хоча ще не зовсім зрозуміле.¹² це може виникнути як при гострому, так і при хронічному застосуванні амфетаміну.^{12,36}

* Посилання на TOXBASE® тут і нижче стосуються веб-сайту <http://www.toxbase.org>. Зауважте, що для повного доступу до цього сайту потрібна реєстрація, і реєстрація доступна лише для лікарів Великої Британії. Інформація була взята з сайту в березні 2014 року під час підготовки цього розділу, і з того часу, можливо, були включені інші свідчення.

7.7.2. Серотоніновий синдром

Серотоніновий синдром - це клінічний стан, який виникає внаслідок медикаментозного збільшення внутрішньосинаптичних рівнів серотоніну, що в першу чергу призводить до активації рецепторів серотоніну 2A в центральній нервовій системі.⁴¹ Деякі стверджують, що термін «токсичність серотоніну» більш влучний, ніж «серотоніновий синдром», особливо стосовно більш важких випадків, оскільки він більш точно описує надлишок серотоніну.^{41,42} У цьому документі терміни «серотоніновий синдром» та «токсичність серотоніну» використовуються як взаємозамінні.

Серотоніновий синдром – потенційно небезпечна для життя побічна реакція на вживання певних ліків (заборонених або призначених) або взаємодії між ними. Ряд АТС, які використовуються в рекреаційних цілях, пов'язані з серотоніновим синдромом, включаючи (але не обмежуючись ними) МДМА, МДПВ, РМА та мефедрон, а також метамфетамін та кокаїн. Існує також зв'язок доза-ефект; наприклад, високі дози або повторні дози МДМА посилюють вивільнення серотоніну.⁴³ Крім того, одночасне застосування декількох серотонінергічних речовин (наприклад, екстазі та метамфетаміну) збільшує ризик розвитку серотонінового синдрому.⁴⁴

Лікарські засоби, які використовуються в терапії, також асоціюються з серотоніновим синдромом (Вставка 7.2).⁴⁵⁻⁵⁵

Повідомлялося, що синдром зустрічається приблизно у 14-16% осіб, які передозували СІЗЗС,⁵⁶ але одноразова терапевтична доза СІЗЗС також була пов'язана з цим.⁴⁶ Вживання заборонених речовин із терапевтичними препаратами збільшує ризик токсичності серотоніну. Є дані, що деякі користувачі свідомо використовують MAO-інгібітори для посилення дії психоактивних речовин та/або допомоги під час періоду відновлення. Наприклад, в австралійському дослідженні споживачів екстазі 1 з 25 повідомив про навмисне поєднання екстазі та моклобеміду.^{57,58}

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою моклобемід в Україні не зареєстрований.

Три важливі риси були описані як критичні для розуміння цього розладу:

- серотоніновий синдром є передбачуваним наслідком надмірного серотонінергічного агонізму рецепторів ЦНС та периферичних серотонінергічних рецепторів;
- надлишок серотоніну викликає спектр клінічних даних;
- клінічні прояви коливаються від ледь помітних до летальних. Ознаки надлишку серотоніну коливаються в легких випадках від тремтіння та діареї до нервово-м'язової ригідності та гіпертермії у небезпечних для життя випадках.⁵⁹

Серотоніновий синдром має три класичні ознаки:

- зміни психічного стану;
- вегетативна гіперактивність;
- нервово-м'язові аномалії.

Не у всіх пацієнтів із синдромом виявляються ознаки та симптоми всіх трьох ознак.⁵⁹ У дослідженні 2222 послідовних випадків самоотруєння серотонінергічними препаратами клінічні дані, які мали статистично значущий зв'язок із серотоніновим синдромом, були переважно нервово-м'язовими (включаючи гіперрефлексію, індукований клонус, міоклонус, очний клонус, спонтанний клонус, периферична гіпертонус і тремтіння), а також вегетативні порушення (включаючи тахікардію при надходженні, гіперпірексію, мідріаз, потовиділення та діарею) та психічні/психіатричні симптоми (збудження та марення).⁶⁰ Також є свідчення, що у важких випадках можуть виникнути інсульт, інфаркт міокарда, важка гіпонатріємія, рабдоміоліз, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром) та ниркова недостатність. Також повідомлялося про пошкодження печінки, на TOXBASE® та інших.⁴¹

Клінічні симптоми мають різний ступінь тяжкості, від легкої до небезпечної для життя (табл. 7.1).⁵⁹

Таблиця 7.1. Клінічні симптоми серотонінового синдрому: спектр тяжкості

Слабкий	Пацієнти можуть бути афективними. Можлива тахікардія, тремтіння, потовиділення, мідріаз
----------------	---

Помірний	Тахікардія, гіпертонія, гіпертермія (40°C - поширене явище), мідріаз, гіперактивні кишкові звуки, потовиділення, гіперрефлексія та клонус (значно більший у нижніх кінцівках, ніж у верхніх); у пацієнта може спостерігатися горизонтальний очний клонус; легке збудження або підвищена пильність, промова злегка тиском; повторюваний поворот голови з потриманням шиї в помірному розгинанні.
Сильний	Важка гіпертонія та тахікардія, які можуть різко погіршитися до відвертого шоку. У пацієнта може бути збуджений марення, ригідність м'язів та гіпертонус та підвищення м'язового тону (значно нижчий за кінцівки, ніж верхні). М'язова гіперактивність може викликати температуру ядра більше 41,1°C у деяких випадках. Метаболічний ацидоз, рабдоміоліз, підвищений рівень сироваткової амінотрансферази та креатиніну, судоми, ниркова недостатність, дисемінована внутрішньосудинна коагулопатія.

Існує зв'язок доза-ефект, причому більш важкі випадки включають комбінацію серотонінергічних препаратів. Одночасне застосування декількох стимуляторів збільшує ризик токсичності серотоніну та проблеми, пов'язані із симпатоміметичною надмірною стимуляцією, такими як зневоднення та гіпертермія,⁶¹ та серцево-судинні проблеми,⁶² а також збільшує ймовірність нейротоксичності.⁶³ Ризик не лише збільшується при одночасному прийомі двох серотонінергічних психоактивних речовин, а також при вживанні однієї психоактивної речовини разом із рядом заборонених наркотиків, що вивільняють серотонін, а також ліків (Вставка 7.2).⁴⁵⁻⁵⁵

Вставка 7.2. Лікувальні препарати, застосування яких пов'язане із серотоніновим синдромом

ІМАО	Антибіотики
Трициклічні антидепресанти	Зниження ваги агенти
	Протиблювотні засоби
СІЗЗС; також називають інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну	Антимігреневі агенти
	Трав'яні продуктів
Опіатні анальгетики	
Трамадол	Психоактивні
Безрецептурні ліки від кашлю	препарати, які використовуються для цілей відпочинку

Інгібітори моноаміноксидази (МАО-інгібітори) сильно пов'язані з серотоніновим синдромом або токсичністю, особливо якщо вони використовуються в комбінації з низкою інших препаратів, включаючи метилендіоксіпіровалерон (МДПВ)^{47,64-66} мефедрон, метилендіоксіпіровалерон (МДПВ),^{67,68} бутилон, метилон⁶⁸ та фенетиламіни (2С-І).⁶⁹ Потенційно небезпечна для життя взаємодія може мати серйозні

наслідки для людей, які приймають антидепресанти, які також вживають ці рекреаційні речовини.⁷⁰

Токсичність серотоніну, як правило, проявляється раптово і може швидко прогресувати, іноді протягом кількох хвилин,⁷¹ особливо при використанні комбінації серотонінергічних препаратів.⁴¹ Було висловлено припущення, що у пацієнтів з токсичністю серотоніну клінічні прояви проявляються протягом 6 годин.⁴¹ У разі комбінації препаратів ознаки та симптоми почнуться, коли другий препарат досягне ефективного рівня в крові, зазвичай після однієї або двох доз.⁴¹

7.8. Лікування гострої інтоксикації, пов'язаної із застосуванням АТС

7.8.1. Виявлення та оцінка гострої інтоксикації

Розділи 8-10 містять детальну інформацію щодо виявлення та діагностики гострої токсичності, характерної для кожного обговорюваного препарату.

В цілому для АТС рекомендується чітке управління дихальними шляхами та достатня вентиляція у разі втрати свідомості. У разі зупинки серця TOXBASE® рекомендує серцево-легеневу реанімацію (СЛР), яку слід продовжувати щонайменше протягом 1 години і припинити лише після обговорення зі старшим лікарем. Тривала реанімація для зупинки серця рекомендується після отруєння, оскільки може настати одужання з хорошим неврологічним результатом.

Читачі, що не належать до Великої Британії, повинні ознайомитися з їхніми місцевими чи національними вказівками.

Це має стосуватися всіх передозувань рекреаційних препаратів, особливо оскільки більшість пацієнтів молоді та здорові.

Користь промивання шлунку невизначена, але TOXBASE® рекомендує пероральне активоване вугілля, якщо будь-яка кількість АТС була проковтнута протягом 1 години за умови захисту дихальних шляхів. Він також рекомендує спостерігати за безсимптомними пацієнтами щонайменше 4 години або 8 годин за пацієнтами, які вживали препарати з пролонгованим вивільненням.

7.8.2. Лікування серотонінового синдрому

Було висловлено припущення, що люди з серотоніновим синдромом, пов'язаним із вживанням психоактивних речовин, таких як екстазі, зазвичай надходять до лікарень із прогресуючими симптомами, оскільки деякі з ранніх, легких ознак синдрому часто сприймаються як нормальні ефекти наркотиків.^{47,70}

Немає лабораторних тестів для підтвердження діагнозу. Серотоніновий синдром важко діагностувати з ряду причин, які включають мінливість клінічних проявів, недостатню обізнаність про синдром та обмеження діагностичних критеріїв, що, у свою чергу, може сприяти гіподіагностиці.⁴¹ Стверджувалось, що при оцінці пацієнта з серотоніновим синдромом ключові елементи анамнезу включають кількість і тип прийнятих ліків, а також еволюцію та швидкість прогресування симптомів.⁷² Bouyer et al. пропонують працівникам клінік розглянути серотоніновий синдром у пацієнтів з тремором, клонусом або акатизією без додаткових екстрапірамідних ознак після аналізу анамнезу пацієнта та фізикального огляду.⁵⁹

Офіційним діагностичним підходом до серотонінового синдрому є «Критерії токсичності серотоніну Хантера: правила прийняття рішень»,⁷³ засновані на наявності чи відсутності семи клінічних ознак (Рисунок 7.2). З усіх клінічних ознак клонус вважався найважливішою ознакою (спонтанний, індукований та очний).

ЯКЩО (спонтанний клонус = так)
ТОДІ токсичність серотоніну = ТАК

Інше ЯКЩО (індукований клонус = так)
І [(збудження = так) АБО (потовиділення = так)]
ТОДІ токсичність серотоніну = ТАК

Інше ЯКЩО (очний клонус = так)
І [(збудження = так) АБО (потовиділення = так)]
ТОДІ токсичність серотоніну = ТАК

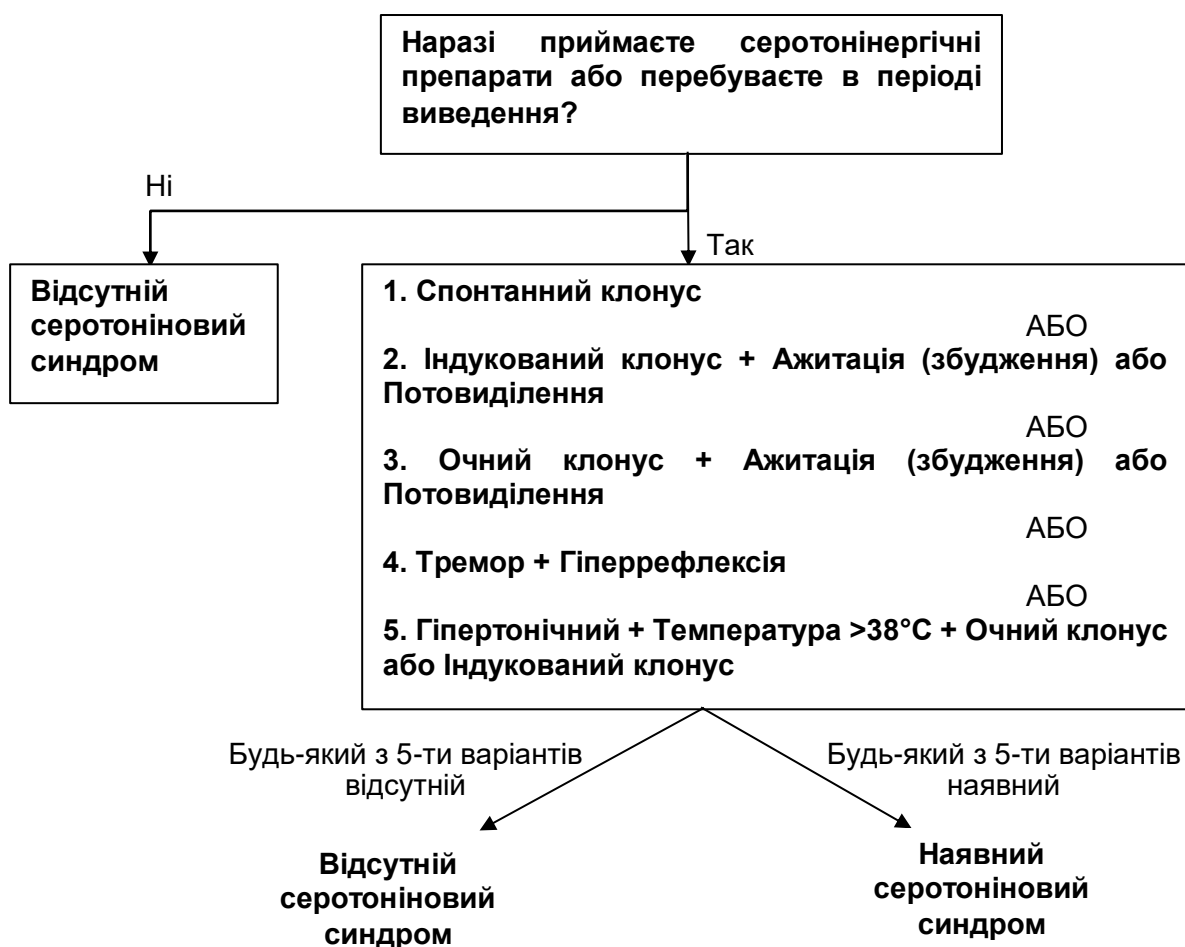
Інше ЯКЩО (тремор = так) ТА (гіперрефлексія = так)
ТОДІ токсичність серотоніну = ТАК

Інше ЯКЩО (гіпертонічний = так) І (температура > 38°C)
І [(очний клонус = так) АБО (індукований клонус = так)]
ТОДІ токсичність серотоніну = ТАК

Рисунок 7.2. Критерії токсичності серотоніну Hunter: правила прийняття рішення (у присутності серотонінергічного агента)*

* Схематичне зображення критеріїв токсичності серотоніну Хантера представлено схематично нижче:

Критерії токсичності серотоніну Хантера (схематичне зображення)
(правила прийняття рішень за присутності серотонінергічного агента)⁷⁴



Читачі, що не належать до Великої Британії, повинні ознайомитися з їхніми місцевими чи національними вказівками.

Більшість випадків серотонінового синдрому є легкими і їх можна лікувати шляхом відміни агента-порушника та підтримуючої допомоги. Більшість легких випадків спонтанно вирішуються протягом 24 годин. Пацієнти з помірними або важкими випадками серотонінового синдрому потребують госпіталізації. Хоча багато випадків вирішуються протягом 24 годин після припинення прийому препаратів та початку лікування, клінічні симптоми можуть зберігатися довше у випадках, коли застосовуються серотонінергічні препарати з тривалою дією, активними метаболітами або тривалими періодом напіввиведення.⁵⁹ Якщо серотоніновий синдром діагностований та ускладнення проліковані правильно, тоді прогноз добрий.⁷⁵

Бензодіазепіни – стандартне лікування від збудження та тремору. Було висловлено припущення, що антагоністи 5-HT_{2A} (ципрогептадин та хлорпромазин) можна застосовувати у більш тяжких випадках,⁴¹ оскільки вони успішно використовуються для лікування серотонінового синдрому після передозування. Однак немає контрольованих досліджень, які б це підтверджували, і є ризик виникнення судом, оскільки токсичність серотоніну знижує поріг.

Потрібно контролювати збудження, вегетативну нестабільність та гіпертермію.^{59,76} У помірних випадках серотонінового синдрому у пацієнтів можуть спостерігатися серцево-дихальні порушення та пірексія, які слід лікувати агресивно.⁴¹ Смерть пацієнтів із серотоніновим синдромом зазвичай настає через гіперпірексію -

індукована поліорганна недостатність, і тому важливо швидко знизити температуру пацієнта, якщо вона перевищує 39°C (TOXBASE® рекомендує крижані ванни та внутрішні охолоджувальні пристрої, де вони є). Пацієнтам у тяжкому стані може знадобитися нервово-м'язовий параліч, седація та інтубація.⁷⁴

Загрозливий для життя серотоніновий синдром може виникнути у 50% випадків комбінованого прийому MAOI та рекреаційних препаратів СІЗЗС, таких як екстазі. Як правило, відбувається швидке погіршення стану, і рекомендується переводити пацієнтів в реанімацію; також настійно рекомендуються токсикологічні дослідження.⁴¹ Тривалий період напіввиведення деяких MAOI (наприклад, фенелзину, транілципроміну) означає, що користувачі все ще можуть бути сприйнятливими до взаємодії з АТС, наприклад екстазі, протягом 2 тижнів після того, як вони припинили вживання препарату.^{77,78}

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою фенелзин та транілципромін в Україні не зареєстровані.*

7.9. Інтоксикація, пов'язана з хронічним застосуванням АТС

7.9.1. Залежність і синдром відміни

За оцінками ВООЗ, 11% користувачів АТС стають залежними і можуть потребувати втручання спеціалістів. Однак навіть випадкові споживачі можуть відчувати фізичні, соціальні або психологічні ушкодження і можуть перейти до більш шкідливого або залежного вживання наркотиків.⁷⁹

Повідомлялося, що дисфункція дофаміну є основним нейробіологічним механізмом залежності від амфетаміну.¹¹ Амфетаміни в цілому мають низький рівень зв'язування з білками, що забезпечує високу біодоступність і підтримує їх легку дифузію з плазми до позасудинного русла.¹⁴ Повідомлялося, що люди залежні від амфетамінів можуть мати більший об'єм розподілу та триваліший період напіввиведення з плазми крові у порівнянні з особами, які не отримували наркотиків (6 проти 4 л/кг). Ймовірно, це пов'язано з секвестрацією тканин в результаті розвитку фармакокінетичної толерантності до препарату.^{12,14} Залежність від АТС характеризується підвищеною толерантністю та симптомами відміни при припиненні вживання, який включає сон та розлади апетиту, втому, депресія, тривога та збудження. Це також характеризується нездатністю знизити вживання наркотиків незважаючи на значні негативні соціальні, для здоров'я та психологічні проблеми, пов'язані із вживанням.

Відмова від амфетаміну надзвичайно поширена: 87,6% із 647 учасників із залежністю від амфетаміну в одному дослідженні повідомляють про шість або більше ознак виведення амфетаміну, перерахованих у DSM.⁸⁰ Існують відмінності в рівні інтенсивності виходу з різних ОВД, про що йшлося у главах 8-10.

Для відміни амфетаміну⁸¹ (амфетамін, декстроамфетамін та метамфетамін), коли важкі хронічні споживачі раптово припиняли вживання, багато з них повідомляли про обмежені у часі симптоми абстиненції, які починаються до 24 годин після останньої дози і можуть тривати протягом трьох тижнів і більше. Вони можуть бути достатньо серйозними, щоб призвести до рецидиву вживання наркотиків.

Фази відміни включають початковий «Краш», який проходить приблизно протягом тижня.^{82,83} До тяжких симптомів відноситься збільшення сну (але поганої якості), підвищений апетит та набір симптомів, пов'язаних з депресією. Фаза 2 - це підгострий тривалий набір симптомів абстиненції, які не є чітко вираженими, але включають постійні порушення сну та підвищений апетит.^{82,83} Деякі симптоми можуть тривати протягом тижнів або місяців.

Технічний огляд ВООЗ 2 щодо АТС⁷⁸ описує три фази виведення АТС. Вони наведені в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2. Три етапи виведення АТС

Фаза⁷⁸	Час з моменту останнього застосування стимулятора	Загальні ознаки та симптоми
«Збій»	Зазвичай починається через 12-24 години після останнього вживання амфетаміну і припиняється на 2-4 дні	Виснаження, втома, збудження та дратівливість, депресія, м'язовий біль акатизія Порушення сну (зазвичай підвищений сон, хоча може виникнути безсоння або неспокійний сон)
«Зняття»	Зазвичай починається через 2-4 дні після останнього використання, досягає піку тяжкості протягом 7-10 днів, а потім затихає протягом 2-4 тижнів	Сильна тяга Коливання настрою та рівня енергії, що чергуються між дратівливістю, неспокійним станом, тривогою та збудженням Втома, брак енергії можуть імітувати нарколепсію
«Вимирання»	Від тижнів до місяців (вимагає інтеграції між виведенням та виведенням коштів послуги)	Поступове відновлення нормального настрою з епізодичними коливаннями настрою та рівня енергії, що чергуються між дратівливістю, неспокійним станом, тривогою, збудженням, втомою, нестачею енергії Епізодична тяга Порушений сон

7.9.2. Фізичні та психіатричні/психологічні наслідки від хронічного вживання

Зрозуміло, що амфетамін має кардіотоксичну дію і асоціюється з хронічною серцевою патологією.

Ризик ішемічної хвороби серця, ймовірно, посилюється хронічним впливом амфетамінів (у тому числі метамфетаміну) на тканини серця, а також наслідками інтоксикації амфетаміном, і це може бути причиною передчасної смертності, хоча інші фактори - такі як тютюн та вживання алкоголю - часто є додатковими факторами.⁸⁴ Гепатоцелюлярні пошкодження також можуть виникнути внаслідок хронічного вживання амфетаміну.^{12,36}

Залежність від амфетаміну асоціювалася з депресією, тривогою, психотичними розладами,⁸⁵ дефіцитом уваги, розладом активності (СДУГ)⁸⁶ та антисоціальним розладом особистості.⁸⁷ Вона також асоціювалася із сексуальною ризикованою поведінкою, підвищеним ризиком ВІЛ³² та тенденцією до самогубства.⁸⁸

У меншій кількості людей, які вживають амфетаміни, розвинеться психотичний епізод, який потребує допомоги у відділеннях швидкої допомоги або психіатричних відділеннях.⁸⁹ Кокранівський огляд лікування амфетамінового психозу зауважив, що важко будь-яким достовірним чином визначити поширеність психозу, спричиненого амфетаміном, на місцевому або глобальному рівні. Епідеміологія розладу вказує на те,

що пацієнти з симптомами психозу, спричиненими амфетаміном, надходять у відділення швидкої допомоги та психіатричні відділення за низькими показниками порівняно з переписом усіх пацієнтів; він також повідомляє, що значні психотичні симптоми є загальними для користувачів з більш широкими та важкими моделями вживання амфетаміну.⁸⁹

Поширеними симптомами психозу, спричиненого амфетаміном, є параноїдні та/або маніакальні переслідування, а також слухові та зорові галюцинації з надзвичайним збудженням. Однак навіть серед тих, хто часто вживає амфетамін, психотичні симптоми частіше є субклінічними та не потребують вкрай інтенсивних втручань. Розвиток психозу та субклінічних симптомів пов'язаний із сукупною кількістю вживання амфетаміну або історією вживання амфетаміну протягом життя особи.⁸⁹

У клінічних проявах є подібності між психозом, викликаним амфетаміном, і шизофренією, але психотичні симптоми можуть бути обумовлені виключно інтенсивним вживанням амфетаміну, або інтенсивне вживання амфетамінів може бути причиною вразливості до шизофренії.⁸⁹ Існують деякі ознаки того, що два розлади можуть бути пов'язані генетично, при цьому дослідження показує, що родичі споживачів метамфетаміну, які протягом усього життя мали амфетаміновий психоз, у п'ять разів частіше хворіють на шизофренію, ніж споживачі метамфетаміну без такого анамнезу.⁹⁰

7.10. Управління шкодою, пов'язаною з хронічним вживанням

7.10.1. Ідентифікація та оцінка використання АТС та залежності від них⁹¹

Діагноз вживання амфетаміну та залежності ґрунтується на критеріях, перелічених у Міжнародній класифікації хвороб (МКХ-10). Амфетамінова залежність діагностується, якщо протягом останніх 12 місяців протягом тривалого періоду були виявлені три або більше з наведених нижче ознак:

- сильне бажання або почуття тяги до приймання стимуляторів;
- труднощі з контролем поведінки при прийомі стимулятора з точки зору його початку, припинення або рівня вживання;
- фізіологічний стан абстиненції, коли застосування стимулятора припинено або скорочено;
- докази толерантності, тобто розуміння, що необхідні підвищені дози стимуляторів для досягнення ефектів, спочатку викликаних меншими дозами;
- поступове нехтування альтернативними задоволеннями чи інтересами через використання стимуляторів;
- продовження використання стимуляторів, незважаючи на чіткі докази відверто шкідливих наслідків.⁹¹

Щоденне вживання амфетаміну вважається найбільш шкідливим; воно часто має несприятливі наслідки для здоров'я та психосоціальної діяльності користувача. Однак вживання амфетамінів щотижня або більше було пов'язано з побічними ефектами, а ін'єкції та куріння - з більш високим ризиком. Як правило, поріг, що сигналізує про високий ризик розвитку залежності, починається після 6-12 місяців щотижневого використання, хоча є повідомлення про те, що користувачі відчувають проблеми навіть після відносно низького рівня впливу.²¹

7.10.2. Поетапний догляд за користувачами АТС

Технічний огляд ВООЗ щодо АТС90 рекомендує надавати послуги для користувачів АТС на ряді рівнів, як зазначено у Таблиці 7.3.

Таблиця 7.3. Поетапний догляд за користувачами АТС

	Тип користувача, придатного для втручання	Діяльність/втручання
Крок 1	Час від часу користувачі ОПР мають відносно низький ризик	Дії особистої гігієни: Догляд за собою/ сім'єю у скороченні/ припиненні вживання наркотиків. Групи самопомоги, неформальна допомога на основі громад Інформація про ризики вживання наркотиків, коротке консультування, взаємодію та навчання серед однолітків, центри поселення, навички та професійне навчання, послуги з реабілітації та реінтеграції
Крок 2	Користувачі АТС «Проблема»	Медичні послуги у первинних закладах охорони здоров'я: оцінка, коротке консультування, інформація щодо зменшення наслідків, програми голки та шприца, за необхідності звернення до спеціалізованих служб, допомога з базовою симптоматичною дезінтоксикацією та абстиненцією. Повернення до спільноти для надання підтримки, реабілітації та реінтеграції або направлення до експертної допомоги
Крок 3	Важкі/залежні користувачі ОПР	Спеціалізована клінічна допомога залежності від наркотиків: Оцінка залежності, відмова від фармакологічних засобів, зменшення наслідків, програми голки та шприца, амбулаторне та/або стаціонарне або житлове лікування та спеціалізоване консультування, звернення до служб реабілітації та реінтеграції та звернення до громади за підтримкою
Дії, які необхідно вживати на кожному кроці	Всі користувачі	Керування справами та консультування важливі на кожному етапі - хоча точна техніка та інтенсивність залежатимуть від профілю користувача АТС Важливим є також надання користувачам АТС можливостей пройти професійне навчання та допомогу у працевлаштуванні, а також поліпшити сімейні стосунки, вирішити правові проблеми та допомогти у розвитку нової рекреаційної діяльності та соціальних мереж у громаді

7.10.3. Психосоціальна та фармакологічна підтримка лікування залежності

На момент написання статті психосоціальні втручання залишаються найкращим варіантом лікування для лікування амфетамінової залежності.¹¹

7.10.3.1. Психосоціальні втручання

Детальніше про психосоціальні втручання див. Розділ 2.

Наявні дані про психосоціальні втручання, специфічні для стимуляторів та/або АТС. Кокранівський огляд психосоціальних втручань щодо кокаїну та психостимулюючих амфетамінових розладів повідомив про незначні зміни у поведінці зі зменшенням норм споживання після втручання. Крім того, наявні дані не підтверджують єдиного підходу до лікування, який би міг подолати багатовимірні аспекти залежності та отримання кращих результатів для вирішення хронічної рецидивуючої природи залежності та її наслідків.^{92,93}

Тим не менш, порівняння між різними типами поведінкових втручань за Кокранівським оглядом⁹² показало результати на користь лікування за допомогою певної форми заохочувальної терапії щодо зменшення відмов від лікування, зменшення вживання та утримання від наркотиків.⁹²

Більш комплексне поведінкове лікування, в якому буде надаватись програма заохочувальної терапії на додаток до підходу зміцнення спільноти, що має значно кращі результати порівняно з групами пацієнтів, які отримували лише консультації щодо наркотиків або поведінкове лікування, без додаткової програми заохочення, яка передбачала б обмін ваучерів на товари, що залежать від зразків кокаїно-негативної сечі.⁹²

Висновки Кокранівського огляду з точки зору наслідків щодо практики лікування полягають у тому, що, поки не будуть доступні подальші дослідження, працівники клінік можуть розглядати методи заохочувальної терапії як хороший підхід до лікування, за умови, що це можна повторити у певних терапевтичних умовах. Однак бажані результати не будуть досягнуті, якщо готовність пацієнта до лікування та зміни не будуть контрольовані та усунуті. Лікувальні заходи повинні відповідати конкретному етапу одужання, на якому перебуває пацієнт на момент звернення за лікуванням.⁹²

Кокранівський огляд показує, що в даний час найкращими результатами для лікування психостимуляційної залежності є результати поведінкового лікування з управлінням непередбаченими ситуаціями, у поєднанні зі зміцненням громади та втручаннями у поведінку на робочому місці, але вони мають обмеження. Зменшення кількості або частоти використання є перевагою, але короточасне скорочення не має довготривалого значення. Пацієнт повинен внести ефективні зміни у своє життя, включаючи стійке утримання та здатність працювати та підтримувати успішні стосунки з іншими. Характер і обсяг лікування повинні залежати від кола проблем, з якими стикається даний пацієнт. Таким чином, огляд робить висновок з найкращих наявних доказів, працівники клінік повинні враховувати той факт, що найкраще лікування має відповідати потребам пацієнта.⁹²

Технічний огляд ВООЗ 278 передбачає, що в деяких випадках може знадобитися втручання у кризових ситуаціях при психіатричних симптомах, таких як марення переслідування або порушення сприйняття. ВООЗ також рекомендує короткі втручання, спрямовані на користувачів АТС, щоб залучити їх до обговорення вживання наркотичних речовин та направити дискусію, щоб заохотити людину вирішити, чи вони хочуть змінити свою поведінку. Короткі втручання самостійно виявилися успішними у сприянні зміні поведінки і часто можуть бути використані як перший етап більш інтенсивного лікування, якщо це необхідно. Інформація та консультування також можуть знадобитися, і були використані різноманітні підходи від орієнтованого на клієнта до відкритого консультування.⁷⁹

Гендерні відмінності були описані в кількох дослідженнях. Деякі стверджують, що є певні докази статевого диморфізму у відповідь на стимулятори, з деякими попередніми доказами, які вказують на потенційний біологічний механізм, що включає нейротрофічний фактор, що походить від мозку, це може сприяти цим відмінностям. В цьому напрямку необхідні додаткові дослідження.⁹⁴ Клінічні результати показали, що жінки, які вживають амфетамін, повідомляли про більш високу частоту застосування

амфетаміну.⁹⁴⁻⁹⁶ Лабораторне дослідження показало, що жінки самостійно вводять частіше, але меншу дозу амфетаміну, ніж чоловіки.⁹⁷ Це тема для дискусій, тому необхідно більше досліджень перед тим, як робити висновки, працівники клінік можуть прагнути до розгляду гендерно-специфічних питань, як важливого елементу лікування від амфетамінів.

7.10.3.2. Фармакологічні втручання

Фармакологічні заходи, характерні для кожного препарату, будуть детально обговорені у всіх відповідних розділах. Більшість досліджень було проведено з огляду застосування метамфетаміну, і нещодавній Кокренівський огляд щодо ефективності психостимулюючих препаратів при зловживанні або залежності від амфетаміну прийшов висновку, що не можна підтримувати застосування психостимуляторів у випробуваних дозах як заміна амфетамінів. Огляд також додав, що ці висновки можуть змінитися в майбутньому, оскільки кількість включених досліджень та учасників була обмеженою, а інформація про результати відсутня.¹¹

Існують деякі рекомендації щодо симптоматичного лікування стану відміни. Технічний огляд ВООЗ² щодо АТС рекомендує, що лікування важкого безсоння може бути надано із застосуванням легких седативів та підтримки гідrataції. Лікарі повинні знати, що депресивні симптоми різного ступеня тяжкості можуть виникати під час або після відміни, і може існувати ризик самогубства.⁷⁹

7.10.4. Лікування амфетамінового психозу

Зникнення симптомів у тих, хто страждає на амфетаміновий психоз, зазвичай відбувається при абстиненції, хоча воно може бути неповним, що збільшує ризик рецидиву.⁹⁷ Симптоми зазвичай усуваються за допомогою ліків, як і при шизофренії,⁹⁸ включаючи нейролептики та бензодіазепіни.⁸⁹

Кокранівський огляд⁸⁹ фармакологічного лікування психозу амфетаміну виявив лише одне дослідження, яке відповідало критеріям включення. Це рандомізоване контрольоване дослідження з участю 58 учасників показало, що антипсихотичні ліки ефективно зменшували симптоми психозу амфетаміну, при цьому ліки нового покоління, як от оланзапін, демонстрував значно більшу безпеку та переносимість, ніж найбільш часто використовуваний контроль галоперидолу, виміряні частотою та тяжкістю екстрапірамідних симптомів.¹⁰⁰ Однак огляд також додав, що хоча антипсихотичні ліки показали свою ефективність у наданні короточасного полегшення, коли важкий споживач амфетамінів відчуває психоз, немає жодних доказів щодо тривалого застосування цих ліків для запобігання рецидиву психозу.⁸⁹

Через схожість клінічних проявів амфетамінового психозу та шизофренії було висловлено припущення, що відмінність між ними часто визначається швидким усуненням симптомів при амфетаміновому психозі, що не є ймовірним наслідком шизофренії.^{89,101} Також стверджується, що лікування та відповідь на гострий амфетаміновий психоз подібні до таких при шизофренії і антипсихотики дають подібні результати.^{89,102}

7.10.5. Догляд та підтримка

Див. Розділ 2 про психосоціальні втручання.

7.11. Здоров'я та безпека населення та зменшення наслідків

Технічний огляд ВООЗ щодо АТС пропонує, щоб клініцисти рекомендували користувачам АТС (включаючи метамфетамін) зменшувати шкоду, беручи до уваги наступне:⁷⁹

АТС може стимулювати надмірну фізичну активність, що призводить до перегріву. Тому користувачі повинні стежити за тим, щоб вони пили достатню кількість

рідини, при цьому пильнуючи, щоб не пити занадто багато (не більше однієї півлітри за годину під час танців), оскільки це може викликати гіпонатріємію (електролітичне порушення, при якому концентрація іонів натрію плазми нижче норми).

1. Споживачам не слід поєднувати АТС з іншими наркотиками, включаючи алкоголь. Одночасне застосування більш ніж одного препарату може спричинити серотоніновий синдром, який може бути важким.

2. Користувачам слід задуматися про безпечний секс. Зокрема, метамфетамін може збільшити сексуальне бажання та здатність до статевого акту протягом тривалого періоду. Користувачі завжди повинні захищати себе за допомогою презервативів.

3. Соломка, використовувана для вдихання, не повина бути спільною, оскільки вона несе ризик потрапляння вірусів, що передаються через кров.

4. Там, де АТС вводять ін'єкційно, користувачі ніколи не повинні ділитися обладнанням. Вони також повинні змінювати ділянки введення, щоб уникнути пошкодження вен.

5. Користувачам слід уникати прийому АТС занадто багато днів поспіль, щоб уникнути залежності та дати своєму організму відпочити.

Список літератури

- 1 United Nations Office on Drugs and Crime. The Challenge of New Psychoactive Substances (Report from the Global SMART Programme). March 2013.
- 2 Hill S, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Oct;49(8):705–19. doi: 10.3109/15563650.2011.615318.
- 3 United Nations Office on Drugs and Crime, Laboratory and Scientific Section. Details for phenethylamines. <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/275dd468-75a3-4609-9e96-cc5a2f0da467> (accessed 2 April 2014).
- 4 Glennon RA, Young R, Dukat M, Cheng Y. Initial characterization of PMMA as a discriminative stimulus. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997 May–Jun;57(1–2):151–8.
- 5 Carroll FI, Lewin AH, Mascarella SW, Seltzman HH, Reddy PA. Designer drugs: a medicinal chemistry perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Feb;1248:18–38. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06199.x.
- 6 Iversen LL. Speed, Ecstasy, Ritalin: The Science of Amphetamines. Oxford University Press, 2006.
- 7 United Nations Office on Drugs and Crime, Laboratory and Scientific Section. Details for Synthetic cathinones. <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/67b1ba69-1253-4ae9-bd93-fed1ae8e6802> (accessed 2 April 2014).
- 8 Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P. Treatment for amphetamine dependence and abuse (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003022. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD003022.
- 9 Altman J, Everitt BJ, Glautier S, Markou A, Nutt D, Oretti R, Phillips GD, Robbins TW. The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology*. 1996;125(4):285–345.
- 10 Ellinwood Jr EH, Petrie WM. Dependence on amphetamine, cocaine, and other stimulants. In: Pradhan SN, Dutta SN, eds. *Drug Abuse: Clinical and Basic Aspects* pp. 248–262. CV Mosby, 1977.
- 11 Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, Capellà D, Farre M. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 2;9:CD009695. doi: 10.1002/14651858.CD009695.pub2.
- 12 Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remião F, Carvalho F, Bastos Mde L. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol*. 2012 Aug;86(8):1167–231. doi: 10.1007/s00204-012-0815-5.
- 13 Kraemer T, Maurer HH. Toxicokinetics of amphetamines: metabolism and toxicokinetic data of designer drugs, amphetamine, methamphetamine, and their N-alkyl derivatives. *Ther Drug Monit*. 2002;24(2):277–9.
- 14 de la Torre R, Farre M, Navarro M, Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S. Clinical pharmacokinetics of amphetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(3):157–85.
- 15 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Patterns and Trends of Amphetamine-Type Stimulants and Other Drugs: Challenges for Asia and the Pacific 2013 (Report from the Global SMART Programme). November 2013.
- 16 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2013.
- 17 Klee H. The love of speed: an analysis of the enduring attraction of amphetamine sulphate for British youth. *J Drug Issues*. 1998;28:1.
- 18 Home Office. Drug Misuse: Findings from the 2013/14 Crime Survey for England and Wales. July 2014.
- 19 World Health Organization Western Pacific Region. Patterns and Consequences of the Use of Amphetamine-Type Stimulants (ATS) (Technical Brief 1 on Amphetamine-Type Stimulants).

20 World Health Organization. Amphetamine-Type Stimulants. 1997.

21 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The Levels of Use of Opioids, Amphetamines and Cocaine and Associated Levels of Harm: Summary of Scientific Evidence. March 2014.

22 Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. DPMP (desoxyipradrol, 2-benzhydrylpiperidine, 2-phenylmethylpiperidine) and D2PM (diphenyl-2-pyrrolidin-2-yl-methanol, diphenylprolinol): a preliminary review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Dec 3;39(2):253–8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.021.

23 Davidson C, Ramsey J. Desoxyipradrol is more potent than cocaine on evoked dopamine efflux in the nucleus accumbens. *J Psychopharmacol*. 2012 Jul;26(7):1036–41. doi: 10.1177/0269881111430733.

24 Murray DB, Potts S, Haxton C, Jackson G, Sandilands EA, Ramsey J, Puchnarewicz M, Holt DW, Johnston A, Nicholas Bateman D, Dear JW. 'Ivory wave' toxicity in recreational drug users; integration of clinical and poisons information services to manage legal high poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Feb;50(2):108–13. doi: 10.3109/15563650.2011.647992.

25 National Treatment Agency for Substance Misuse (NTA). Club Drugs: Emerging Trends and Risks. 2011.

26 Public Health England, Health Protection Scotland, Public Health Wales, Public Health Agency Northern Ireland. Shooting Up: Infections Among People Who Inject Drugs in the United Kingdom 2012. Public Health England November 2013.

27 HIV: surveillance, data and management. http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1202115519183 (accessed 11 November 2013).

28 Public Health England, Health Protection Scotland, Public Health Wales, Public Health Agency Northern Ireland. Shooting Up: Infections Among People Who Inject Drugs in the United Kingdom 2013. Shooting Up Data to End of 2013. Public Health England, November 2014.

29 University of the West of Scotland, Health Protection Scotland, University of Strathclyde, West of Scotland Specialist Virology Centre. The Needle Exchange Surveillance Initiative (NESI): Prevalence of HCV and Injecting Risk Behaviours Among People Who Inject Drugs Attending Injecting Equipment Provision Services in Scotland, 2008/2009 and 2010. University of the West of Scotland, September 2012. <http://www.hepatitiscotlandc.org.uk/health-professionals/reports--publications.aspx>.

30 King GR, Ellinwood Jr EH. Amphetamines and other stimulants. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, eds. *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*, 3rd edition, pp. 207–23. Williams and Wilkins, 1997.

31 Singleton J, Degenhardt L, Hall W, Zábanský T. Mortality among amphetamine users: a systematic review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend*. 2009 Nov 1;105(1–2):1–8. doi: 10.1016/j.drugaldep.2009.05.028.

32 Colfax G, Santos G-M, Chu P, Vittinghoff E, Pluddemann A, Kumar S, Hart C. (2010), Amphetamine- group substances and HIV. *Lancet*. 2010 Aug 7;376(9739):458–74. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60753-2.

33 Darke S, Kaye S, McKetin R, Dufou J. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev*. 2008 May;27(3):253–62. doi: 10.1080/09595230801923702.

34 Grund J-P, Coffin P, Jauffret-Roustide M, et al. The fast and the furious: cocaine, amphetamines and harm reduction. In: Rhodes T, Hedrich D, eds. *Harm Reduction: Evidence, Impacts and Challenges (EMCDDA Monograph)* pp. 191–232. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2010.

35 National Poison Information Service in Edinburgh. Quoted in ACMD. Desoxypipradrol (2-DPMP) advice. 13 September 2011. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119114/desoxypipradrol-report.pdf (accessed 23 February 2015).

36 Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy'). *Lancet*. 1992;340:384–7.

37 Green AR, O'Shea E, Colado MI. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. *Eur J Pharmacol*. 2004;500(1–3):3–13.

38 Jaehne EJ, Salem A, Irvine RJ. Pharmacological and behavioural determinants of cocaine, methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, and paramethoxyamphetamine-induced hyperthermia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;194(1):41–52.

39 Kalant H, Kalant OJ. Death in amphetamine users: causes and rates. *Can Med Assoc J*. 1975;112:299–304.

40 Kendrick WC, Hull AR, Knochel JP. Rhabdomyolysis and shock after intravenous amphetamine administration. *Ann Int Med*. 1977;86:381–7.

41 Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2008 Sep;7(5):587–96. doi: 10.1517/14740338.7.5.587.

42 Gillman PK. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. *Headache* 2010;50:264–72.

43 Huether G, Zhou D, Ruther E. Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and its congeners. *J Neural Transm*. 1997;104:771–94.

44 Schifano F. A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA,MDA) related fatalities. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;173:242–8.

45 Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148:705–13.

46 Gill M, LoVecchio F, Selden B. Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoxamine. *Ann Emerg Med*. 1999;33:457–9.

47 Parrott AC. Recreational ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;71:837–44.

48 Lee DO, Lee CD. Serotonin syndrome in a child associated with erythromycin and sertraline. *Pharmacotherapy*. 1999;19:894–6.

49 Gardner MD, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother*. 1998;32:33–8.

50 Giese SY, Neborsky R. Serotonin syndrome: potential consequences of Meridia combined with demerol or fentanyl. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:293–4.

51 DeSilva KE, Le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001;15:1281–5.

52 Callaway JC, Grob CS. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse reactions. *J Psychoactive Drugs*. 1998;30:367–9.

53 Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs*. 2001;61:2163–75.

54 Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:440–1.

55 Turkel SB, Nadala JG, Wincor MZ. Possible serotonin syndrome in association with 5-HT(3) antagonist agents. *Psychosomatics*. 2001;42:258–60.

56 Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:277–85.

- 57 Copeland J, Dillon P, Gascoigne M. Ecstasy and the Concomitant Use of Pharmaceuticals (NDARC Technical Report 201). National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, 2004.
- 58 Copeland J, Dillon P, Gascoigne M. Ecstasy and the concomitant use of pharmaceuticals. *Addict Behav.* 2006;31:367–70.
- 59 Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112–20.
- 60 Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM.* 2003;96:635–42.
- 61 Williams H, Dratcu L, Taylor R, Roberts M, Oyefeso A. ‘Saturday night fever’: ecstasy related problems in a London accident and emergency department. *J Accid Emerg Med.* 1998;15(5):322–6.
- 62 Milroy CM, Clark JC, Forrest AR. Pathology of deaths associated with ‘ecstasy’ and ‘eve’ misuse. *J Clin Pathol.* 1996;49(2):149–53.
- 63 Winstock AR, Griffiths P, Stewart D. Drugs and the dance music scene: a survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in the UK. *Drug Alcohol Depend.* 2001;64(1):9–17.
- 64 Demirkiran M, Jankovic J, Dean JM. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 1996;19:157–64.
- 65 Gillman PK. Ecstasy, serotonin syndrome and the treatment of hyperpyrexia. *Med J Aust.* 1997;167:109–11.
- 66 Parrott AC. MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational ‘ecstasy’ users. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Sep;37(8):1466–84. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.016.
- 67 Garrett G, Sweeney M. The serotonin syndrome as a result of mephedrone toxicity. *BMJ Case Rep.* 2010 Sep 20;2010. pii: bcr0420102925. doi: 10.1136/bcr.04.2010.2925.
- 68 Mugele J, Nañagas KA, Tormoehlen LM. Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann Emerg Med.* 2012 Jul;60(1):100–2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.11.033.
- 69 Bosak A, LoVecchio F, Levine M. Recurrent seizures and serotonin syndrome following ‘2C-I’ ingestion. *J Med Toxicol.* 2013 Jun;9(2):196–8. doi: 10.1007/s13181-013-0287-x.
- 70 Silins E, Copeland J, Dillon P. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. *Aust NZ J Psychiatry.* 2007 Aug;41(8):649–55.
- 71 Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:201–9.
- 72 Gillman PK. Toxicity.doc, or serotonin toxicity, serotonin syndrome: update, overview, and analysis, 2007. http://www.psychotropic.com/1_st_intro.shtml (accessed 21 March 2014).
- 73 Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2003;21:353–421.
- 74 Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2016; 83(11):810-817.
- 75 Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician.* 2010 May 1;81(9):1139–42.
- 76 Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol.* 1999;13(1):100-9.

77 Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth.* 2005;95:434–41.

78 Ener R, Meglathery S, Van Decker W, Gallagher R. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med.* 2003;4:63–74.

79 WHO Western Pacific Region. Harm Reduction and Brief Interventions for ATS Users (Technical Brief on Amphetamine-Type Stimulants 2). http://www.who.int/hiv/pub/idu/ats_brief2.pdf (accessed 14 October 2013).

80 Schuckit MA, Daepfen JB, Danko GP, Tripp ML, Smith TL, Li TK, Hesselbrock VM, Bucholz KK. Clinical implications for four drugs of the DSM-IV distinction between substance dependence with and without a physiological component. *Am J Psychiatry.* 1999 Jan;156(1):41–9.

81 Shoptaw SJ, Kao U, Heinzerling K, Ling W. Treatment for amphetamine withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD003021. doi: 10.1002/14651858.CD003021.pub2.

82 McGregor C, Srisurapanont M, Jittiwutikarn J, Laobhripatr S, Wongtan T, White JM. The nature, time course and severity of methamphetamine withdrawal. *Addiction.* 2005;100(9):1320–9.

83 Gossop MR, Bradley BP, Brewis RK. Amphetamine withdrawal and sleep disturbance. *Drug Alcohol Depend.* 1982 Oct–Nov;10(2–3):177–83.

84 Kaye S, McKetin R. Cardiotoxicity Associated with Methamphetamine Use and Signs of Cardiovascular Pathology Among Methamphetamine Users. National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, 2005.

85 Salo R, Flower K, Kielstein A, Leamon MH, Nordahl TE, Galloway GP. Psychiatric comorbidity in methamphetamine dependence. *Psychiatry Research* 2011;186(2-3):356–61.

86 Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am.* 2004 Jun;27(2):283–301.

87 Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Rawson RA. Methamphetamine Treatment Project Corporate Authors. Psychopathology in methamphetamine-dependent adults 3 years after treatment. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29:12–20.

88 McKetin R, Kelly E, McLaren J, Proudfoot H. Impaired physical health among methamphetamine users in comparison with the general population: the role of methamphetamine dependence and opioid use. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27:482–9.

89 Shoptaw SJ, Kao U, Ling W. Treatment for amphetamine psychosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD003026. doi: 10.1002/14651858.CD003026.pub3.

90 Chen CK, Lin SK, Pak CS, Ball D, Loh EW, Murray RM. Morbid risk for psychiatric disorder among the relatives of methamphetamine users with and without psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005 Jul 5;136B(1):87–91.

91 WHO Western Pacific Region. Therapeutic Interventions for Users of Amphetamine-Type Stimulants (ATS) (Technical Briefs on Amphetamine-Type Stimulants 4). http://www.wpro.who.int/hiv/documents/docs/Brief4forweb_7DF1.pdf?ua=1&ua=1 (accessed 14 October 2013).

92 Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva de Lima M. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD003023.

93 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Best practice portal: Treatment options for amphetamines users. <http://www.emcdda.europa.eu/best-practice/treatment/amphetamines-users> (accessed 2 March 2014).

94 Heinzerling KG, Shoptaw S. Gender, Brain-derived neurotrophic factor Val66Met, and frequency of methamphetamine use. *Genet Med*. 2012 Apr;9(2):112–20. doi: 10.1016/j.genm.2012.02.005.

95 Holdcraft LC, Iacono WG. Cross-generational effects on gender differences in psychoactive drug abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2004;74:147–58.

96 Roth ME, Carroll ME. Sex differences in the acquisition of IV methamphetamine self-administration and subsequent maintenance under a progressive ratio schedule in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172:443–9.

97 Vansickel AR, Stoops WW, Rush CR. Human sex differences in d-amphetamine self-administration. *Addiction*. 2010;105:727–31.

98 Ujike H, Sato M. Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1025:279–87.

99 Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Schizophrenia Research*. 1999;35(1):51–68.

100 Leelahanaj T, Kongsakon R, Netrakom P. A 4-week, double-blind comparison of olanzapine with haloperidol in the treatment of amphetamine psychosis. *J Med Assoc Thailand*. 2005;88 Suppl 3:43-52.

101 McIver C, McGregor C, Baigent M, Spain D, Newcombe D, Ali R. Guidelines for the Medical Management of Patients with Methamphetamine-Induced Psychosis. Drug and Alcohol Services South Australia, 2006.

102 Fujii D. Risk factors for treatment-resistant methamphetamine psychosis. *J Neuropsychiatry Clinical Neurosciences*. 2002;14(2):239–40.

Розділ 8. Метамфетамін

Група наркотиків: стимулятори

Вживання метамфетаміну у Великій Британії залишається відносно рідкісним явищем, його використання обмежено особливими групами населення та умовами, наприклад, чоловіками, які мають секс з чоловіками (ЧСЧ). Однак, обговорення наслідків метамфетаміну та її контроль включено в цей посібник через рівень наслідків пов'язані із застосуванням цієї речовини та відсутністю досвіду в контролі його наслідків у Великій Британії.

Метамфетаміну гідрохлорид стабільний і легко випаровується, тому його можливо курити, на відміну від сульфату амфетаміну.

8.1. Вуличні назви

Вуличні назви на час публікації включають Кристали меф, Тіна, Крістін, Лід, Скло, Кренк, Яба та Шалена медицина. Інші вуличні назви використовуються локально.

8.2. Правовий статус

Метамфетамін та 4-метиламфетамін відносяться до наркотичних речовин класу А у відповідності до Закону про наркотики 1971 р. про зловживання наркотичними речовинами.

8.3. Якість результатів досліджень.

Існує набагато більший і більш надійний набір доказів про шкоду метамфетаміну ніж для інших клубних препаратів. Сюди входить ряд добре проведених РКД і Кокранівських оглядів, особливо щодо залежності.

Однак більшість доказів в рамках дослідження метамфетаміну походить від США, Австралії та Південно-Східної Азії. Дослідження у Великій Британії та Європі набагато більш обмежені, що відображає поточні низькі показники використання в більшості країн Європи. Деякі висновки міжнародних досліджень можуть бути менш актуальними у контексті Великої Британії, особливо тих, що стосуються епідеміології та тенденцій.

8.4. Короткий огляд фармакології

Метамфетамін є N, α -диметилфенетиламіном та входить до складу сімейства фенетіламінів. Це синтетичний стимулятор і похідне амфетаміну.¹ Метамфетамін є потужним психомоторним стимулятором із сильним фізіологічним впливом на периферичну та центральну нервову систему, що призводить до фізичних і психологічних ефектів.² Зазвичай його описують як більш потужний стимулятор, ніж неметиловані амфетаміни. Він має високу ліпофільність і, в порівнянні з амфетаміном, легше проникає через гематоенцефалічний бар'єр, має більш сильну дію і має більш виражений і тривалий стимулюючий ефект.³ Метамфетамін має короткострокові та довгострокові ефекти, подібні до тих, які виробляє кокаїн, але вони тривають довше і можуть бути більш серйозними.⁴

Дія метамфетаміну та інших амфетамінів була добре описана.^{2,5,6,7} Метамфетамін підвищує активність норадренергічних і нейромедіаторних систем дофаміну. Він збільшує вивільнення і блокує зворотне захоплення дофаміну. Він має активний метаболіт, амфетамін, і два неактивних метаболіти, p-ОН-амфетамін і норадреналін. Він окислюється і метаболізується в печінці шляхом ферментативної деградації переважно за участю цитохрому P450-2D6. Приблизно 10% європеїдної раси мають дефіцит цього ферменту, і дослідження показало, що це робить їх особливо чутливими до впливу метамфетаміну, так як вони не здатні ефективно метаболізувати та виводити препарат.⁸

Постійне споживання метамфетаміну змінює функції мозку. Дослідження з скринінгу мозку показали зміни активності дофамінової системи, які пов'язані зі зниженням рухових навичок та порушеннями вербального навчання.⁹ Дослідження у людей, залежних від метамфетаміну, виявили структурні аномалії: значний дефіцит сірої речовини в поясній частині, лімбічній та паралімбічній корі, зменшенні об'єму гіпокампу, значній гіпертрофії білої речовини, пошкодженні медіальної скроневої частки та збільшенні смугастого тіла.^{10,11}

Дослідження також показали серйозні структурні та функціональні зміни в областях мозку пов'язаних з емоціями та пам'яттю,^{11,12} а також нейрохімічними та метаболітами змінами вентрального смугастого тіла.^{13,14} Повідомляється, що тривале застосування наркотику призводить до зниження регуляції дофаміну D₂ рецепторів та місць його поглинання.¹⁵ Крім того, повідомлялось про стан гіподофамінергічної активності.^{16,17}

Вважається, що психіатричні наслідки вживання метамфетаміну вторинні по відношенню до механізмів його дії: метамфетамін потрапляє в синаптичні нейрони через моноамінові транспортери і, потрапляючи в нейрони, витісняє моноаміни з везикулярних і внутрішньоклітинних місць, штовхаючи моноаміни у екстранейрональний простір. Тривале застосування пов'язане зі зміною рівня моноамінів, що залежать від дії стимуляторів, до яких належать норадреналін, серотонін і дофамін.^{18,19}

8.5. Клінічне та інше законне використання метамфетаміну

Метамфетамін використовується для лікування нарколепсії та СДУГ. Є також деякі дослідження щодо інших терапевтичних застосувань метамфетаміну. Дослідження на щурах вивчало чи може низька доза метамфетаміну запобігти втраті нейронів і покращити функціональну поведінку після важкої черепно-мозкової травми. Було виявлено, що низькі дози викликають потужну нейрозахисну реакцію, що призводить до значного покращення поведінкової та когнітивної функції.²⁰

8.6. Поширеність і схеми використання

Метамфетамін є одним з найбільш широко вживаних наркотиків у світі, за оцінками, налічується понад 35 мільйонів споживачів. Однак на європейському рівні споживання метамфетаміну історично було низьким, за деякими винятками, зокрема в Чеській Республіці та з недавніх пір в Норвегії та Словаччині. Однак є деякі ознаки того, що мета-амфетамін стає доступнішим, і дані з деяких європейських країн свідчать про те, що він може замінити амфетамін.^{21,22}

У Великій Британії використання метамфетаміну все ще обмежене, а сульфат амфетаміну залишається набагато доступнішим і широко використовується. Дані щодо злочинності в Англії та Уельсі (CSEW) пов'язані з вживанням метамфетаміну збираються з 2008/09 року і показують відсутність статистично значущих змін протягом багатьох років. Про вживання метамфетаміну за останній рік повідомили 0,1% дорослих (16-59 років) у всіх шести щорічних опитуваннях, без істотних відмінностей між молодими та дорослими.²³

Інші дані з Великої Британії також свідчать про обмеження його використання. Ретроспективне дослідження кількості звернень до токсикологічних центрів двох великих міських лікарень з 2000 по кінець 2006 року, а також до Національного інформаційного центру про отрути за 2005/06 рік повідомило, що немає жодних доказів збільшення вживання метамфетаміну, або те що, гостре отруєння метамфетаміном було значною клінічною проблемою в порівнянні з іншими встановленими препаратами, такими як МДМА.²⁴

Поширеність вживання метамфетаміну вища серед деяких підгруп, хоча показники все ще залишаються нижчими, ніж для інших клубних наркотиків. Серед

вибірки у Великій Британії з глобального опитування щодо наркотиків у 2012 році 3,8% респондентів повідомили, що коли-небудь вживали метамфетамін, 0,8% повідомили про вживання метамфетаміну за останні 12 місяців і 0,2% за останній місяць. Серед постійних споживачів клубних наркотиків відсоток споживання метамфетаміну був вищим за останні 12 місяців на 1%.²⁵

Є деякі докази того, що вживання метамфетаміну більш поширене серед ЧСЧ, ніж серед загального населення в цілому, і що його використання в основному зосереджено на цій популяції. Це показало дослідження CSEW 2013/14, яке проаналізувало відповіді за сексуальною орієнтацією за самооцінкою (до цих даних слід ставитися з обережністю через невелику кількість респондентів). Результати представлені в таблиці 8.1

Таблиця 8.1. Частка 16-59-річних людей, які повідомили про вживання метамфетаміну за минулий рік (3-річні комбіновані набори даних 2011/12, 2012/13 та 2013/14)²³

Гетеросексуали	Чоловіки гетеросексуали	Жінки гетеросексуали	Гомосексуали та бісексуали	Чоловіки гомосексуали чи бісексуали	Жінки лесбійки чи бісексуали
0,0%	0,1%	0,0%	0,6%	1,1%	0,0%

Інші дані цільових опитувань також свідчать про те, що у Великій Британії споживання метамфетаміну може бути вищим серед ЧСЧ, ніж серед населення в цілому. Ці опитування, хоча і не можна порівнювати, припускають, що рівень вживання метамфетаміну вищий, ніж той, який повідомляє CSEW,²⁶⁻²⁸ наприклад, опитування ЧСЧ у м. Лондон у 2007 році, згідно з яким споживання метамфетаміну в минулому році становило 7,8%,²⁹ та опитування, проведене у 2010 році, яке повідомило про 8,7%.³⁰

Дослідження також показали відмінності у вживанні метамфетаміну серед популяцій ЧСЧ. Як і інші міжнародні дослідження, дослідження у Великій Британії повідомляють, що ВІЛ-позитивні чоловіки частіше вживають метамфетамін, ніж інші ЧСЧ.³⁰⁻³⁴ Дослідження в США показали, що захворюваність на ВІЛ серед ЧСЧ, які вживають метамфетамін, більш ніж вдвічі вища, ніж серед ЧСЧ, які не вживають метамфетамін.³⁵

Існують також відмінності, засновані на географічному положенні: метамфетамін зустрічається переважно в міських районах (наприклад, Лондон і Манчестер). У Великій Британії метамфетамін ширше використовується гомосексуальними групами у Лондоні, ніж деінде в країні.^{29,30} Нещодавнє дослідження також показало відмінності у Лондоні, з більшою поширеністю в таких областях, як Ламбет, Саутварк і Льюїшем (LSL), де велика кількість гомо- та бі-сексуалів та де розвинена велике гей-комерційне середовище та приміщення для сексу. У цих місцях споживання метамфетаміну за останні чотири тижні (4,9% респондентів LSL) було вищим, ніж серед гомосексуальними чоловіками у Лондоні (2,9%), і значно вищим, ніж в інших місцях Англії (0,7%).³⁰ Метамфетамін також пов'язаний з «хімічним сексом», який обговорюється більш детально у розділі 8.10.2.

Немає жодних доказів того, що вживання метамфетаміну стає все більш поширеним серед ЧСЧ у Великій Британії, хоча в одній доповіді припускається, що його вживання збільшується, хоча повільно і не в геометричній прогресії.³⁰ Немає доказів того, що його вживання стає більш поширеним у Великій Британії, або що він поширюється на загальне населення. Культури вживання наркотиків відрізняються, і вживання метамфетаміну може не йти за тими ж шляхами, що й в інших частинах світу, включаючи США та Австралію, де його вживання вийшло за межі популяції ЧСЧ.

Американські та інші дослідження показали зміну з часом у соціально-демографічних характеристиках споживачів метамфетаміну. Дослідження випадків лікування за допомогою Каліфорнійської системи даних про алкоголь і наркотики з 1992 по 2002 рр. показало не лише п'ятикратне збільшення прийому метамфетаміну, але й перехід у бік вживання етнічними меншинами та більш уразливою групою населення з точки зору безхатьків, хронічних захворювань, проблем з психічним здоров'ям та інвалідністю. Також відбулося значне збільшення кількості людей, які повідомляли про статус юридичного нагляду (втручання кримінального правосуддя).³⁶ У Великій Британії ця вразлива група населення на даний момент зазвичай більше асоціюється з вживанням креку та опіатів.

8.7. Шляхи прийому та дозування

Найпоширенішою формою метамфетаміну є сіль гідрохлориду, яка випускається у вигляді білого або майже білого гіркого порошку або у вигляді чистих кристалів, які розчинні у воді. Він також може випускатися в таблетках, на яких є логотипи, подібні до логотипів на таблетках екстазі.

Більшість метамфетаміну, що використовується у Великій Британії, перебуває у кристалічній формі. В даний час його в основному курять, але також нюхають, вводять внутрішньовенно (відоме як «хлопання» серед ЧСЧ у Великій Британії), використовують анально (відомо як *booty bumping*) або уміщують через уретру. Було відзначено, що якщо занадто багато метамфетаміну вводиться анально, він може не повністю розчинитися, і існує ризик потертості презервативів внаслідок тертя з цим не розчиненим метамфетаміном, що може сприяти розриву презерватива.³⁷

Є деякі докази того, що куріння метамфетаміну має більш шкідливі психологічні ефекти та більший потенціал розвитку залежності, ніж нюхання чи ковтання наркотику, і рівень залежності у курців наближається до рівня залежності, який спостерігається у тих, хто вживає метамфетамін ін'єкційно.^{38,39}

Метамфетамін швидко всмоктується після прийому, а його період напіввиведення становить 8-13 годин.⁴⁰ Стимулюючі ефекти залежать від ряду факторів, включаючи шлях прийому та дозу; вони можуть тривати від 6 до 12 годин, але повідомлялося про більшу тривалість дії.⁴¹ Внутрішньовенні ін'єкції та куріння мають швидкий початок дії. Після перорального прийому максимальна концентрація спостерігається через 2,6-3,6 години і середній період напіввиведення становить 10,1 години (діапазон 6,4-15 годин). Після внутрішньовенного застосування середній період напіввиведення дещо довший (12,2 години).

Метамфетамін є дорогим у Великій Британії, його вартість становить до 260 фунтів стерлінгів за грам, що набагато вище вартості в країнах, де він більш поширений.⁴² Він також значно дорожчий, ніж інші стимулюючі наркотики, включаючи кокаїн, приблизно £50–£100 за грам.

8.8. Очікувані ефекти при рекреаційному вживанні та небажані ефекти

Ефект метамфетаміну є результатом різкого підвищення нових синтезованих катехоламінів і серотоніну; до них належать збудження, самопочуття, підвищена пильність, енергія та впевненість, висока концентрація уваги та зниження апетиту. Вживання метамфетаміну викликає відчуття підвищеної впевненості, комунікабельності та ейфорії.⁴³ У людей, які раніше не вживали метамфетамін, гострі дози можуть покращити когнітивну здатність. Дослідження показують, що одноразові низькі або помірні дози підвищують збудження і пильність, а також покращують увагу та концентрацію, особливо у тих, хто позбавлений сну. Метамфетамін має очевидний ефект афродизіаку, при цьому посилюється сексуальний потяг, знижується стомлюваність і втрачається сексуальне гальмування. Він може уповільнити еякуляцію, сприяти тривалішому статевому акту та зменшити гуморальну секрецію.^{44,45}

Парадоксально, але є докази того, що тривале застосування пов'язане зі зниженням статевої функції у чоловіків.⁴⁶

Більш високі дози метамфетаміну можуть викликати дисфорію, неспокій і тривогу, а також асоціюватися з тремором і дискінезією. При надмірному вживанні метамфетаміну ейфорійний ефект з часом зменшується, тоді як дисфорія та компульсивна поведінка посилюються. Також повідомлялося, що більші дози викликають безсоння, галюцинації та параною.⁴⁷

Негативні психологічні наслідки вживання метамфетаміну можуть включати тривожність, неспокій, безсоння, відчуття грандіозності, параною, психоз, галюцинації (включаючи маячний паразитоз), депресію, неспровоковану агресивну або насильницьку поведінку та дратівливість. Люди можуть багато говорити, бути схвильованими, агресивними та неспокійними, а також може спостерігатися повторення безглузких одноманітних завдань.⁸

Повідомляється, що небажані ефекти метамфетаміну є звичайним явищем. Дослідження в США за участю 350 осіб показало, що більшість повідомили про проблеми, пов'язані з вживанням метамфетаміну, серед яких втрата ваги (84%), безсоння (78%), фінансові проблеми (73%), параною (67%), юридичні проблеми (63%), галюцинації (61%), проблеми на роботі (60%), насильницька поведінка (57%), проблеми з зубами (55%), проблеми зі шкірою (36%) і високий кров'яний тиск (24%).⁴⁸ У Великій Британії опитування Gay Men's Sex Survey 2007 року показало, що 40,4% чоловіків, які вживали метамфетамін в минулому році, повідомили про занепокоєння с приводу вживання цього препарату.²⁶

Рецесія від метамфетаміну є одним із найпоширеніших небажаних ефектів, про які повідомляють вживачі наркотику.⁴⁹ Вони відчували дратівливість, неспокій, тривогу, депресію та млявість, а також є повідомлення про вживання бензодіазепінів або героїну для пом'якшення рецесії. У Новій Зеландії повідомлялося, що він часто продається в упаковці з GHB/GBL, щоб допомогти з ефектом рецесії.⁵⁰ Анекдотичні дані з Великій Британії свідчать про те, що ці дві речовини іноді використовуються разом.

8.9. Смертність

Дослідження групи осіб у Каліфорнії, госпіталізованих з 1990 по 2005 рік з діагнозом розладів, пов'язаних з метамфетаміном, кокаїном, алкоголем, опіатами та канабісом, які спостерігалися протягом 16 років (74 139 осіб і 4122 смерті), виявило, що госпіталізовані споживачі метамфетаміну мали більший ризик смертності, ніж у споживачів усіх інших речовин, за виключенням опіатів. Стандартизований коефіцієнт смертності від метамфетаміну, виявлений у дослідженні, становив 4,67, що подібно до показників, виявлених у стаціонарних або лікувальних закладах у Чеській Республіці,⁵¹ Данії⁵² та в Тайвані,⁵³ але трохи більші ніж у Швеції де отримано дані з громадської вибірки споживачів амфетаміну.⁵⁴

Смерті, пов'язані з метамфетаміном, пов'язують із вбивствами, самогубствами, автотранспортними пригодами, виробництвом, розповсюдженням та продажем препарату, а також його прямими токсичними ефектами.⁵⁵ Біологічно обґрунтовані причини включають інсульт та крововилив у мозок, серцево-судинний колапс, набряк легенів, інфаркт міокарда, гіперпірексія та ниркова недостатність.^{56,57}

8.10. Гострі наслідки

8.10.1. Гостра інтоксикація

Особливості гострої інтоксикації коротко наведені у Вставці 8.1. Відповідна література обговорюється в розділі 8.11.

8.10.1.1. Серцево-судинні та дихальні ураження

Гостре (і хронічне) вживання метамфетаміну може серйозно вплинути на серцево-судинну систему.⁸ Це викликає прискорення роботи серця і легенів шляхом вазоконстрикції та бронходилатації, в той час як м'язова активність активується через транзиторну гіперглікемію та розширення кровоносних судин у скелетних м'язах.⁵⁸

Спостерігається серотоніновий синдром, особливо якщо застосовувався більше ніж один стимулюючий препарат (серотоніновий синдром детально обговорюється у розділі 7.7.2).

Пригнічується деяка незначна фізіологічна активність (наприклад, функція шлунка та кишечника); рівні гормонів стресу, включаючи кортизол і адренкортикотропний гормон, підвищуються на 200% після прийому їжі⁵⁹ і залишаються підвищеними протягом години.² Тахікардія та гіпертонія є загальними ознаками інтоксикації метамфетаміном.⁴

Біль у грудях є типовою скаргою, пов'язаною з вживанням метамфетаміну,⁶⁰ при цьому в одному дослідженні повідомляється, що на них припадає 38% відвідувань відділення невідкладної допомоги та 28% госпіталізацій серед пацієнтів, які вживають метамфетамін.⁶¹ Також було висловлено припущення, що хоча б у деяких пацієнтів біль у грудях виникає через гіпертензію, тахікардію або тривогу, спричинену метамфетаміном, серед споживачів метамфетаміну типовим є ГКС. В одному дослідженні було рекомендовано оцінювати пацієнтів із болем у грудях у контексті вживання метамфетаміну на наявність ГКС.⁶² Було встановлено, що поширеність ГКС становить 25% у невеликому ряді пацієнтів, які звернулися до відділення невідкладної допомоги з болем у грудях після вживання метамфетаміну.⁶³

Вставка 8.1. Особливість гострої інтоксикації метамфетаміном **Серцево-судинні та дихальні**

Вузькокомплексні тахікардії (часто)

Біль у грудях

Серцебиття

Системна гіпотензія або артеріальна гіпертензія

Шлуночкова тахікардія або фібриляція шлуночків.

Задишка

Шлунково-кишкові та урологічні

Біль у животі

Блювота

Метаболічний ацидоз

Неврологічна, психіатрична та центральна нервова система

Тремор

Пітливість

Розширені зіниці

Ажитація

Спантичність

Головний біль

Тривога

Судоми

Галюцинації або марення

Гіперпірексія (може бути важкою)

Споживачі метамфетаміну мають значно вищі ризики ішемічної хвороби серця, ніж загальне населення.⁶⁴ Навіть особи з нормальними коронарними артеріями піддаються ризику інфаркту міокарда, спричиненого метамфетаміном, через коронарний спазм, який може бути рефрактерним до внутрішньокоронарної вазодилататорної терапії.⁶⁵ Передбачувані механізми інфаркту міокарда в контексті вживання метамфетаміну включають прискорений атеросклероз, розрив уже існуючих атеросклеротичних бляшок, гіперкоагуляцію та спазм коронарної артерії епікарда.^{65,66} Гострий інфаркт міокарда після вживання метамфетаміну може бути важким і може призвести до кардіогенного шоку.⁶⁷

Існує зв'язок між вживанням метамфетаміну та кардіопатіями, з різними рівнями проблем, про які повідомляють дослідження в областях, де висока поширеність вживання метамфетаміну. Дослідження на Гавайях (де високе споживання метамфетаміну) повідомило, що вживання метамфетаміну становить 40% усіх госпіталізованих пацієнтів у віці до 45 років з кардіопатією. Більше 20% пацієнтів із серцевою недостатністю були колишніми або нинішніми споживачами метамфетаміну.⁶⁸ Реєстр США, що містить інформацію про понад 11 000 пацієнтів з декомпенсованою серцевою недостатністю, повідомляв, що понад 5% споживали стимулятори.⁶⁹

В одному ряді випадків повідомлялося, що більше чверті (27,2%) пацієнтів з інтоксикацією метамфетаміном мали подовжений скоригований інтервал QT (QTc>440 мс), що свідчить про те, що спричинені метамфетаміном зміни серцевої провідності можуть бути частково відповідальними за дисритмогенні ефекти препарату.⁷⁰

Інші стани, пов'язані з інтоксикацією метамфетаміном, включають передчасні вентрикулярні скорочення, передчасні надшлуночкові скорочення, прискорену атріовентрикулярну провідність, атріовентрикулярну блокаду, затримку внутрішньошлуночкової провідності, блокаду пучка Гіса, шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків та надшлуночкову тахікардію.^{63,70,71} Викликана метамфетаміном дизритмія також може бути викликана ішемією міокарда або інфарктом.⁶⁰

Споживання метамфетаміну може бути пов'язане з розшаруванням аорти і несе більший ризик ніж кокаїн; він може бути другим після гіпертонії за своєю важливістю як фактор ризику розшарування аорти.⁷² Метамфетамін може викликати церебральний інсульт, кровотечу та гіпертонію.^{40,73} Як і інші ін'єкційні наркотики, ін'єкція метамфетаміну асоціюється з ендокардитом.⁶⁰ Серцево-судинні захворювання часто пов'язані з медичними ускладненнями та смертю, внаслідок вживання метамфетаміну.⁷⁴ Вживання великої кількості метамфетаміну асоціюється з цереброваскулярною кровотечею.^{75,76,77}

Ризики, пов'язані з тривалим вживанням метамфетаміну, обговорюються в розділі 8.12.

8.10.1.2. Гіпертермія

Вживання великої кількості метамфетаміну асоціюється з гіпертермією вище 41°C.⁷⁵⁻⁷⁷

8.10.1.3. Рабдоміоліз

П'ятирічні дослідження в США показали, що 43% пацієнтів, які звернулися до відділення невідкладної допомоги з рабдоміолізом, були позитивні на метамфетамін.⁷⁸

8.10.1.4. Урологічний

Вживання великих кількостей метамфетаміну асоціюється з нирковою та печінковою недостатністю.⁷⁵⁻⁷⁷

8.10.2. Вживання метамфетаміну та сексуальна поведінка з високим ризиком

У Великій Британії є неофіційні повідомлення про поведінкові моделі з високим ризиком, пов'язані з метамфетаміном, серед ЧСЧ,⁷⁹ зокрема згадки про «хімічний секс», або (party and play) «вечірка та гра», що використовується для опису сексу між чоловіками, який відбувається під впливом наркотиків, прийнятих безпосередньо перед і/або під час статевого акту.³⁰ З вживанням метамфетаміну пов'язані три моделі поведінки: секс із високим ризиком, сексуальне введення ін'єкцій та спільне використання обладнання для ін'єкцій.

Було описано використання клубних наркотиків у сексуальному контексті.^{80,81} Метамфетамін є одним із наркотиків, які найчастіше вживаються у сексуальному контексті (хімсекс) у Великій Британії⁷⁹ та інших країнах. У американському дослідженні⁶⁰ ЧСЧ 68% повідомили, що вживали метамфетамін під час сексу понад 50% часу.⁸²

Відносно велика кількість доказів показує підвищений сексуальний ризик, пов'язаний із вживанням метамфетаміну,⁸³⁻⁸⁹ та взаємозв'язок між зростаючою інтенсивністю вживання метамфетаміну та ризиком ВІЛ.⁸⁸ Вживання метамфетаміну також пов'язують з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ПСПШ), при цьому дослідження показують, що ЧСЧ, які вживають метамфетамін, незалежно від їх ВІЛ-статусу, мають більший ризик ПСПШ, ніж ті хто не вживає.^{32,90}

Існують деякі докази того, що в порівнянні з вживанням інших наркотиків, вживання метамфетаміну є особливо сильним провісником незахищеного анального сексу серед ЧСЧ.^{91,92} Це також пов'язують зі збільшенням частоти ПСПШ,^{35,93,94} включаючи ВІЛ інфекцію.^{80,95,103} Чоловіки, які вживають метамфетамін в 1,5-2,9 рази частіше інфікуються ВІЛ, ніж ті, хто його не вживає.^{87, 104-107} Існує також зв'язок між вживанням метамфетаміну та частотою інфікування ВІЛ та гепатиту С.¹⁰⁸⁻¹¹⁵

Дослідження також показують, що ВІЛ-позитивні ЧСЧ, які вживають метамфетамін, значно частіше, ніж ЧСЧ, які не вживають метамфетамін (незалежно від свого ВІЛ-статусу), займаються незахищеним анальним сексом^{32,116-118} та груповим сексом,¹¹⁹ мають кількох сексуальних партнерів,^{29,32,116,120,121} шукають сексуальних партнерів в Інтернеті,³² займаються сексом із споживачем ін'єкційних наркотиків¹¹⁶ і перебувають у стані алкогольного сп'яніння під час сексу.^{32,116} Серед ВІЛ-інфікованих ЧСЧ, які мають серодискордантного партнера (тобто ВІЛ-негативний, або статус «невідомо»), вживання метамфетаміну значною мірою пов'язане з незахищеним анальним сексом.^{33,122,123}

Ряд факторів і підгруп споживачів метамфетаміну були пов'язані з особливою ризикованою поведінкою щодо передачі ВІЛ та ПСПШ. Сюди входять споживачі метамфетаміну, які вживають силденафіл (віагра)^{91-93,123,124} або інші заборонені наркотики під час сексу,^{125,126} ті, хто отримує амфетамін обмінюючи його на секс,¹²⁷ ті, хто повідомляє про високий рівень сексуальної компульсивності,^{123,128} ті, хто займається сексом у громадських місцях,^{34,129} і ті, хто повідомляє про постійне вживання метамфетаміну.¹³⁰

Недавній огляд результатів серед ЧСЧ, які вживають метамфетамін, повідомляє про низьку прихильність до лікування ВІЛ-позитивними ЧСЧ, які вживають метамфетамін. Це, на думку авторів, може сприяти передачі вірусу ВІЛ та резистентності до лікування, яке було помічено у нещодавно інфікованих ЧСЧ, які вживають метамфетамін.⁸⁹

Однак важливо зазначити, що причинно-наслідковий зв'язок між вживанням метамфетаміну та ПСПШ, ВІЛ та іншими ВПЧК не встановлений. Є деякі докази того, що особи, які займаються сексом з високим ризиком, частіше вживають рекреаційні наркотики,¹³¹ а також докази того, що серед ЧСЧ вживання рекреаційних наркотиків загалом (а не метамфетаміну) пов'язане з діяльністю високого ризику.^{132,133}

Зв'язок між вживання метамфетаміну та сексуальна активність високого ризику не є винятковими для ЧСЧ, хоча більшість досліджень проводилося серед ЧСЧ, і менше доказів доступно для гетеросексуальних груп.¹³⁴ Дослідження чоловічої та жіночої гетеросексуальної групи, також показують, що споживачі метамфетаміну мають більшу частоту сексуальної активності, мають більше сексуальних партнерів і їм притаманна сексуальна поведінка з більш високим ризиком (незахищений вагінальний секс та анальний секс), ніж серед тих хто вживає будь-які інші наркотики.¹³⁵⁻¹³⁹

8.10.3. Ін'єкційні ризики

Існують не підтвержені свідчення того, що меншість ЧСЧ в Лондоні вживали метамфетамін ін'єкційно (іноді в поєднанні з мефедроном), що відбувалося на секс-вечірках або інших громадських заходах, де люди можуть ділитися ін'єкційним обладнанням. Для деяких людей введення ін'єкцій піддалося сексуалізації. Ця комбінація факторів була описана як «ідеальні умови для передачі як ВІЛ, так і ВГС [гепатиту С], а також проблем із психічним здоров'ям».⁷⁹

Було відмічено, що ВІЛ-позитивні чоловіки частіше вживають психоактивні речовини (включаючи метамфетамін), ніж інші ЧСЧ, при цьому ін'єкційне споживання все частіше зустрічаються у старшому віці досягаючи піку серед чоловіків це 40 років.³⁰ Є деякі повідомлення від споживачів метамфетаміну про посилення сексуальних потягів під час ін'єкційного введення метамфетаміну в порівнянні з іншими формами вживання речовини.^{140,141}

Ін'єкційне вживання є серйозною проблемою для здоров'я, а також підвищує ризики та шкоду для окремого споживача.¹⁴² Докази про підвищену ризиковану поведінку, пов'язану з ін'єкційним вживанням, серед споживачів метамфетаміну в порівнянні з іншими споживачами ін'єкційних наркотиків були неоднозначними.^{84,143-145} Незважаючи на це, вживання метамфетаміну ін'єкційним шляхом було визначено як значний фактор ризику, і люди, які є ін'єкційними споживачами, часто мають більш складні потреби. Дослідження показали, що люди, які вживають метамфетамін ін'єкційно, є більш залежними, ніж не ін'єкційні,¹⁴⁶ і піддаються підвищеному ризику передозування без летального результату¹⁴⁷ та більш схильні до поведінки, пов'язаної з ризиком ВІЛ;^{143,148-150} дослідження повідомило про більшу поширеність ППСШ, серед тих хто не вживає метамфетамін ін'єкційним шляхом.¹⁵¹

Люди, які вживають метамфетамін ін'єкційно, частіше мають супутні психічні розлади, ніж ті, хто не вживає метамфетамін ін'єкційно.^{152,153} Є також докази того, що люди, які вживають метамфетамін ін'єкційно, частіше намагаються покінчити життя самогубством, ніж ті, хто палять або нюхають наркотик,^{153,154} відповідно до семирічного дослідження, яке повідомляє, що люди, які вводили метамфетамін мали на 80% більший ризик спроб самогубства, ніж ті, хто не вживав ін'єкційно, навіть якщо врахувати широкий спектр потенційного змішаного вживання. Дослідження також показало залежність від «дози-реакції», а саме між частотою введення метамфетаміну та суїцидальною поведінкою. Висновок полягав у тому, що осіб, які вживають метамфетамін ін'єкційно, слід розглядати як групи високого ризику самогубства серед груп споживачів метамфетаміну, а також ширшої популяції, яка споживає ін'єкційно наркотичні речовини.¹⁵⁵

8.10.4. Гострі наслідки від полінаркотичного вживання

Високий рівень полінаркотичного вживання серед споживачів метамфетаміну добре встановлено.¹⁵⁶ Перехресні опитування населення показують, що одночасне вживання алкоголю та кокаїну є особливо поширеним.¹⁵⁷ Це може завдати шкоди, оскільки підвищує кров'яний тиск. Метамфетамін також може маскувати дію алкоголю, що може підвищувати ризик отруєння алкоголем і нещасних випадків через помилкове відчуття тверезості. Одночасне вживання амфетаміну та канабісу може

посилити психотичні симптоми у деяких споживачів. Метамфетамін, що вживається з героїном, може призвести до пригнічення дихання і може збільшити ризик передозування героїном.¹ Було показано, що комбінація метамфетаміну та кокаїну значно посилює кардіотоксичну дію обох препаратів.¹⁵⁸

Одночасне вживання гамма-бутиролактону (ГБЛ) і метамфетаміну може збільшити ризик передозування ГБЛ, оскільки метамфетамін може маскувати ознаки гострої токсичності. Існують також ризики, пов'язані із застосуванням метамфетаміну з іншими серотонінергічними речовинами. Неофіційні звіти спеціалізованих британських клінік «клубних наркотиків» та деякі дослідження Великої Британії³⁰ свідчать про те, що метамфетамін часто використовується в комбінації з мефедроном, іншим стимулятором, що призводить до потенційного ризику токсичності серотоніну (про що див. розділ 7.7.2).

Потенціал лікарської взаємодії лікарських препаратів з інгібіторами CYP2D6 є високим і одночасне застосування цих засобів може підвищити токсичність метамфетаміну. Добре відомі інгібітори CYP2D6 включають: амідарон, циталопрам, кодеїн, флуоксетин, галоперидол, метадон, пароксетин і вальпроєву кислоту. Серед антиретровірусних препаратів, наприклад, ритонавір, який у малих дозах, не впливає на активність CYP2D6,¹⁵⁹ але новий бустер кобцистат включений до списку інгібіторів CYP2D6.

8.10.5. Гостра абстиненція

Для ознайомлення див. розділ 8.12.2.

8.10.6. Невідкладна госпіталізація

У країнах, де рівень споживання метамфетаміну високий, надходження до відділень невідкладної допомоги, як повідомляється, є дуже поширеним явищем. Дані США показують, що регулярні споживачі метамфетаміну мають високий рівень звернень до відділень невідкладної допомоги^{61, 160, 161} і є деякі докази того, що дорослі споживачі метамфетаміну звертаються до відділення невідкладної допомоги більше, ніж споживачі інших речовин.^{61, 162} Канадське дослідження серед безхатьків та молоді повідомило, що часте введення метамфетаміну було пов'язано з підвищеним ризиком потрапляння до відділень невідкладної допомоги.¹⁵⁵ Дослідження показали, що 1-2% усіх звернень до відділень невідкладної допомоги пов'язані з прийомом метамфетаміну в ендемічних районах, причому найпоширенішими скаргами є психічні захворювання.^{154, 163-173} Немає даних для Великої Британії, де поширеність вживання метамфетаміну низька. Проте 0,46% звернень, пов'язаних з наркотиками, до невідкладної допомоги внутрішньої міської лікарні в період з 1 жовтня 2005 та 31 грудня 2006 року були пов'язані з самозверненнями серед споживачів метамфетаміну.²⁴

У порівнянні з іншими пацієнтами, які звертаються до медичної допомоги з приводу проблем, пов'язаних з токсикологією, деякі дослідження показали, що ті, у кого є проблеми, пов'язані з метамфетаміном, більш збуджені, жорстокі та агресивні та з більшою ймовірністю по прибуттю у них з'являються тахікардія та гіпертензія.^{174, 175}

Що стосується питань психічного здоров'я, дослідження з питань психіатричних госпіталізацій до невідкладної допомоги повідомило, що не було ніяких відмінностей у частоті серцевих скорочень, маршруті прийому або вартості лікування під час перебування у відділеннях споживачів метамфетаміну. Згідно з дослідженням, це свідчить про те, що користувачі метамфетаміну, які звертаються з приводу психічних проблем, клінічно подібні до тих, хто не вживає амфетамін і мають психічні проблеми.¹⁷⁶

Дослідження також показали відносно високий рівень звернення до лікарень з приводу психічних проблем, пов'язаних з метамфетаміном. Психіатричні симптоми,

включаючи гострий психоз, депресію та тривожні розлади, були пов'язані як з гострим, так і з хронічним вживанням метамфетаміну.^{154,163-176}

Деякі дослідження також припускають, що більшість амфетамінових проявів були причинами госпіталізації пов'язаними з психіатричними розладами, ніж з іншими проблемами; 18% відвідувань невідкладної допомоги, пов'язані з метамфетаміном, були пов'язані з психіатричними скаргами або діагнозом, що представляло собою найбільшу підгрупу пацієнтів, які відвідували відділення невідкладної допомоги з психіатричними проблемами.^{163,176}

У США, де рівень вживання метамфетаміну значно вищий, ніж у Великій Британії, дослідження повідомило, що пов'язані з метамфетаміном відвідування лікарів-психіатрів становила 7,6% усіх відвідувань, цей відсоток автори назвали «непропорційним». Для порівняння, 1,8% усіх відвідувань з приводу травм були пов'язані з метамфетаміном, а також 2,1% випадків з болем у грудях.¹⁷⁶

8.11. Лікування гострих ушкоджень

TOXBASE® рекомендації, повідомляють що у випадку порушення свідомості пацієнта, лікарі надають невідкладну допомогу, забезпечують чисті дихальні шляхи і відповідну вентиляцію. Як і у випадку з іншими амфетамінами, у разі зупинки серця реанімацію слід продовжувати щонайменше 1 годину та припиняти лише після обговорення з лікарем. Після отруєння рекомендується тривала реанімація у разі зупинки серця, це дає можливість одужати з хорошим неврологічним результатом.

TOXBASE® також припускає, що користь деконтамінації шлунка невизначена. Клініцистам слід розглянути прийом активованого вугілля для прийому всередину, якщо метамфетамін був проковтнутий протягом 1 години, за умови, що дихальні шляхи можна захистити. Безсимптомні пацієнти повинні перебувати під наглядом принаймні 4 години або 8 годин для пацієнтів, які приймали препарати пролонгованого вивільнення. Емоційно збуджених дорослих можна заспокоїти початковою дозою перорального або внутрішньовенного діазепаму.

8.12. Наслідки хронічного вживання та залежності

8.12.1. Залежність

Ризик залежності від вживання метамфетаміну високий. Толерантність до метамфетаміну виникає при частому вживанні препарату, що призводить до того, що користувачі приймають вищі дози, вживають його частіше або змінюють шлях введення для досягнення очікуваного ефекту.* Є деякі докази того, що тяга до метамфетаміну може змінюватися у залежних людей¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ і що сигнал, викликаний потягом до метамфетаміну, є сильним предиктором подальшого вживання.¹⁸⁰

Є деякі докази того, що споживачі, що залежать від метамфетаміну, демонструють зниження повсякденного функціонування, порушення повсякденної діяльності та збільшення кількості помилок у плануванні щоденного розкладу. Залежність від метамфетаміну також пов'язують із порушеннями в сферах спілкування, роботи та відпочинку.^{181,182} Також є докази того, що хронічне вживання метамфетаміну викликає когнітивний дефіцит після синдрому відміни.¹⁸³⁻¹⁸⁵ Дослідження також показали, що це може бути пов'язано з порушенням дофамінергічної та серотонінергічної системи.^{183,186-189} Тривале вживання метамфетаміну спричиняє нейрохімічні та нейроанатомічні зміни, які включають порушення пам'яті.

*У розділі 7.9.1 обговорено критерії МКХ-10 щодо шкідливого та залежного використання, і на нього слід звертатися при ознайомленні з цією главою. Він також пропонує додаткову інформацію про залежність від речовин амфетамінового ряду.

Залежність призводить до дефіциту пам'яті, прийняття рішень і вербального мислення.²² Існує обмежена кількість доказів того, що цей функціональний дефіцит зберігається через кілька місяців після абстиненції.^{182,190} В одному дослідженні повідомлялося про погіршення когнітивних показників протягом перших трьох місяців утримання від метамфетаміну, у пацієнтів з утриманням або у пацієнтів в яких останнім часом спостерігається більш низька успішність за результатами нейропсихологічних тестувань, в порівнянні з тими, хто постійно вживає метамфетамін. Це відображає труднощі з увагою, розумінням і пам'яттю, з якими часто стикаються пацієнти, які споживають метамфетамін, в умовах лікування.¹⁸⁴ Хоча це необхідно підтвердити більшими дослідженнями, Henry et al. припускають, що це може мати важливі наслідки для лікувальних заходів, оскільки люди з поганими функціональними здібностями можуть мати труднощі з відповіддю на КПТ і методи когнітивного впливу, які зазвичай використовуються при лікуванні зловживання метамфетаміном.¹⁹⁰

8.12.2. Синдром відміни

Метамфетамін асоціюється значним синдромом відміни. Синдром відміни з обмеженим часом може виникнути протягом 24 годин після останньої дози, коли постійні споживачі великих доз метамфетаміну раптово припиняють вживати препарат. Синдром відміни є поширеним і досить важким, щоб викликати рецидив за межами замкнутого середовища.¹⁹¹

У розділі 7 (огляд речовин амфетамінового ряду) більш детально обговорено фази відміни амфетаміну, і його слід читати разом з цією главою. У споживачів метамфетаміну також були виявлені фази симптомів відміни. Наприклад, дослідження 21 стаціонарного пацієнта показало, що відміна метамфетаміну має дві фази: гостра фаза, яка триває 7-10 днів, під час якої загальна тяжкість симптомів зменшується лінійно від високого початкового піку; і підгостра фаза, що триває щонайменше 2 тижні, причому деякі дослідження повідомляють про набагато більш тривалі періоди.¹⁹² Відміна від метамфетаміну описується як більш психологічні та психіатричні симптоми, ніж фізичні.⁵⁶

Повідомлялося про більшу тяжкість симптомів відміни у людей, залежних від метамфетаміну, серед тих, хто вживав метамфетамін довше і хто має більш серйозні порушення, пов'язані з вживанням метамфетаміну.^{192,197}

У таблиці 8.2 представлені дві фази відміни метамфетаміну відповідно до зареєстрованих симптомів.^{48,56,76,153,193-197}

Таблиця 8.2. Дві фази відміни метамфетаміну

Гострі симптоми відміни	Довгострокові симптоми відміни (можуть досягати 12 місяців)
Важка дисфорія	Ангедонія
Дратівливість	Порушення соціального функціонування
Меланхолія	Сильна тяга
Тривога	Гіперзбудження
Гіперсомнія і виражена втома	Вегетативні симптоми
Сильна тяга	Симптоми пов'язані з тривогою
Паранойя	Важка дисфорія

Інтенсивність дисфорії після регулярного споживання може призвести до суїцидальних думок, і спроби самогубства також були пов'язані з відміною ^{56,197} (додаткову інформацію про синдром відміни див. у Розділі 7)	Нестабільність настрою
Акатизія/неспокійні ноги	Дратівливість
	Порушення режиму сну

8.12.3. Фізіологічні, психологічні та психіатричні наслідки тривалого вживання та залежності

Хронічне вживання було пов'язане з поганим харчуванням.¹⁹⁸

8.12.3.1. Серцево-судинні ефекти

Тривале вживання метамфетаміну може призвести до серйозних серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із хронічною гіпертензією та серцево-судинними захворюваннями, таких як стенокардія, аритмія, ураження клапанів серця, геморагічним/ішемічним інсультом та високою вірогідністю інфаркту міокарда.^{67,68,76,199-203}

8.12.3.2. Неврологічні ефекти

Хронічна гіперстимуляція ЦНС може призвести до частого головного болю, тремору, атетоїдних рухів і судом.⁸ Існують докази того, що споживачі речовин типу амфетаміну, включаючи метамфетамін, можуть мати підвищений ризик розвитку хвороби Паркінсона через стійкі пошкодження дофамінових нейронів мозку. Це показало ретроспективне популяційне когортне дослідження епізодів стаціонарних лікарень і записів про смерть з 1990 по 2005 рік у Каліфорнії. За пацієнтами віком не менше 30 років спостерігали протягом 16 років. Дослідження показало, що споживачі метамфетаміну мали на 76% більший ризик розвитку хвороби Паркінсона в порівнянні з популяцією, за яку відповідає контрольна група. Автори зазначили, що цей висновок може бути обмежений для хронічних споживачів метамфетаміну у високих дозах і лише тоді, коли вони досягають середнього та старшого віку, коли вони перенесли вікову втрату дофамінових нейронів.²⁰⁴

8.12.3.3. Ураження легенів і органів дихання

Куріння метамфетаміну може викликати респіраторні симптоми та розлади, такі як набряк легенів, бронхіт, легенева гіпертензія, кровохаркання та гранульома.⁸ Метамфетамін асоціюється з легеневою артеріальною гіпертензією,²⁰⁵ хоча його точний вплив залишається неясним.⁶⁰

8.12.3.4. Інфекції, що передаються через кров, а також гематологічні, шлунково-кишкові та урологічні ефекти

Як повідомлялося, метамфетамін спричиняє гостре ураження печінки з некрозом та централобулярною дегенерацією, навіть за відсутності гепатиту.²⁰⁶ Повідомлялося про інфаркт брижі,²⁰⁷ сегментарний ішемічний коліт, васкуліт або вазоспазм зі спонтанною ремісією.²⁰⁸ Повідомлялося про тяжкий гострий некротичний геморагічний панкреатит у випадках раптової смерті хронічних споживачів метамфетаміну.⁶⁰

Через підвищену ймовірність сексуальної поведінки високого ризику, яка обговорюється в розділі 8.10.2, у споживачів метамфетаміну частіше діагностують

інфекцію, що передається статевим шляхом, ніж у тих, хто не вживає метамфетамін.^{135,138} Споживачі метамфетаміну також піддаються більшому ризику зараження вірусним гепатитом, особливо там, де наркотик вводиться ін'єкційно, але навіть серед тих, хто курить метамфетамін та інсуфлятори, гепатит С зустрічається частіше, ніж у загальній популяції.²⁰⁹⁻²¹¹

8.12.3.5. Здоров'я порожнини рота/зубів

Вживання метамфетаміну пов'язане з сукупністю симптомів, але було припущено, що фактори способу життя, а не наркотик, також мають бути прийняті до уваги,²¹² включаючи погану особисту гігієну та погане харчування.²¹³ Симптоми включають руйнування зубів, карієс, випадання зубів, їх глибоке зношування, крихкість, запалення і руйнування м'яких тканин ротової порожнини.^{214,215} Дослідження 301 дорослого, залежного від метамфетаміну, показало, що 41,3% мали захворювання ротової порожнини або зубів. У них також було значно більше відсутніх зубів, ніж у контрольної групи. Введення метамфетаміну ін'єкційно було значно частіше пов'язане з відсутністю зубів, ніж куріння наркотику.²¹²

8.12.3.6. Дерматологічні

Споживачі метамфетаміну можуть страждати від пошкоджень шкіри внаслідок компульсивного дряпання шкіри (через мурашки – відчуття мурашок під шкірою). Ці ураження можуть призвести до бактеріального целюліту і, в деяких випадках, до бактеріємії та сепсису. У ряді випадків, коли споживачі метамфетаміну звернулися до відділення невідкладної допомоги, шкірні інфекції становили 6% початкових випадків і 54% наступних госпіталізацій.⁶¹

8.12.3.7. Пухлина Потта

Є повідомлення про випадок пухкової пухлини Потта, пов'язаної з інтраназальним застосуванням метамфетаміну. Це передне розширення лобної пазухи, що призводить до остеомієліту лобової кістки та субперіостального абсцесу.²¹⁶

8.12.3.8. Офтальмологічні наслідки

Повідомлялося про гостру односторонню втрату зору після інтраназального введення метамфетаміну, як вважають, яка спричинена ішемічною нейропатією зорового нерва, що виникає внаслідок вазоспазму, спричиненого метамфетаміном, та метамфетаміно-асоційованим васкулітом.^{217,218}

8.12.3.9. Психологічні та психічні ефекти

Часте і тривале вживання метамфетаміну має ряд негативних наслідків. Існують прямі фізіологічні ефекти, але когнітивні та поведінкові зміни, пов'язані з його використанням, можуть бути вторинними щодо нейротоксичності.²¹⁹

Існує добре встановлений зв'язок між вживанням метамфетаміну та проблемами психічного здоров'я.^{76,220} Дослідження виявили підвищений рівень розладів настрою, тривожних розладів і асоціалізації особистості навіть після лікування.²²¹ Депресивні розлади та симптоми часто пов'язані з вживанням метамфетаміну.^{170,172,173,222-225} Поширеність зловживання психоактивних речовин серед людей з біполярними розладами або великими депресивними розладами встановлена протягом кількох років.²²⁶ Також добре встановлено, що зловживання психоактивними речовинами може загострити проблеми з психічним здоров'ям.²²⁷ Існують деякі докази того, що серйозні психічні розлади можуть виникати або погіршуватися, внаслідок вживання метамфетаміну^{48,56,153,228,229} включаючи підвищений ризик самогубства.²³⁰

Стан виснаження катехоламіну та серотоніну після кількох днів вживання метамфетаміну може проявлятися занепадом сил, депресією, млявістю та ангедонією.

Психологічні симптоми включають постійну тривогу, параною, безсоння, слухові галюцинації, марення, психотичну або насильницьку поведінку та суїцидальні думки або думки про вбивство,⁸ хоча насильницька поведінка не є обов'язковим наслідком навіть після тривалого вживання.²³¹ Деякі симптоми можуть нагадувати симптоми параноїдної шизофренії.²²

Психотичний розлад, спричинений метамфетаміном, асоціюється з хронічним, високими дозами та безперервним вживанням метамфетаміну.²³² Симптоми можуть включати параноїдальне марення, марення переслідування та інші, а також слухові, зорові та тактильні галюцинації. Розлад часто асоціюється з порушеннями настрою.²³³ Хоча тривалі та високі дози метамфетаміну можуть викликати симптоми, схожі на симптоми психозу, відносно небагато досліджень спостерігали це у людей, які вживають лише метамфетамін, які не мають в анамнезі психічних захворювань.² Тим не менш, дослідження у США серед 43 споживачів метамфетаміну та 42 споживачів кокаїну повідомили про психотичні симптоми щонайменше у 60% обох груп.¹⁶⁷ Австралійське дослідження 27 споживачів метамфетаміну, які прагнули лікування без попереднього діагнозу шизофренії чи іншого психотичного розладу, показало, що 18% мали те, що автори назвали «клінічно значущими» психотичними симптомами.³⁹

Симптоми зазвичай зникають після гострої інтоксикації, але у деяких людей може розвинутися психоз через тижні або місяці після припинення прийому метамфетаміну^{233,234} і може виявитися рефрактерним до антипсихотичних препаратів.²³⁵

Стрес може спровокувати спонтанні психози у колишніх споживачів метамфетаміну, які утримуються від прийому метамфетаміну.²³⁶

Велика частина літератури про стійкий метамфетаміновий психоз походить з Японії, де метамфетамін незаконно використовувався понад 50 років, що свідчить про те, що стійкий метамфетаміновий психоз не є рідкістю в японських дослідженнях.²³⁵ Японські дослідження також повідомили, що психотичні симптоми можуть повторюватися, коли відбувається новий вплив препарату.^{235,237-241} Японські дослідження також повідомляють про невтішні результати при застосуванні стандартних антипсихотичних препаратів, оскільки багато пацієнтів залишаються клінічно психотичними після багатьох місяців лікування.^{234,242}

8.12.3.10. Когнітивні ефекти

Нейровізуалізація у хронічних користувачів показала значне пошкодження нервової системи у пацієнтів і ознаки когнітивних порушень, але не встановлено, чи є зв'язок причинним.^{40,243}

8.12.4. Супутні захворювання при вживанні метамфетаміну та ВІЛ

Було показано, що метамфетамін впливає на ефективність ліків та лікування ВІЛ.²⁴⁴ Його використання пов'язують з недотриманням схем лікування²⁴⁵ і є припущення, що це може бути пов'язано з підвищенням вірусного навантаження навіть у тих, хто приймає антиретровірусні препарати.²⁴⁶

І вживання метамфетаміну, і ВІЛ можуть бути пов'язані з порушенням когнітивних функцій, і в поєднанні можуть призвести до більшого погіршення, ніж кожен стан окремо.²⁴⁴ Існують докази того, що гепатит С посилює ці когнітивні порушення.²⁴⁷

8.13. Управління шкодою хронічного вживання та залежністю від метамфетаміну

8.13.1. Виявлення та оцінка залежності

Ідентифікація та оцінка тривалого вживання метамфетаміну та пов'язаних з ним наслідків подібні до тих, що стосуються САТ (субстанція амфетамінового типу) загалом (див. Розділ 7), але з особливою пильністю до питань, що стосуються ЧСЧ, які наразі є групою у Великій Британії, яка найбільше вживає метамфетамін.

8.13.2. Психосоціальні втручання при залежності

Дослідження показали, що деякі люди, залежні від наркотиків, можуть досягти абстиненції без необхідності лікування.²⁴⁸

Наразі найефективнішими методами лікування метамфетамінової залежності є психосоціальні втручання та поведінкова терапія. Історично, лікування залежності від стимуляторів покладалося на КПТ із зусиллями щодо інтеграції заохочувальної терапії (ЗТ) (додаткову інформацію див. у Розділі 7).

Загалом, дані свідчать про те, що психосоціальні втручання, такі як КПТ і НС, є помірно ефективними для досягнення абстиненції від метамфетаміну.²⁴⁹ Кокранівський огляд психосоціальних втручань при кокаїнових та психостимуляторних амфетамінових розладах повідомив, що у порівнянні між різними типами поведінкових втручань показано результати на користь лікування з певною формою управління надзвичайними ситуаціями щодо скорочення відпуску, так і зменшення використання. Проте в огляді також повідомляється, що навіть після зменшення споживання наркотиків спостерігається кілька істотних змін у поведінці. Автори приходять до висновку, що немає даних, які б підтверджували підхід із застосуванням одного лікування, який міг би впоратися з цим багатовимірним аспектом залежності та усунути хронічну, рецидивуючу природу залежності з усіма її корелятами та наслідками.²⁵⁰

Ряд досліджень у США повідомили про ефективність ЗТ у рамках конкретних досліджень та лікувальних закладів,²⁵¹ а також за межами цих умов.²⁵² ЗТ у поєднанні з іншими втручаннями, такими як КПТ, виявилось помірно ефективним у зменшенні залежності від метамфетаміну. Було також показано, що²⁵²⁻²⁵⁵ ЗТ має кращу ефективність порівняно з КПТ під час лікування наркотиками.^{251,256}

Аналогічно, є деякі докази того, що поведінкове лікування зловживання метамфетаміном може бути ефективним у зменшенні ВІЛ-інфекції з точки зору не тільки поведінки, пов'язаної з ін'єкційним споживанням, але й також не безпечної сексуальної практики.¹⁰² Дослідження показали ефективність НС із споживачами метамфетаміну в зміні інших ризикованих форм поведінки. Наприклад, пілотне дослідження за участю 35 ЧСЧ (не отримують лікування від залежності), яким була призначена постконтактна профілактика і ЗТ, показало, що це може бути корисним як комбінована стратегія профілактики ВІЛ.²⁵⁷

Хоча психосоціальні та поведінкові заходи були найбільш ефективним лікуванням від вживання метамфетаміну, деякі дані стверджують, що їх роль все ще під питанням. НС, зокрема, продемонстрував користь, але ключове обмеження включає його нездатність задовольнити потреби психічного здоров'я або розробити плани запобігання рецидивам після втручання.⁸⁹ Також є деякі докази того, що НС навряд чи матиме стійкий і великий ефект, щодо вживання метамфетаміну.²⁵⁸ В одному рандомізованому контрольованому дослідженні НС для зменшення вживання метамфетаміну та сексуального ризику досліджували 217 осіб, які не шукали лікування протягом 12 тижнів, і виявили, що НС потенційно був пов'язаний із збільшенням споживання метамфетаміну та зниженням сексуального ризику, але вони не є статистично значущими.²⁵⁸

Оскільки рівень рецидивів високий,²⁵⁹ виникли заклики до додаткової роботи з покращення лікування від метамфетамінової залежності. Потрібні подальші дослідження когнітивно-поведінкових і поведінкових методів лікування для

споживачів метамфетаміну, зосереджених на збільшенні тривалості ефекту втручання та покращенні його ефективності серед пацієнтів із більш складними проявами.²⁶⁰

8.13.2.1. Впровадження ЗТ

У деяких дослідженнях більш детально розглядався вплив ЗТ та які конкретні фактори були найбільш ефективними для отримання позитивних результатів лікування. Ролл та ін. виявили, що існують значні відмінності з точки зору здатності графіка НС ініціювати та підтримувати утримання. Графік, заснований на програмі посилення підкріплення з посиланням на випадок непередбачених обставин (розроблений Higgings²⁶¹), показав найкращі результати для успішного епізоду лікування.²⁶²

Ling Murtaugh et al. у своєму дослідженні 162 ЧСЧ, залежних від метамфетаміну споживачів, виявили, що на подальшу відмову від метамфетаміну вплинув акт викупу ваучера, а не квитанція чи розмір платежу. Учасники, які відклали витрати на ваучери, і ті, хто зберіг ваучери, мали гірші результати, коли вони нарешті їх викупили. Автори рекомендують заохочувати часті покупки в програмах заохочення, щоб покращити результати утримання.²⁶³

8.13.3. Фармакологічні втручання при метамфетаміновій залежності та синдромі відміни

Потреба в розробці безпечних та ефективних ліків для лікування залежності від метамфетаміну продовжує залишатися глобальною стратегічною метою. За даними Національного інституту зловживання наркотиками США (NIDA), один з підходів, які зараз намагаються впровадити, полягає в тому, щоб націлити активність гліальних клітин за допомогою препарату під назвою AV411 (ібуділаст). Було показано, що це пригнічує самовведення метамфетаміну у щурів; зараз його вивчають у клінічних випробуваннях, щоб встановити його безпеку та ефективність для людей. Інші підходи, які зараз вивчаються, використовують імунну систему організму для нейтралізації препарату в крові до того, як він досягне мозку. Ці підходи передбачають введення користувачеві антитіл (анти)метамфетаміну або вакцин, які стимулюють організм виробляти власні антитіла.²⁶⁴ Зараз проводиться клінічне дослідження для встановлення безпеки моноклонального антитіла проти метамфетаміну, відомого як mAb7F9, у людини, яка споживає метамфетамін.²⁶⁴

Крім нових сполук, низку ліків, схвалених для інших захворювань, було перевірено на їх ефективність та безпеку при лікуванні залежності від метамфетаміну. Сюди входять серотонінергічні агоністи, дофамінергічні агоністи, агоністи моноамінів та змішані агоністи/антагоністи моноамінів.^{57,82,265-280}

Однак, на даний момент психосоціальна терапія продовжує залишатися наріжним каменем лікування, а медикаментозна терапія розглядається як допоміжний засіб, а не як заміна терапії для психосоціальних підходів.⁸ Наразі не існує затвердженої фармакотерапії для лікування залежності від метамфетаміну²⁵⁹ і немає специфічних ліків для протидії впливу метамфетаміну або тривалого утримання.

Нещодавній Кокранівський огляд²⁸¹ щодо ефективності та безпеки психостимуляторів для лікування залежності від амфетаміну (дексамфетамін, бупропіон, метилфенідат і модафініл), на додаток до психосоціальних втручань, повідомив, що не було виявлено суттєвих відмінностей між психостимуляторами та плацебо для жодного з досліджуваних результатів. Загальне утримання в дослідженнях було низьким (50,4%). Психостимулятори не зменшували споживання амфетаміну або тягу до амфетаміну, а також не збільшували тривалого утримання. Частина, яка покинула навчання через небажані явища, була однаковою для психостимуляторів і плацебо. Огляд дійшов висновку, що докази не підтверджують призначення психостимуляторів (у перевірених дозах) як замісної терапії, хоча подальші дослідження можуть змінити цей висновок.²⁸¹

Невелике подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження щодо застосування N-ацетилцистеїну плюс налтрексону не виявило суттєвої різниці з плацебо щодо результатів лікування.²⁷⁶

Плацебо-контрольоване дослідження з вивчення селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну сертраліну для лікування метамфетаміну показало, що суб'єкти, які отримували сертралін, не демонстрували поліпшення симптомів депресії або потягу в порівнянні з тими, хто його не отримував.²⁶⁹ Стверджується, що в цілому, результати свідчать про те, що сертралін і, можливо, всі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну неефективні і навіть можуть бути протипоказані при залежності від метамфетаміну.²⁶⁹

Ряд невеликих досліджень припускають, що існує потенціал для використання міртазапіну (норадренергічний і специфічний серотонінергічний антидепресант).^{8,82,284} Було показано, що міртазапін (на додаток до консультацій) зменшує вживання серед активних споживачів метамфетаміну.⁸² Також було показано, що він зменшує симптоми відміни метамфетаміну (включаючи суб'єктивні симптоми) протягом 10 днів утримання, зі зменшенням збудження, тривоги, втоми, дратівливості, параноїдальних думок, ангедонії, яскравих снів й думок про самогубство. Це також збільшило кількість сну.²⁷⁷

Вплив міртазапіну на сексуальну поведінку, який було показано в одному дослідженні, заслуговує на увагу. 12-тижневе подвійне сліпе дослідження міртазапіну серед 60 ЧСЧ виявило, що більшість сексуальних ризиків у групі дослідження значно зменшилася в порівнянні з групою плацебо, хоча обидві групи отримували консультації щодо зниження ризику ВІЛ на початку. Дослідження також виявило, що зниження сексуальних ризиків було пов'язано зі зменшенням негативних результатів тестів на вживання амфетаміну, що, можливо, свідчить про можливу причинно-наслідковий шлях між двома результатами.⁸²

Не всі дослідження міртазапіну показали його ефективність у лікуванні залежності від метамфетаміну.²⁷⁸ Одне дослідження, яке було зосереджено на пацієнтах з гострими симптомами відміни, показало, що це не сприяє утриманню або залученню до амбулаторного лікування відміни метамфетаміну.²⁷⁸

Також досліджували застосування протисудомних засобів. Рандомізоване контрольоване дослідження за участю 140 дорослих, залежних від метамфетаміну, яким призначали топірамат (у дозах до 200 мг/добу), показало, що цей препарат не сприяє утриманню. Однак є деякі ознаки того, що він може зменшити кількість споживаних препаратів і зменшити частоту рецидивів у тих, хто вже знаходиться у стані відміни.²⁶⁵

Аналогічно, дослідження, випадковим чином розподілило людей з активною схемою лікування, що включає флумазеніл (2 мг інфузії на 1, 2, 3, 22, 23 дні), габапентин (1200 мг до 40 днів) і гідроксизин (50 мг на 10 днів) – або плацебо, було показано, що схема не була ефективнішою, ніж плацебо, у зменшенні вживання метамфетаміну, утриманні пацієнтів у лікуванні або зменшенні потягу.²⁸⁵ Ці результати відрізнялися від результатів іншого дослідження з використанням того ж протоколу, яке виявило менше позитивних аналізів сечі на метамфетамін, протягом усього дослідження та зниження потягу.²⁷⁵ Відмінності можуть бути пов'язані з умовами дослідження та різними демографічними характеристиками учасників у приватних медичних установах.²⁸⁵

Подвійне сліпе дослідження 60 суб'єктів з біполярним або генералізованим депресивним розладом та залежністю від метамфетаміну рандомізувало їх до групи плацебо або цитиколіну, харчова добавка без рецепта (2000 мг/день), протягом 12 тижнів. Спостерігали значну міжгрупову різницю в симптомах депресії. Дослідження також показало значно вищі показники завершення у тих, хто приймав цитиколін, ніж у тих, хто отримував плацебо.²²⁷

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ібуділаст в Україні не зареєстрований.

8.13.4. Ефективність лікування, наслідки та безпека

Деякі дослідження показали, що коли споживачі метамфетаміну звертаються за лікуванням, існує значна ймовірність відмови від лікування та рецидиву,³⁶ хоча результати лікування для тих, хто вживає метамфетамін не обов'язково відрізняються від тих, хто вживає інші наркотики.^{286,287} Однак, існує, відсутність надання лікування.²⁸⁸

Лікування від вживання/залежності від метамфетаміну може мати позитивний вплив на інші види поведінки з високим ризиком. Дослідження ЗТ і КПТ для ЧСЧ показало, що ті, хто повідомив про найбільше зниження споживання метамфетаміну, також повідомили про найбільше та найшвидше зменшення симптомів депресії та сексуальної поведінки з високим ризиком.²⁸⁹ Автори припускають, що зниження споживання метамфетаміну може вплинути на депресію і сексуальну поведінку, а також те, що деякі користувачі, які добре реагують на лікування, можуть продемонструвати покращення цих супутніх проблем без потреби в більш інтенсивних цілеспрямованих втручаннях.²⁸⁹

Подібні результати були повідомлені в інших дослідженнях.⁸² Існують певні докази того, що втручання зменшують або виключають вживання метамфетаміну для ЧСЧ в умовах лікування наркозалежності, що також призведе до зниження ризикованої сексуальної поведінки і, як наслідок, передачі ВІЛ. Медикаментозне лікування може бути важливою частиною стратегії профілактики ВІЛ/ПСШ для ЧСЧ.²⁵¹ В одному дослідженні серед споживачів метамфетаміну було виявлено, що тривале утримання лікування та більші показники завершення лікування значною мірою пов'язані з більшим зниженням ризикованої сексуальної поведінки та поведінки, пов'язаної з ін'єкційним шляхом споживання призводить до зниження ризику ВІЛ через три роки після лікування.²⁹⁰

Зростає кількість доказів щодо факторів, які допомагають передбачити успіх лікування залежності від метамфетаміну, і невдач у лікування, включаючи утримання під час лікування та завершення лікування.³⁶ Є постійні докази того, що гірші результати пов'язані з:

- більшою частотою вживання перед лікуванням;^{36,270,291-294}
- більш широкою історією попереднього лікування;^{292,293,295}
- нижчим рівнем освіти,^{36,292} хоча повідомлялося про суперечливі дані щодо цього.^{291,294}

Інші фактори також пов'язували з успіхом або невдачею, але докази або обмежені, або суперечливі. Вони включають більшу тягу до метамфетаміну,¹⁸⁰ юридичне примусове лікування,³⁶ лікування в стаціонарі порівняно з амбулаторним лікуванням,²⁹² меншу тривалість лікування,²⁹⁵ інвалідність,³⁶ продаж метамфетаміну²⁹⁵ і внутрішньовенне введення.^{36,293} Раса, стать та етнічна приналежність також пов'язуються з успіхом або невдачею лікування але результати різних досліджень відрізнялися.

Виявлено, що подібні фактори впливають на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQOL) тих, хто закінчує лікування. Дослідження HRQOL маршрутів 723 людей, залежних від метамфетаміну, в результаті завершення лікування та тривалого лікування протягом одного року, виявило покращення психічного здоров'я. У ньому описані «досить статичні» стани фізичного здоров'я в порівнянні з тими, хто не завершив лікування або продовжував користуватися послугами. Дослідження показало різні закономірності покращення здоров'я. Фактори, що негативно впливають на HRQOL, включали безробіття, травми протягом усього життя, історію самогубств,

міжособистісні конфлікти, продовження вживання метамфетаміну, полінаркотичне споживання, медичні та психіатричні розлади.²⁹⁶ Дослідження також виявило, що вища освіта асоціюється з погіршенням стану здоров'я, що не підтверджено літературою. Автори припустили, що це може бути пов'язано з тим, що вживання наркотиків серед високоосвічених суб'єктів може призвести до погіршення стану здоров'я, оскільки суб'єкти не можуть підтримувати попередні стандарти здоров'я та не можуть виконувати цілі, які вони поставили перед вживанням наркотиків. Дослідження також показало гірші результати здоров'я для жінок, які приймали метамфетамін.²⁹⁶

Частота вживання на початку лікування та рання відповідь на лікування були визначені як позитивні індикатори лікування. В одному дослідженні за участю 60 осіб розглядалося чи когнітивна діяльність може передбачити успіх у лікуванні залежності від метамфетаміну та чи є когнітивна ефективність більш чи менш передбачуваною для успіху лікування, ніж встановлені фактори, такі як частота вживання.²⁹⁷

Дослідження виявило, що, хоча кілька нейрокогнітивних і психіатричних змін були пов'язані з результатами лікування, частота вживання метамфетаміну на початку дослідження була набагато сильнішим провісником результатів. Учасники, у яких було два або менше позитивних результати аналізу сечі на метамфетамін протягом перших двох тижнів, мали набагато більше шансів завершити лікування та досягти утримання протягом періоду лікування,²⁹⁷ що узгоджується з кількома іншими дослідженнями.^{36,270,291-293,298}

Автори припускають, що можливо, що цей висновок частково був зумовлений метою дослідження. Тим не менш, дослідження показало, що моделі вживання метамфетаміну на початкових етапах лікування могли передбачити результати з точки зору подальшого вживання та засобів лікування. Деякі когнітивні показники були пов'язані з результатами лікування, але вони не дозволяють передбачити подальше вживання амфетаміну після коригування, на початку дослідження. Автори дійшли висновку, що лікарі, які хочуть виявити пацієнтів з ризиком неефективності лікування, повинні використовувати багаторазові аналізи сечі. Вони також припускають, що більш правдоподібно передбачити невдачу лікування, ніж успіх лікування.²⁹⁷

Так само дослідження бупропіону показало, що рання відповідь на лікування може бути важливою для позитивних результатів, що узгоджується з припиненням куріння²⁷³ і деякими дослідженнями лікування кокаїном.^{273,274} Аналіз даних показав, що нездатність користувачів надати принаймні три зразки сечі негативної до метамфетаміну протягом перших двох тижнів лікування була пов'язана з ймовірністю неефективності лікування, що перевищує 90%. Автори припускають, що лікарі, які призначають бупропіон, можуть впевнено передбачити невдачу лікування протягом двох тижнів, якщо вони проводять тестування на наркотики три рази на тиждень, при цьому щотижневе тестування дає прийнятну прогностичну силу протягом трьох тижнів. Здатність передбачити невдачу лікування була значно точнішою, ніж прогноз успіху лікування, що автори частково пов'язували із загальними показниками невдач лікування. Відсутність ранньої відповіді краще прогнозує невдачу лікування, ніж наявність ранньої хорошої відповіді як індикатор успіху лікування. Тому автори припускають, що це передбачення неефективності лікування є актуальним для лікарів, оскільки воно сигналізує про необхідність змінити спосіб та інтенсивність лікування.²⁷²

8.13.5. Доступ до лікування

Люди, залежні від метамфетаміну, можуть не отримати лікування протягом багатьох років, і часто буває затримка між першим вживанням, першим розпізнаванням проблеми з метамфетаміном та першою оцінкою лікування. Різні дослідження показали діапазон середньої тривалості першого лікування. Австралійське дослідження показало, що споживачі метамфетаміну можуть чекати в середньому п'ять років від

перших проблем до звернення за лікуванням.²⁹⁹ Дослідження в США повідомили, що в середньому це вісім³⁰⁰ і дев'ять років.⁴⁸

Існує багато причин, чому це може статися. Дослідження в США повідомило, що серед споживачів метамфетаміну поширена думка, що це «функціональний наркотик», який може спонукати до частого та тривалого щоденного вживання.^{48,301} Аналогічно, Kenny et al. повідомили про поширені причини відмови від лікування метамфетаміном: користувачі не вірили, що вони залежні (незважаючи на відповідність критеріям залежності DSM-IV); вони не вважали, що регулярне вживання метамфетаміну вимагало формального лікування; вони знижували свою залежність; і вони визнали свою залежність, але не були готові нічого з цим зробити.³⁰²

Є також деякі докази за межами Великої Британії, що послуги з лікування можуть бути або сприйматися як недоступні для споживачів метамфетаміну. Австралійське дослідження^{303,304} показало, що причинами недостатньої представленості споживачів метамфетаміну в системі лікування є погана орієнтація послуг для цієї групи, відсутність інформації про варіанти лікування та низька впевненість у ефективності програм.

Перешкоди для лікування створюють не лише користувачі послуг, а й клінічний персонал. Дослідження також розглядало перешкоди для лікування метамфетаміном з точки зору постачальників лікування, які вважали бар'єри значними. Вони включали особливості споживачів метамфетаміну, складнощі, пов'язані з супутніми захворюваннями психічного здоров'я, періоди очікування, що призвели до втрати лікування, характер вживання метамфетаміну в надмірній кількості, відсутність фармакологічних можливостей та негативне ставлення персоналу до цієї групи пацієнтів.³⁰⁵

Покращене розуміння способів, яким користувачі метамфетаміну отримують доступ до інших послуг лікування, можна використовувати для полегшення ефективних шляхів перенаправлення. Дослідження розглядали фактори та характеристики користувачів, які змушують людей частіше звертатися за підтримкою.^{306,307} Лікарі загальної практики були визначені як загальна відправна точка для пацієнтів, які шукають направлення, для всіх проблем, пов'язаних з наркотиками.³⁰⁸

Quinn et al. дослідження показує, що використання послуг для вирішення інших проблем, таких як психічне здоров'я або інших проблем з наркотиками, збільшує ймовірність доступу до лікування від вживання метамфетаміну.³⁰⁷ Вони припускають, що контакт з іншими службами може збільшити можливість лікування зловживання метамфетаміном і знижити бар'єри для професійної підтримки, наприклад, незнання доступних послуг і стигма, пов'язана з використанням послуг.³⁰⁹ Люди, які користуються послугами для інших проблем, більш сприйнятливі до лікування від зловживання метамфетаміном.³⁰⁷ Автори також відзначають, що ці результати свідчать про необхідність сприйняття професійної підтримки шляхів лікування споживачів метамфетаміну, які беруть участь у вживанні.³⁰⁷

Наявність відповідних послуг потребує покращення охоплення. Австралійські дослідження показали, що люди, які вживають метамфетамін ін'єкційно, частіше, ніж ті, хто палять або нюхають наркотики, шукають і отримують лікування у спеціалізованих службах.^{307,310,311} Було висловлено припущення, що існує більша доступність послуг для людей, які здійснюють ін'єкції, і менше перешкод для лікування (наприклад, обмін голком).

Порівняно з іншими речовинами, такими як опіати, може бути важливим встановити параметри лікування, специфічні для споживачів метамфетаміну, щоб врахувати різний характер залежності від метамфетаміну та відміни. Хоча це може бути не під силу багатьом системам і службам лікування наркозалежності, служби можуть вносити деякі невеликі зміни, які можуть мати великий вплив на сприйняття

споживачів, наприклад, щодня виділяти певний час для клієнтів, які використовують метамфетамін, або виділення певного персоналу або кімнат вживання.³⁰²

Культурна компетентність також потребує покращення сприйняття. Дослідження поведінкових психологічних втручань щодо депресії, ризикованої сексуальної поведінки та вживання метамфетаміну серед 162 ЧСЧ виявило, що специфічне для гомосексуальних чоловіків КІТ втручання повідомило про найбільше зниження всіх трьох результатів.²⁸⁹

Готовність до лікування також може бути ключовою для отримання підтримки щодо проблем з метамфетаміном. Quinn та ін. виявили, що два ключових чинники були пов'язані з пошуком допомоги щодо проблем з метамфетаміном: звернення за допомогою до сім'ї або однолітків за рік до початку дослідження; і прийняття особистих методів скорочення або припинення вживання метамфетаміну.³⁰⁷ Було припущено, що цілеспрямовані втручання з метою виявлення та доступу до людей, коли вони вперше відчувають готовність до змін, можуть бути важливими. Мотиваційне співбесіда та поетапний догляд може бути корисними.

Одне дослідження показало, що лише невелика кількість учасників, які вживали метамфетамін, повідомили про доступ до більш інтенсивних послуг з лікування наркоманії (наприклад, дезінтоксикації та/або реабілітації в стаціонарі), що, можливо, свідчить про перевагу послуг з лікування з низьким, а не з високим порогом^{307,312} або що багато людей вважають, що вони здатні боротися зі шкідливим та/або залежним використанням без необхідності інтенсивного професійного втручання.²⁴⁸

8.13.6. Догляд і підтримка

Див. розділ 7.10.5.

8.14. Зменшення шкоди

Обговорювалися наслідки керування автомобілем під впливом метамфетаміну.³¹³

Зменшення наслідків розглядається в Розділі 7.

Список літератури

- 1 WHO Western Pacific Region. Harm Reduction and Brief Interventions for ATS Users (Technical Brief on Amphetamine-Type Stimulants 2). http://www.who.int/hiv/pub/idu/ats_brief2.pdf (accessed 14 October 2013).
- 2 Panenka WJ, Procyshyn RM, Lecomte T, MacEwan GW, Flynn SW, Honer WG, Barr AM. Methamphetamine use: a comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug Alcohol Depend.* 2013 May 1;129(3):167–79. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.11.016.
- 3 Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, Capellà D, Farre M. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence (Review). *Cochrane Collaboration. Cochrane Library.* 2013;issue 9.
- 4 NewtonTF, DeLaGarzaR, KalechsteinAD, NestorL. Cocaine and methamphetamine produce different patterns of subjective and cardiovascular effects. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005 Sep;82(1):90-7.
- 5 Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, Charney DS, Neumeister A. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord.* 2004 Oct 15;82(2):253–8.
- 6 Fleckenstein AE, Volz TJ, Hanson GR. Psychostimulant-induced alterations in vesicular monoamine transporter-2 function: neurotoxic and therapeutic implications. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:133–8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.002.
- 7 Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog Neurobiol.* 2005 Apr;75(6):406–33.
- 8 Rose ME, Grant JE. Pharmacotherapy for methamphetamine dependence: a review of the pathophysiology of methamphetamine addiction and the theoretical basis and efficacy of pharmacotherapeutic interventions. *Ann Clin Psychiatry.* 2008;20:145–55.
- 9 Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry.* 2001;158(3):377–82.
- 10 Chang L, Cloak C, Patterson K, Grob C, Miller EN, Ernst T. Enlarged striatum in abstinent methamphetamine abusers: a possible compensatory response. *Biol Psychiatry.* 2005;57: 967–74.
- 11 Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, Lee JY, Toga AW, Ling W, London ED. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci.* 2004;24:6028–36.
- 12 London ED, Simon SL, Berman SM, et al. Mood disturbances and regional cerebral metabolic abnormalities in recently abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(1):73–84.
- 13 Baicy K, London ED. Corticolimbic dysregulation and chronic methamphetamine abuse. *Addiction.* 2007 Apr;102 Suppl 1:5–15.
- 14 Aron JL, Paulus MP. Location, location: using functional magnetic resonance imaging to pinpoint brain differences relevant to stimulant use. *Addiction.* 2007 Apr;102 Suppl 1:33–43.
- 15 Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Thanos PP, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, Ding YS, Wong C, Pappas N. Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse.* 2002;46:79–82.
- 16 Volkow ND, Li TK. Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:963–70.
- 17 Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1642–52.

- 18 Brackins T, Brahm NC, Kissack JC. Treatments for methamphetamine abuse: a literature review for the clinician. *J Pharm Pract.* 2011 Dec;24(6):541–50. doi: 10.1177/0897190011426557.
- 19 Sora I, Li B, Fumushima S, et al. Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. *Int Rev Neurobiol.* 2009;85:29–33.
- 20 Rau TF, Kothiwai AS, Rova AR, Brooks DM, Poulsen DJ. Treatment with low-dose methamphetamine improves behavioral and cognitive function after severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Aug;73(2 Suppl 1):S165–72. doi: 10.1097/TA.0b013e318260896a.
- 21 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Annual Report. 2013.
- 22 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Exploring Methamphetamine Trends in Europe (EMCDDA Paper). Luxembourg: Publications Office of the European Union. 2014.
- 23 Home Office. Drug Misuse: Findings from the 2013/14 Crime Survey for England and Wales. July 2001. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/335989/drug_misuse_201314.pdf (accessed 23 November 2014).
- 24 Wood DM, Button J, Ashraf T, Walker S, Greene SL, Drake N, Ramsey J, Holt DW, Dargan PI. What evidence is there that the UK should tackle the potential emerging threat of methamphetamine toxicity rather than established recreational drugs such as MDMA ('ecstasy')? *QJM.* 2008 Mar;101(3):207–13. doi: 10.1093/qjmed/hcm133.
- 25 Mixmag. Global Drug Survey. http://globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/DRUG_SURVEY_FINAL_1.pdf (accessed 4 November 2013).
- 26 Keogh P, Reid D, Bourne A, et al. Wasted Opportunities. Problematic Alcohol and Drug Use Among Gay and Bisexual Men. <http://www.sigmaresearch.org.uk/files/report2009c.pdf> (accessed February 2014).
- 27 Stonewall's Gay and Bisexual Men's Health Survey. <http://www.stonewall.org.uk/gaymenshealth>.
- 28 Buffin J, Roy A, Williams H, Yorston C (National LGB Drug & Alcohol Database). Part of the Picture: Lesbian, Gay and Bisexual People's Alcohol and Drug Use in England. Substance Dependency and Help-Seeking Behaviour. UCLAN and Lesbian and Gay Foundation. 2012.
- 29 Bonell CP, Hickson FCI, Weatherburn P, et al. Methamphetamine use among gay men across the UK. *Int J Drug Policy.* 2010;21:244–6.
- 30 Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres Rueda S, Weatherburn P. The Chemsex Study: Drug Use in Sexual Settings Among Gay and Bisexual Men in Lambeth, Southwark and Lewisham. London: Sigma Research, London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2014. <http://www.sigmaresearch.org.uk/chemsex>.
- 31 Bolding G, Hart G, Sherr L, Elford J. Use of crystal methamphetamine among gay men in London. *Addiction.* 2006; 101:1622–30.
- 32 Forrest D, Metsch L, LaLota M, Cardenas G, Beck D, Jeanty Y. Crystal methamphetamine use and sexual risk behaviors among HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men in South Florida. *J Urban Health.* 2010;87:480–5.
- 33 Schwarcz S, Scheer S, McFarland W, et al. Prevalence of HIV infection and predictors of hightransmission sexual risk behaviors among men who have sex with men. *Am J Public Health.* 2007;97:1067–75.
- 34 Whittington W, Collis T, Dithmer-Schreck D, et al. Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus-discordant partnerships among men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1010–17.

- 35 Buchacz K, McFarland W, Kellogg T, et al. Amphetamine use is associated with increased HIV incidence among men who have sex with men in San Francisco. *AIDS*. 2005;19:1423–4.
- 36 Brecht ML, Greenwell L, Anglin MD. Methamphetamine treatment: trends and predictors of retention and completion in a large state treatment system (1992–2002). *J Subst Abuse Treat*. 2005 Dec;29(4):295–306.
- 37 Schifano F, Corkery JM, Cuffolo G. Smokable (‘ice’, ‘crystal meth’) and non smokable amphetamine type stimulants: clinical pharmacological and epidemiological issues, with special reference to the UK. *Ann Ist Super Sanita*. 2007;43(1):110–15.
- 38 McKetin R, Kelly E, McLaren J. The relationship between crystalline methamphetamine use and methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Dec 1;85(3):198–204.
- 39 McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*. 2006 Oct;101(10):1473–8.
- 40 Barr AM, Panenka WJ, MacEwan GW, Thornton AE, Lang DJ, Honer WG, et al. The need for speed: an update on methamphetamine addiction. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31:301–13.
- 41 Gawin FH, Ellinwood EH Jr. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. *N Engl J Med*. 1988;318:1173–82.
- 42 Tompkins-Dobbs K, Schiefelbein J. Emergency department policies and procedures for treatment of patients abusing methamphetamine. *J Emerg Nurs*. 2011;37:437–43.
- 43 De La Garza 2nd R, Zorick T, Heinzerling KG, Nusinowitz S, London ED, Shoptaw S, Moody DE, Newton TF. The cardiovascular and subjective effects of methamphetamine combined with gammavinyllgamma-aminobutyric acid (GVG) in non-treatment seeking methamphetamine-dependent volunteers. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;94:186–93.
- 44 Gay GR, Sheppard CW. Sex in the ‘drug culture’. *Med Aspects Human Sexuality*. 1972;6:28-50.
- 45 Bell DS, Trethowan WH. Amphetamine addiction and disturbed sexuality. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:74-8.
- 46 National Institute on Drug Abuse (NIDA). Are Methamphetamine Abusers at Risk for Contracting HIV/AIDS and Hepatitis B and C? (Research Report Series: Methamphetamine Abuse and Addiction). Bethesda, MD: Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Revised September 2006. <http://www.nida.nih.gov/researchreports/methamph/methamph5.html#hiv> (accessed 14 October 2013).
- 47 Leamon MH, Flower K, Salo RE, Nordahl TE, Kranzler HR, Galloway GP. Methamphetamine and paranoia: the methamphetamine experience questionnaire. *Am J Addict*. 2010;19:155–68.
- 48 Brecht ML, O’Brien A, von Mayrhauser C, Anglin MD. Methamphetamine use behaviors and gender differences. *Addict Behav*. 2004 Jan;29(1):89–106.
- 49 Degenhardt L, Topp L. Crystal methamphetamine use among polydrug users in Sydney’s dance party subculture: characteristics, use patterns and associated harms. *Int J Drug Policy*. 2003;14(1):17–24.
- 50 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2013 (United Nations publication, Sales No. E.13.XI.6). UNODC, 2013.
- 51 Lejckova P, Mravcik V. Mortality of hospitalized drug users in the Czech Republic. *J Drug Issues*. 2007;37:103–18.
- 52 Arendt M, Munk-Jorgensen P, Sher L, Jensen SO. Mortality among individuals with cannabis, cocaine, amphetamine, MDMA, and opioid use disorders: a nationwide follow-up study of Danish substance users in treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2010;114:134–9.

- 53 Kuo CJ, Liao YT, Chen WJ, Tsai SY, Lin SK, Chen CC. Causes of death of patients with methamphetamine dependence: a record-linkage study. *Drug Alcohol Rev.* 2010;30:621–8.
- 54 Stenbacka M, Leifman A, Romelsjo A. Mortality and cause of death among 1705 illicit drug users: a 37 year follow up. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29:21–7.
- 55 Cretzmeyer M, Sarrazin MV, Huber DL, Block RI, Hall JA. Treatment of methamphetamine abuse: Research findings and clinical directions. *J Subst Abuse Treat.* 2003;24:267–77.
- 56 Meredith CW, Jaffe C, Ang-Lee K, Saxon AJ. Implications of chronic methamphetamine use: a literature review. *Harv Rev Psychiatry.* 2005;13:141–54.
- 57 Shearer J, Sherman J, Wodak A, van Beek I. Substitution therapy for amphetamine users. *Drug Alcohol Rev.* 2002;21:179–85.
- 58 Kiyatkin EA, Brown PL, Sharma HS. Brain edema and breakdown of the blood–brain barrier during methamphetamine intoxication: critical role of brain hyperthermia. *Eur J Neurosci.* 2007;26:1242–53.
- 59 Harris DS, Reus VI, Wolkowitz OM, Mendelson JE, Jones RT. Altering cortisol level does not change the pleasurable effects of methamphetamine in humans. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:1677–84.
- 60 Vearrier D, Greenberg MI, Miller SN, Okaneku JT, Haggerty DA. Methamphetamine: history, pathophysiology, adverse health effects, current trends, and hazards associated with the clandestine manufacture of methamphetamine. *Dis Mon.* 2012 Feb;58(2):38–89. doi: 10.1016/j.disamonth.2011.09.004.
- 61 Richards JR, Bretz SW, Johnson EB, et al. Methamphetamine abuse and emergency department utilization. *West J Med.* 1999;170(4):198–202.
- 62 Wijetunga M, Bhan R, Lindsay J, et al. Acute coronary syndrome and crystal methamphetamine use: a case series. *Hawaii Med J.* 2004;63(1):8–13.
- 63 Turnipseed SD, Richards JR, Kirk JD, et al. Frequency of acute coronary syndrome in patients presenting to the emergency department with chest pain after methamphetamine use. *J Emerg Med.* 2003;24(4):369–73.
- 64 Karch SB, Stephens BG, Ho CH. Methamphetamine-related deaths in San Francisco: demographic, pathologic, and toxicologic profiles. *J Forensic Sci.* 1999;44(2):359–68.
- 65 Chen JP. Methamphetamine-associated acute myocardial infarction and cardiogenic shock with normal coronary arteries: refractory global coronary microvascular spasm. *J Invasive Cardiol.* 2007;19(4):E89–92.
- 66 Farnsworth TL, Brugger CH, Malters P. Myocardial infarction after intranasal methamphetamine. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(5):586–7.
- 67 Hong R, Matsuyama E, Nur K. Cardiomyopathy associated with the smoking of crystal methamphetamine. *JAMA.* 1991;265(9):1152–4.
- 68 Karch SB. The unique histology of methamphetamine cardiomyopathy: a case report. *Forensic Sci Int.* 2011 Oct 10;212(1–3):e1–4. doi: 10.1016/j.forsciint.2011.04.028.
- 69 Diercks DB, Fonarow GC, Kirk JD, Jois-Bilowich P, Hollander JE, Weber JE, Wynne J, Mills RM, Yancy C, Peacock WF 4th; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Illicit stimulant use in a United States heart failure population presenting to the emergency department (from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Emergency Module). *Am J Cardiol.* 2008 Nov 1;102(9):1216–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.045.
- 70 Haning W, Goebert D. Electrocardiographic abnormalities in methamphetamine abusers. *Addiction.* 2007;102 (Suppl 1):70–5.
- 71 Islam MN, Jesmine K, Kong Sn Molh A, et al. Histopathological studies of cardiac lesions after long term administration of methamphetamine in high dosage – Part II. *Leg Med (Tokyo).* 2009;11(Suppl 1):S147–50.

- 72 Swalwell CI, Davis GG. Methamphetamine as a risk factor for acute aortic dissection. *J Forensic Sci.* 1999;44(1):23–6.
- 73 Kaye S, McKetin R, Duflou J, Darke S. Methamphetamine and cardiovascular pathology: a review of the evidence. *Addiction.* 2007;102(8):1204–11.
- 74 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The Levels of Use of Opioids, Amphetamines and Cocaine and Associated Levels of Harm: Summary of Scientific Evidence. March 2014.
- 75 Albertson TE, Derlet RW, Van Hoozen BE. Methamphetamine and the expanding complications of amphetamines. *West J Med.* 1999;170:214–19.
- 76 Darke S, Kaye S, McKetin R, Duflou J. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27:253–62.
- 77 Perez Jr JA, Arsura EL, Strategos S. Methamphetamine-related stroke: four cases. *J Emerg Med.* 1999;17:469–71.
- 78 Richards JR, Johnson EB, Stark RW, et al. Methamphetamine abuse and rhabdomyolysis in the ED: a 5-year study. *Am J Emerg Med.* 1999;17(7):681–5.
- 79 Kirby T, Thornber-Dunwell M. High-risk drug practices tighten grip on London gay scene. *Lancet.* 2013 Jan 12;381(9861):101–2.
- 80 Semple SJ, Patterson TL, Grant I. Motivations associated with methamphetamine use among HIV men who have sex with men. *J Subst Abuse Treat.* 2002 Apr;22(3):149–56.
- 81 Rhodes T, Quirk A. Drug users' sexual relationships and the social organization of risk: the sexual relationship as a site of risk management. *Soc Sci Med.* 1998 Jan;46(2):157–69.
- 82 Colfax GN, Santos GM, Das M, Santos DM, Matheson T, Gasper J, et al. Mirtazapine to reduce methamphetamine use: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:1168–75.
- 83 Mansergh G, Colfax GN, Marks G, Rader M, Guzman R, Buchbinder S. The Circuit Party Men's Health Survey: findings and implications for gay and bisexual men. *Am J Public Health.* 2001;91:953–8.
- 84 Molitor F, Ruiz JD, Flynn N, Mikanda JN, Sun RK, Anderson R. Methamphetamine use and sexual and injection risk behaviors among out-of-treatment injection drug users. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1999;25:475–93.
- 85 Shoptaw S, Reback CJ. Methamphetamine use and infectious disease-related behaviors in men who have sex with men: implications for interventions. *Addiction.* 2007;102 (Suppl 1):130–5.
- 86 Drumright LN, Gorbach PM, Little SJ, Strathdee SA. Associations between substance use, erectile dysfunction medication and recent HIV infection among men who have sex with men. *AIDS Behavior.* 2009;13:328–36. doi:10.1007/s10461-007-9330-8.
- 87 Plankey MW, Ostrow DG, Stall R, Cox C, Li X, Peck JA, Jacobson LP. The relationship between methamphetamine and popper use and risk of HIV seroconversion in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 May 1;45(1):85–92. doi:10.1097/QAI.0b013e3180417c99.
- 88 Shoptaw S, Reback CJ. Associations between methamphetamine use and HIV infection in men who have sex with men: a model for guiding public policy. *J Urban Health.* 2006 Nov;83(6):1151–7. doi:10.1007/s11524-006-9119-5.
- 89 Rajasingham R, Mimiaga MJ, White JM, Pinkston MM, Baden RP, Mitty JA. A systematic review of behavioral and treatment outcome studies among HIV-infected men who have sex with men who abuse crystal methamphetamine. *AIDS Patient Care STDS.* 2012 Jan;26(1):36–52. doi: 10.1089/apc.2011.0153.
- 90 Rudy ET, Shoptaw S, Lazzar M, Bolan RK, Tilekar SD, Kerndt PR. Methamphetamine use and other club drug use differ in relation to HIV status and risk behavior among gay and bisexual men. *Sex Transm Dis.* 2009;36:693–5.

91 Carey J, Mejia R, Bingham T, et al. Drug use, high-risk sex behaviors, and increased risk for recent HIV infection among men who have sex with men in Chicago and Los Angeles. *AIDS Behav.* 2009;13:1084–96.

92 Halkitis P, Mukherjee P, Palamar J. Longitudinal modelling of methamphetamine use and sexual risk behaviors in gay and bisexual men. *AIDS Behav.* 2009;13:783–91.

93 Wong W, Chow JK, Kent CK, Klausner JD. Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002–2003. *Sex Transm Dis.* 2005 Jul;32(7):458–63.

94 Reback CJ, Grella CE. HIV risk behaviors of gay and bisexual male methamphetamine users contacted through street outreach. *J Drug Issues.* 1999, 29:155–66.

95 Colfax GN, Mansergh G, Guzman R, Vittinghoff E, Marks G, Rader M, Buchbinder S. Drug use and sexual risk behavior among gay and bisexual men who attend circuit parties: a venue-based comparison. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 Dec 1;28(4):373–9.

96 Colfax G, Vittinghoff E, Husnik MJ, McKirnan D, Buchbinder S, Koblin B, Celum C, Chesney M, Huang Y, Mayer K, Bozeman S, Judson FN, Bryant KJ, Coates TJ; EXPLORE Study Team. Substance use and sexual risk: a participant- and episode-level analysis among a cohort of men who have sex with men. *Am J Epidemiol.* 2004 May 15;159(10):1002–12.

97 Frosch D, Shoptaw S, Huber A, Rawson RA, Ling W. Sexual HIV risk among gay and bisexual male methamphetamine abusers. *J Subst Abuse Treat.* 1996 Nov-Dec;13(6):483–6.

98 Gorman EM, Morgan P, Lambert EY. Qualitative research considerations and other issues in the study of methamphetamine use among men who have sex with other men. *NIDA Res Monogr.* 1995;157:156–81.

99 Halkitis PN, Parsons JT, Stirratt MJ. A double epidemic: crystal methamphetamine drug use in relation to HIV transmission among gay men. *J Homosexuality.* 2001;41:17–35.

100 Paul JP, Stall R, Davis F. Sexual risk for HIV transmission among gay/bisexual men in substance abuse treatment. *AIDS Education Prevention.* 1993;5:11–24.

101 Peck JA, Shoptaw S, Rotheram-Fuller E, Reback CJ, Bierman B. HIV-associated medical, behavioral, and psychiatric characteristics of treatment-seeking, methamphetamine-dependent men who have sex with men. *J Addictive Diseases.* 2005;24:115–32.

102 Reback CJ, Larkins S, Shoptaw S. Changes in the meaning of sexual risk behaviors among gay and bisexual male methamphetamine abusers before and after drug treatment. *AIDS Behavior.* 2004;8:87–98.

103 Shoptaw S, Reback CJ, Frosch DL, Rawson RA. Stimulant abuse treatment as HIV prevention. *J Addictive Diseases.* 1998;17:19–32.

104 Burcham JL, Tindall B, Marmor M, Cooper DA, Berry G, Penny R. Incidence and risk factors for human immunodeficiency virus seroconversion in a cohort of Sydney homosexual men. *Med J Aust.* 1989, 150(11):634–9.

105 Chesney MA, Barrett DC, Stall R. Histories of substance use and risk behavior: precursors to HIV seroconversion in homosexual men. *Am J Public Health.* 1998;88(1):113–16.

106 Koblin BA, Husnik MJ, Colfax G, Huang Y, Madison M, Mayer K, Barresi PJ, Coates TJ, Chesney MA, Buchbinder S. Risk factors for HIV infection among men who have sex with men. *AIDS.* 2006;20(5):731–9.

107 Menza TW, Hughes JP, Celum CL, Golden MR. Prediction of HIV acquisition among men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* 2009, 36(9):547–55.

108 Davis LE, Kalousek G, Rubenstein E. Hepatitis associated with illicit use of intravenous methamphetamine. *Public Health Reports.* 1970;85:809–13.

109 Greenwell L, Brecht ML. Self-reported health status among treated methamphetamine users. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2003;29:75–104.

- 110 Harkess J, Gildon B, Istre GR. Outbreaks of hepatitis A among illicit drug users, Oklahoma, 1984–98 [comment]. *Am J Public Health*. 1989;79:463–6.
- 111 Hutin YJ, Sabin KM, Hutwagner LC, Schaben L, Shipp GM, Lord DM, et al. Multiple modes of hepatitis A virus transmission among methamphetamine users. *Am J Epidemiology*. 2000;152:186–92.
- 112 Koester S, Glanz J, Barón A. Drug sharing among heroin networks: implications for HIV and hepatitis B and C prevention. *AIDS Behavior*. 2005;9:27–39.
- 113 Meyer JM. Prevalence of hepatitis A, hepatitis B, and HIV among hepatitis C-seropositive state hospital patients: results from Oregon State Hospital. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:540–5.
- 114 Urbina A, Jones K. Crystal methamphetamine, its analogues, and HIV infection: medical and psychiatric aspects of a new epidemic. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38:890–4.
- 115 Vogt TM, Perz JF, Van Houten CKJ, Harrington R, Hansuld T, Bialek SR, et al. An outbreak of hepatitis B virus infection among methamphetamine injectors: the role of sharing injection drug equipment. *Addiction*. 2006;101:726–30.
- 116 Bousman CA, Cherner M, Ake C, et al. Negative mood and sexual behavior among non-monogamous men who have sex with men in the context of methamphetamine and HIV. *J Affect Disord*. 2009;119:84–91.
- 117 Mayer KH, O’Cleirigh C, Skeer M, et al. Which HIV-infected men who have sex with men in care are engaging in risky sex and acquiring sexually transmitted infections: findings from a Boston community health centre. *Sex Transm Infect*. 2010;86:66–70.
- 118 Mansergh G, Shouse RL, Marks G, et al. Methamphetamine and sildenafil (Viagra) use are linked to unprotected receptive and insertive anal sex, respectively, in a sample of men who have sex with men. *Sex Transm Infect*. 2006;82:131–4.
- 119 Halkitis P, Shrem M, Martin F. Sexual behavior patterns of methamphetamine-using gay and bisexual men. *Subst Use Misuse*. 2005;40:703–19.
- 120 Marquez C, Mitchell SJ, Hare CB, John M, Klausner JD. Methamphetamine use, sexual activity, patient–provider communication, and medication adherence among HIV-infected patients in care, San Francisco 2004–2006. *AIDS Care*. 2009;21:575–82.
- 121 Wohl A, Frye D, Johnson D. Demographic characteristics and sexual behaviors associated with methamphetamine use among MSM and non-MSM diagnosed with AIDS in Los Angeles County. *AIDS Behav*. 2008;12:705–12.
- 122 Spindler HH, Scheer S, Chen SY, et al. Viagra, methamphetamine, and HIV risk: results from a probability sample of MSM, San Francisco. *Sex Transm Dis*. 2007;34:586–91.
- 123 Semple S, Zians J, Grant I, Patterson T. Sexual compulsivity in a sample of HIV-positive methamphetamine-using gay and bisexual men. *AIDS Behav*. 2006;10:587–98.
- 124 Hatfield LA, Horvath KJ, Jacoby SM, Simon Rosser BR. Comparison of substance use and risky sexual behaviour among a diverse sample of urban, HIV-positive men who have sex with men. *J Addict Dis*. 2009;28:208–18.
- 125 Patterson T, Semple S, Zians J, Strathdee S. Methamphetamine-using HIV-positive men who have sex with men: correlates of polydrug use. *J Urban Health*. 2005;82:i120–6.
- 126 Semple SJ, Strathdee SA, Zians J, Patterson TL. Sexual risk behavior associated with co-administration of methamphetamine and other drugs in a sample of HIV-positive men who have sex with men. *Am J Addict*. 2009;18:65–72.
- 127 Semple SJ, Strathdee SA, Zians J, Patterson TL. Social and behavioral characteristics of HIV-positive MSM who trade sex for methamphetamine. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36:325–31.
- 128 Semple S, Zians J, Strathdee S, Patterson T. Sexual marathons and methamphetamine use among HIV-positive men who have sex with men. *Arch Sex Behav*. 2009;38:583–90.

129 Semple S, Strathdee S, Zians J, Patterson T. Factors associated with sex in the context of methamphetamine use in different sexual venues among HIV-positive men who have sex with men. *BMC Public Health*. 2010;10:178.

130 Semple SJ, Patterson TL, Grant I. Binge use of methamphetamine among HIV-positive men who have sex with men: pilot data and HIV prevention implications. *AIDS Educ Prev*. 2003;15:133.

131 Halkitis PN, Mukherjee PP, Palamar JJ. Multi-level modelling to explain methamphetamine use among gay and bisexual men. *Addiction*. 2007; 102(Suppl 1):76–83.

132 Waldo CR, McFarland W, Katz MH, MacKellar D, Valleroy LA. Very young gay and bisexual men are at risk for HIV infection: the San Francisco Bay Area Young Men's Survey II. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24:168–74.

133 Woody GE, Donnell D, Seage GR, Metzger D, Marmor M, Koblin BA, et al. Non-injection substance use correlates with risky sex among men having sex with men: data from HIVNET. *Drug Alcohol Depend*. 1999;53:197–205.

134 Corsi KF, Booth RE. HIV sex risk behaviors among heterosexual methamphetamine users: literature review from 2000 to present. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008 Nov;1(3):292–6.

135 Molitor F, Truax SR, Ruiz JD, Sun RK. Association of methamphetamine use during sex with risky sexual behaviors and HIV infection among noninjection drug users. *West J Med*. 1998 Feb;168(2):93–7.

136 Semple SJ, Patterson TL, Grant I. Determinants of condom use stage of change among heterosexually-identified methamphetamine users. *AIDS Behavior*. 2004;8:391–400.

137 Semple SJ, Patterson TL, Grant I. The context of sexual risk behavior among heterosexual methamphetamine users. *Addictive Behaviors*. 2004;29:807–10.

138 Morb M. Methamphetamine use and HIV risk behaviors among heterosexual men – preliminary results from five northern California counties, December 2001–November 2003. *MMWR Morb Mort Wkly Rep*. 2006;55(10):273–7.

139 Copeland AL, Sorensen JL. Differences between methamphetamine users and cocaine users in treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2001;62(1):91–5.

140 Hall W, Hando J. Route of administration and adverse effects of amphetamine use among young adults in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Review*. 1994;13:277–84.

141 Klee H. HIV risks for women drug injectors: heroin and amphetamine users compared. *Addiction*. 1993;88:1055–62.

142 Maxwell JC, Rutkowski BA. The prevalence of methamphetamine and amphetamine abuse in North America: a review of the indicators, 1992–2007. *Drug Alcohol Rev*. 2008;27:229–35.

143 Braine N, Des Jarlais DC, Goldblatt C, Zadoretzky C, Turner C. HIV risk behavior among amphetamine injectors at U.S. syringe exchange programs. *AIDS Educ Prev*. 2005;17:515–24.

144 Hall W, Darke S, Ross M, Wodak A. Patterns of drug use and risk-taking among injecting amphetamine and opioid drug users in Sydney, Australia. *Addiction*. 1993;88:509–16.

145 Kaye S, Darke S. A comparison of the harms associated with the injection of heroin and amphetamines. *Drug Alcohol Depend*. 2000;58:189–95.

146 McKetin R, Ross J, Kelly E, Baker A, Le, N, Lubman DI, Mattick R. Characteristics and harms associated with injecting versus smoking methamphetamine among methamphetamine treatment entrants. *Drug Alcohol Rev*. 2008;27:277–85.

147 Fairbairn N, Wood E, Stoltz JA, Li K, Montaner JS, Kerr T. Crystal methamphetamine use associated with non-fatal overdose among a cohort of injection drug users in Vancouver. *Public Health*. 2008;122:70–8.

- 148 Fairbairn N, Kerr T, Buxton JA, Li K, Montaner JS, Wood E. Increasing use and associated harms of crystal methamphetamine injection in a Canadian setting. *Drug Alcohol Depend.* 2007;88:313-16.
- 149 Hayashi K, Wood E, Suwannawong P, Kaplan K, Qi J, Kerr T. Methamphetamine injection and syringe sharing among a community-recruited sample of injection drug users in Bangkok, Thailand. *Drug Alcohol Depend.* 2011;115:145-9.
- 150 Lorvick J, Martinez A, Gee L, Kral AH. Sexual and injection risk among women who inject methamphetamine in San Francisco. *J Urban Health.* 2006;83:497-505.
- 151 Semple SJ, Patterson TL, Grant I. A comparison of injection and non-injection methamphetamine using HIV positive men who have sex with men. *Drug Alcohol Depend.* 2004;76(2):203-12.
- 152 Hall W, Hando J, Darke S, Ross J. Psychological morbidity and route of administration among amphetamine users in Sydney, Australia. *Addiction.* 1996;91:81-7.
- 153 Zweben JE, Cohen JB, Christian D, Galloway GP, Salinardi M, Parent D, Iguchi M. Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *Am J Addict.* 2004;13:181-90.
- 154 Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Rawson R. Risk factors for suicide attempts in methamphetamine-dependent patients. *Am J Addict.* 2008;17:24-7.
- 155 Marshall BD, Grafstein E, Buxton JA, Qi J, Wood E, Shoveller JA, Kerr T. Frequent methamphetamine injection predicts emergency department utilization among street-involved youth. *Public Health.* 2012 Jan;126(1):47-53. doi: 10.1016/j.puhe.2011.09.011.
- 156 Darke S, Hall W. Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular amphetamine users. *Drug Alcohol Dependence.* 1995;39(3):231-5.
- 157 Grant BF, Harford TC. Concurrent and simultaneous use of alcohol with cocaine: results of national survey. *Drug Alcohol Dependence.* 1990;25:97-104.
- 158 DrugInfo Clearinghouse. Methamphetamine. *Prevention Research Quarterly: Current Evidence Evaluated.* 2008;24(2). <http://www.druginfo.adf.org.au>.
- 159 Cook CE, Jeffcoat AR, Sadler BM, Hill JM, Voyksner RD, Pugh DE, et al. Pharmacokinetics of oral methamphetamine and effects of repeated daily dosing in humans. *Drug Metab Dispos.* 1992;20:856-62.
- 160 Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, et al. 2005 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol* 2006;44:803-932.
- 161 Chan P, Chen JH, Lee MH, Deng JF. Fatal and nonfatal methamphetamine intoxication in the intensive care unit. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994; 32:147-55.
- 162 Kerr T, Wood E, Grafstein E, Ishida T, Shannon K, Lai C, et al. High rates of primary care and emergency department use among injection drug users in Vancouver. *J Public Health.* 2005;27:62e6.
- 163 Hendrickson RG, Cloutier RL, Fu R. The association of controlling pseudoephedrine availability on methamphetamine-related emergency department visits. *Acad Emerg Med.* 2010;17:1216-22.
- 164 Hendrickson RG, Cloutier RL, McConnell KJ. Methamphetamine-related emergency department utilization and cost. *Acad Emerg Med.* 2008;15:23-31.
- 165 Schep LJ, Slaughter RJ, Beasley MG. The clinical toxicology of metamfetamine. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48:675-94.
- 166 Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, et al. Clinical course and outcomes of methamphetamine-dependent adults with psychosis. *J Subst Abuse Treat.* 2008;35:445-50.
- 167 Mahoney JJ, Kalechstein AD, De La Garza R, Newton TF. Presence and persistence of psychotic symptoms in cocaine- versus methamphetamine-dependent participants. *Am J Addict.* 2008;17:83-98.

- 168 McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*. 2008;17:24–7.
- 169 Iwanami A, Sugiyama A, Kuroki N, et al. Patients with methamphetamine psychosis admitted to a psychiatric hospital in Japan – a preliminary report. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;89:428–32.
- 170 Nakama H, Chang L, Cloak C, et al. Association between psychiatric symptoms and craving in methamphetamine users. *Am J Addict*. 2008;17:441–6.
- 171 West PL, McKeown NJ, Hendrickson RG. Methamphetamine body stuffers: an observational case series. *Ann Emerg Med*. 2010;55:190–7.
- 172 Glasner-Edwards S, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, et al. Depression among methamphetamine users: association with outcomes from the Methamphetamine Treatment Project at 3-year followup. *J Nerv Ment Dis*. 2009;197:225–31.
- 173 Sutcliffe CG, German D, Sirirohn B, et al. Patterns of methamphetamine use and symptoms of depression among young adults in northern Thailand. *Drug Alcohol Depend*. 2009;101:146–51.
- 174 Pasic J, Russo JE, Ries RK, Roy-Byrne PP. Methamphetamine users in the psychiatric emergency services: a case-control study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33:675–86.
- 175 Bunting PJ, Fulde GWO, Forster SL. Comparison of crystalline methamphetamine ('ice') users and other patients with toxicology-related problems presenting to a hospital emergency department. *Med J Austr*. 2007;187:564–6.
- 176 Cloutier RL, Hendrickson RG, Fu RR, Blake B. Methamphetamine-related psychiatric visits to an urban academic emergency department: an observational study. *J Emerg Med*. 2013 Jul;45(1):136–42. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.11.094.
- 177 Bruehl AM, Lende DH, Schwartz M, Sterk CE, Elifson K. Craving and control: methamphetamine users' narratives. *J Psychoactive Drugs*. 2006;Suppl 3:385–92.
- 178 Newton TF, Roache JD, De La Garza R 2nd, Fong T, Wallace CL, Li SH, et al. Bupropion reduces methamphetamine-induced subjective effects and cue-induced craving. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(7):1537–44.
- 179 Tolliver BK, McRae-Clark AL, Saladin M, Price KL, Simpson AN, DeSantis SM, et al. Determinants of cue-elicited craving and physiologic reactivity in methamphetamine-dependent subjects in the laboratory. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36:106–13.
- 180 Hartz DT, Frederick-Osborne SL, Galloway GP. Craving predicts use during treatment for methamphetamine dependence: a prospective, repeated measures, within-subject analysis. *Drug Alcohol Dependence*. 2001;63(3):269–76.
- 181 Sadek JR, Vigil O, Grant I, Heaton RK. The impact of neuropsychological functioning and depressed mood on functional complaints in HIV-1 infection and methamphetamine dependence. *J Clin Experimental Neuropsychology*. 2007;29(3):266–76.
- 182 Rendell PG, Mazur M, Henry JD. Prospective memory impairment in former users of methamphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;203(3):609–16.
- 183 Kalechstein AD, Newton TF, Green M. Methamphetamine dependence is associated with neurocognitive impairment in the initial phases of abstinence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15:215–20.
- 184 Simon SL, Dacey J, Glynn S, Rawson R, Ling W. The effect of relapse on cognition in abstinent methamphetamine abusers. *J Subst Abuse Treat*. 2004;27:59–66.
- 185 Simon SL, Domier CP, Sim T, Richardson K, Rawson RA, Ling W. Cognitive performance of current methamphetamine and cocaine abusers. *J Addict Dis*. 2002;21:61–74.
- 186 Kamei H, Nagai T, Nakano H, Togan Y, Takayanagi M, Takahashi K, et al. Repeated methamphetamine treatment impairs recognition memory through a failure of novelty-induced ERK1/2 activation in the prefrontal cortex of mice. *Biol Psychiatry*. 2006;59:75–84.

- 187 Kitanaka J, Kitanaka N, Takemura M. Neurochemical consequences of dysphoric state during amphetamine withdrawal in animal models: a review. *Neurochem Res.* 2008;33:204–19.
- 188 Marshall JF, Belcher AM, Feinstein EM, O'Dell SJ. Methamphetamine-induced neural and cognitive changes in rodents. *Addiction.* 2007;102:61–9.
- 189 Nordahl TE, Salo R, Leamon M. Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15:317–25.
- 190 Henry BL, Minassian A, Perry W. Effect of methamphetamine dependence on everyday functional ability. *Addict Behav.* 2010 Jun;35(6):593-8. doi: 10.1016/j.addbeh.2010.01.013.
- 191 Shoptaw SJ, Kao U, Heinzerling K, Ling W. Treatment for amphetamine withdrawal (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD003021. doi: 10.1002/14651858.CD003021.pub2.
- 192 McGregor C, Srisurapanont M, Jittiwutikarn J, Laobhripatr S, Wongtan T, White JM. The nature, time course and severity of methamphetamine withdrawal. *Addiction.* 2005 Sep;100(9):1320–9.
- 193 Homer BD, Solomon TM, Moeller RW, Mascia A, DeRaleau L, Halkitis PN. Methamphetamine abuse and impairment of social functioning: a review of the underlying neurophysiological causes and behavioral implications. *Psychol Bull.* 2008;134:301–10.
- 194 Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Futatsubashi M, Okada H, Minabe Y, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Tsukada H, Iyo M, Mori N. Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:90–100.
- 195 Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Jittiwutikan J. Amphetamine withdrawal: I. Reliability, validity and factor structure of a measure. *Aust NZ J Psychiatry.* 1999;33:89–93.
- 196 Dyer KR, Cruickshank CC. Depression and other psychological health problems among methamphetamine dependent patients in treatment: implications for assessment and treatment outcomes. *Aust Psychologist.* 2003;40:96–108.
- 197 Scott JC, Woods SP, Matt GE, Meyer RA, Heaton RK, Atkinson JH, Grant I. Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. *Neuropsychology Review.* 2007;17(3):275–97.
- 198 Werb D, Kerr T, Zhang R, Montaner JS, Wood E. Methamphetamine use and malnutrition among street-involved youth. *Harm Reduct J.* 2010;7:5.
- 199 Bhave PD, Goldschlager N. An unusual pattern of ST-segment elevation. *Arch Intern Med.* 2011;171(13):1146 (discussion 1147–8).
- 200 Bindoli A, Rigobello MP, Deeble DJ. Biochemical and toxicological properties of the oxidation products of catecholamines. *Free Radic Biol Med.* 1992;13(4):391–405.
- 201 Ito H, Yeo KK, Wijetunga M, Seto TB, Tay K, Schatz IJ. A comparison of echocardiographic findings in young adults with cardiomyopathy: with and without a history of methamphetamine abuse. *Clin Cardiol.* 2009;32(6):E18–22.
- 202 Jacobs LJ. Reversible dilated cardiomyopathy induced by methamphetamine. *Clin Cardiol.* 1989;12(12):725–7.
- 203 Yeo K-K, Wijetunga M, Ito H, et al. The association of methamphetamine use and cardiomyopathy in young patients. *Am J Med.* 2007;120(2):165–71.
- 204 Callaghan RC, Cunningham JK, Sykes J, Kish SJ. Increased risk of Parkinson's disease in individuals hospitalized with conditions related to the use of methamphetamine or other amphetamine-type drugs. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Jan 1;120(1–3):35–40. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.06.013.
- 205 Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest.* 2006;130(6):1657-63.

- 206 Kamijo Y, Soma K, Nishida M, et al. Acute liver failure following intravenous methamphetamine. *Vet Hum Toxicol*. 2002;44(4):216-17.
- 207 Brannan TA, Soundararajan S, Houghton BL. Methamphetamine-associated shock with intestinal infarction. *Med Gen Med*. 2004;6(4):6.
- 208 Johnson TD, Berenson MM. Methamphetamine-induced ischemic colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1991;13(6):687-9.
- 209 Gonzales R, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, et al. Hepatitis A and B infection among methamphetamine-dependent users. *J Subst Abus Treat*. 2008;35(3):351-2.
- 210 Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, et al. Non-injection drug use and hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2007;89(1):1-12.
- 211 Howe CJ, Fuller CM, Ompad DC, et al. Association of sex, hygiene and drug equipment sharing with hepatitis C virus infection among non-injecting drug users in New York City. *Drug Alcohol Depend*. 2005;79(3):389-95.
- 212 Shetty V, Mooney LJ, Zigler CM, Belin TR, Murphy D, Rawson R. The relationship between methamphetamine use and increased dental disease. *J Am Dent Assoc*. 2010 Mar;141(3):307-18.
- 213 Cretzmeyer M, Walker J, Hall JA, et al. Methamphetamine use and dental disease: results of a pilot study. *J Dent Child (Chic)*. 2007;74(2):85-92.
- 214 Rhodus NL, Little JW. Methamphetamine abuse and 'meth mouth'. *Pa Dent J (Harrisb)*. 2008 Jan-Feb;75(1):19-29.
- 215 Curtis EK. Meth mouth: a review of methamphetamine abuse and its oral manifestations. *Gen Dent*. 2006;54:125-9.
- 216 Banooni P, Rickman LS, Ward DM. Pott puffy tumor associated with intranasal methamphetamine. *JAMA*. 2000;283(10):1293.
- 217 Wijaya J, Salu P, Leblanc A, et al. Acute unilateral visual loss due to a single intranasal methamphetamine abuse. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1999;271:19-25.
- 218 Shaw HE Jr, Lawson JG, Stulting RD. Amaurosis fugax and retinal vasculitis associated with methamphetamine inhalation. *J Clin Neuro Ophthalmol*. 1985;5(3):169-76.
- 219 Bortolato M, Frau R, Piras AP, et al. Methamphetamine induces long-term alterations in reactivity to environmental stimuli: correlation with dopaminergic and serotonergic toxicity. *Neurotox Res*. 2009;15:232-45.
- 220 Baker A, Lee NK, Claire M, Lewin TJ, Grant T, Pohlman S, Saunders JB, Kay-Lambkin F, Constable P, Jenner L, Carr VJ. Brief cognitive behavioural interventions for regular amphetamine users: a step in the right direction. *Addiction*. 2005;100(3):367-78.
- 221 Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Rawson RA. Psychopathology in methamphetamine-dependent adults 3 years after treatment. *Drug Alcohol Review*. 2010;29:12-20.
- 222 Stinson FS, Grant BF, Dawson DA, Ruan WJ, Huang B, Saha T. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Dependence*. 2005;80:105-16.
- 223 Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:247-57.
- 224 Sommers I, Baskin D, Baskin-Sommers A. Methamphetamine use among young adults: health and social consequences. *Addictive Behaviors*. 2006;31:1469-76.
- 225 Semple SJ, Zians J, Strathdee SA, Patterson TL. Psychosocial and behavioural correlates of depressed mood among female methamphetamine users. *J Psychoactive Drugs*. 2007;Suppl 4:353-66.

- 226 Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511–18.
- 227 Brown ES, Gabrielson B. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for bipolar and unipolar depression and methamphetamine. *J Affect Disord*. 2012 Dec 20;143(1–3):257–60. doi: 10.1016/j.jad.2012.05.006.
- 228 Roberts AR, Yeager K, Siegel A. Obsessive–compulsive disorder, comorbid depression, substance abuse, and suicide attempts: clinical presentations, assessments, and treatment. *Brief Treatment Crisis Intervention*. 2003;3:145–67.
- 229 Shoptaw S, Peck J, Reback CJ, Rotheram-Fuller E. Psychiatric and substance dependence comorbidities, sexually transmitted diseases, and risk behaviors among methamphetamine-dependent gay and bisexual men seeking outpatient drug abuse treatment. *J Psychoactive Drugs*. 2003;35:161–8.
- 230 Yen CF, Shieh BL. Suicidal ideation and correlates in Taiwanese adolescent methamphetamine users. *J Nervous Mental Disease*. 2005;193:444–9.
- 231 Sommers I, Baskin D. Methamphetamine use and violence. *J Drug Issues*. 2006;36:77–96.
- 232 Srisurapanont M, Ali R, Marsden J, Sunga A, Wada K, Monteiro M. Psychotic symptoms in methamphetamine psychotic in-patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003 Dec;6(4):347–52.
- 233 Rawson RA, Ling W. Clinical management: methamphetamine. In: Galanter M, Kleber HD, eds. *Textbook of Substance Abuse Treatment*, 4th edn: pp 169–79. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2008.
- 234 Akiyama K. Longitudinal clinical course following pharmacological treatment of methamphetamine psychosis which persists after long-term abstinence. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1074:125–34.
- 235 Grelotti DJ, Kanayama G, Pope HG Jr. Remission of persistent methamphetamine-induced psychosis after electroconvulsive therapy: presentation of a case and review of the literature. *Am J Psychiatry*. 2010 Jan;167(1):17–23. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.08111695.
- 236 Harris D, Batki SL. Stimulant psychosis: symptom profile and acute clinical course. *Am J Addict*. 2000;9:28–37.
- 237 Sato M. Acute exacerbation of methamphetamine psychosis and lasting dopaminergic supersensitivity: a clinical survey. *Psychopharmacol Bull*. 1986; 22:751–6.
- 238 Sato M. A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. *Ann NY Acad Sci*. 1992; 654:160–70.
- 239 Sato M, Chen CC, Akiyama K, Otsuki S. Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry*. 1983;18:429–40.
- 240 Yui K, Goto K, Ikemoto S, Nishijima K, Yoshino T, Ishiguro T. Susceptibility to subsequent episodes of spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis. *Drug Alcohol Depend*. 2001;64:133–42.
- 241 Takezaki H, Inotani T, Ikeda T, Yasuoka T. A case of acute recurrent methamphetamine psychosis characterized by fancy delusions of grandeur. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 1984;86:621–30 (Japanese).
- 242 Teraoka A. A study on methamphetamine psychosis in a psychiatric clinic: comparison of acute and chronic-type cases. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 1998;100:425–68 (Japanese).
- 243 Romanelli F, Smith KM. Clinical effects and management of methamphetamine abuse. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1148–56.

244 Jernigan TL, Gamst AC, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Mindt MR, Marcotte TD, et al. Effects of methamphetamine dependence and HIV infection on cerebral morphology. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1461–72.

245 Reback C, Larkins S, Shoptaw S. Methamphetamine abuse as a barrier to HIV medication adherence among gay and bisexual men. *AIDS Care*. 2003;15:775–85.

246 Ellis RJ, Childers ME, Cherner M, Lazzaretto D, Letendre S, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center Group. Increased human immunodeficiency virus loads in active methamphetamine users are explained by reduced effectiveness of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2003 Dec 15;188(12):1820–6.

247 Cherner M, Letendre S, Heaton RK, Durelle J, Marquie-Beck J, Gragg B, Grant I. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology*. Apr 2005;64(8):1343–7.

248 Borders TF, Booth BM, Han X, Wright P, Leukefeld C, Falck RS, et al. Longitudinal changes in methamphetamine and cocaine use in untreated rural stimulant users: racial differences and the impact of methamphetamine legislation. *Addiction*. 2008;103:800–8.

249 Vocci FJ, Montoya ID. Psychological treatments for stimulant misuse, comparing and contrasting those for amphetamine dependence and those for cocaine dependence. *Current Opinion Psychiatry*. 2009;22:263–8.

250 Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva de Lima M. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders (review). *Cochrane Library*. 2008;Issue 3.

251 Shoptaw S, Reback CJ, Peck JA, Yang X, Rotheram-Fuller E, Larkins S, Veniegas RC, Hucks-Ortiz C. Behavioral treatment approaches for methamphetamine dependence and HIV-related sexual risk behaviors among urban gay and bisexual men. *Drug Alcohol Dependence*. 2005;78(2):125–34.

252 Shoptaw S, Klausner JD, Reback CJ, Tierney S, Stansell J, Hare CB, Gibson S, Siever M, King WD, Kao U, Dang J. A public health response to the methamphetamine epidemic: the implementation of contingency management to treat methamphetamine dependence. *BMC Public Health*. 2006 Aug 18;6:214.

253 Rawson RA, Marinelli-Casey P, Anglin MD, et al. A multisite comparison of psychosocial approaches for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction*. 2004;99:708–17.

254 Reback CJ, Peck JA, Dierst-Davies R, Nuno M, Kamien JB, Amass L. Contingency management among homeless, out-of-treatment men who have sex with men. *J Subst Abuse Treat*. 2010;39:255–63.

255 Roll JM, Petry NM, Stitzer ML, et al. Contingency management for the treatment of methamphetamine use disorders. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1993–9.

256 Rawson RA, McCann MJ, Flammino F, Shoptaw S, Miotto K, Reiber C, Ling W. A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches for stimulant-dependent individuals. *Addiction*. 2006;101:267–74. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01312.x.

257 Landovitz RJ, Fletcher JB, Inzhakova G, Lake JE, Shoptaw S, Reback CJ. A novel combination HIV prevention strategy: post-exposure prophylaxis with contingency management for substance abuse treatment among methamphetamine-using men who have sex with men. *AIDS Patient Care STDS*. 2012 Jun;26(6):320–8. doi: 10.1089/apc.2011.0432.

258 Menza TW, Jameson DR, Hughes JP, Colfax GN, Shoptaw S, Golden MR. Contingency management to reduce methamphetamine use and sexual risk among men who have sex with men: a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2010 Dec 20;10:774. doi: 10.1186/1471-2458-10-774.

259 Graves SM, Rafeyan R, Watts J, Napier TC. Mirtazapine, and mirtazapine-like compounds as possible pharmacotherapy for substance abuse disorders: evidence from the

bench and the bedside. *Pharmacol Ther.* 2012 Dec;136(3):343–53. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.013.

260 Lee NK, Rawson RA. A systematic review of cognitive and behavioural therapies for methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27:309–17.

261 Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Foerg FE, Donnan R, Badger GJ. Incentives improve outcome in outpatient behavioural treatment of cocaine dependence. *Arch General Psychiatry.* 1994;51:568–76.

262 Roll JM, Huber A, Sodano R, Chudzynski J, et al. A comparison of five reinforcement schedules for use in contingency management-based treatment of methamphetamine users. *Psychological Record.* 2006;56 (winter):1.

263 Ling Murtaugh K, Krishnamurti T, Davis AL, Reback CJ, Shoptaw S. Spend today, clean tomorrow: predicting methamphetamine abstinence in a randomized controlled trial. *Health Psychol.* 2013 Sep;32(9):958–66. doi: 10.1037/a0032922.

264 National Institute of Drug Abuse (NIDA). What treatments are effective for people who abuse methamphetamine? <http://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/methamphetamine/what-treatments-are-effective-methamphetamine-abusers> (accessed 21 January 2015).

265 Elkashef A, Kahn R, Yu E, Iturriaga E, Li SH, Anderson A, Chiang N, Ait-Daoud N, Weiss D, McSherry F, Serpi T, Rawson R, Hrymoc M, Weis D, McCann M, Pham T, Stock C, Dickinson R, Campbell J, Gorodetzky C, Haning W, Carlton B, Mawhinney J, Li MD, Johnson BA. Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: a multi-center placebo-controlled trial. *Addiction.* 2012 Jul;107(7):1297–306. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03771.x.

266 McElhiney MC, Rabkin JG, Rabkin R, Nunes EV. Provigil (modafinil) plus cognitive behavioral therapy for methamphetamine use in HIV+ gay men: a pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2009;35(1):34–7. doi: 10.1080/00952990802342907.

267 Piasecki M, Steinagel G, Thienhaus O, Kohlenberg B. An exploratory study: the use of paroxetine for methamphetamine craving. *J Psychoactive Drugs.* 2002; 34:301–4.

268 Elkashef AM, Rawson RA, Anderson AL, Li SH, Holmes T, Smith EV, Chiang N, Kahn R, Vocci F, Ling W, Pearce VJ, McCann M, Campbell J, Gorodetzky C, Haning W, Carlton B, Mawhinney J, Weis D. Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Apr;33(5):1162–70.

269 Shoptaw S, Huber A, Peck J, Yang X, Liu J, Dang J, Roll J, Shapiro B, Rotheram-Fuller E, Ling W. Randomized, placebo-controlled trial of sertraline and contingency management for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2006;85:12–18.

270 Shoptaw S, Heinzerling KG, Rotheram-Fuller E, Steward T, Wang J, Swanson AN, De La Garza R, Newton T, Ling W. Randomized, placebo-controlled trial of bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2008;96:222–32.

271 McCann DJ, Li SH. A novel, nonbinary evaluation of success and failure reveals bupropion efficacy versus methamphetamine dependence: reanalysis of a multisite trial. *CNS Neurosci Ther.* 2012 May;18(5):414–18. doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00263.x.

272 Brensilver M, Heinzerling KG, Swanson A-N, Shoptaw SJ. A retrospective analysis of two randomized trials of bupropion for methamphetamine dependence: suggested guidelines for treatment discontinuation/augmentation. *Drug Alcohol Depend.* 2012;125:169–72.

273 Kenford SL, Fiore MC, Jorenby DE, Smith SS, Wetter D, Baker TB. Predicting smoking cessation. *JAMA.* 1994;271:589.

274 Plebani JG, Kampman KM, Lynch KG. Early abstinence in cocaine pharmacotherapy trials predicts successful treatment outcomes. *J Subst Abuse Treat.* 2009;37:313–17.

275 Urschel HC III, Hanselka LL, Baron M. A controlled trial of flumazenil and gabapentin for initial treatment of methylamphetamine dependence. *J Psychopharmacol* 2011;25:254–62.

276 Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. A double-blind, placebo-controlled study of N-acetylcysteine plus naltrexone for methamphetamine dependence. *European Neuropsychopharmacology*. 2010;20:823–8.

277 McGregor C, Srisurapanont M, Mitchell A, Wickes W, White JM. Symptoms and sleep patterns during inpatient treatment of methamphetamine withdrawal: a comparison of mirtazapine and modafinil with treatment as usual. *J Subst Abuse Treat*. 2008;35:334–42.

278 Cruickshank CC, Montebello ME, Dyer KR, Quigley A, Blaszczyk J, Tomkins S, Shand D. A placebo-controlled trial of mirtazapine for the management of methamphetamine withdrawal. *Drug Alcohol Review*. 2008;27(3):326–33.

279 Laqueille X, Dervaux A, El Omari F, Kanit M, Bayle FJ. Methylphenidate effective in treating amphetamine abusers with no other psychiatric disorder. *Eur Psychiatry*. 2005;20:456–7.

280 De La Garza R II, Newton TF, Haile CN, Yoon JH, Nerumalla CS, Mahoney JJ III, Aziziyeh A. Rivastigmine reduces ‘likely to use methamphetamine’ in methamphetamine-dependent volunteers. *Progress Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2012;37:141–6.

281 Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, Capellà D, Farre M. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 2;9:CD009695. doi: 10.1002/14651858.CD009695.pub2.

282 Batki SL, Moon J, Bradley M, Hersh D, Smolar S, Mengis M, Delucchi K, Sexe D, Bennett S, Lefkowitz E, Chu W, Morello L, Jacob P III, Jones RT. Fluoxetine in methamphetamine dependence. A controlled trial: a preliminary analysis. CPDD 61st Annual Scientific Meeting. June 1999, Acapulco: 235.

283 Batki SL, Moon J, Delucchi K, Bradley M, Hersh D, Smolar S, Mengis M, Lefkowitz E, Sexe D, Morello L, Everhart T, Jones RT, Jacob P 3rd. Methamphetamine quantitative urine concentrations during a controlled trial of fluoxetine treatment. Preliminary analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;909:260–3.

284 Kongsakon R, Papadopoulos KI, Saguansiritham R. Mirtazapine in amphetamine detoxification: A placebo-controlled pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20:253–6.

285 Ling W, Shoptaw S, Hillhouse M, Bholat MA, Charuvastra C, Heinzerling K, Chim D, Annon J, Dowling PT, Doraimani G. Double-blind placebo-controlled evaluation of the PROMETA™ protocol for methamphetamine dependence. *Addiction*. 2012 Feb;107(2):361–9. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03619.x.

286 Otero C, Boles S, Young N, Dennis K. Methamphetamine Addiction, Treatment, and Outcomes: Implications for Child Welfare Workers. Washington, DC: Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMSHA), Center for Substance Abuse Treatment. 2006.

287 Rawson R, Huber A, Brethen P, Obert J, Gulati V, Shoptaw S, et al. Methamphetamine and cocaine users: differences in characteristics and treatment retention. *J Psychoactive Drugs*. 2000;32:233–8.

288 Embry D, Hankins M, Biglan A, Boles S. Behavioral and social correlates of methamphetamine use in a population-based sample of early and later adolescents. *Addictive Behaviors*. 2009;34:343–51.

289 Jaffe A, Shoptaw S, Stein J, Reback CJ, Rotheram-Fuller E. Depression ratings, reported sexual risk behaviors, and methamphetamine use: latent growth curve models of positive change among gay and bisexual men in an outpatient treatment program. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2007 Jun;15(3):301–7.

290 Rawson RA, Gonzales R, Pearce V, Ang A, Marinelli-Casey P, Brummer J; Methamphetamine Treatment Project Corporate Authors. Methamphetamine dependence and

human immunodeficiency virus risk behaviour. *J Subst Abuse Treat.* 2008 Oct;35(3):279–84. doi: 10.1016/j.jsat.2007.11.003.

291 Maglione M, Chao B, Anglin MD. Correlates of outpatient drug treatment drop-out among methamphetamine users. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32:221–8.

292 Brecht ML, Greenwell L, von Mayrhauser C, Anglin MD. Two-year outcomes of treatment for methamphetamine use. *J Psychoactive Drugs.* 2006;Suppl 3:415–26.

293 Hillhouse MP, Marinelli-Casey P, Gonzales R, Ang A, Rawson RA. Predicting in-treatment performance and post-treatment outcomes in methamphetamine users. *Addiction.* 2007;102 (Suppl 1):84–95.

294 Maglione M, Chao B, Anglin D. Residential treatment of methamphetamine users: correlates of drop-out from the California alcohol and drug data system (CADDs). *Addict Res.* 2000;8:65–79.

295 Brecht ML, von Mayrhauser C, Anglin MD. Predictors of relapse after treatment for methamphetamine use. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32:211–20.

296 Gonzales R, Ang A, Marinelli-Casey P, Glik DC, Iguchi MY, Rawson RA; Methamphetamine Treatment Project Corporate Authors. Health-related quality of life trajectories of methamphetamine-dependent individuals as a function of treatment completion and continued care over a 1-year period. *J Subst Abuse Treat.* 2009 Dec;37(4):353–61. doi: 10.1016/j.jsat.2009.04.001.

297 Dean AC, London ED, Sugar CA, Kitchen CM, Swanson AN, Heinzerling KG, Kalechstein AD, Shoptaw S. Predicting adherence to treatment for methamphetamine dependence from neuropsychological and drug use variables. *Drug Alcohol Depend.* 2009 Nov 1;105(1–2):48–55. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.06.008.

298 Peterson JD, Wolf ME, White FJ. Repeated amphetamine administration decreases D1 dopamine receptor-mediated inhibition of voltage-gated sodium currents in the prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2006;26:3164–8.

299 Lee N, Pennay A, Kenny P, Harney A, Johns L. Methamphetamine withdrawal: natural history and options for intervention. Australasian Society for Psychiatric Research Annual Meeting: Brainwaves, 2006, Sydney.

300 Gonzalez Castro F, Barrington EH, Walton MA, Rawson RA. Cocaine and methamphetamine: differential addiction rates. *Psychology Addictive Behaviors.* 2000;14(4):390–6.

301 Simon S, Richardson K, Dacey J, Glynn S, Domier CP, Rawson RA, Ling W. A comparison of patterns of methamphetamine and cocaine use. *J Addictive Diseases.* 2002;21(1):35–44.

302 Kenny P, Harney A, Lee NK, Pennay A. Treatment utilization and barriers to treatment: results of a survey of dependent methamphetamine users. *Substance Abuse Treatment, Prevention, Policy.* 2011;6:3.

303 McKetin R, McLaren J, Kelly E, Hall W, Hickman M. Estimating the Number of Regular and Dependent Methamphetamine Users in Australia (Technical Report No. 230). Sydney: NDARC, UNSW. 2005.

304 Australian Institute of Health and Welfare. Alcohol and Other Drug Treatment Services in Australia 2007-0: Report on the National Minimum Data Set (Drug treatment series no. 9. Cat. no. HSE 73). Canberra: AIHW. 2009.

305 Pennay A, Lee N. Barriers to methamphetamine withdrawal treatment in Australia: findings from a survey of AOD service providers. *Drug Alcohol Review.* 2009;28(1):636–40.

306 Saltman DC, Newman CE, Mao L, Kippax SC, Kidd MR. Experiences in managing problematic crystal methamphetamine use and associated depression in gay men and HIV positive men: in-depth interviews with general practitioners in Sydney, Australia. *BMC Family Practice.* 2008;9(45):1–7.

307 Quinn B, Stoové M, Dietze P. Factors associated with professional support access among a prospective cohort of methamphetamine users. *J Substance Abuse Treatment*. 2013;45:235–41.

308 Darke S, Ross J, Teesson M, Lynskey M. Health service utilization and benzodiazepine use among heroin users: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addiction*. 2003;98(8):1129–35.

309 Pennay A, Ferris J, Reed M, Devaney M, Lee N. Evaluation of ‘Access Point’ Specialist Methamphetamine Clinic. Fitzroy, Melbourne: Turning Point Alcohol and Drug Centre. 2010.

310 Kelly E, McKetin R, McLaren J. Health Service Utilisation Among Regular Methamphetamine Users (Vol. Technical Report No. 233). Sydney: National Drug and Alcohol Research Centre. 2005.

311 McKetin R, Kelly E. Socio-demographic factors associated with methamphetamine treatment contact among dependent methamphetamine users in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Review*. 2007;26:161–8.

312 Hando J, Topp L, Hall W. Amphetamine-related harms and treatment preferences of regular amphetamine users in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Depend*. 1997;46:105–13.

313 Lemos NP. Methamphetamine and driving. *Social Science Justice*. 2009;49:247–9.

Розділ 9. Мефедрон та інші синтетичні катіони

Група препаратів: стимулятори

Мефедрон (4-метилметкатіон) це найбільш розповсюджений синтетичний катіон у Сполучених Королівствах. Налічується близько 30 синтетичних катіонів, які використовуються у рекреаційних цілях, котрі включають метилендіоксіпіровалерон (МДПВ), бутилон, етилкатіон, етілон, 3- та 4-фторметкатіон, метедрон, метілон, піровалерон, 3-метоксіметкатіон, 3-метилметкатіон, 4-ВМС, 4-метилеткатіон, 4-метоксі- α -піролідинопентіофенон, 4-метоксі-піролідиобутроферон, 4-метоксі ПВ9, 4-метилпентедрон, 4-фтор ПВ8, 4-ФПВ9, 4-фтор-піролідинопентіофенон, α -піролідиобутіотіофенон, α -піролідиногексіофенон, α -піролідинопентіотіофенон, дибутілон, диметоксифеніл-4662, етілон, метилендіоксі- α -піролідинопропріофенон (МДППП), метоксіпіролідинопропріофенон (МОППП), НЕВ, пентедрон, фенілпіролідін-8. У 2012 році більш ніж 30 синтетичних катіонів були зареєстровані Європейським союзом як потенційні наркотичні речовини.¹ Протягом 2013 року ще 7 синтетичних катіонів були вперше внесені членами штату до системи раннього попередження ЄС.²

Синтетичні катіони це бета-кето фенілетіламіни. Як правило, це амфеміноподібні аналоги, мається на увазі, що вони структурно подібні до амфетаміну, метамфетаміну та МДМА. Інші синтетичні катіони нещодавно ідентифіковані на ринку психоактивних речовин як аналоги піровалерону (3,4-метилендіоксіпіровалерону та нафірону).³

9.1. Вуличні назви

Вуличні назви мефедрону на час публікації включають : пузир, мяу, мяу-мяу, 4-ММС, М-кот, суб-кока, слоняча кістка, марцефаль, мультка, ефенді, біла хвиля, паніка, джефф, космос, М1, біла магія, безумний пес, бабл лав.

Термін «сіль для ванн» в основному використовується у Сполучених Штатах Америки, для позначення ряду синтетичних катіонів які з'являються в американській літературі.

9.2. Правовий статус

Мефедрон та інші похідні катіонів, відносяться до класу Б списку 2 наркотичних речовин, закону про зловживання наркотичних речовин 1971 року (за виключенням антидепресанту бупропріону, що контролюється відповідно до закону , включаючи катіон, який відноситься до класу С).

9.3. Якість результатів дослідження

В теперішній час більша частина європейської та британської літератури фокусується на вживанні мефедрону, а також МДПВ, що ґрунтується на їх більшій поширеності використання в порівнянні з іншими синтетичними катіонами. Міжнародні докази управління при гострих та хронічних інтоксикаціях в основі яких лежить використання мефедрону та інших синтетичних катіонів обмежені. Є декілька історій хвороб та невелика група проспективних клінічних досліджень, ретроспективні серії і аналіз опитувань пацієнтів та якісні дослідження. Не всі дослідження мають аналітичне підтвердження вживання катіонів, тому не здатні надати аргументовані висновки і рекомендації.

Дослідження у США сконцентровані на так званих «солях для ванни» та мають тенденцію до включення даних у відношенні метилендіоксіпіровалерону, зокрема, меферону та інших синтетичних катіонів. Деякі автори не уточнюють, які сполуки включають «солі для ванн» і тому не включені до цього розділу.

9.4. Короткий опис фармакології

Натуральний аналог синтетичних катіонів – це активна речовина, що міститься у листках кат, які століттями вживали в деяких частинах Африки і Аравійському півострові через їх стимулюючі властивості.⁴ Мефедрон був вперше синтезований в 1929 році і став поширеним в більшій частині Європи з 2007 року, та в Великій Британії з 2009 року.

Катіони, як і амфетаміни, діють як стимулятори центральної нервової системи, хоча здебільшого вони менш активні, ніж амфетаміни. Синтетичні катіони – це амфетоподібні поведінкові стимулятори, зі схожими ефектами до амфетамінів, зі зворотнім захопленням мономанів, що включає серотонін, дофамін та норадреналін.⁵ Вони також проявляють сильний симпатоміметичний ефект.

Синтетичні катіони реалізують стимулюючу дію за рахунок збільшення синаптичної концентрації дофаміну, серотоніну та норадреналіну. Вони мають можливість пригнічувати транспорт моноамінів, збільшувати кліренс нейротрансмітерів з синапсів. Вони можуть сприяти звільненню біогенних амінів з внутрішньоклітинних сховищ.⁶ Синтетичні катіони гірші, ніж амфетаміни проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, тому що бета-кето група викликає збільшення полярності.⁷

Мефедрон синтезується шляхом зміни ароматичного водню в 4 положенні, катіоном з метильною групою, який має аналогічну молекулярну структуру з багатьма вуличними наркотиками, в тому числі амфетаміни та МДМА.⁸

Було виявлено, що мефедрон та метилен проявляють себе як сильнодіючі інгібітори захоплення усіх трьох моноамінів. Мефедрон і метилен приблизно еквіпотенційні інгібітори трьох транспортерів моноамінів, порівнюючи з активністю МДМА.⁹

Здатність мефедрону, викликати суб'єктивні ефекти подібні до МДМА, вірогідно сприяло його широкому розповсюдженню. Однак його здатність до викиду дофаміну, може бути проблематичною, оскільки в порівнянні з МДМА, мефедрон може мати більшу схильність до неправильного використання, нагадуючи, дофамінові релізінг агенти, такі як метамфетамін.¹⁰

Після перорального прийому, максимальна концентрація мефедрону досягається через 0,5-1 годину. Біодоступність низька (10%), помірно зв'язаний з білками (21,59±3,67%). Дослідження на тваринах та людях показали, що мефедрон метаболізується під час різних реакцій першої фази (деметильовання, окислення і т.д.) Це може бути відтворене за рахунок ізоферментів CYP450 (CYP2D6 і CYP3A4). Реакцій другої фази (глюкуронізації) що також бере участь в метаболізмі мефедрону.¹¹⁻¹³

9.5 Клінічне застосування мефедрону та синтетичних катіонів

В теперішній час бупропіон є єдиним похідним катіонів який має медичні показання в США та Великій Британії. Його застосовують для лікування депресії та як допоміжний метод у відмові від паління.¹⁴ Він був звільнений від дії законодавства, через клінічну користь і відсутність схильності до формування залежності. Відповідно до законодавства більшість катіонів, були включені до класу В списку 2 закону про зловживання наркотичними речовинами 1971 року.

9.6. Поширеність та способи застосування

Швидкий ріст використання мефедрону в 2009 році у Великій Британії був підтверджений кількістю досліджень.^{15,16} Є припущення, що це пов'язано з низькою якістю кокаїну та екстазі у цей період у Великій Британії та Голландії. Таку популярність пов'язують ще з відносно низькою ціною та доступністю речовини, так як раніше він мав легальний статус (до 2010 року) та швидку реалізацію очікуваних ефектів.^{14,15,17}

Існує неоднозначна картина його доступності і поширеності використання у Великій Британії після заборони.¹⁸ Деякі дослідження показали, що введення заборони у 2010 році не зупинило розповсюдження застосування,^{19,20} в той час як інші стверджують інакше.²¹ Найвні ознаки того, що тенденції до вживання знижуються, хоча мефедрон залишається одним з найпоширеніших клубних наркотиків (вживання нових психоактивних речовин (НПР) і скорочення їх використання не пов'язане з правовим контролем).

Тим не менш дані кримінального звіту у Англії та Уельсі (CSEW; formerly the British Crime Survey)²² вказують, що використання мефедрону (протягом минулого року) серед вікової групи 16-59 років, знизилось з 1,4% в 2010/11 роках до 0,6% в 2013/14 роках, хоча досі залишається п'ятим за частотою використання серед дорослих. Зниження відмічається серед вікової групи 16-24 років, з 3,3% в 2010/11 роках до 1,9% в 2013/14 роках.

У порівнянні з іншими клубними наркотиками, вживання мефедрону асоційоване з образом життя. The CSEW 2013/14 роках повідомляє, що використання мефедрону (в минулому році) було приблизно в 20 разів вище серед тих хто відвідував нічний клуб чотири, або більше разів в минулому місяці (5,8%) ніж серед тих, хто відвідував у минулому році (0,3%).

Дані Великої Британії отримані від самостійно вибраних учасників глобального опитування про наркотики 2012 року, свідчить про те що 42,7% вживають наркотики протягом всього життя і 19,5% - протягом останнього року. Поширеність вживання серед осіб, що проводять час в клубах (за останній рік) склала 30%. Тим не менш, навіть серед цієї групи є деякі дані щодо зниження вживання наркотику з моменту піку. Дійсно, глобальне дослідження наркотиків 2012 року²³ також свідчить про зниження його популярності. Аналогічним чином, при загальному аналізі сечі з 12 переносних пісуарів у центрі Лондону, мефедрон був виявлений тільки в 6 пісуарах, в порівнянні, кокаїн, канабіс і МДМА були виявлені в 11, а амфетамін 10.²⁴ The UK National Poisons Information Service (NIPS) також повідомила про зниження активності пов'язаної з мефедроном у щорічних звітах 2010-11 років.^{25,26}

Однак, зниження вживання мефедрону не може бути загальним, існує різниця в залежності від сексуальної орієнтації та місця проживання. Два опитування у нічних клубах для геїв показали, що його вживання насправді значно зросло. Дослідження, проведене в 2010 році серед людей, які відвідують гей-френдлі нічні клуби на юзі Лондону, показало, що мефедрон був найбільш вживаним наркотиком, при цьому 27% повідомили, що вживали або планували вживати цієї ночі.¹⁶ Наступне дослідження, проведене через рік після введення контролю над цим наркотиком, показало, що мефедрон, досі є найпоширенішим наркотиком в даній групі і його вживання значно зросло в 2011 році: 41% учасників інтерв'ю повідомили, що вживали або планували його вжити цієї ночі. Популярність наркотику серед учасників інтерв'ю був складала (20,4%).²⁷ Аналогічним чином, у 2013 році уряд Уельсу повідомив про збільшення вживання НПР, зокрема, мефедрону, за останні два роки, а також числа росту звернень з приводу вживання мефедрону.²⁸

Серед більшості споживачів мефедрону цей наркотик часто приймається як частина більш широкого репертуару речовин. За даними дослідження CSEW 2012 року споживачі мефедрону одночасно були поліспоживачами. Дослідження у групі людей, які перебували у Лондоні та Ланкаширі виявили, що мефедрон входив до існуючого переліку наркотиків. Він не служив пусковим механізмом до вживання інших наркотиків для тих хто раніше не вживав наркотиків, і не призводив до масового витіснення інших наркотиків.^{15,29} Інші дослідження свідчать про те що поліспоживання серед споживачів мефедрону є характерним і включає алкоголь, канабіс, кокаїн, екстазі та кетамін.³⁰ Алкоголь і канабіс в одному з досліджень вказуються як речовини, які найчастіше потрапляють в організм одночасно.^{31,32} Не офіційні дані, судячи з клінічної

практики, вказують що, мефедрон використовується у комбінації з метамфетаміном, зокрема, чоловіками, які практикують секс з чоловіками (ЧСЧ).

Є дані, що деякі користувачі одночасно приймають більше однієї речовини не тільки для підсилення ефектів, а й для зниження побічних ефектів. Популярною є комбінація мефедрон або МДПВ в комбінації з наступними наркотичними речовинами:^{30,31,33-39}

- алкоголь, пропранолол або інший бета-адреноблокатор для компенсації тахікардії;
- канабіс, діазепам або алпразолам для корекції тривоги та гіперстимуляції;
- фамотидін, омепрозол або домперидон при болях у шлунку;
- інші стимулятори, такі як кокаїн, амфетамін, модафініл, трифторметилфенілпіперазин, бензилпіперазин, бутилон, метилон або пентилон для посилення стимулюючої та емпатогенної дії.
- опіати, такі як морфін або трамадол, для створення ефекту «спідболу»;
- GHB/GBL для підсилення сексуального збудження;
- кетамін або зопіклон для підсилення зорових галюцинацій.

Існує обмежена кількість доказів, що синтетичні стимулятори, зокрема, катіони, заміщують опіоїди, особливо в місцях з дефіцитом героїну. Мотив переходу від ін'єкцій героїну до катіонів не зрозумілий, але може бути пов'язаний з доступністю і високою якістю нових наркотичних речовин.² Зафіксована інформація про ін'єкційне введення мефедрону в Румунії, Словенії та Ірландії,⁴⁰ а також у Нормандських островах.

Зафіксовані повідомлення про ін'єкційне застосування мефедрону людьми, які вживають опіати, у Великій Британії, але докази не офіційні.⁴¹ У 2012 році поліцією та агентством по боротьбі з наркотиками було проведено дослідження Drug-link, серед груп наркоспоживачів на предмет підвищення числа людей, які вводять мефедрон шляхом ін'єкцій, хоча ці дослідження не офіційні. У звіті йдеться про ін'єкційних споживачів героїну і креку, які відомі наркологічним службам, а також ін'єкційних споживачів, які перейшли з перорального та інтраназального споживання мефедрону.⁴² Однак не існує вагомих доказів, для обґрунтування цих тверджень. Більш систематизоване дослідження було проведено в Ірландії шляхом аналізу сечі, зібраної у пацієнтів клініки, що спеціалізується на методонової терапії, у результаті чого було встановлено, що 14% були позитивними на мефедрон і 3% на метилон.⁴³

Мала кількість публікацій була зроблена щодо ін'єкційного споживання мефедрону у Великій Британії. Наявні неофіційні повідомлення про збільшення ін'єкційного споживання мефедрону (у поєднанні з метамфетаміном) серед деяких ЧСЧ у Лондоні на секс-вечірках або чілаутах, де люди користуються загальними приладами не стерилізуючи його.⁴⁴ У клінічному дослідженні, проведеному у Ірландії, 11 учасників загальних реабілітаційних програм зауважували, що компульсивні повторні ін'єкції при систематичному використанні протягом тривалого часу, були звичайним явищем, не дивлячись на те, що учасники інтерв'ю, були проінформовані щодо ризиків пов'язаних з ін'єкційним шляхом застосування. У цій невеликій когорті 7 з 11 осіб були безхатками, у яких було виявлено сліди від ін'єкцій звичних місцях, але і ін'єкції в пах були звичним явищем. Для цих груп мефедрон не був першим наркотиком який вводиться ін'єкційним способом, а є продовженням вживання інших наркотиків, які також вводять ін'єкційним шляхом.³⁸

9.7. Шляхи введення, дозування та частота застосування

До введення контролю в 2010 у Великій Британії, мефедрон можна було купити через інтернет у так званих «хедшопах» та у місцевих наркодилерів. Хоча він все ще доступний для продажу через веб-сайти, які знаходяться за межами Великої Британії, наявна інформація того, що з моменту класифікації відбувся зсув у сторону купівлі

наркотичної речовини у вуличних дилерів. Споживачі платять більш високу ціну ніж до контролю, за менш якісний продукт.^{16,19}

Мефедрон зазвичай продається у вигляді кристалічного порошку білого або білосніжного кольору з жовтуватим відтінком.⁴⁵ Споживачі повідомляють про наявність специфічного неприємного запаху,³⁷ а деякі наголошують на тому що їхнє потовиділення набуло «хімічного запаху» у результаті споживання. Зазвичай порошок мефедрону продається у маленьких пластикових пакетиках (доза по 1 г), але є інформація про те, що він може продаватися у таблетках, спресованих з порошку, або капсулах, які містять порошок. На момент написання документу, ціна 1 г мефедрону складала приблизно £20,⁴⁶ в залежності від локальної і регіональної різниці у ціні.

Мефедрон розчинний у воді. Зазвичай його нюхають, або проковтують (загорнутим у сигаретний папір – процес називають бомбінгом) або додають до напоїв (шипучка). Також відомі способи вживання шляхом «даббінгу» (втирання у ясна), ректально, шляхом куріння або ін'єкційно (внутрішньом'язово і внутрішньовенно).^{15,32,41} Споживачі наголошують на комбінованих шляхах використання.^{31,4-49}

Багатогалузеве анонімне онлайн-опитування споживачів мефедрону (обраних у рамках великого дослідження пов'язаного з вивченням моделей вживання наркотичних речовин асоційованих з клубами) було проведене у 2010 році. Визначено, що найтипівішим шляхом споживання є інтраназальний (65,9%), при цьому жінки значно частіше на відміну від чоловіків споживають шляхом вдихання наркотичної речовини (76,9% і 67,2% відповідно).⁴⁸ Вдихання часто виконується за методом «ключа» користувачі занурюють ключ у порошок, і вдихають з ключа (за оцінками 5-8 ключів представляють собою 1 грам дози).¹⁴ Існує припущення, що інсуфляція мефедрону пов'язана з значним роздратуванням слизової носа, що стало причиною переходу деяких користувачів до перорального способу вживання.⁵⁰

Інтраназальне застосування з більшою вірогідністю пов'язане зі зловживанням, ніж пероральне застосування.^{48,51} Дослідження проведене за участі 947 користувачів мефедрону у Великій Британії, які були відібрані ще до встановлення контролю у 2010 році, виявило, що кількість вживаного наркотика за один прийом була значно вищою під час «вдихання» (в середньому 0,97 г СД 0,91) ніж при пероральному застосуванні (в середньому 0,74 г, СД 0,64). Ті хто «нюхає» мефедрон, повідомляли, що вживають значно більше днів в місяць (в середньому 4,85, СД 5,11), ніж ті хто вживає перорально (в середньому 3,21 днів, СД 3,01) Ті хто «нюхає» наркотик мали показник 59.2% щомісячно протягом останніх 12 місяців.⁴⁸

Досягнення очікуваних ефектів мефедрону пов'язано зі способом введення, яке відбувається протягом декількох хвилин, через назальну інсуфляцію або внутрішньовенну ін'єкцію і через 15-45 хвилин після перорального прийому. Початок ефектів після перорального прийому може бути відстроченим через прийом їжі.⁵² Описане ректальне введення споживачами, з метою більш швидкого способу отримання бажаних ефектів при застосуванні менших дозувань.³⁷

Тривалість ефектів залежить від способу застосування. Ефект триває до 2-3 годин після інтраназального або перорального застосування, 15-30 хвилин після внутрішньовенного введення. Деякі користувачі поєднують шляхи споживання за один прийом, спочатку «нюхають» а потім споживають перорально, щоб досягти швидкого і більш тривалого ефекту.⁵²

Відносно коротка тривалість ефектів мефедрону асоційована з багатократним дозуванням протягом одного прийому.⁵² Незалежно від шляху прийому споживачі мефедрону вимушені багатократно вводити дозу речовини під час сесії прийому, для підтримки очікуваних ефектів (sometimes referred to as 'fiending') що приводять до передозувань.⁵³ Дослідження на тваринах відмічали більш активну поведінку у щурів при самостійному введенні мефедрону, у результаті чого рівні реакцій, відповідали чи

навіть перевищують рівні, які спостерігалися при споживанні інших наркотичних речовин.⁵⁴

Зазвичай користувачі приймають мефедрон поетапно, з дозуванням між 0,5 та 1 г за один прийом. Хоча опитування осіб, що відвідують клуби у Великій Британії показало, що приблизно чверть з користувачів приймає більше ніж 1 г за один прийом,⁴⁸ інші дослідження повідомляють, що дози перорального застосування складали 1-2 г та вище. Учасники того ж опитування повідомляли, що середня тривалість ефектів після одного прийому препарату – 10,4 години, що висвітлює кореляцію між загальним часом «споживання» та тривалістю ефекту.⁴⁸

9.8. Очікувані та не бажані ефекти при рекреаційному використанні

Очікувані ефекти мефедрону включають стимулюючу і симпатоміметичну дію, подібно до МДМА (екстазі) і кокаїну.^{15,37,48,52,56,57} Причини його популярності у тому, що він не є сильнодіючим і ефекти від споживання короточасні. Мефедрон використовується через здатність підвищувати настрій і його роль в якості психостимулятора у соціальних умовах.⁴⁸ Користувачі повідомляють про суб'єктивні ефекти, пов'язані зі стимуляторами, такі як ейфорія, підвищення концентрації, стимули до руху, балакучість, зниження апетиту і неспання. Очікувані ефекти включають збудження, покращення сприйняття музики, підвищення настрою, зниження ворожості, покращення розумової функції та підвищення енергії.^{15,19,30,48} При споживанні більш високих доз можливе викривлення сприйняття, галюцинації та підвищення емпатогенних властивостей.^{15,19,48}

Споживачі приймають стимулятори і галюциногенні препарати для підвищення сексуальних ідей, статевого потягу, підвищення чутливості, пролонгування статевого акту. Встановлений дозозалежний зв'язок між мефедроном і підвищеним статевим потягом.^{48,58} Споживачі повідомляють про підвищення чутливості, розгальмовування, пролонгування активності для чоловіків, можливість досягнення оргазму для жінок і прояви сексуальної поведінки, яку вони не стали би проявляти у тверезому стані.⁵⁸⁻⁶³ Однак, дія мефедрону залежить від комбінації і типу застосованих наркотиків, дозування, тривалості застосування, статевих ролей, нормативного ризику, оточення, а також досвіду та очікувань індивіду від прийому.^{60,64}

За даними опитування, приблизно 20-56% споживачів мефедрону відчували побічні ефекти^{31,65} і вони аналогічні тим, які характерні для амфетаміну, метамфетаміну і МДМА.⁶⁶ Ефекти можуть бути пов'язані з високими дозами і/або тривалим застосуванням.⁵² Однак, зауважується, що однакові дози можуть мати істотно різні ефекти і наслідки для різних людей.⁶⁷ Неможливо визначити «безпечну» дозу, так як побічні ефекти можуть реалізовуватися при будь-якій вживаній дозі.⁶⁸

Типові не бажані ефекти мефедрону представлені у Вставці 9.1.^{17,37,43,48,52,57,65}

Вставка 9.1 Типові не бажані ефекти мефедрону,

за даними споживачів^{17,37,43,48,52,57,65}

- Стискання щелеп
- Знижений апетит
- Подразнення слизової оболонки носа, носова кровотеча
- Нудота і блювота
- Зміна кольору кінцівок і суглобів
- Безсоння та/або кошмари
- Запаморочення
- Втрата концентрації та/або візуальної концентрації
- Проблеми з пам'яттю
- Зміннені рівні свідомості
- Тривога

Ажитація
Галюцинації і марення
Головні болі
Тремор і судоми
Підвищена температура тіла
Біль у грудях
Підвищений пульс

Опитування 900 осіб що відвідують клуби, які споживають мефедрон, показало, що частота специфічних не бажаних ефектів (зумовлені дослідженням) наступні: надмірне потовиділення (67,2%), головні болі (50,7%), серцебиття (43,4%), нудота (37%), холодні, ціанотичні пальці рук і ніг (15,3%).⁴⁸ Так само при опитуванні шотландських студентів, більше половини (56%) тих хто споживав мефедрон, повідомили про принаймні один не бажаний ефект: бруксизм (скрегіт зубами) (28,3%), паранойя (24,9%), біль у носових ходах (24,4%), приливи (23,4%), біль у роті/горлі (22,3%), носова кровотеча (22,4%), знижений апетит (21,5%), нечіткість зору (21,0%), серцебиття (20,5%), безсоння (19,5%), галюцинації (18,0%), нудота/блювота (17,1%) і ціанотичні/холодні кінцівки (14,6%).⁶⁵ Інші не бажані ефекти включають утруднення сечовипускання, зниження концентрації та агресію.

9.9. Смертність

Дослідження даних Національної програми з питань смерті від зловживання психоактивними речовинами (NPSAD)* показали, що більшість смертей відбулося при споживанні більш ніж однієї речовини, і особливо коли однією з них був алкоголь.⁶⁹ Тим не менш, у невеликій кількості випадків у Великій Британії смерть була безпосередньо пов'язана з мефедроном сама по собі, що підтверджує занепокоєння щодо гострої токсичності самого препарату.⁶⁹

У тому ж дослідженні Schifanno et al. виявили, що факторами, пов'язаними зі смертю від мефедрону, були молодий вік (середній вік 29 років), чоловіча стать та попередній анамнез зловживання наркотичними речовинами. Вони також відзначили надлишок кількості асоційованих з мефедроном смертей між суботами та вівторками, пов'язані з більш частим вживанням наркотиків у вихідні дні.⁶⁹ У результаті спостереження у Великій Британії причиною занепокоєння були самоушкодження, особливо повішення, які були визначені як механізм смерті майже у 30% осіб, дивна ризикована поведінка ще у 6 випадках (9,7%). Це змусило авторів поставити питання про те, чи може мефедрон самостійно, чи в комбінації з іншими речовинами, викликати або посилити психоз та/або депресію, тим самим сприяти химерній поведінці або нанесенню собі шкоди.⁶⁹

9.10. Гостра інтоксикація

9.10.1. Гостре отруєння

Звіти про випадки та серії випадків, пов'язаних з госпіталізацією внаслідок гострого отруєння мефедроном^{41,49,32,70,71,72} описують симпатоміметичні клінічні ознаки⁴⁹ та клінічні ефекти, відповідні інтоксикації стимулятором.⁷² Триангуляція даних з ряду джерел представляють картину гострого отруєння мефедроном (Вставка 9.2), яка узгоджується з тим, що спостерігається при застосуванні інших симпатоміметичних рекреаційних препаратів, таких як амфетамін, кокаїн і МДМА.⁷³

Вставка 9.2. Характеристика гострого отруєння мефедроном

Серцево-судинна система

Артеріальна гіпертензія, тахікардія, біль у грудях, серцебиття, потовиділення, приливи, задишка, зупинка серця, периферична вазоконстрикція

Когнітивні ураження

Сплутаність свідомості, покращення концентрації уваги, пильність, амнезія, залежність, емпатія/почуття близькості, дисфорія

Дерматологічні ураження

Незвичайний запах поту, висипання

ЛОР

Біль у носових ходах, біль у роті/горлі, носова кровотеча

Шлунково-кишкові ураження

Нудота/блювота, анорексія, сухість у роті, біль у животі, біль у роті/горлі

Метаболічні ураження

Підвищений креатинін, метаболічний ацидоз

Неврологічні психіатричні/ психологічні ураження

Тривога, паніка, депресія, дратівливість, відсутність мотивації, ангедонія, сексуальне збудження, комунікабельність, ейфорія, безсоння, бруксизм, головний біль, запаморочення, шум у вухах, судоми, ністагм, мідріаз, нечіткість зору, оніміння, ціанотичні/холодні кінцівки, лихоманка, парестезії, зорові та слухові галюцинації, параноїдальні марення, посилення сенсорних переживань, зниження свідомості, збудження, агресивність, короткочасний психоз, короткочасна манія

Опорно-руховий апарат

Підвищення м'язового тону, тризм

Дихальна система

Задишка

Серотоніновий синдром

Серцеві, психіатричні та неврологічні симптоми є найбільш поширеними зареєстрованими наслідками, які потребують медичної допомоги.⁷⁴ Можливі прояви серотонінового синдрому, особливо коли споживач використовує два або більше препаратів, які посилюють дію серотоніну, або у вигляді гострого передозування, або при регулярному прийомі. Є повідомлення про серйозні серцево-судинні та неврологічні наслідки, а також деякі повідомлення про галюцинації, болі в грудях та судоми.

Повідомлення про інші наслідки інтоксикації мефедроном включають наступне:

- нові дані про те, що споживання мефедрому може знижувати гостроту пам'яті;⁵³
- гіпонатріємія;^{41,71,75}
- випадок, спричиненої мефедроном еуволемічної гіпоосмотичної гіпонатріємії з енцефалопатією та підвищенням внутрішньочерепного тиску;⁷¹
- дані про випадок синдрому задньої оборотної енцефалопатії (PRES);⁷⁶
- дані про випадок міокардиту;⁷⁰
- дані про випадок кататонії;⁷⁷
- дані про спонтанну підшкірну емфізему, пов'язану з використанням мефедрому, яка не потребувала підтримки дихальних шляхів;⁷⁸

- дані про випадок метгемоглоніемії, серйозного ускладнення, викликаного рядом окислювальних препаратів;⁷⁹
- дані випадок серотонінового синдрому в поєднанні з гіпертермією;⁸⁰
- звіт про випадок серотонінового синдрому, спричиненого МДПВ;⁸¹
- дані про випадок тяжкої рефрактерної ліво-шлуночкової недостатності.⁸³

Крім того, в одному з випадків була означена потенційна небезпека мефедрону для людей з цукровим діабетом. У хворого на цукровий діабет 1 типу розвинувся кетоацидоз після вживання мефедрону за власним бажанням. Сполуки катіонів можуть безпосередньо підвищувати ризик діабетичного кетоацидозу через стимуляцію центральної нервової системи. Вони можуть також опосередковано погіршують здатність людини керувати діабетом через зміни в когнітивній функції та поведінці.⁸²

Точно визначити, наскільки поширеними є ці випадки неможливо. Ряд випадків у США, що включає 35 пацієнтів, які звернулися до відділення невідкладної допомоги через інтоксикацію синтетичними катіонами повідомляє, що:

- 91% мали неврологічні симптоми;
- 77% мали серцево-судинні симптоми;
- 49% мали психологічні симптоми.⁷²

У Великій Британії у звіті про ряд випадків, що включає 72 пацієнтів із гострою мефедроною інтоксикацією,⁴⁵ вказує, що найбільш поширеними симптомами при зверненні до лікарні, або раніше були: ажитація (38,9%); тахікардія (36,1); серцебиття (25,0%); блювота (13,9%); клінічно значуща артеріальна гіпертензія (13,9%); біль у грудях (12,5%); тяжка тахікардія (8,3%); головні болі (7,2%); самообмежувальні догоспітальні судоми (6,9%).

Оскільки споживачі не можуть бути впевнені у фактичному змісті препарату, який вони використовують, або його чистоті, вплив може бути різним.^{84,85} Повідомляють про ряд фальсифікатів, серед них кофеїн, парацетамол, кокаїн, амфетамін і кетамін.⁸⁶

9.10.2. Шкода від високо ризикового ін'єкційного споживання та сексуальної поведінки

Є деякі докази того, що мефедрону гідрохлорид (поширена форма в УК) іноді вводять ін'єкційно. Обмежене дослідження, що чітко описує цю практику свідчить про його потенційну можливість виникнення неприємних побічних ефектів. Внутрішньовенні споживачі мефедрону повідомляють про паразитоз (призводить до подряпин і виколювання, видовбування шкіри обличчя, особливо шиї і рук), параноя, суїцидальні думки та важке безсоння, особливо після тривалого використання.⁵²

У невеликому якісному ірландському дослідженні учасники повідомили про небажані ефекти, які включали інтенсивну параноя, насильницьку поведінку та агресію, а також появу симптомів паркінсонізму, у вигляді спазму, «хитання» та постійного оніміння в кінцівках. Ін'єкційні споживачі також повідомляють про сильне печіння в місцях ін'єкцій, абсцеси кінцівок, тромбоз вен, пошкодження і спад судин. Вони є результатом токсичної дії препарату, кристалізація препарату при розведенні та промивання шприца. Вони також повідомляють про введення кількох наркотичних речовин та серійних ін'єкційних введеннях наркотичних речовин. Героїн вживають як засіб керування інтенсивним «приливом» і уникнення неприємних наслідків від мефедрону.³⁸

Як і у випадку з іншими клубними наркотиками, використання мефедрону пов'язують з статевою поведінкою високого ризику гетеросексуальних чоловіків і МСМ.^{30,63} Є деякі неофіційні дані ін'єкційного введення мефедрону серед МСМ у Лондоні (так званий «слемінг»), іноді у поєднанні з метамфетаміном та ін'єкційною поведінкою, яка піддає споживачів високому ризику ВІЛ та гепатиту.⁴⁴

9.10.3. Гостра абстиненція

Синдром відміни див. розділ 9.12.2.

9.10.4. Вживання багатьох наркотичних речовин одночасно та лікарська взаємодія

Спільне вживання інших речовин разом з мефедроном збільшує шкоду. Повідомлення про більшість смертей, пов'язаних з мефедроном, у Великій Британії вказують на полінаркотичне споживання.⁶⁹ Зокрема, алкоголь може посилити дію мефедрону.^{87,88} Дослідження двох пацієнтів показало, що велика кількість алкоголю, що вживається разом з мефедроном, може привести до серйозної серцевої аритмії.⁸⁹ Спільне вживання двох стимуляторів, ймовірно, приводить до збільшення токсичності мефедрону, а також його потенційної шкоди,³⁴ включаючи ризик виникнення серотонінового синдрому або передозування (див. розділ 7.7.2).

Дослідження на тваринах показало, що мефедрон посилює нейротоксичність метамфетаміну, амфетаміну та МДМА речовин, які зазвичай використовуються разом з мефедроном.⁹⁰ Також повідомляється про одну смерть, що сталася внаслідок комбінації ГОМК і мефедрону, хоча і без аналітичного підтвердження використуваних речовин.⁹¹

Оскільки CYP2D6 і CYP3A4 можуть брати участь в метаболізмі мефедрону, інгібітори цих метаболічних ферментів можуть збільшити системний вплив мефедрону і призводять до підвищення токсичності. Серед антиретровірусних препаратів, таких як ритонавір (інгібітор CYP3A4 у низьких підсилюючих дозах) і кобіцистат (інгібітор CYP3A4 і CYP2D6). Залишається не зрозумілою роль індукційного ефекту ритонавіру в глюкуронізації і його вплив на дію мефедрону.

9.11. Лікування гострих інтоксикацій

9.11.1. Виявлення та оцінка мефедронної інтоксикації

Наразі не існує експрес-тестів сечі або сироватки для підтвердження прийому мефедрону (або інших препаратів, які часто приймаються одночасно). Рекомендується встановлювати діагноз на підставі клінічної оцінки, при виключенні інших причин виникнення симптомів і розпізнавання супутнього клінічного токсикозу.

Дані Національної служби інформації про отрути показують, що у Великій Британії у 2012-2013 рр, розділ про мефедрон був частіше доступний на TOXBASE®, ніж на розділи про інші наркотичні речовини, які споживаються не за призначенням і відомо мефедрон посідає сьоме місце за телефонними запитами, хоча протягом трьох років було відмічено їх зниження.²⁶ У 2012-2013 рр. було надіслано 76 телефонних запитів щодо мефедрону (-2,6% у порівнянні з попереднім роком), а веб-сторінки асоційовані з мефедроном TOXBASE® були переглянуті 8432 рази (на 36,1% більше в порівнянні з попереднім роком).⁹²

Неможливо точно визначити кількість звернень до лікарні пов'язаних з інтоксикаціями мефедроном або в результаті застосування будь-якого рекреаційного наркотику, тому, що зверненням з гострою інтоксикацією призначено широкий спектр первинних кодів, які, ймовірно, стосуються симптомів, а не причин подібних станів.⁹³ Крім того, токсикологічний скринінг зазвичай не проводиться для пацієнтів, які звертаються до відділень невідкладної допомоги, оскільки результати зазвичай своєчасно не доступні, щоб надати інформацію про ведення пацієнта. Також мефедрон часто використовується як частина ширшого спектру наркотичних речовин, що вживаються, і, таким чином, наслідки можуть бути викликані іншими речовинами.⁵²

Дві серії у Великій Британії повідомляють про звернення до відділення невідкладної допомоги (ВНД) з приводу інтоксикації мефедроном, що дає деяке уявлення про кількість випадків. Дослідження, проведене у королівському лазареті

Абердіну з 1 грудня 2009 р. по квітень 2010 р. (до введення заборони мефедрону у Великій Британії), загалом повідомили про 89 випадків; згідно до самозвітів 33% вживав лише мефедрон, 30% мефедрон та алкоголь, і 35% мефедрон у поєднанні з іншими наркотичними речовинами.⁹⁴ Дослідження щодо впливу контролю над мефедроном на кількість звернень в один з медичних центрів Лондона ВНД, повідомило про 58 випадків за рік, до введення контролю, і 55 через рік після введення контролю, що показує, що звернення пов'язані зі шкодою заподіяною мефедроном продовжувалися після класифікації препарату.^{21,32,52}

Передбачається, що працівникам клінік слід розглядати вживання мефедрону, як можливу причину звернень, щодо психозів.

Читачі, які знаходяться за межами Великої Британії, повинні ознайомитися з місцевими або національними керівництвами з лікування.

9.11.2. Лікування гострої інтоксикації

У жодному рандомізованому контрольованому дослідженні або іншому великому дослідженні не розглядалась проблема лікування гострої інтоксикації мефедроном, але існують дані про те, що лікування має складатися з підтримуючої терапії, спрямованої на симптоми. Стверджується, що, враховуючи схожість з кокаїном та амфетаміном, стратегії лікування, подібні до рекомендованих при інтоксикації цими речовинами можуть бути корисними.⁷⁴

Симптомонаправлена підтримуюча терапія при гострій інтоксикації стимуляторами, може включати лікування збудження, судом, метаболічного ацидозу, гіпертонії, гіпотонії і рабдоміолізу. Також може бути показано лікування серотонінового синдрому. TOXBASE® пропонує спостереження за безсимптомними пацієнтами протягом щонайменше 4 годин, або 8 годин для пацієнтів, які приймали препарати з пролонгованим вивільненням. Збудження у дорослих можливо зменшити за допомогою початкової дози перорально або внутрішньовенного введення діазепама (0,1-0,3 мг/кг маси тіла). Можуть знадобитися більші дози.

Крім бензодіазепінів, в деяких дослідженнях повідомляли про використання пропофолу, галоперидола та інших антипсихотичних засобів,^{34,95} хоча також стверджується, що антипсихотичні засоби слід застосовувати з обережністю при інтоксикації синтетичними катіонами, оскільки вони викликають посилення судомної активності.⁹⁶ В одному зі звітів лоразепам описувався як ефективний засіб при збудженні та різних симпатоміметичних ознаках застосування мефедрону.⁴⁹ В іншому випадку, схема лікування параноїдних ідей, збудження, тривоги включає застосування необхідних доз кветіапіну та лоразепаму.

9.11.3. Результат лікування

Люди, які звертаються до лікарень, зазвичай добре одужують. Більшість (84,7%) з 72 пацієнтів, які звернулися до лікарні з гострою інтоксикацією, описані в одному ряді випадків⁴⁵ були виписані безпосередньо з відділення невідкладної допомоги, або з палати короткочасного перебування; інші 15,3% були госпіталізовані, з 11,1% госпіталізованих для спостереження/керування у відділенні загальних внутрішніх хвороб, та 4,2% потребували госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. Загалом 13,9% потребували бензодіазепінів (перорально або внутрішньовенно) у зв'язку з постійним збудженням під час і після транспортування до лікарні. Усі пацієнти, окрім одного були виписані, і на момент виписки в них не було ніяких довгострокових наслідків, а тривалість госпіталізації після звернення становила від 0,3 до 30 годин (у середньому 6,7 годин, СД 7,3 години).⁴⁵

9.11.4. Лікування гострої абстиненції

Див. розділ 9.12.2.

9.12. Інтоксикація, пов'язана з хронічним споживанням.

9.12.1. Залежність

З'являються нові докази того, що мефедрон має потенціал залежності. Стверджувалось, що здатність мефедрону викликати вивільнення дофаміну в смугастому тілі може бути проблематичним, оскільки у порівнянні з МДМА мефедрон може мати підвищену схильність до формування залежності, більш схожу з дофамін-релізінговими агентами, такі як метамфетамін.¹⁰ Дослідження на тваринах свідчить про те, що дофамінергічні ефекти мефедрону можуть сприяти розвитку залежності.⁹⁷

Звіт Консультативної ради з питань зловживання наркотиками (АСМД) щодо катіонів припускає, що через свою схожість з амфетаміном вони несуть подібний ризик розвитку залежності, при цьому хронічне споживання, призводить до залежності та циклу марафонів та періодів відновлення, пов'язаних з депресією.¹⁴ Є один опублікований випадок в якому йдеться про залежність від мефедрону згідно критеріїв МКХ-10,⁹⁸ де залежність призвела до психотичних симптомів. Інші дослідження також показали потенційну можливість розвитку залежності. В одному дослідженні з 100 споживачами мефедрону 30% з них відповідали трьом або більше критеріям DSM-IV залежності від стимуляторів, з вираженими стимулами до вживання наркотику.³⁰ У шотландському шкільному опитуванні 17,6% тих, хто вживав мефедрон повідомили про симптоми «звикання/залежності», пов'язані з вживанням мефедрону.⁶⁵ Аналогічно, під час опитування 797 британських осіб що відвідують клуби, які вживали мефедрон, було виявлено, що він викликає «таку саму або більш сильну залежність» ніж кокаїн.⁴⁸ В іншому опитуванні 50% з 1500 користувачів мефедрону вважали, що він викликає залежність.³¹

З'являється все більше доказів того, що мефедрон викликає сильний і повторний стимул до вживання,^{17,65} оскільки толерантність до мефедрону розвивається швидко і користувачі, схильні частіше споживати вищі дози. Суб'єктивні повідомлення про тягу до наркотику припускають, що мефедрон може мати більший потенціал до повторюваності та компульсивності ніж МДМА,^{17,31,65} хоча ці спостереження зроблені на основі самозвітів. Нові дані про суб'єктивні ефекти мефедрону свідчать про те, що його використання пов'язане з «бажанням більшого»,^{17,30,53} і було показано, що цей ефект значно підвищується, коли користувачі були тверезими, але очікували використання в найближчому майбутньому.⁵³

9.12.2. Синдром відміни

Є кілька повідомлень про тягу до мефедрону^{15,37,65} та про синдром відміни. Існують повідомлення користувачів про те, що розвиток тяги до мефедрону може бути пов'язаним зі збільшення частоти використання.⁴⁸ Опитування користувачів також показало, що ті, хто вживав препарат шляхом носової інсуфляції, частіше, ніж ті, хто вживав перорального, оцінювали його як речовину, яка з більшою вірогідністю викликає залежність, ніж кокаїн,⁴⁸ це, можливо, відображає більш швидкий початок та короткочасність бажаних ефектів мефедрону при його назальному застосуванні. Тяга до мефедрону була описана як більш сильна, ніж до екстазі.¹⁷

У дослідженні 100 користувачів, проведене Winstock et al. було припущено, що найбільш часті ефекти пов'язаними з абстиненцією після сеансу прийому мефедрону були втома, безсоння, закладеність носа і зниження концентрації уваги. Інші симптоми абстиненції включають депресію, тривогу, підвищення апетиту, дратівливість, незвичайний запах поту та позиви або тяга до вживання.³⁰

Споживачі мефедрону які є частими та інтенсивними описують мефедрон, як засіб, що забезпечує більш інтенсивну початкову ейфорію та більш важкий синдром відміни, ніж метилен-діоксі-піровалерон (MDPV)⁹⁹ У цьому звіті користувач, який

також повідомив про вживання опіатів і метамфетаміну, повідомив про абстиненцію при використанні мефедрону, яка була найнеприємнішою відмовою від наркотиків. Він повідомив, що припинення прийому мефедрону призвело до ажитації та дисфорії протягом кількох годин, яка була сильніше, ніж у кокаїну або метамфетаміну, що супроводжувалося збільшенням м'язового тону, для ослаблення якого потрібен постійний рух.⁹⁹ Він повідомив, що лише метамфетамін надав певний ступінь полегшення абстиненції.⁹⁹

9.12.3. Інші наслідки: ризик системних та вірусних інфекцій

Як і інші клубні наркотики, вплив мефедрону на сексуальну поведінку може вплинути на передачу вірусів, що передаються через кров, та інфекцій, що передаються статевим шляхом.⁶³ Крім того, мефедрон асоціюється з компульсивним і частим введенням ін'єкцій, що піддає споживачів особливому ризику передачі вірусів, через кров. До цього додаються ризики, пов'язані з ін'єкцією мефедрону, які можуть включати абсцеси кінцівок і тромбоз вен, пошкодження і спадання судин. У результаті інжектори піддаються ризику розвитку септицемії, ендокардиту, тромбозу глибоких вен та інших ускладнень.

9.13. Лікування хронічних інтоксикацій та залежності

9.13.1. Клінічне лікування хронічного застосування та залежності

Див. Розділ 7 про виявлення та оцінку залежності від САР (розділ 7.10.1), які застосовуються для мефедрону, як і керівництво з психосоціальної і фармакологічної підтримки та міри допомоги (розділ 7.10.3).

9.13.2. Управління абстиненцією

Не існує фармакологічних режимів для купірування абстиненції, хоча особи з психологічною залежністю можуть потребувати медичної допомоги для зняття симптомів абстиненції. Може знадобитися постійна психологічна підтримка, у тому числі для попередження рецидиву.⁵²

Рандомізованих контрольованих досліджень для лікування гострої інтоксикації чи абстиненції не проводилося. Рекомендоване підтримуюче лікування з низькими або помірними дозами бензодіазепінів при ажитації та параної. Режим лікування оланзапіном⁹⁸ був описаний у звіті про випадок залежності від мефедрону (діагноз поставлений на основі критеріїв МКХ-10) де залежність призвела до розвитку психотичних симптомів. Інший випадок описує пацієнта, який приймав антидепресанти через залишкові симптоми пригніченого настрою, ангедонії та безнадійності, які були присутніми в усі періоди утримання.⁹⁹ В іншому звіті описано фармакологічне втручання при абстиненції викликаній застосуванням МПДВ з використанням рисперидону, який був ефективний при симптомах дезорганізації, марення та галюцинацій.¹⁰⁰

9.13.3. Звернення до спеціалізованих наркологічних служб

В Англії було збільшення кількості звернень з приводу мефедрону на 82% в період з 2011/12 та 2013/14, з 900 до 1641.¹⁰¹

У Північній Ірландії 150 людей звернулися для лікування зловживання мефедроном в період з 1 квітня 2011 по 31 березня 2012 (118 чоловіків і 32 жінки; 19 були молодше 18 років, 69 у віці 18-25 років і 62 - старше 25 років; 37 мали попередній досвід лікування від наркоманії і 113 - ні).¹⁰²

9.13.4. Реабілітація і підтримка

Див. розділ 7.10.5.

9.14. Громадське здоров'я та зменшення негативних наслідків

Winstock та ін. рекомендують у якості заходів для зниження негативних наслідків:⁵¹

- уникнення регулярного вживання, щоб уникнути розвитку толерантності;
- не вживати разом із стимуляторами або великою кількістю алкоголю та/або іншими депресантами;
- не використовувати ін'єкційний шлях застосування;
- уникати зневоднення;
- уникати перегріву.

Дивіться також загальні коментарі у розділі 7.

9.14.1. Громадська безпека: керування транспортом

Аналіз 376 випадків передбачуваного керування транспортом у стані наркотичного сп'яніння, виявив 6 випадків керування автомобілем під впливом мефедрону. Мефедрон може впливати на керування автомобілем, оскільки може викликати зниження концентрації, галюцинації та психози.¹⁰³

Список літератури

- 1 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EU Drug Market Report: A Strategic Analysis. 2013. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-publications/drugmarkets> (accessed 3 July 2013).
- 2 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drugs Report 2014. Trends and Developments.
- 3 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) Laboratory and Scientific Section. Details for Synthetic Cathinones. <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/67b1ba69-fed1ae8e6802> (accessed 2 April 2014).
- 4 Warfa N, Klein A, Bhui K, Leavey G, Craig T, Alfred Stansfeld S. Khat use and mental illness: a critical review. *Soc Sci Med.* 2007 Jul;65(2):309–18.
- 5 Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:681–98.
- 6 Cozzi NV, Sievert MK, Shulgin AT, Jacob P 3rd, Ruoho AE.. Inhibition of plasma membrane monoamine transporters by beta-ketoamphetamines. *Eur J Pharmacol.* 1999 Sep 17;381(1):63–9.
- 7 Coppola M, Mondola R. Synthetic cathinones: chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as ‘bath salts’ or ‘plant food’. *Toxicol Lett.* 2012 Jun 1;211(2):144–9. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.03.009.
- 8 Carroll FI, Lewin AH, Mascarella SW, Seltzman HH, Reddy PA. Designer drugs: a medicinal chemistry perspective. *Ann NY Acad Sci.* 2012;1248:18–38.
- 9 Iversen L, White M, Treble R. Designer psychostimulants: pharmacology and differences. *Neuropharmacology.* 2014 Dec;87:59–65. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.015.
- 10 Hadlock GC, Webb KM, McFadden LM, Chu PW, Ellis JD, Allen SC, Andrenyak DM, Vieira-Brock PL, German CL, Conrad KM, Hoonakker AJ, Gibb JW, Wilkins DG, Hanson GR, Fleckenstein AE. 4-Methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011 Nov;339(2):530–6. doi: 10.1124/jpet.111.184119.
- 11 Martínez-Clemente J, López-Arnau R, Carbó M, Pubill D, Camarasa J, Escubedo E. Mephedrone pharmacokinetics after intravenous and oral administration in rats: relation to pharmacodynamics. *Psychopharmacology (Berl).* 2013 Sep;229(2):295–306.
- 12 Yanagihara Y, Kariya S, Ohtani M, Uchino K, Aoyama T, Yamamura Y, et al. Involvement of CYP2B6 in n-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2001;29:887–90.
- 13 Hijazi Y, Boulieu R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:853–8.
- 14 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Consideration of the Cathinones. Home Office, 2010.
- 15 Measham F, Moore K, Newcombe R, Welch Z. Tweaking, bombing, dabbing and stockpiling: the emergence of mephedrone and the perversity of prohibition. *Drugs Alcohol Today.* 2010;10(1):14–21.
- 16 Measham F, Wood DM, Dargan PI, Moore K. The rise in legal highs: prevalence and patterns in the use of illegal drugs and first- and second-generation ‘legal highs’ in South London gay dance clubs. *J Substance Use.* August 2011;16(4):263–72.
- 17 Brunt TM, Poortman A, Niesink RJ, van den Brink W. Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: mephedrone. *J Psychopharmacol.* 2011 Nov;25(11):1543–7. doi: 10.1177/0269881110378370.

18 Measham F, Moore K, Østergaard J. Mephedrone, 'Bubble' and unidentified white powders: the contested identities of synthetic 'legal highs'. *Drugs Alcohol Today*. 2011;11(3):137–46.

19 Winstock A, Mitcheson L, Marsden J. Mephedrone: still available and twice the price. *Lancet*. 2010;376:1537.

20 Dybdal-Hargreaves NF, Holder ND, Ottoson PE, Sweeney MD, Williams T. Mephedrone: Public health risk, mechanisms of action, and behavioural effects *Eur J Pharmacol*. 2013 Aug 15;714(1–3):32–40. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.05.024.

21 Wood DM, Greene SL, Dargan PI. Emergency department presentations in determining the effectiveness of drug control in the United Kingdom: mephedrone (4-methylmethcathinone) control appears to be effective using this model. *Emerg Med J*. 2013;30:70–1.

22 Office for National Statistics. *Drug Misuse Declared: Findings from the 2011/12 Crime Survey for England and Wales (2nd edition)*. Home Office, July 2012.

23 Guardian online. Which drugs do you take? US and the UK compared by the Global Drug Survey. <http://www.guardian.co.uk/society/datablog/2012/mar/15/global-drug-survey-us-uk#data> (accessed 24 July 2013).

24 Archer JRH, Dargan PI, Hudson S, Wood DM. Analysis of anonymous pooled urine from portable urinals in central London confirms the significant use of novel psychoactive substances. *Q J Med*. 2013; 106:147–52.

25 National Poisons Information Service (NIPS). *Annual Report 2010/11*. Health Protection Agency, 2011.

26 National Poisons Information Service (NIPS). *Annual Report 2011/12*. Health Protection Agency, 2012.

27 Wood DM, Measham F, Dargan PI. 'Our favourite drug': prevalence of use and preference for mephedrone in the London night-time economy 1 year after control. *J Substance Use*. 2012;17(2):91–7.

28 Welsh Government. *Working Together to Reduce Harm. Substance Misuse Annual Report 2013*.

29 Moore K, Dargan PI, Wood DM, Measham F. Do novel psychoactive substances displace established club drugs, supplement them or act as drugs of initiation? The relationship between mephedrone, ecstasy and cocaine. *Eur Addict Res*. 2013;19(5):276–82.

30 Winstock A, Mitcheson L, Ramsey J, Davies S, Puchnarewicz M, Marsden J. Mephedrone: use, subjective effects and health risks. *Addiction*. 2011;106(11):1991–6.

31 Carhart-Harris RL, King LA, Nutt DJ. A Web-based survey on mephedrone. *Drug Alcohol Depend*. 2011;118:19–22.

32 Wood DM, Greene SL, Dargan PI. Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone. *Emergency Med J*. 2010;28:280–2. doi: 10.1136/emj.2010.092288.

33 Zuba D, Byrska B. Prevalence and co-existence of active components of 'legal highs'. *Drug Test Anal*. 2013 Jun;5(6):420–9. doi: 10.1002/dta.1365.

34 Schifano F, Albanese A, Fergus S, Stair JL, Deluca P, Corazza O, Davey Z, Corkery J, Siemann H, Scherbaum N, Farre' M, Torrens M, Demetrovics Z, Ghodse AH; Psychonaut Web Mapping; ReDNet Research Groups. Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Apr;214(3):593–602. doi: 10.1007/s00213-010-2070-x.

35 Marinetti LJ, Antonides HM. Analysis of synthetic cathinones commonly found in bath salts in human performance and postmortem toxicology: method development, drug distribution and interpretation of results. *J Anal Toxicol*. 2013 Apr;37(3):135–46. doi: 10.1093/jat/bks136.

36 McElrath K, O'Neill C. Experiences with mephedrone pre- and post-legislative control: perceptions of safety and sources of supply. *Int J Drug Policy*. 2011;22:120–7.

37 Deluca P, Schifano F, Davey Z, Corazza O, Di Furia L; the Psychonaut Web Mapping Research Group. Mephedrone Report. Institute of Psychiatry, King's College London, London, 2009. <http://www.psychonautproject.eu> (accessed 19 August 2010).

38 Van Hout MC, Bingham T. 'A costly turn on': patterns of use and perceived consequences of mephedrone based head shop products amongst Irish injectors. *Int J Drug Policy*. 23;2012:188–97.

39 Karila L, Reynaud M. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. *Drug Test Anal*. 2011;3:552–9.

40 Colfax G, Santos GM, Chu P, Vittinghoff E, Pluddeman A, Kumar S, et al. Amphetamine-group substances and HIV. *Lancet*. 2010;376:458–74.

41 Wood DM, Davies S, Greene SL, Button J, Holt DW, Ramsey J, et al. Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity. *Clin Toxicol*. 2010;48:924–7.

42 DrugScope. DrugScope street drug trends survey highlights growing problems with mephedrone, 22 November 2012. <http://www.drugscope.org.uk/Media/Press+office/pressreleases/DrugScope+Street+Drug+Trends+Survey+highlights+growing+problems+with+mephedrone> (accessed 2 March 2015).

43 McNamara S, Stokes S, Coleman N. Head shop compound abuse amongst attendees of the Drug Treatment Centre Board. *Int Med J*. 2010;103(5):134–7.

44 Kirby T, Thornber-Dunwell M. High-risk drug practices tighten grip on London gay scene. *Lancet*. 2013;381(9861):101–2. doi:10.1016/S0140-6736(13)60032-X.

45 Dargan PI, Wood DM. Annex 1 to the risk assessment report Technical Report on Mephedrone.

EMCDDA contract CT.10.EPI.057. Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK, July 2010. <http://www.emcdda.europa.eu> (accessed 14 June 2011).

46 Global Drug Survey. <http://globaldrugsurvey.com/about/drug-prices> (accessed 1 July 2013).

47 James D, Adams RD, Spears R, Cooper G, Lupton DJ, Thompson JP, Thomas SH; National Poisons Information Service. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service. *Emerg Med J*. 2011 Aug;28(8):686–9. doi: 10.1136/emj.2010.096636.

48 Winstock AR, Mitcheson LR, Deluca P, et al. Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction*. 2011;106(1):154–61.

49 Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, et al. Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) with associated sympathomimetic toxicity. *J Med Toxicol*. 2010;6(3):327–30.

50 Newcombe R. Mephedrone: Use of Mephedrone (M-Cat, Meow) in Middlesbrough. *Lifeline*, Manchester, 2009.

51 Winstock AR, Marsden J, Mitcheson L. What should be done about mephedrone? *BMJ*. 2010;340:c1605.

52 Dargan PI, Sedefov R, Gallegos A, Wood DM. The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mephedrone (4-methylmethcathinone). *Drug Test Anal*. 2011 Jul–Aug;3(7–8):454–63. doi: 10.1002/dta.312.

53 Freeman TP, Morgan CJ, Vaughn-Jones J, Hussain N, Karimi K, Curran HV. Cognitive and subjective effects of mephedrone and factors influencing use of a 'new legal high'. *Addiction*. 2012 Apr;107(4):792–800. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03719.x.

54 Motbey CP, Clemens KJ, Apetz N, Winstock AR, Ramsey J, Li KM, Wyatt N, Callaghan PD, Bowen MT, Cornish JL, McGregor IS. High levels of intravenous mephedrone (4-methylmethcathinone) self-administration in rats: neural consequences and comparison with methamphetamine. *J Psychopharmacol*. 2013 Sep;27(9):823–36. doi: 10.1177/0269881113490325.

55 Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM. 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 Mar;8(1):15–32. doi: 10.1007/s13181-011-0202-2.

56 Wood DM, Dargan PI. Mephedrone (4-methylmethcathinone): what is new in our understanding of its use and toxicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Dec 3;39(2):227–33. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.04.020.

57 Dick D, Torrance C. Drugs survey. *MixMag*. 2010;225:44.

58 Van Hout MC, Brennan R. ‘Bump and grind’: an exploratory study of mephedrone users’ perceptions of sexuality and sexual risk. *Drugs Alcohol Today*. 2012;11(2):93–103.

59 Semple SJ, Patterson TL, Grant I. Motivations associated with methamphetamine use among HIV men who have sex with men. *J Substance Abuse Treatment*. 2002;22:149–56.

60 Frohmader KS, Pitchers KL, Balfour M, Coolen LM. Mixing pleasures: review of the effects of drugs on sex behavior in humans and animal models. *Hormones Behavior*. 2010;58:149–62.

61 Pfau JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med*. 2009;6:1506–33.

62 Raj A, Saitz R, Cheng DM, Winter M, Samet JH. Associations between alcohol, heroin, and cocaine use and high risk sexual behaviors among detoxification patients. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33:169–78.

63 Mitcheson L, McCambridge J, Byrne A, Hunt N, Winstock A. Sexual health risk among dance drug users: cross-sectional comparisons with nationally representative data. *J Drug Policy*. 2008;19:304–10.

64 Rhodes T, Quirk A. Drug users’ sexual relationships and the social organization of risk: the sexual relationship as a site of risk management. *Soc Sci Med*. 1998;46(2):157–69.

65 Dargan PI, Albert S, Wood DM. Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change. *QJM*. 2010;103(11):875–9.

66 Schifano F, Corkery J, Naidoo V, Oyefeso A, Ghodse AH. Comparison between amphetamine/methylamphetamine and ecstasy (MDMA, MDEA, MDA, 4-MTA) mortality data in the UK (1997–2007). *Neuropsychobiology*. 2010;61:122–30.

67 Dickson AJ, Vorce SP, Levine B, Past MR. Multiple-drug toxicity caused by the coadministration of 4-methylmethcathinone (mephedrone) and heroin. *J Analytic Toxicol*. 2010;34:162–8.

68 Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH. Mephedrone-related fatalities in the United Kingdom: contextual, clinical and practical issues. In: Gallelli L, ed. *Pharmacology*. InTech, 2012. <http://www.intechopen.com/books/pharmacology/mephedrone-related-fatalities-in-the-united-kingdom-contextual-clinical-and-practical-issues>.

69 Schifano F, Corkery C, Ghodse AH. Background: suspected and confirmed fatalities associated with mephedrone (4-methylmethcathinone, ‘meow meow’) in the United Kingdom. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Oct;32(5):710–4. doi: 10.1097/JCP.0b013e318266c70c.

70 Nicholson PJ, Quinn MJ, Dodd JD. Headshop heartache: acute mephedrone meow myocarditis. *Heart*. 2010;96:2051.

71 Sammler EM, Foley PL, Lauder GD, Wilson SJ, Goudie AR, O’Riordan JI. A harmless high? *Lancet*. 2010;376:742.

72 Benzie F, Hekman K, Cameron L, Wade DR, Miller C, Smolinske S, Warrick B. Emergency department visits after use of a drug sold as ‘bath salts’ – Michigan, November 13, 2010–March 31, 2011. Michigan, November 13, 2010–March 31, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 May 20;60(19):624–7.

73 Wood DM, Dargan PI. Understanding how data triangulation identifies acute toxicity of novel psychoactive drugs. *J Med Toxicol.* 2012;8:300–3. doi: 10.1007/s13181-012-0241-3.

74 Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol.* 2012;8:33–42.

75 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.] [Article in Swedish.] *Lakartidningen.* 2009 Oct 21-27;106(43):2769–71.

76 Omer TA, Doherty C. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) complicating the ‘legal high’ mephedrone. *BMJ Case Rep.* 2011 Aug 29;2011. pii: bcr0220113904. doi: 10.1136/bcr.02.2011.3904.

77 Kolli V, Sharma A, Amani M, Bestha D, Chaturvedi R. ‘Meow meow’ (mephedrone) and catatonia. *Innov Clin Neurosci.* 2013 Feb;10(2):11–12.

78 Maan ZN, D’Souza AR. Spontaneous subcutaneous emphysema associated with mephedrone usage. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012 Jan;94(1):e38-40. doi: 10.1308/003588412X13171221499108.

79 Ahmed N, Hoy BP, McInerney J. Methaemoglobinaemia due to mephedrone (‘snow’). *BMJ Case Rep.* 2010 Oct 22;2010. pii: bcr0420102879. doi: 10.1136/bcr.04.2010.2879.

80 Garrett G, Sweeney M. The serotonin syndrome as a result of mephedrone toxicity. *BMJ Case Rep.* 2010 Sep 20;2010. pii: bcr0420102925. doi: 10.1136/bcr.04.2010.2925.

81 Mugele J, Nañagas KA, Tormoehlen LM. Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann Emerg Med.* 2012 Jul;60(1):100–2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.11.033.

82 Wong ML, Holt RI. The potential dangers of mephedrone in people with diabetes: a case report. *Drug Test Anal.* 2011 Jul–Aug;3(7–8):464–5. doi: 10.1002/dta.316.

83 Chhabra JS, Nandalan S, Saad R. Mephedrone poisoning – a case of severe refractory left ventricular failure. Poster Presentation 33. In: *The State of the Art Meeting, London, 13–14 December 2010*, pp. 74-5.

84 Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Second-generation mephedrone. The confusing case of NRG-1. *BMJ.* 2010;341:c3564

85 Davies S, Wood DM, Smith G, et al. Purchasing ‘legal highs’ on the Internet – is there consistency in what you get? *QJM.* 2010;103(7):489–93.

86 Camilleri A, Johnston MR, Brennan M, Davis S, Caldicott DG. Chemical analysis of four capsules containing the controlled substance analogues 4-methylmethcathinone, 2-fluoromethamphetamine, alpha-phthalimidopropiophenone and N-ethylcathinone. *Forensic Sci Int* 2010;197:59–66.

87 Pacifici R, Zuccaro P, Farre M, et al. Cell-mediated immune response in MDMA users after repeated dose administration: studies in controlled versus noncontrolled settings. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;965:421–33.

88 Schifano F, Oyefeso A, Corkery J, et al. Death rates from ecstasy (MDMA, MDA) and polydrug use in England and Wales 1996-2002. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2003;18:519–24.

89 McGaw C, Kankam O. The co-ingestion of alcohol and mephedrone – an emerging cause of acute medical admissions in young adults and a potential cause of tachyarrhythmias. *West London Med J.* 2010;2:9–13.

90 Angoa-Perez M, Kane M, Briggs D, Francescutti D, Sykes C, Shah M, Thomas D, Kuhn D. Mephedrone does not damage dopamine nerve endings of the striatum, but enhances the neurotoxicity of methamphetamine, amphetamine and MDMA. *J Neurochem.* 2013;125:102–10.

91 Aromatario M, Bottoni E, Santoni M, Ciallella C. New 'lethal highs': a case of a deadly cocktail of GHB and mephedrone. *Forensic Science International*. 2012;223(1–3):e38–e41.

92 National Poisons Information Service (NIPS). Annual Report 2012/13. Health Protection Agency, 2013.

93 Shah AD, Wood DM, Dargan PI. Survey of ICD-10 coding of hospital admissions in the UK due to recreational drug toxicity. *QJM*. 2011 Sep;104(9):779–84. doi: 10.1093/qjmed/hcr074.

94 Regan L, Mitchelson M, Macdonald C. Mephedrone toxicity in a Scottish emergency department. *Emerg Med J*. 2011;28:1055–8.

95 Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, Jansen J. Clinical experience with and analytical confirmation of 'bath salts' and 'legal highs' (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol (Phil)*. 2011;49(6):499–505. doi: 10.3109/15563650.2011.590812.

96 Woo TM, Hanley J. 'How do they look?' Identification and treatment of common ingestions in adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2013 Mar–Apr;27(2):135–44. doi: 10.1016/j.pedhc.2012.12.002.

97 Baumann MH, Ayestas MA Jr, Partilla JS, Sink JR, Shulgin AT, Daley PF, Brandt SD, Rothman RB, Ruoho AE, Cozzi NV. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Apr;37(5):1192–203. doi: 10.1038/npp.2011.304.

98 Bajaj N, Mullen D, Wylie S. Dependence and psychosis with 4-methylmethcathinone (mephedrone) use. *BMJ Case Rep*. 2010 Nov 3;2010. pii: bcr0220102780. doi: 10.1136/bcr.02.2010.2780.

99 Winder GS, Stern N, Hosanagar A. Are 'bath salts' the next generation of stimulant abuse? *J Subst Abuse Treat*. 2013 Jan;44(1):42–5. doi: 10.1016/j.jsat.2012.02.003. Epub 2012 Mar 24.

100 Antonowicz JL, Metzger AK, Ramanujam SL. Paranoid psychosis induced by consumption of methylenedioxypropylvalerone: two cases. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011 Nov–Dec;33(6):640.e5–6. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2011.04.010.

101 Public Health England (PHE). Adult Drug Statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS). 1 April 2013 to 31 March 2014. PHE, 2014.

102 Statistical Bulletin PHIRB 3, October 2012.

103 Burch HJ, Clarke EJ, Hubbard AM, Scott-Ham M. Concentrations of drugs determined in blood samples collected from suspected drugged drivers in England and Wales. *J Forensic Leg Med*. 2013 May;20(4):278–89. doi: 10.1016/j.jflm.2012.10.005. Epub 2012 Dec 5.

Розділ 10. Екстазі (МДМА, 3,4-метилендіоксиметамфетамін) і наркотики подібної дії

Група препаратів: стимулятор

У цій главі термін «екстазі» використовується для позначення заборонених наркотиків, які містять МДМА (3,4-метилендіокси-N-метиламфетамін) як єдиний або основний психоактивний компонент. Незважаючи на деякі зміни в поширеності його вживання, МДМА був популярним наркотиком у Великій Британії протягом багатьох десятиліть.

МДМА структурно подібний як до стимуляторів амфетамінового ряду, так і до галюциногенів типу мескаліну, але фармакологічно відрізняється від інших класів речовин.¹ Окрім стимулюючої та галюциногенної дії, МДМА та подібні речовини мають властивості, які іноді називають «ентактогенними»^{2,3} або емпатогенний.^{4,5} Це було визначено як поєднання психостимулюючого ефекту з надзвичайно незвичайними змінами свідомості, що призводить до ейфорії та сильної любові до себе та інших. МДМА є хорошим прикладом труднощів у висвітленні відмінності між емпатогенами та стимуляторами, оскільки він поєднує обидві властивості.⁶ У цьому розділі також розглядаються питання, пов'язані зі споживанням нових психоактивних речовин (НПР), подібних до МДМА,⁶ які включають інші замінні амфетаміни (див. таблицю 10.1). Деякі катинони та бензофурани також імітують ефекти МДМА (див. Розділ 9), хоча існують незначні відмінності в їхніх психічних ефектах.⁶

Користувачі «екстазі» можуть використовувати цей термін суто для МДМА або в загальному для будь-якої речовини з подібним ефектом. Користувачі можуть навмисно придбати та споживати один із названих ентактогенів, перелічених у таблиці 10.1, або можуть споживати їх несвідомо^{7,8} у продуктах, які вони отримують як «екстазі».

Існують значні варіації сполук, які містяться в продуктах, що продаються на ринку як «екстазі». Дослідження показали варіації чистоти МДМА з часом і місцем розташування, а також варіації сполук, які містяться в таблетках, що продаються як екстазі.⁸⁻¹² Протягом багатьох років останні включали продукти, що не містять МДМА, такі як МДА, бензофуран, метилон¹³, піперазини, такі як ВЗР¹⁴ і, нещодавно, РМА і РММА.

Існують також значні відмінності в ефекті таблеток, навіть серед тих, що продаються як той самий продукт або «бренд» і містять МДМА як основний активний інгредієнт. У дослідженні, проведеному з листопада 2013 року по липень 2014 року, було проаналізовано 24 окремі групи таблеток, які продаються як «екстазі» в районі Глазго, щоб визначити вміст у них МДМА, визначити загальну дозу та ідентифікувати будь-які інші наркотики в таблетках. Була виявлена 5,7-кратна різниця між найнижчою та найвищою знайденою концентрацією. Було виявлено відмінності між планшетами, які мали однаковий логотип і виглядали однаково.¹⁵

Таблиця 10.1. Ентактогени МДМА та МДМА-подібні нові психоактивні речовини:

Хімічна назва		Вулична назва (ці приходи і йти та інше можна використовувати імена локально)
Заміщені метилендіоксифенетиламіни ¹⁸		
3,4-метилендіокси-N-метиламфетамін	МДМА	Екстазі, Е, Моллі, Менді, MD

3,4-метилендіокси-N-етиламфетамін	MDEA, MDE	Eve
1,3-бензодіоксоліл-N-метилбутанамін (N-метил-1,3-бензодіоксолілбутанамін)	MBDB ¹⁹	Іден, Метил-Дж
3,4-метилендіоксиамфетамін	MDA	Тенамфетамін, любов препарат, ⁸ Сасс
Інші замінні амфетаміни ²		
4-метилтіоамфетамін	4-МТА ¹⁹	Flatliners ²⁰
пара-метоксиамфетамін 4-метоксиамфетамін	ПМА, 4-МА (прим що інший наркотик, 4-метиламфетамін, поділяє це ім'я)	Доктор Смерть, Смерть

Невелика кількість зразків, проаналізованих валлійською службою тестування на наркотики, демонструє, що метилон і MDA нещодавно продавалися у Великій Британії як «екстазі» або під своїми назвами.* Лише два зразки були перевірені цією службою, які були представлені як MDAI і містили MDAI; ще 6 зразків, представлених як MDAI, містили інші препарати, відповідно до доказів спотворення інформації про MDAI, придбаного в Інтернеті.¹⁶ Чотири зразки, представлені як інші препарати, містили MDAI. Похідні бензофурану, такі як 5- і 6-АРВ, безумовно, були доступні для придбання та використовувалися приблизно з 2011 року, але їх використання не було широко описано в опитуваннях.¹⁷ Чи залишаться вони у використанні після заборони 2014 року, чи їх замінять постачальники на інші ентактогенні НПП, ще належить з'ясувати.

* У цьому абзаці йдеться про валлійську компанію Welsh Emerging Drugs and Identification of Novel Substances (WEDINOS), на веб-сайті якої (<http://www.wedinos.org>) було здійснено пошук у вересні 2014 року за ключовими словами «метилон», «MDA» та «MDAI».

Ряд інших речовин також використовується через їхні ентактогенні властивості, включаючи деякі катинони (зокрема ті, які також є бета-кето аналогами метилендіоксифенетиламінів²¹). Вони наведені в таблиці 10.2

Деякі похідні бензофурану, похідні даніалкіламіну та похідні аміноіндану також використовуються в рекреаційних цілях для подібних ефектів. Вони коротко розглянуті в кінці цього розділу.

Таблиця 10.2. Інші речовини, що використовуються через їх ентактогенні властивості

Хімічна назва		Вулична назва
3,4-метилендіокси-N-метилкатинон bk-3,4-метилендіоксиметамфетамін	bk-МДМА (MDMC, метилон)	метилон MDMC, bk-МДМА, або «Моллі»
β-кето-N-метилбензодіоксолілбутанамін B1	bk-MBDB (бета-кетон-MBDB)	Бутилон

Деякі похідні бензофурану, похідні інданілалкіламіну та похідні аміноіндану також використовуються в рекреаційних цілях для подібних ефектів. До них звертаються коротко в кінці цього розділу.

10.1. Вуличні назви

Вуличні назви, які використовувалися на момент публікації, включають назви, наведені в таблицях 10.1 і 10.2. Інші вуличні назви можуть використовуватися місцево.

10.1.1. Таблетки, пілюлі та капсули

Порошки та кристали екстазі користувачі часто називають «МДМА» або «чистим МДМА» на відміну від таблетованої форми, яку називають «екстазі».

Конкретні імена включають Менді, доктор медичних наук, Скажений пес і Моллі (термін, який зараз використовується в поп-культурі США, тому, швидше за все, буде прийнятий молодшим поколінням користувачів). Дозу, загорнуту в серветку або сигаретний папір для ковтання, можна назвати «бомбою» або «парашутом».

10.1.2. Кристали і порошки

Користувачі часто називають порошки та кристали екстазі «МДМА» або «чистий МДМА» на відміну від таблетованої форми, яку називають «екстазі».

Конкретні імена включають Менді, доктор медичних наук, Скажений пес і Моллі (термін, який зараз використовується в поп-культурі США, тому, швидше за все, буде прийнятий молодшим поколінням користувачів). Дозу, загорнуту в серветку або сигаретний папір для ковтання, можна назвати «бомбою» або «парашутом».

10.2. Правовий статус

MDMA є препаратом класу А відповідно до Закону про зловживання наркотиками 1971 року. Інші ентактогени контролюються в усіх класах (табл. 10.3). Можуть з'явитися нові ентактогенні речовини, які не підпадають під законний контроль.

Таблиця 10.3. Правовий статус ентактогенів (на лютий 2015 р.)

Класифікація відповідно до Закону про зловживання наркотиками 1971 року	Ліки
Клас А	МДМА, MDEA, MDA, MBDB, 4-МТА, ПМФ, ПММА
Клас В	bk-МДМА (метилон), bk-MBDB (бутилон), 5-АПБ, 6-АПБ, 5-АПДБ, 6-АПДБ, 5-МАПБ, 6-МАПБ, 5-ЕАРВ, 5-АРДІ ²²
Клас С	MDAI (острів Мен)
Неконтрольований («дозволені наркотичні речовини»)	MDAI (за винятком острова Мен), 5-IAI

10.3. Якість результатів дослідження

Незважаючи на те, що про МДМА відомо набагато більше, ніж про інші клубні наркотики, докази щодо його гострої та хронічної шкоди, а також щодо лікування цієї шкоди, зокрема, обмежені. Значна частина клінічних доказів отримана з окремих звітів про випадки та серій випадків, а також невеликої кількості проспективних обсерваційних досліджень, ретроспективних аудитів та аналізу карт пацієнтів.

Було проведено ряд оглядів,^{23–25} але досі немає консенсусу щодо деякої шкоди серед провідних дослідників екстазі.^{26,27} Наприклад, Парротт наголошує на

необхідності накопичення літератури, яка докладно описує шкоду наркотику, особливо хронічні нейротоксичні ефекти.^{24,25} Однак його висновки були оскаржені.²⁶ Нещодавній огляд Коула застосовує більш критичний підхід до доказової бази, наголошуючи на відсутності певності щодо багатьох шкод, які ймовірно приписують екстазі. Він припускає, що кількість клінічних проявів, пов'язаних з екстазі, набагато менша, ніж можна було б очікувати, враховуючи високу поширеність його вживання.²⁷

Як і у випадку з іншими НПР та клубними препаратами, достовірність звітів про випадки є суперечливою. Багато з них не мають токсикологічного підтвердження. Деякі автори припускають, що такі тематичні дослідження не можуть переконати, що вживання екстазі є, загалом, найбільш вірогідним поясненням клінічних спостережень.^{28,29} Однак, незважаючи на ці обмеження, ці джерела створили послідовну картину загальних моделей гострої токсичності екстазі.

Докази, що стосуються конкретних NPS-аналогів МДМА, які використовуються для ентактогенних ефектів, більш обмежені, вони складаються з невеликої кількості досліджень фармакології на тваринах і *in vitro* та деяких прикладів гострої токсичності. Однак повідомлення про їх вплив і токсичність, як правило, потрапляють у діапазон, описаний у більшій літературі про екстазі¹⁸ та про стимулятори амфетамінового ряду (САР), тому корисні висновки можна зробити з наявної літератури.

10.4. Короткий фармакологічний опис

МДМА та інші наркотики типу екстазі мають молекулярну структуру, похідну від фенетиламіну, і їх можна вважати фармакологічно атипovими САР. МДМА має багаторазову дію на різні мішені: він є релізером та інгібітором зворотного захоплення моноамінів серотоніну, дофаміну та норадреналіну.^{30,31} Він також має ефект MAOI та діє безпосередньо як агоніст на рецептори, включаючи рецептор 5HT_{2A}, рецептор серотоніну, відповідальний за психоделічні ефекти.³⁰ Його дія на транспортер норадреналіну, здається, пояснює більшу частину ейфоричного психостимулюючого ефекту³², причому потужна серотонінергічна дія головним чином відповідає за його фармакологічну відмінність від типових психостимуляторів.^{33,34}

Однак, серед стимуляторів і психоделічних препаратів профілі ризику та ефекту екстазі-подібних наркотиків є унікальними, і порівняння з класами наркотиків з різними властивостями може як вводити в оману, так і інформувати, тому вони все частіше розглядаються як не класичні галюциногени, але і не класичні стимулятори.²

На додаток до стимулюючої дії (наприклад, підвищення енергії, ейфорії) і серцево-судинних ефектів, загальних для САР і кокаїну, МДМА викликає характерні зміни настрою та сприйняття, особливо підвищеної емпатії, відчуття емоційного благополуччя, комунікабельності та чуттєвості.^{2,35} Це призвело до того, що МДМА описується як проміжне місце між стимуляторами та психоделічними галюциногенами (або поєднує в собі деякі властивості)².

Це сімейство препаратів зі спільними емоційними та поведінковими ефектами, подібними до МДМА, відоме як «ентактогени»,^{1,36} хоча це слово не набуло універсального використання. Слово «емпатоген» також використовувалося для опису препаратів, які мають психоактивні властивості МДМА.⁴ Ці препарати були описані як здатні індукувати оборотну контрольовану зміну свідомості у людей, що характеризується емоційним розслабленням, почуттям щастя та співчуттям до інших людей². це було названо «ентактогенним синдромом».³⁷ МДМА викликає змінені стани свідомості, що характеризуються підвищенням емпатії до інших³⁸ і станом «відкритого розуму», що характеризується підвищеним самосприйняттям і

відкритістю для спілкування, а також зменшенням реакцій страху, без психоделічних ефектів.² Інші типові ентактогенні ефекти, включаючи суб'єктивне «розслаблення».

Існує невизначеність щодо специфічної фармакології «ентактогенних» ефектів МДМА та споріднених препаратів. На додаток до прямого серотонінергічного впливу на настрій, транспортер серотоніну (SERT), на який діють МДМА та його аналоги, здається, опосередковує вивільнення нейропептидних гормонів окситоцину та пролактину.⁴¹ Дія МДМА на SERT гіпотетично сприяє його загальній соціалізації та ентактогенним ефектам.

Дози або концентрації МДМА та споріднених препаратів у сироватці крові часто не пов'язані з рівнем гострої шкоди, яка спостерігалася, а дозування протягом життя також може не бути тісно пов'язаною зі ступенем хронічної шкоди. Одне із запропонованих пояснень полягає в тому, що генетичні поліморфізми, які впливають на метаболізм МДМА в печінці, відіграють роль посередника в токсичності.³⁴ На метаболізм МДМА (за допомогою етапів, які включають фармакологічно активні та токсичні метаболіти) впливає модель дозування,⁴² з метаболізмом наступних доз, які пригнічуються обмеженою доступністю ферменту цитохрому P450 (CYP2D6).^{30,43}

Параметоксіамфетамін (РМА) і параметоксиметамфетамін (РММА) є потужними інгібіторами транспортерів норадреналіну та серотоніну та вивільняють ці моноаміни. Вони пов'язані з вищою захворюваністю та смертністю, особливо через гіпертермію.^{44,45} Вони можуть викликати більшу токсичність серотоніну. РМА, РММА та 4-МТА часто характеризуються сильною гіпертермією, ймовірно, внаслідок сильної серотонінової токсичності, що виникає внаслідок комбінованих ефектів помітного вивільнення серотоніну та сильного інгібування моноаміноксидази.⁴⁶⁻⁵¹ Їхні гіпертермічні властивості сильніші, ніж у МДМА.⁵² У поєднання з МДМА та іншими серотонінергічними препаратами цей ризик зростає більше.⁵³

МДМА швидко всмоктується. Зазвичай для початку дії потрібно 20–60 хвилин, пік досягається між 60 та 90 хвилинами та триває до 5 годин.⁵⁴ Період напіврозпаду типової дози 100 мг становить близько 8–9 годин.³⁰ Виявлено, що під час вечірок де присутній екстазі, рівень кортизолу в слині може підвищуватися більш ніж у вісім разів.⁵⁵ Початок дії подібних речовин різний. За повідомленнями користувачів, ефект МДАІ відчувається протягом 10–12 хвилин після перорального вживання. Користувачі також повідомили, що тривалість його ефекту значно різниться між окремими особами, з піком ефекту через 30–45 хвилин, до 3 годин,⁵⁶ варіативність, яка частково пояснюється продуктами, що містять інші речовини, ніж МДАІ.⁵⁷

Початок ефектів РМА більш пізній. Це викликає занепокоєння, особливо коли користувачі приймають його, думаючи, що це МДМА. Користувачі можуть прийняти ще одну дозу, вважаючи, що перша не мала ефекту. Таким чином, існує ризик передозування, у тому числі смертельного передозування.

10.5. Клінічне застосування

МДМА є препаратом Списку 1, який не підтримується та не має ліцензованих клінічних застосувань. Однак до того, як його класифікували та запланували, МДМА використовувався для полегшення психотерапії.⁵⁸

В останні роки деякі дослідження його психотерапевтичного використання тривали, незважаючи на законодавчі перешкоди для цього, і зараз МДМА досяг фази II клінічних випробувань як доповнення до психотерапії стійкого до лікування посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Перші невеликі пілотні експерименти продемонстрували хороші попередні результати з мінімальними побічними ефектами, але необхідні більш масштабні випробування.⁵⁹

Вважається, що МДМА підтримує та покращує психотерапію шляхом розширення доступу суб'єкта до емоційно хвилюючого матеріалу, модуляції

пов'язаного рівня збудження та зміцнення терапевтичного альянсу.⁶⁰ Відомо, що МДМА має значний вплив на серотонінергічну нейротрансмісію, але є наступним наслідком його впливу на серотонін є вивільненням окситоцину та вазопресину, що може мати значення для створення довіри та може зменшити реакцію на загрозу, коли вас просять повернутися до травматичних спогадів.⁶¹ Дослідження зображень головного мозку показують зниження активності мигдалеподібного тіла після введення МДМА, а також зміни у реакції на сердиту та щасливу міміку.⁴ Тим не менш, помітні відмінності в поглядах між ними експерти,^{26,62} з іншими вченими, які вважають, що доказів токсичності МДМА вже достатньо, щоб зробити висновок, що «немає безпечного клінічного застосування МДМА».⁶³

10.6. Поширеність та використання

Вживання екстазі в рекреаційних цілях добре закріпилося у Великій Британії протягом кількох десятиліть. Поширеність змінювалася з часом, але дані Огляду злочинності в Англії та Уельсі (CSEW)⁶⁴ показують, що в 2013/14 роках це був третій за поширеністю заборонений наркотик після канабісу та кокаїну, з 1,6% дорослих віком 16–59 років і 3,9% молодих дорослих (16–24), які вживали його протягом останнього року. Хоча це один із найвищих показників використання в Європі, минулого року використання в Англії та Уельсі загалом знизилося з 2,1% у 2001/12 (6,8% серед 16–24 років)⁶⁴.

Набагато менше відомо про використання інших MDMA-подібних НПР. Оцінки поширеності використання РМА/РММА недоступні, але австралійське дослідження показало, що більшість пацієнтів із серйозними симптомами після вживання того, що продавали як «екстазі», насправді споживали РМА.⁴⁷ Навмисне використання РМА та РММА є незначним або взагалі відсутнім.⁴⁷

«Надійність» екстазі, визначена користувачами з точки зору проданої речовини, що містить значну кількість МДМА як основної активної сполуки, була змінною,⁶⁵ і може бути пов'язана зі зміною моделей вживання протягом багатьох років. Між 2012/13 та 2013/14 роками знову спостерігалось значне зростання вживання екстазі, хоча й не до рівня 2001/12 років. Можливо, це пов'язано з очевидним збільшенням продукції екстазі, що містить «надійно» велику кількість МДМА,⁶⁶ що знову стало нормою у Великій Британії,⁶⁶ після зниження якості приблизно у 2008/09 рр. Було стверджено, що це падіння могло сприяти появі мефедрону як клубного наркотику.⁶⁷ Згідно з останніми доступними даними, середня вилучена таблетка містила близько 100 мг МДМА;⁶⁶ такі таблетки відповідають уподобанням користувачів,

У перші роки появи екстазі як рекреаційного наркотику він сильно асоціювався з андеграундними рейвами, «есид-хаусом» і пов'язаними з ними танцювальними субкультурами. Оскільки використання стало більш поширеним, налаштування використання та типи користувачів урізноманітнилися.⁶⁹ Клуби, вечірки та фестивалі залишаються ключовими місцями для використання, супроводжуючої музику та танці.

Повідомляється, що екстазі є улюбленим наркотиком опитаних відвідувачів клубів, і цей наркотик описується як центральний елемент культури британської клубної сцени.⁷⁰ Дані за 2013/14 рр. показують, що споживання екстазі за останній рік було приблизно в 15 разів більше, серед тих, хто відвідував нічний клуб принаймні чотири рази за останній місяць (11,9%) порівняно з тими, хто не відвідував нічний клуб за останній місяць (0,8%).⁶⁴

Ті, хто часто відвідує певні клубні середовища, диференційовані, наприклад, за жанрами танцювальної музики, можуть демонструвати ще більший рівень вживання. Більшість може мати історію нещодавнього вживання екстазі,^{71,72} і

вживання «завжди» може бути майже всюдисущим, аж до 96% респондентів опитування читачів *Mixmag*, журналу про клубну культуру в 1999 році.⁷³

Хоча вживання екстазі пов'язане з використанням під час нічних розважальних заходів, вживання в інших місцях, наприклад, вдома, не є чимось незвичайним.^{74,75} Кількість смертей серед залежних від наркотиків самотніх споживачів може свідчити про те, що користувачі, які не відвідують клуби можуть бути надмірно представлені серед клінічної популяції.²³

CSEW виявив, що студенти вдвічі частіше вживають екстазі, ніж люди, які працюють (які частіше вживають кокаїн, ніж студенти).⁶⁴ За три роки даних до 2013/14 років люди, які ідентифікують себе як гомосексуали чи бісексуали, набагато частіше вживали екстазі минулого року (5%), ніж гетеросексуали (1,3%), хоча це, ймовірно, просто відображає вищу загальну поширеність вживання всіх наркотиків у цій групі. Британці азійського походження (0,1%) і британці африканського походження (0,3%) були менш представлені серед споживачів екстазі, ніж люди європеїдної раси (1,6%) або люди змішаної етнічної приналежності (2,3%).⁶⁴ Як і у випадку з іншими наркотиками, чоловіки частіше вживали екстазі, ніж жінки (2,3% проти 0,9% відповідно у 2013/14). Екстазі вживають люди різного соціально-економічного спектру.⁶⁴ Більшість людей, які спробують екстазі, не переростуть до регулярного чи постійного вживання.²⁴ У голландському дослідженні взяли участь суб'єкти, які раніше не вживали екстазі, які сказали, що, ймовірно, спробують наркотик. З 64 осіб, які зробили це протягом наступних одного-двох років, більше половини вжили лише одну таблетку або менше.⁷⁶ Екстазі зазвичай вживають час від часу.²⁴ Дані CSEW показують, що 86% минулорічних споживачів екстазі приймали його рідше, ніж щомісяця, 10% щомісяця та на 4% частіше, ніж щомісяця.⁶⁴

Хоча дані CSEW показують, що лише меншість (4%) минулорічних користувачів вживають екстазі частіше одного разу на місяць⁶⁴, вживання екстазі протягом багатьох або більшості вихідних не є рідкістю серед користувачів, опитаних у клубах і на рейвах.⁷⁷ Вживання екстазі кілька разів на тиждень або навіть щодня⁷⁸, хоча це є винятком і дуже ймовірно, може бути пов'язане із супутніми захворюваннями.⁷⁸⁻⁸⁰ Повідомлялося про один випадок, коли споживач різних наркотиків сам повідомив про споживання 40 000 таблеток екстазі між віком від 21 до 30 років, перш ніж припинити вживання після кількох колапсів.⁸¹ Повідомлялося про передозування протягом 48 годин і вживання до 25 таблеток²⁴, але останніх доказів бракує, а кількість таблеток є неточним орієнтиром для загальної прийнятої дози.

Тенденція полягає в тому, що толерантність до позитивних ефектів екстазі розвивається під час вживання⁸², що призводить до зменшення нових ефектів від споживання. Це може захищати від постійного інтенсивного вживання або залежності.²⁴ Було припущено, що звичайні споживачі часто йдуть шляхом відкриття та сильного захоплення МДМА, вживаючи його більшість вихідних, іноді з підвищенням доз, протягом року або двох, страждаючи від посилення побічних ефектів із зменшенням задоволення («втрата магії»), а потім спонтанним скороченням або припиненням вживання.⁸³ Цю схему зниження було описано як майже унікальну серед рекреаційних наркотиків.⁸³

У меншій частини споживачів екстазі виникнуть проблеми та вони звернуться до служб лікування від наркозалежності, особливо якщо інші проблемні наркотики також не задіяні. Між 2006/07 та 2011 роками кількість дорослих старше 18 років в Англії та Уельсі, які отримували лікування від вживання наркотиків, що включало проблемне вживання екстазі, знизилось з 2138 до 1018.^{66,84} У 2013/14 році лише 201 особа (менше 0,1 %) назвали його основною проблемною психоактивною речовиною; але 964 людини звернулися до лікування та назвали екстазі одним із своїх проблемних наркотиків.⁸⁵

Споживачі екстазі, швидше за все, будуть споживати одночасно декілька наркотиків.^{86,87} CSEW не реєструє щорічне вживання кількох наркотиків; Дані за 2012 рік⁸⁸ показують, що екстазі зазвичай приймали одночасно з алкоголем майже весь час (95%) і з іншими забороненими речовинами приблизно в половині випадків (49%). При одночасному вживанні з іншими забороненими наркотиками найпоширенішим супутнім отруєнням був канабіс (64%), за ним йшли кокаїн (44%) і амфетаміни (18%).⁸⁸ Полі-вживання було показано в інших місцях. У великій австралійській вибірці постійних споживачів екстазі 62% сказали, що вони зазвичай вживали більше п'яти «стандартних напоїв» (що еквівалентно більш ніж 6 алкогольним одиницям), коли вони приймали екстазі.⁸⁹

Споживачі екстазі мають більший рівень споживання алкоголю, сигарет і марихуани, ніж ті, хто не вживає екстазі, але хоча вони можуть поєднувати екстазі з алкоголем та іншими наркотиками, отруєння екстазі саме по собі може не збільшити ймовірність вживання інших наркотиків у часи, коли екстазі не вживається.⁹⁰

Однак, серед тих, хто споживає екстазі, ті, хто його часто споживає, значно частіше вживають інші стимулятори та психоделіки з більшою інтенсивністю, ніж легкий екстазі. Дослідження свідчать про те, що чим інтенсивніше людина вживає екстазі, тим інтенсивнішим і різноманітнішим буде споживання одночасно з іншими наркотиками.⁸⁶ Це може відображати той факт, що люди з вищим рівнем вживання можуть також частіше вживати інші наркотики разом із стимуляторами та галюциногенами. Шолі та ін. припускають, що це може свідчити про більшу потребу (з боку людей із високим рівнем споживання) у посиленні дії наркотиків, оскільки вони стають толерантними до впливу МДМА.⁸⁶

10.7. Форми, шляхи та кратність прийому

Екстазі доступний у кількох формах, головним чином у вигляді порошку/кристалів або у вигляді таблеток і капсул. Зараз у Великій Британії найчастіше використовуються порошок і кристали. У вибірці Global Drug Survey 2014 у Великій Британії порошок/кристали МДМА використовувалися вдвічі частіше, ніж таблетки.⁹¹ Незрозуміло, чи це теперішнє домінування кристалів і порошок є універсальним чи відображає перевагу їм як продукту «преміум»⁷⁰ серед споживачів. Зразок Global Drug Survey – кристали, зокрема, вважаються серед користувачів чистішим і надійнішим продуктом, ніж таблетки.⁷⁰ Ця форма вперше набула широкого поширення на тлі ненадійних або низькодозованих таблеток, які продавалися в 2009 році та пізніше. Однак станом на 2012 рік середня доза в конфіскованих таблетках була набагато вищою (102 мг), ніж у «поганій якості» екстазі, що продавався в попередні роки.⁶⁶ Проте, порошок і кристали більше не обов'язково менш фальсифіковані або спотворені, ніж таблетки. Дійсно, невелика, але значна частина кристалів «МДМА», які зараз аналізуються, насправді є метилоном.⁹²

Екстазі, як правило, приймають перорально,¹⁸ у тому числі у формі порошку/кристалів, які можна «бомбардувати» (загорнути в сигаретний папір або серветку та проковтнути).²⁴ Деякі користувачі вживають екстазі, облизуючи палець і занурюючи його в порошок⁹³ або через потирання ясен.

Якщо його не вживати перорально, його можна вдихнути,⁹¹ що особливо часто зустрічається серед досвідчених користувачів.⁶⁹ Форуми користувачів⁹⁴ повідомляють, що вдихання екстазі є болісним і викликає коротший кайф, але з швидким початком. За даними Global Drug Survey, пероральний прийом залишається кращим методом введення МДМА, лише 15% споживачів його вдихають.⁹¹ Інсуфляція може використовуватися як альтернатива пероральному вживанню¹⁸ або іноді як додатковий шлях введення для підсилення, після перорального прийому.⁹⁵ Ректальний¹⁸ та ін'єкційний метод є рідкісними.^{24,80} Останнє було описано як «надто

інтенсивне, щоб насолоджуватися», що призводить до вибору перорального вживання.⁹⁶ Інші ентактогени, такі як 5-APB і 6-APB,⁹⁷ також найчастіше використовуються перорально.

Повідомляється, що вміст МДМА в одній таблетці або капсулі порошку екстазі коливався від повної відсутності МДМА до доз 245 або 270 мг.^{98,99} Вищі дози, ймовірно, викликають токсичність, оскільки вони значно перевищують дозу, яка здається, пов'язана з найкращим співвідношенням бажаних і небажаних ефектів (близько 100 мг).^{68,100} Подібним чином, у випадку летального результату, пов'язаного зі споживанням двох капсул, які вважалися «екстазі», було виявлено, що ще одна капсула з партії містить 422 мг bk-MDMA (метилон) і 53 мг bk-MBDB (бутилон), що набагато вище типових зареєстрованих доз.⁷ Як згадувалося в розділі 10.1, навіть таблетки одного «бренду» можуть відрізнятися між партіями або можуть бути легко імітовані на неконтрольованому ринку. Таблетки однакового вигляду можуть не забезпечувати стабільну дозу або навіть містити ту саму психоактивну речовину. У 1999 році було показано, що ідентичні на вигляд таблетки «Dove» мають дозу від 19 мг до 140 мг МДМА.¹⁰⁰ Нещодавно, коли було проаналізовано дві таблетки «Yellow Rockstar» з Глазго, одна містила 82 мг МДМА, менше ніж дози, призначені здоровим людям у недавньому дослідженні,¹⁰¹ а інша містила РМА та РММА разом із кофеїном.¹⁵

Дози, спожиті методом «бомбардування» (порошок, який зазвичай загортають у цигарковий папір і проковтують), можуть бути вищими, ніж середні дози таблеток.²⁴ Відповідно до звітів Global Drug Surve, у 2013 році спостерігалось очевидне збільшення кількості споживачів екстазі, які отримали доступ до невідкладної допомоги. Користувачі пов'язують це з нинішнім домінуванням порошку МДМА високої чистоти над таблетками, при цьому Вінсток припускає, що користувачі можуть не знати, як дозувати порошок.⁹¹

Натуралістичне дослідження австралійських користувачів показало, що дози, спожиті під час сеансу, зазвичай були в діапазоні 50–150 мг, але досягали 280 мг. Користувачі приймали 0,5–5 таблеток, і ці дози варіювалися від 0 мг до 245 мг.⁹⁸ Американські підлітки в одному дослідженні рідко приймали більше однієї таблетки за сеанс.¹⁰² Дані веб-опитування свідчать про те, що доза, яку обирають користувачі, пов'язана з їхнім рівнем досвіду. Жоден із 109 користувачів-початківців (<10 прийомів протягом усього життя) не повідомив про прийом більше однієї або двох таблеток за один сеанс, але 38% із 37 досвідчених користувачів (>100 доз протягом усього життя) описали це.⁸⁶ Коли їх запитали, який їхній рекордний найвищий рівень споживання то користувачі з однієї вибірки повідомили, що прийняли середню найвищу дозу в 10,9 таблеток,¹⁰³ але це може говорити більше про мінливість якості таблеток,²⁷ оскільки той самий активний користувач приймав в середньому 3,7 таблеток³.

Під час аудиту презентацій відділень невідкладної допомоги в Швейцарії та Лондоні 15,4% і 20% пацієнтів відповідно приймали більше двох таблеток.¹⁰⁴ У невеликій американській вибірці три чверті користувачів приймали лише одну дозу за сеанс, зазвичай між 20:00 і 2:00 у п'ятницю чи суботу ввечері. Меншість прийняла додаткову дозу, як правило, протягом перших 2 годин, що свідчить про те, що додаткова доза є доповненням, якщо початкові ефекти незадовільні, а не типовою схемою дозування стимулятора, яка передбачає продовження кайфу та уникнення рецесії.⁹⁰

10.8. Очікувані ефекти для рекреаційного використання

Унікальна комбінація бажаних ефектів, викликаних екстазі, була приблизно підсумована як «3 E» – енергія, ейфорія та емпатія.¹⁰⁵ Постійна присутність МДМА як основного інгредієнта в таблетках екстазі пояснюється його унікальними

властивостями, поєднуючи унікальні бажані ефекти з відносно низькими побічними ефектами при оптимальних дозах.⁶⁸ MDMA очолив новий «індекс чистого задоволення» серед великої вибірки (22 000 осіб). У цьому індексі суб'єктивні оцінки побічних ефектів віднімаються від оцінок бажаних ефектів, щоб отримати середню оцінку, яку можна було б використовувати для ранжування ряду препаратів.¹⁰⁶ Користувачі також вважали MDMA препаратом із найкращою ціною.¹⁰⁶ Опитування людей, які зараз вживають екстазі під час натуралістичної вечірки, дозволило тер Богу та Енгельсу визначити ієрархію мотивів для прийому екстазі.⁷⁷ Енергія та ейфорія були основними мотивами для більшості користувачів (як це було зафіксовано користувачами, які схвалювали твердження на кшталт «танець». всю ніч» і «почуваюся абсолютно чудово»). За ними йшли товариськість і кокетливість (наприклад, «легше фліртувати»), сексуальність (наприклад, «секс краще») і здатність справлятися (наприклад, «забути свої проблеми»); конформність (наприклад, «будь крутим») був найменш важливим мотивуючим фактором.⁷⁷ Коли таблетки «екстазі» містять MDMA, то вони є відносно надійним виробником суб'єктивного задоволення.⁶⁸ Зазвичай повідомляються позитивні ефекти, такі як «спокій», однак різко контрастують з парадоксальними побічними ефектами, з якими можуть зіткнутися працівники клінік, такими як збудження та тривога.³⁵

Чистий MDMA зазвичай викликає дуже «приємні» ефекти, навіть у дослідницькому середовищі. Однак, зважаючи на проміжне положення між типовими стимуляторами (де позитивна зміна настрою відбувається надійно) та психоделічними галюциногенами (де оточення потужно опосередковує зміни настрою), позитивні ефекти можуть не проявлятися в контексті, який для них особливо несприятливий (як спостерігалось в дослідницькому середовищі, яке мало соціальне стимулювання).¹⁰⁷

Повідомляється також про підвищення чуттєвої обізнаності, любові, почуття зв'язку, бажання, сексуальної інтенсивності та задоволення⁷⁷, але, як це не парадоксально, це може поєднуватися з еректильною дисфункцією у чоловіків і затримкою оргазму в обох статей.^{108,109} Існує гіпотеза, що це пов'язано з вивільненням пролактину та окситоцину, так що екстазі імітує емоційно близькі, але сексуально порушені риси посторгазмічного рефрактерного періоду.¹¹⁰ Гетеросексуальні жінки, які користуються екстазі, опитані в одному дослідженні, загалом не вважають, що екстазі підвищує ймовірність сексуальних дій високого ризику. Хоча було відмічено, що вони іноді вирішували брати участь у таких поведінках, як анальний секс у стані алкогольного сп'яніння, в якому вони в іншому випадку не приймали б участь.¹⁰⁹ Систематичний огляд Роджера та ін., який включає мета-аналіз, показує, що вживання екстазі пов'язане з невеликим або помірним підвищенням сексуального ризику.²³ Однак екстазі не є одним із наркотиків, найбільш пов'язаних із «хімічним сексом» та пов'язаними з ним ризиками.¹¹¹

В одному випадку було виявлено, що екстазі дає тимчасове різке полегшення симптомів хвороби Паркінсона;¹¹² це відкриття, підтвержене дослідженнями на тваринах, призвело до розробки ліків.¹¹³

Повідомлялося, що деякі люди, хоч і не дуже поширені, вживають екстазі, намагаючись займатися самолікуванням, наприклад, щоб впоратися зі стресами та життєвими травмами,¹¹⁴ включаючи симптоми посттравматичних стресових розладів.⁸⁰ У США існує «підпільне» вживання екстазі в терапевтичних цілях.¹¹⁵

Повідомлялося, що деякі НПР викликають суб'єктивні ефекти, схожі на ті, про які повідомляють користувачі MDMA,^{13,116} особливо «ентактогенний синдром»², але докази досліджень на людях обмежені. У поєднанні з дослідженнями на тваринах деякі неофіційні дані підтверджують існування від невеликих¹⁸ до значних відмінностей, коли деякі ентактогени викликають емпатогенні ефекти та спокій, пов'язані з екстазом, але з меншим ефектом стимуляції та ейфорії.¹¹⁷

Хоча багато НПР обираються користувачами, тому що вони хочуть випробувати новий препарат, це не обов'язково стосується ПММА та ПМА, оскільки вони зазвичай приймають його несвідомо. Наприклад, жоден із 22 осіб, яких спостерігали з токсичністю ФМА в австралійському відділенні невідкладної допомоги, не повідомив про навмисне вживання препарату; навпаки, всі вони мали намір прийняти екстазі.⁴⁷

Насправді немає доказів того, що РМА та РММА мають будь-які помітні бажані ефекти,^{68,118} хоча їх серотонінергічна фармакологія припускає, що вони можуть мати «ентактогенний» ефект. Дослідження, яке пов'язувало фармакологічний вміст спожитої таблетки та її суб'єктивний вплив на користувачів, показало, що бажані ефекти були майже відсутні при прийомі таблеток, що містять МДМА, фальсифікований ПММА (співвідношення шансів 0,05 щодо бажаних ефектів від таблеток, що містять лише МДМА).⁶⁸

10.9. Небажані ефекти

Вживання МДМА пов'язане з низкою небажаних ефектів. Наприклад, дослідження показало, що типові побічні ефекти, які спостерігалися у більш ніж половини вибірки користувачів, включали стиснення щелепи (тризм, «горчання»), сухість у роті, тахікардію та пітливість, причому у меншості спостерігалася затримка сечі, запаморочення, нудота і блювота, а також зниження лібідо.¹¹⁹

Було стверджено, що поширені побічні ефекти, такі як ністагм, тризм, легка сплутаність свідомості та відчуття жару, є нижньою частиною спектру серотонінергічної гіперактивності, яка може призвести на вищому рівні до серотонінового синдрому і смерті.¹²⁰ Інші побічні реакції включають відчуття холоду і тремтіння.¹²⁰

Небажані ефекти можуть бути пов'язані з МДМА та/або домішками та іншими сполуками, які містяться в таблетках, що продаються як екстазі. В одному дослідженні про несприятливий вплив наркотиків повідомили 16% із 924 споживачів, які здали «екстазі» для тестування голландською службою тестування на рекреаційні наркотики DIMS.⁶⁸ Тестування показало, що там, де здавали фальсифікований «екстазі», набагато більша частка користувачів скаржилася на побічні ефекти. Повідомлялося, що продукти, які містять лише МДМА (у дуже різних дозах), були пов'язані з побічними ефектами у 8% випадків і бажаними ефектами у 74% випадків. Побічні ефекти, про які повідомлялося при застосуванні таблеток, що містять МДМА, включали нудоту (найчастіше), головний біль, галюцинації, запаморочення, «алергічні реакції» (але зауважте, що цей термін міг не використовуватися споживачами в медичному сенсі) тощо.

Окрім небажаних гострих побічних ефектів, МДМА може мати довготривалі ефекти. Користувачі описують «синдром середини тижня», який з'являється через три-п'ять днів після вживання екстазі. Інтенсивність і частота цих «синдромів» посилюються¹²⁰, коли користувачі продовжують приймати речовину.¹¹⁹ Початківці можуть відчувати втому, пригнічений настрій і зниження апетиту протягом кількох днів після вживання. Більшість досвідчених користувачів відчували додаткові симптоми, такі як кошмари, труднощі з пам'яттю та концентрацією.¹¹⁹ Гострі ефекти пов'язані з виснаженням серотоніну, тому відбувається погіршення ефектів у досвідчених споживачів⁸³, і якщо це не пов'язано з більш високими дозами¹¹⁹ то може вказувати на хронічну серотонінергічну дисфункцію з підвищеною чутливістю до виснаження.¹²¹

Одне дослідження серед голландських «рейверів», включаючи 103 жінки, показало, що, можливо, жінки частіше страждають від побічних ефектів, таких як нудота, головний біль, запаморочення та слабкість.⁷⁷

Пара-метоксиамфетамін (ПМА) і пара-метоксиметамфетамін (ПММА) мають виражені небажані ефекти. Голландська служба тестування виявила, що таблетки, які містять метилендіоксиметамфетамін (МДМА), фальсифікований з ПММА, викликали несприятливі ефекти у більшості споживачів (56% проти 8% для таблеток лише з МДМА).⁶⁸ Існують обмежені докази щодо деталей, але саме експеримент Shulgin та співавторів виявив, що ПМА (названий у їхній книзі 4-МА) викликав раптове різке підвищення артеріального тиску при дозі 60 мг і відчуття «накачанності наркотиком», а не «кайфу» при 70 мг.¹²³ ПММА також не сподобався, оскільки викликав тахікардію, посмикування м'язів очей і компульсивне позіхання, а також відсутність приємних суб'єктивних ефектів.¹²⁴ Вважається, що відносна відсутність бажаних ефектів, подібних до екстазі, у поєднанні з повільним початком дії, призводить до того, що наркозалежні вважають, що вони прийняли слабший екстазі, приймають більше і страждають від більшої токсичності.¹¹⁸

10.10. Смертність

В Англії та Уельсі МДМА або екстазі було згадано в свідоцтві про смерть у 43 випадках у 2013 році,¹²⁵ що представляє різке мікрокове зростання з нещодавнього мінімуму в 2010 році, що становив 8 випадків, але зниження з піку в 2005 році, що склав 58 випадків. Існують занепокоєння з приводу нещодавньої доступності деяких «надсильних» речовин з хімічних складом про вміст МДМА, в 2-2,5 рази вищий за «стандартну» дозу.¹²⁶

ПМА і ПММА були пов'язані зі значною кількістю смертей. У порівнянні з МДМА, вони мають високий потенціал викликати небезпечну токсичність.⁴⁷

Поява ПМА⁴⁷ і ПММА⁴⁴ на міжнародному ринку екстазі датується 1973 роком, коли ПМА з'явився в Канаді, що призвело до летальних випадків.¹²⁷ У Великій Британії кількість смертей, пов'язаних з ПМА, становила 1 випадок у 2011 році та 20 випадків у 2012 році. У 2013 році ПМА або ПММА згадувався в 29 свідоцтвах про смерть, у 14 з них як єдиний наркотик і в 2 випадках з алкоголем.¹²⁵ Спочатку здавалося, що смерті, пов'язані з ПМА у Великій Британії, були зосереджені в Шотландії, але про більш недавні випадки також було повідомлено в Саффолку та Східній Англії в цілому.¹²⁸

Смерті в Англії та Уельсі, пов'язані з іншими новими психоактивними речовинами, не перераховані окремо, але останніми роками у Великій Британії та за кордоном повідомлялося про кілька смертельних випадків, пов'язаних із речовинами з емпатогенною дією (наприклад, 5,6-метилендіокси-2-аміноіндан (МДАІ),⁵⁶ 5-(2-амінопропил) бензофуран (5-АПБ) та 6-АПБ¹⁷).

10.11. Гостра шкода

Менша частка споживачів екстазі надходять до лікарень із «рейвів»¹²⁹ або нічних клубів.¹³⁰ У ретроспективному огляді пацієнтів з нічних клубів, які відвідували відділення невідкладної допомоги лікарні між 1997 і 1998 роками, екстазі був другим за поширеністю наркотиком, що ставав причиною звернень, після алкоголю.¹³¹

Немає чіткого смертельного рівня концентрації МДМА в крові. Одне дослідження показало, що рівні, зафіксовані під час розтину 13 померлих лише від інтоксикації екстазі, значно співпадали з рівнями МДМА, зафіксованими в 24 випадках, коли наркотик був виявлений посмертно, але причиною смерті була травма.¹³²

Існують труднощі з розділенням шкідливих ефектів, характерних для інтоксикації МДМА, від суміжних ефектів аналогів, супутніх інтоксикантів, екологічних та індивідуальних факторів.¹³³ Поки що не зрозуміло, яка частина загальної шкоди, пов'язаної з екстазі, резонує з токсичністю МДМА в ізоляції.²³

Як і для інших клубних наркотиків, змішані інтоксикації (від навмисного вживання кількох наркотиків, алкоголю або від фальсифікації екстазі) є типовими для загального вживання та при зверненнях до відділень інтенсивної терапії.¹³⁰

Полівживання наркотиків пов'язане із загрозовими для життя наслідками при нижчих концентраціях в крові, як показано в дослідженні, в якому повідомлялося про середню концентрацію МДМА 2,90 мг/л в крові 22 померлих від полінаркотичного вживання екстазі, тоді як вона становила 8,43 мг/л в 13 випадках, коли було виявлено лише МДМА.¹³⁰

Існують докази того, що деякі несприятливі побічні ефекти можуть бути залежними від статі. Дослідження повідомило, що жінки відчували більш інтенсивні психологічні ефекти, тоді як чоловіки демонстрували більше підвищення фізіологічних показників, зокрема систолічного артеріального тиску. Хоча маса тіла може відігравати певну роль, також виявляється, що існують фармакокінетичні та/або фармакодинамічні відмінності між статями.¹³⁴ Побічні ефекти можуть бути як дозозалежними, так і специфічними для статі. В аналізі клінічних досліджень Lietchi та співав. збільшення дози корелювало з більшою кількістю самоповідомлень про галюциногенні ефекти сприйняття, зокрема у жінок, і з більшою кількістю зареєстрованих дисфоричних станів лише у жінок. Однак збільшення дози не було пов'язано зі збільшенням показників бажаних ефектів.¹³⁴

10.11.1. Особливості гострої інтоксикації екстазі

У таблиці 10.4 наведено інформацію про гостру інтоксикацію МДМА. Крім того, МДМА (а також нові психоактивні речовини, такі як ПМА і ПММА) викликає серйозний серотоніновий синдром і симпатоміметичні ефекти. Смерть може бути наслідком раптового колапсу та зупинки серця, або може бути наслідком дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, тривалих судом та поліорганної недостатності. Багато з них є результатом надзвичайної гіпертермії.

Коли гостра інтоксикація виникає після використання інших нових психоактивних речовин, моделі шкоди подібні до широкого спектру ранньої шкоди, пов'язаної з МДМА, і описані нижче.^{18,47,135} Однак тяжкість симптомів може дійти до верхнього або нижнього кінця спектру, що спостерігається при застосуванні МДМА.

ПМА і ПММА особливо пов'язані з важкими і небезпечними для життя симптомами, такими як судоми і кома.^{23,45} Наприклад, дослідження, проведене в Норвегії, повідомляє про 12 летальних випадків і 22 випадки одужання від інтоксикацій ПММА.⁴⁴

Таблиця 10.4. Особливості гострої інтоксикації екстазі

Повідомлені ефекти, пов'язані з «екстазі» або МДМА	Інші нові психоактивні речовини з подібними зареєстрованими ефектами
ЦНС, нейроповедінкові та психіатричні	
Розширені зіниці, мідріаз ¹³⁶ Поширені ^{104,130}	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон), ⁷ 5-АПБ, 6-АПБ ⁹⁷
Погане самопочуття/слабкість/запаморочення	Поширені ¹⁰⁴
Непосидячість	Поширені ⁷⁴
Ністагм	3,4-метилендіокси-N-етиламфетамін (МДМА), ³ ПМА/ПММА ¹³⁷
Ейфорія	бета-кето-МДМА (метилон), ¹³ 4-метилтіоамфетамін (4-МТА), ²⁰ ПМА/ПММА ⁴⁵
Тривожність ¹³⁶	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон) ⁷
Паніка ¹⁰⁴	5-АПБ, 6-АПБ, ¹³⁸ МДМА ³
Збудження ¹³⁶ Поширені ^{74,104,129}	МДМА ³
	6-АПБ, ¹³⁹ МДМА ¹⁴⁰

Повідомлені ефекти, пов'язані з «екстазі» або МДМА	Інші нові психоактивні речовини з подібними зареєстрованими ефектами
Дезорієнтація/сплутаність свідомості ¹³⁶ Поширені ^{74,104}	бета-кето-МДМА (метилон), ¹³ 4-МТА ²⁰
Психоз ¹³⁶	6-АПБ, ¹³⁹ МДМА ³
Параноїдальні уявлення, маячіння ¹³⁶	6-АПБ, ¹³⁹ МДМА ³
Делірій	ПМА / ПММА ¹⁴¹
Сонливість	ПМА / ПММА ¹⁴¹
Колапс, втрата свідомості Поширені ^{74,104}	ПМА / ПММА ^{44,137}
Самопошкодження	6-АПБ ¹³⁹
Судоми, епілептичні напади ¹³⁶ Поширені ¹²⁹	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон), ⁷ 4-МТА, ⁴⁹ ПМА / ПММА ^{137,141}
Амнезія (один випадок без аналітичного підтвердження ¹⁴²)	4-МТА ²⁰
Галюцинації ¹³⁶	4-МТА, ⁴⁸ МДМА, ^{3,140} ПМА / ПММА ⁴⁵
Кома ⁷⁴	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон), ⁷ ПМА / ПММА ¹⁴¹
Тризм, бруксизм, ¹⁴³ підвищення напруги щелепи/обличчя	бета-кето-МДМА (метилон), ¹³ МДЕА, ³ ПМА / ПММА ⁴⁵
Спрага ¹⁰⁴	4-МТА ²⁰
Головний біль ¹³⁶ Поширені ^{74,104}	
Набряк мозку ⁷⁴	
Серцево-судинні ефекти	
Тахікардія Дуже поширені ^{104,129,130,144}	5-АПБ, 6-АПБ, ^{97,138} бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон), ⁷ МДМА, ³ ПМА / ПММА ⁴⁵
Гіпертермія Поширені ^{74,104}	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон), ⁷ 4-МТА, ^{20,49} МДМА, ¹⁴⁰ ПМА / ПММА ^{44,45}
Збільшення інтервалу QT ^{145,146}	5-АПБ, 6-АПБ ¹³⁸
Серцебиття ¹⁰⁴	5-АПБ, 6-АПБ, ⁹⁷ МДМА ³
Гіпертензія Поширені ^{74,104})	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон), ⁷ 5-АПБ, 6-АПБ, ^{97,138} ПМА / ПММА ⁴⁵
Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) ¹⁰⁴	Бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон), ⁷ МДМА, ^{135,140} ПМА / ПММА ¹³⁷
Аритмії ¹⁴⁷ (фібриляція передсердь ¹⁴⁸)	МДМА ³
Інфаркт міокарду ¹⁴⁹	
Ціаноз, вторинний до метгемоглобінемії, одне повідомлення ¹⁵⁰	
Гастроінтестинальні ефекти	
Нудота, блювання ¹⁰⁴	бета-кето-МДМА (метилон), ¹³ 4-МТА, ^{20,49} МДМА, ³ ПМА / ПММА ¹³⁷
Спазми шлунка	4-МТА ⁴⁹
Сухість у роті	МДМА ³
Респіраторні ефекти	
Тахіпноє ¹³⁰	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-

Повідомлені ефекти, пов'язані з «екстазі» або МДМА	Інші нові психоактивні речовини з подібними зареєстрованими ефектами
	МДБД (бутилон), ⁷ МДМА 'hyperventilation' ³
Пневмомедіастинум, що викликає підшкірну крепітацію, ¹⁵¹ емфізема з набряком ший/грудної клітки ^{152,153} (3 повідомлення)	
Задишка, задишка, утруднення дихання ^{104,151,153}	4-МТА, ⁴⁹ МДМА ¹⁴⁰
Біль у грудях ^{104,151}	
Дихальна недостатність, гострий респіраторний дистрес	МДМА, ³ ПМА / ПММА ⁴⁴
Ефекти з боку кістково-м'язової системи	
Рабдоміоліз ⁷⁴	бета-кето-МДМА (метилон), ¹³ МДМА, ¹⁴⁰ ПМА / ПММА ¹³⁷
Гіперрефлексія	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон) ⁷
Дрижання ^{105,130}	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон), ⁷ 5-АПБ, 6-АПБ, ⁹⁷ 4-МТА, ^{20,48}
Покачування Поширені ⁷⁴	4-МТА ^{48,49}
Тремор ^{104,136}	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон), ⁷ 5-АПБ, 6-АПБ ⁹⁷
М'язові спазми	МДМА, ¹⁴⁰ ПМА / ПММА ⁴⁵
Міоклонус ¹⁰⁴	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон) ⁷
Підвищення м'язового тону, ригідність м'язів	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон), ⁷ ПМА / ПММА ⁴⁵
Нездатність стояти	4-МТА, ⁴⁹ МДМА ¹⁴⁰
Колапс	4-МТА ⁴⁹
Гіперактивність ("метушіння")	ПМА, ^{127,154} 4-МТА ¹⁵⁵
Інші ефекти	
Метаболічний ацидоз	бета-кето-МДМА (метилон) ¹⁵⁶
Пітливість, профузне потовиділення	бета-кето-МДМА (метилон), бета-кето-МДБД (бутилон), ⁷ 5-АПБ, 6-АПБ, ⁹⁷ 4-МТА, ^{20,48,49} МДМА ¹⁴⁰
Лихоманка	5-АПБ, 6-АПБ ⁹⁷
Піна з рота	4-МТА, ⁴⁹ МДМА ¹⁴⁰
Гостре ураження нирки/ гостра ниркова недостатність ¹⁵⁷	

Дані Національної служби інформації про отрути надають деяку інформацію про шкоду у Великій Британії. У 2012/13 році серед телефонних запитів, що стосуються психоактивних заборонених наркотиків, запити про МДМА були другими за кількістю (131) після кокаїну, а за кількістю відвідувань веб-сайту Національної служби інформації про отрути TOXBASE® (4778) третє місце після кокаїну та мефедрону.¹⁵⁸

Більшість випадків госпіталізації ведуть у відділення невідкладної допомоги; вони легкі або середньої тяжкості та проходять самостійно.^{23,130} У недавньому

австралійському дослідженні середня тривалість перебування у відділенні невідкладної допомоги становила 3 години.⁷⁵

Дослідження, проведені відділеннями аварій та невідкладної допомоги, показують, що найпоширеніші прояви після вживання екстазі включають колапс та/або втрату свідомості, а також погане, «дивне», самопочуття, «слабкість» або «запаморочення»; нудота, блювота та серцебиття також поширені.^{23,130} Більшість присутніх надійшли з клубу, рейву чи вечірки; серед ряду надходжень до відділу невідкладної допомоги Лондона 67% разом з екстазі вживали інші речовини.^{104,130} Подібні та вищі показники поєднаної інтоксикації були виявлені в останніх міжнародних оглядах, де алкоголь, амфетамін та кокаїн виявилися поширеними супутніми речовинами.^{23,104}

Серйозна рання шкода після вживання екстазі зазвичай відноситься до категорій, описаних нижче,^{105,159} хоча клінічна картина часто ускладнюється супутнім вживанням інших наркотиків,¹⁰⁴ і один випадок може мати симптоми більш ніж однієї категорії:

- гіпертермія/гіперпірексія та вторинні прояви;
- серотоніновий синдром (причина гіпертермії¹⁰⁵);
- дилуційна гіпонатріємія та гіпонатріємічна енцефалопатія.

Гіпонатріємія є, зокрема, причиною смертей від екстазі у жінок;¹²⁹

- гострі психіатричні прояви, включаючи симптоми тривоги, паніки або психозу;
- інші ізольовані фізіологічні синдроми, включаючи серцеві події, печінкову недостатність та пневмомедіастинум.

Було припущено, що гіпоглікемія, гіперкаліємія¹⁶⁰ і подовження QRS⁴⁷ можуть бути ознаками, специфічними для отруєння ПМА. Однак усі ці ознаки іноді спостерігалися у випадках тяжкої інтоксикації екстазі, не пов'язаної з ПМА.¹⁶¹⁻¹⁶³

10.11.2. Гіперпірексія/гіпертермія та наслідки

Вживання екстазі може сприяти розвитку гіпертермії двома основними способами:¹⁰⁵ шляхом збільшення теплового навантаження та зменшення тепловіддачі. Він сприяє гіперметаболічному стану фармакологічно,¹⁶² і поведінково, часто призводячи до м'язового навантаження протягом багатогодинного танцювання.¹⁰⁴ Більше того, гарячі, переповнені танцювальні майданчики є типовим середовищем для його вживання.^{164,165} Відведення тепла може погіршуватися через периферичну вазоконстрикцію, принаймні в щурів,¹⁶⁶ або внаслідок зневоднення. Багато відвідувачів клубів – споживачі екстазі, які страждають від несприятливих наслідків, демонструють типові симптоми теплового удару, такі як погане самопочуття та колапс у виснаженому стані.^{104,130,165} Деякі переходять до кімнати для відпочинку, щоб відновитися серед танцювальної тусовки, або отримати медичну допомогу на місці. Деякі з них звертаються до лікарні, здебільшого з симптомами, що самостійно зникають, та вимагають мінімального втручання, крім корекції зневоднення та надання відпочинку. Проте повідомлялося й про більш серйозні симптоми.¹³⁰

Перегрів, пов'язаний із вживанням екстазі, може завдати шкоди різного ступеня тяжкості; у меншості пацієнтів спостерігається тяжка гіперпірексія, яка не зникає спонтанно після відпочинку в прохолодному середовищі. Це пояснюється ідіосинкратичною лікарською реакцією, що викликає фармакологічно опосередкований центральний і периферичний термогенез.^{23,167}

Гіперпірексія, пов'язана з МДМА, може з'являтися в широкому діапазоні доз.²³ Порочне коло позитивного зворотного зв'язку від збудження, клонусу та судом може сприяти утворенню тепла. Гіперпірексія та серотоніновий синдром, які спостерігаються у зв'язку з МДМА та спорідненими серотонінергічними препаратами, клінічно

відрізняються від злоякісної гіпертермії та злоякісного нейролептичного синдрому.^{105,168,169}

Гіперпірексія є однією з переважаючих небезпечних для життя побічних реакцій на екстазі і є основною причиною багатьох раптових смертей, пов'язаних з екстазі. Вона також є причиною серйозної хронічної шкоди внаслідок вторинних ускладнень, таких як печінкова недостатність та ураження мозку.^{23,167} Компартмент-синдром повідомлявся як ускладнення щонайменше двічі,¹⁷⁰ і ще в одному випадку був пов'язаний з ін'єкцією екстазі за відсутності гіперпірексії.¹⁷¹

Ця форма гострої інтоксикації, пов'язана з екстазі, і серотоніновий синдром можуть збігатися. Серотоніновий синдром може бути тригером неконтрольованої гіперпірексії, але гіперпірексія також може виникати без серотонінового синдрому.¹⁰⁵ Гостре ураження нирок виникає як наслідок міоглобінурії, що спостерігається при рабдоміолізі, але може посилюватися рядом факторів, які включають пряму токсичну дію наркотику на нирки та виснаження об'єму від зневоднення.¹⁵⁷

10.11.3. Серотоніновий синдром/серотонінова токсичність

МДМА є потужним вивільнювачем серотоніну і тому пов'язаний із серотоніновим синдромом. Додаткову інформацію про особливості та лікування серотонінової токсичності можна знайти в розділі 7.

Екстазі може бути причиною серотонінового синдрому окремо або в поєднанні з іншими факторами, які підвищують рівень серотоніну до токсичного рівня, включаючи багато рекреаційних та фармацевтичних препаратів,¹⁷² таких як інгібітори MAO, СІЗЗС, трициклічні препарати, трамадол та лінезолід (див. TOXBASE®). В одному австралійському дослідженні деякі споживачі екстазі повідомили, що навмисно приймали ці та інші фармацевтичні препарати, щоб посилити дію МДМА.¹⁷³

Ризики серотонінового синдрому, пов'язаного з МДМА, підвищуються кількома класами серотонінергічних препаратів.^{53,174} Нещодавній летальний випадок був пов'язаний із застосуванням 6-АПБ та міртазапіну.²² Деякі нові емпатогенні психоактивні речовини інгібують моноаміноксидазу.

ПМА/ПММА становить особливу загрозу серйозної серотонінової токсичності.⁴⁴ Було припущено, що він може одночасно сприяти серотоніновій токсичності декількома способами – викликаючи вивільнення серотоніну, інгібуючи зворотне захоплення та інгібуючи метаболізм CYP2D6.⁴⁵ Симптоми, які зазвичай спостерігаються у звітах про тяжкі симптоми інтоксикації ПМА та ПММА, узгоджуються з серотоніновим синдромом і гіпертермією. Серотонінергічні та симпатоміметичні ознаки можуть включати бруксизм, збудження, сплутаність свідомості, судоми, рабдоміоліз, коагулопатію, органну недостатність, кому і смерть.^{47,160,175} Одна серія випадків з восьми летальних інтоксикацій ПММА показала різні прояви залежно від дози; у тих, у кого концентрація препарату в крові нижча, спостерігалася маячна балакучість і судоми, але більш високі концентрації в крові були пов'язані із сонливістю та комою,¹⁴¹ симптоми відповідали тяжкому серотоніновому синдрому.

10.11.4. Дилуційна гіпонатріємія та гіпонатріємічна енцефалопатія

Було описано, що екстазі викликає «ідеальний шторм» ефектів, які можуть спровокувати дилуційну гіпонатріємію. Жінки становлять понад 85% симптоматичних випадків у літературі, незважаючи на те, що чоловіки частіше вживають МДМА.^{129,157,176} МДМА має потенціал безпосередньо впливати на водний баланс через синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону, принаймні у жінок.¹⁷⁶

Наркотик і типові умови вживання сприяють підвищенню фізичного навантаження та потовиділення (в результаті чого відбувається втрата натрію). Гіпонатріємія може виникнути, коли ці ефекти поєднуються із вживанням надмірної

кількості рідин з низьким вмістом електролітів, таких як пиво та вода.¹⁴³ Психоактивний ефект екстазі може сприяти цьому, можливо, спричиняючи нав'язливу повторювану поведінку та маскуючи усвідомлення нових симптомів гіпонатріємії, наприклад, сплутаність свідомості.^{23,177} Крім того, помилкова або неправильно зрозуміла інформація по зменшенню шкоди нібито призвела до надмірного пиття води задля уникнення зневоднення та теплового удару.¹⁷⁷

Нещодавно було показано, що легка безсимптомна гіпонатріємія є поширеним ефектом вживання екстазі в обстановці типової електронної танцювальної музики. Жінки більш вразливі, ніж чоловіки, оскільки вони частіше мають нижчі рівні натрію в сироватці перед вживанням МДМА. У них більша ймовірність виникнення легкої гіпонатріємії під час вживання, більша ймовірність розвитку симптоматичної гіпонатріємічної енцефалопатії та більша ймовірність смерті в результаті цього.²³ Летальні випадки траплялися майже виключно у жінок віком до 21 року, хоча чоловіки теж страждали від гіпонатріємії, тому ймовірність випадків захворювання у чоловіків не можна ігнорувати.²³

На відміну від інших гострих синдромів, спричинених екстазі, дилуційна гіпонатріємія часто має рівномірний перебіг, з симптомами переважно внаслідок прогресування набряку мозку. Ініціальні головний біль, блювота та порушення психічного стану в подальшому супроводжуються судомою, сонливістю, дезорієнтацією та німотою, що прогресують до коми, гіпоксії та смерті, часто через тенторіальну грижу.²³ Пацієнти вже можуть бути в коматозному стані по прибуттю на госпіталізацію.¹⁷⁸

Відносно низькі дози, включаючи одиничні таблетки, не є незвичайними у випадках гіпонатріємії.²³ Крім того, надмірне споживання води, необхідне для виникнення симптоматичної гіпонатріємії, у контексті інтоксикації екстазі, не є екстремальним; у звітах про випадки було зазначено 1700 мл та 1200 мл,^{157,178} 3500 мл було випито у випадку, пов'язаному з бета-кетто-МДМА (метилоном) та еткатиноном.¹³ Генетичні варіації у функції алелів, що кодують фермент CYP2D6 та фермент COMT, можуть спричинити схильність у деяких осіб до гіпонатріємії, спричиненої екстазі.

10.11.5. Гострі психіатричні прояви

Занепокоєння та паніка є поширеними проявами серед наркоспоживачів, які звертаються за медичною допомогою.²³ Екстазі є стимулятором амфетамінового ряду і широко вживаються, проте докази, що пов'язують його з психозом, обмежені відносно невеликою кількістю повідомлень про випадки та серії випадків.²³ Разом вони свідчать про те, що екстазі інколи діє як стресор, що спричиняє гострий психоз, але з набагато нижчою ймовірністю, ніж амфетамін, його молекулярний родич.¹³⁶

Психотичні симптоми можуть виникати внаслідок поєданого полісубстантного вживання наркотиків за участю екстазі або, іноді, лише екстазі, особливо у вразливих осіб.^{23,136} З доказової бази не впливає жодної характерної моделі; ймовірні випадки включають раніше здорових людей, у яких раптово почався психоз після прийому однієї таблетки,¹⁷⁹ а також хронічних полісубстантних наркоспоживачів із комплексною вразливістю, які приймали до чотирьох таблеток екстазі щодня до надходження з гострими симптомами.⁷⁹ Як і при психозі, пов'язаному з іншими наркотиками, прогноз варіює від швидкого зникнення протягом декількох годин (можливо, у тих, хто має низьку внутрішню схильність до психозу) до місяців або років перебування в стаціонарі (можливо, у тих, хто має високу вразливість).^{23,180}

Доказова база включає кілька випадків, коли немає токсикологічних доказів споживання екстазі^{29,179} і, в більшості випадків, пов'язана з психозом навмисна або ненавмисна ко-інтоксикація іншими наркотиками не може бути виключена як фактор.⁷⁹ Залишається незрозумілим, чи тенденція стимуляторів амфетамінового ряду викликати психоз є прямою фармакологічною дією або токсичністю, чи більшою мірою непрямим

наслідком серйозного психологічного стресу, наприклад, викликаного позбавленням сну та активним вживанням алкоголю.^{180,181} У будь-якому випадку екстазі є винятком серед стимуляторів амфетамінового ряду, він має менший вплив на дофамін і його вживання, як правило, обмежене вихідними, а не багатоденним споживанням, як це може статися з метамфетаміном і кокаїном. Два випадки психозу, спричиненого екстазі, відбулися у осіб, яким «підсипали» наркотик без їхнього відома та згоди.^{23,181} Це може свідчити про значний вплив психологічного «настрою» на визначення реакції на інтоксикацію. Дослідження «випадок-контроль» у популяції чоловіків, які проходили лікування з приводу першого епізоду психозу, показало, що у тих, хто нещодавно вживав екстазі, симптоми значно відрізнялися від тих, хто не вживав екстазі, включаючи коротшу госпіталізацію, менше притуплення афекту, але посилену ворожість.¹⁸²

10.11.6. Суїцидальні думки та самогубство

Споживачі екстазі мають підвищений ризик суїцидальних спроб,¹⁸³ але невідомо, наскільки цей зв'язок є причинним, наскільки може стосуватися гострого вживання і наскільки – хронічних наслідків. Нещодавнє вживання екстазі було пов'язано з суїцидальними думками та поведінкою, у деяких випадках повідомлялося про випадки гострого психозу, як описано вище, або менш гострого, можливо, викликаного «зіскакуванням» з екстазі (наприклад, один випадок стався після триденного сеансу введення екстазі).²³ Передозування екстазі використовувалося як механізм самогубства або спроба самогубства,^{184,185,186} як і бета-кето-МДМА (бутилон).¹⁸⁷

10.11.7. Екстазі при гострій серцевій недостатності

Екстазі окремо та при змішаній інтоксикації асоціювався з гострими серцевими подіями, включаючи ішемію міокарда та інфаркт.^{23,188} Він також може викликати прояв вже існуючої серцевої дисфункції. Інфаркт міокарда, ймовірно, є результатом спазму коронарних артерій, подібних до того, що спостерігається у споживачів кокаїну. Серія з трьох випадків гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда з збільшенням сегмента ST демонструє, що, як і проблеми з серцем, викликані кокаїном, вони можуть з'явитися набагато пізніше після досягнення піку концентрації препарату в плазмі.¹⁸⁸ Гіперкаліємія також може сприяти серцевим аритміям. Є повідомлення про один випадок тяжкої дилатаційної кардіоміопатії, що супроводжує ураження печінки.¹⁸⁹

Іноді трапляються зупинки серця, не спричинені гіперпірексією або серотоніновим синдромом.¹⁰⁴ Якщо у пацієнтів з'являється біль у грудях та інші симптоми, слід розглянути можливість одночасного застосування інших наркотиків, особливо кокаїну, який добре відомий як тригер серцевої дисфункції.²³

10.11.8. Ураження легенів: пневмоторакс, пневмомедіастинум

В одному дослідженні повідомлялося, що екстазі був пов'язаний (через невизначені механізми) щонайменше з 23 випадками пневмомедіастенуму,¹⁵² і менша кількість випадків пневмотораксу також повідомляється в систематичному огляді Rogers та співавт.²³ Пацієнти зазвичай звертаються із болем у грудях і шиї, задишкою, але також можуть бути наявними підшкірна емфізема та набряк.¹⁵² Існує гіпотеза, що напруження м'язів, викликане екстазі, у поєднанні з навантаженням від танців, стрибків або сексу,^{153,190} може призвести до тиску повітря на закриту голосову щілину, подібно до маневру Вальсальви, підвищуючи альвеолярний тиск і спричиняючи розриви.¹⁵² Це може призвести до витіснення повітря в простори середостіння.¹⁹¹ Один випадок з альтернативним механізмом представив розрив стравоходу, що дозволило повітрю проникнути в середостіння.¹⁰⁵

10.11.9. Внутрішньочерепний крововилив

Вживання екстазі асоціювалося з внутрішньочерепною кровотечею, навіть при явній відсутності супутніх інтоксикантів.^{23,192} Попередньо існуючі аневризми або артеріовенозні мальформації можуть розірватися в результаті різкого сплеску артеріального тиску, викликаного екстазі, подібно до механізмів, які спостерігаються з кокаїном.

10.11.10. Печінкова недостатність

Екстазі може викликати печінкову недостатність двома способами. Згідно з оглядом доказів, у однієї групи розвинулася гостра печінкова недостатність внаслідок тяжкої гіпертермічної реакції на екстазі. Інша група страждала на ізольовану гепатотоксичність без будь-якої гіпертермії. Як правило, це підгострий ефект, який може проявитися протягом кількох днів після вживання, на відміну від швидкого початку органної недостатності у пацієнтів із гіпертермією.²³ Незважаючи на рідкість, це є однією з найбільш поширених причин печінкової недостатності в цій молодій віковій групі. Пацієнти можуть перебувати у критичному стані, з печінковою енцефалопатією, і деяким знадобиться трансплантація.¹⁹³ Було припущено, що екстазі може викликати більшу кількість «тихого» пошкодження печінки, ніж визнається.²³

10.11.11. Діабетичний кетоацидоз

Невелика кількість звітів про випадки показує, що люди з цукровим діабетом можуть страждати від кетоацидозу та супутніх симптомів після вживання екстазі в поєднанні з напруженням.^{194,195}

10.11.12. Полісубстантне вживання наркотиків та взаємодії наркотиків

Як обговорювалося вище, МДМА зазвичай вживається з іншими психоактивними препаратами, і це може збільшити шкоду. Наприклад, кокаїн, що вживається разом із екстазі, ймовірно, підвищує ризик серйозної тривоги. Під час аудиту 52 гострих випадків госпіталізації, пов'язаних з екстазі, 13 із спільним вживанням кокаїну, 4 із 7 пацієнтів, які страждали від паніки були серед 13 споживачів кокаїну.¹⁰⁴ Коли МДМА вживається разом із стимуляторами загалом, потенціал токсичності, ймовірно, буде підвищений.¹⁹⁶ Одночасна ко-інтоксикація кофеїном підвищує ризик гіперпірексії у щурів.¹⁹⁷ ПММА і ПМА викликають більшу токсичність у комбінації зі стимуляторами.⁴⁵

Полісубстантне вживання наркотиків зазвичай заплутує клінічну картину інтоксикації екстазі і може призвести до парадоксальних ознак, які не є очікуваними при інтоксикації лише екстазі. Під час аудиту швейцарського відділення невідкладної допомоги гіпотермія була, як це не парадоксально, однією з найбільш часто зареєстрованих ознак, а також були відзначені брадикардія, кома, звуження зіниць та гіпотензія.¹⁰⁴ Вони були пов'язані з поєднаним вживанням речовин, у тому числі ГОМК та опіатів.²³ Вживання алкоголю з екстазі пов'язане з більш високим рівнем шкоди. Одночасне вживання алкоголю було причетним до 75% госпіталізацій, до австралійського відділення невідкладної допомоги пов'язаних з екстазі.⁷⁵

З точки зору взаємодії з лікарськими засобами, МДМА та споріднені препарати є субстратами та інгібіторами CYP2D6, тому їх поєднання з іншими лікарськими засобами або фармацевтичними препаратами, які конкурують, пригнічують або блокують CYP2D6, може викликати більші небажані ефекти або токсичність. Наприклад, люди, які приймають антиретровірусний препарат ритонавір, ймовірно, мають особливу небезпеку через токсичність екстазі.¹⁹⁸ Подібні реакції можливі з будь-яким препаратом, що має таку саму здатність, як ритонавір, конкурувати з МДМА, як з субстратом CYP2D6, та інгібувати фермент. Інші ліки, пов'язані з очевидними випадками небажаних взаємодій, включають декстрометорфан, флуоксетин,

пароксетин і моклобемід.^{18,43} Ліки, які теоретично можуть викликати подібні проблеми, включають галоперидол, тіоридазин і хінідин.¹⁸ СYP3A4 також бере участь у метаболізмі МДМА та його похідних, а одночасне вживання ритонавіру пов'язують із кількома випадками токсичності.¹⁸ Можуть бути ризики, пов'язані з багатьма іншими речовинами, які впливають на СYP3A4.^{18,199}

Важливо, що МДМА метаболізується СYP2D6, тому інгібітори цього метаболічного шляху можуть підвищити його рівень і, як наслідок, токсичність. Повідомлялося, що серед антиретровірусних препаратів інгібітором СYP2D6 є новий бустер кобіцистат (використовується для оптимізації концентрації інгібітора інтегрази елвітегравіру або інгібіторів протеази атазанавіру та дарунавіру).^{200,201} У той час як ритонавір у низьких дозах (при застосуванні для посилення інгібіторів протеази ВІЛ) не є інгібітором СYP2D6, але є сильним інгібітором СYP3A4, його роль може бути важливою, якщо метаболізатори СYP2D6 використовують СYP3A4 як компенсаційний метаболічний шлях МДМА, оскільки останній інгібується і призведе до підвищення концентрації МДМА та токсичності. Це б додало до вже обговорюваної широкої мінливості між індивідами у реакціях на МДМА.

Читачі не з Великої Британії повинні ознайомитися з їхніми місцевими або національними настановами.

10.12. Клінічне ведення гострої інтоксикації

Госпіталізації після вживання екстазі часто відбуваються у періоди пікового навантаження, і отже, створюють тиск на ресурси по наданні допомоги.⁷⁵ ПМА і ПММА можуть бути причиною багатьох випадків серйозної токсичності «екстазі», які зустрічаються у відділенні невідкладної допомоги.^{44,47}

В австралійському відділенні невідкладної допомоги 14% людей, які звернулися до лікарні після вживання екстазі, потребували госпіталізації.⁷⁵ Найпоширенішими необхідними втручаннями є клінічний моніторинг, а також симптоматичне лікування, включаючи використання рідинних компонентів.¹⁰⁴ Середня тривалість перебування в лікарні, за повідомленням австралійського дослідження, тривало три години.⁷⁵ TOXBASE® рекомендує спостереження за безсимптомними пацієнтами протягом щонайменше чотирьох годин.

Як відомо з дослідження, важливо усунути зневоднення. Після звернення до відділення невідкладної допомоги, пов'язаного з екстазі, внутрішньовенні рідинні ліки були введені 31% пацієнтів у британському дослідженні,¹³⁰ і 71% пацієнтів у швейцарському дослідженні,¹⁰⁴ але важливо зазначити, що симптоми після вживання екстазі варіювали від сильного зневоднення до тяжкої гіпонатріємії; у випадку останнього пацієнти потребували обмежену кількість рідини, тому небезпечно давати пацієнтам гіпотонічні рідини або фізіологічний розчин до належного оцінювання стану пацієнта.^{143,157}

Немає доказів, що підтверджують деконтамінацію шлунку за допомогою активованого вугілля, але це може бути доцільним у випадках звернення протягом 1 години після прийому. Промивання шлунку мало позитивний результат при застосуванні його у випадку після спроби самогубства шляхом прийому 30 таблеток.¹⁸⁴

10.12.1. Гіперпірексія і гіпертермія

Пацієнти з температурою тіла вище 39°C потребують агресивних заходів охолодження, таких як крижані ванни або внутрішнє охолодження, а також бензодіазепінової седатії. Було припущено, що дантролен можна розглянути, коли гіпертермія зберігається. Однак дехто заперечує це. Клінічні випробування не проводилися, але в огляді повідомлялося про крашу виживаність пацієнтів з температурою вище 40°C, які отримували дантролен, з мінімальними побічними ефектами.²⁰² Однак у 2011 році огляд варіантів гіпертермії, викликані МДМА,

рекомендував відмовитися від використання дантролену та жарознижувальних засобів.²⁰³

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою дантролен в Україні не зареєстрований.*

10.12.2. Гострі психіатричні прояви

Більшість загальних ознак, які спостерігаються у пацієнтів з гострою інтоксикацією, можуть бути принаймні частково пов'язані з тривогою, збудженням і панікою (наприклад, запаморочення, серцебиття, гіпертермія, артеріальна гіпертензія). Деякі ознаки (наприклад, тахікардія) діють як внутрішні стимули тривоги та панічних атак через позитивний зворотний зв'язок. TOXBASE® зазначає, що контроль збудження за допомогою бензодіазепінів може полегшити гіпертензію.

Багато випадків вирішуються в доклінічних умовах або після зниження рівня психіатричних проявів під час первинної оцінки. Ажитацію, занепокоєння та паніку можна усунути так само, як це було б за відсутності медикаментозного тригера, але моніторинг серця є більш пріоритетним.¹³⁰ Запевнити пацієнтів, що вони, ймовірно, не будуть у фізичній небезпеці, може бути достатньо, але бензодіазепіни є фармакологічним лікуванням першої лінії. В одному дослідженні повідомлялося, що їх вводили чверті всіх пацієнтів, які звернулися після вживання екстазі у швейцарському відділенні невідкладної допомоги.^{104,105} Деякі припускають, що галоперидол протипоказаний як вибір другої лінії через можливу небезпечну взаємодію з МДМА та пов'язаними з ним препаратами.¹⁸

10.13. Шкода, пов'язана з хронічним вживанням

Хоча зв'язок між вживанням екстазі та кількома видами гострих ускладнень відносно чіткий, сучасне розуміння шкоди, спричиненої хронічним вживанням екстазі, обмежене через неповні та спірні докази.

Тривале вживання екстазі пов'язують із серотонінергічними неврологічними ушкодженнями та дисфункцією, які, як припускають деякі дослідники, можуть бути відповідальними за широкий спектр нейропсихічних симптомів та когнітивних порушень. Мета-аналіз показує, що це переважно невеликі субклінічні ефекти.²³ Значні тенденції, які б вказували на порушення, зазвичай не виявляють у вибірках споживачів екстазі, які приймали наркотик менше ніж 50 разів.²⁰⁴

Інші шкідливі хронічні ускладнення, пов'язані з вживанням екстазі, включають серцево-судинні ураження, зокрема серотонінергічні захворювання клапанів серця.

Докази довгострокових наслідків використання нових психоактивних речовин відсутні, і тому потенційна можливість кожного з них завдати шкоди залишається невідомою. Постійне використання продукту нових психоактивних речовин (так званих «Рожевих пантер»), що містить 5,6-метилендіокси-2-аміноіндан (МДАІ) та 2-аміноіндан (останній з яких, схоже, більше подібний до амфетаміну, ніж до МДМА), було пов'язано з одним випадком ціанозу, спричиненого метгемоглобінемією. Подібні ефекти також можуть бути результатом тривалого використання багатьох продуктів нових психоактивних речовин, що містять бензокаїн у якості розбавляючого агенту.²⁰⁵

10.13.1. Нейротоксичність

У нейровізуалізаційних дослідженнях спостерігалися відмінності в серотонінергічному функціонуванні споживачів екстазі порівняно з контролем.²⁰⁶⁻²¹¹ Спостережувані відмінності в маркерах серотонінергічного функціонування інтерпретували як вказівки на дегенерацію та втрату серотонінергічних нейронів та їх терміналів, тобто на «нейротоксичність».²⁰⁹ Була продемонстрована кореляція між

імовірними маркерами токсичності, що спостерігаються у споживачів, та функціональним дефіцитом пам'яті.^{212,213} Це підтверджує гіпотезу про те, що серотонінергічна нейротоксичність є причиною когнітивного дефіциту та погіршення нервово-психічного статусу споживачів екстазі.²⁵

Ідея про те, що МДМА є нейротоксичним у типових споживачів, підтверджується деякими дослідженнями на тваринах,²⁰⁶ але деякі експерти не вважають докази остаточними.^{27,214} Деякі стверджують, що спостереження в таких дослідженнях можуть узгоджуватися зі змінами та втратою серотонінергічних маркерів, без втрати самих нейронів (тобто виникає серотонінергічна дисфункція, але це може і не вважатися «нейротоксичністю»)^{215,216} Інші автори підкреслюють обмеження в переважно ретроспективних і нерандомізованих дослідженнях, які нібито вказують на «нейротоксичність», стверджуючи, що поточних даних недостатньо для виключення непричинних виключень,²¹⁴ наприклад, попередньо існуючі нижчі рівні серотонінергічних маркерів у мозку споживачів екстазі.^{27,217} В той час коли полінаркоманія практично всіма споживачами екстазі згадується як змішаний фактор, останні дослідження, що порівнюють споживачів екстазі з споживачами ЛСД²¹⁸ та іншими споживачами полінаркотичних речовин,²¹⁹ додають перевагу щодо доказу специфічної нейротоксичності екстазі.

Висока інтенсивність споживання протягом усього життя може бути не обов'язково необхідною умовою для виникнення нейротоксичності. Одне перспективне дослідження виявило докази, що вказують на деякі зміни мозку у нових користувачів із середнім довічним споживанням лише шести таблеток. Ці зміни, однак, не включали втрати щільності транспортера серотоніну, що є маркером токсичності, який найчастіше спостерігається. Автори дійшли висновку, що можливо, що МДМА є нейротоксичним навіть у малих кількостях.⁷⁶

Дослідження довели, що змінена система серотоніну узгоджуються з деяким відновленням²²⁰ та адаптацією,²¹¹ але, інші результати, навпаки, вказують на збереження серотонінергічної дисфункції після припинення вживання екстазі.²⁰⁷

Вважається, що ступінь будь-якої тривалої дисфункції або нейротоксичності, спричиненої МДМА, є функцією біоенергетичного стресу, що виникає під час гострої інтоксикації.²²¹ Ця теорія привела до гіпотези про наявність факторів, що опосередковують біоенергетичний стрес, і, таким чином, вразливість або стійкість людини до нейротоксичності, яка виходить за межі дози МДМА в рамках одного прийому і частоти використання. Ці фактори включають: температуру навколишнього середовища та рівень фізичного навантаження (підвищення кожного з них може сприяти нейротоксичності), вживання полінаркотичних речовин (зі стимуляторами, які можуть сприяти нейротоксичності^{222,223}) та інші, починаючи від генетики та харчування, до того, наскільки якісний відпочинок вони мають.²²⁴

Нещодавні дослідження показують, що вік людей, коли вони вперше вжили екстазі, може бути тісно пов'язаний зі змінами в мозку, спричиненими екстазі, а ті хто вперше зазнали впливу екстазі, коли їхній мозок все ще розвивався, демонстрували більший очевидний дефіцит. Автори припускають, що ці вікові відмінності можуть відображати відмінності в стадії дозрівання проєкційних полів 5-НТ під час першого впливу та посилення росту системи 5-НТ через нейротрофічні ефекти 5-НТ.²²⁵

Деякі ентактогенні НПР, наприклад 4-МТА,⁴⁹ в літературі називаються «ненейротоксичними» аналогами МДМА,^{226,227} а деякі були розроблені для цієї мети.²²⁸ Однак ці оцінки були засновані на доклінічних даних, і немає доказів тривалого використання людиною, щоб підтвердити, що ці препарати не викликають серотонінергічної нейротоксичності. Докази на тваринах та *in vitro* свідчать про те, що серед ліків, подібних до МДМА, деякі, ймовірно, будуть більш нейротоксичними (наприклад, MDA), а деякі менш нейротоксичними (наприклад, MDEA), ніж МДМА.¹⁸

10.13.2. Когнітивний дефіцит

У низці досліджень порівнювалися показники груп споживачів екстазі (сучасні чи минулі) із показниками відповідних контрольних груп у багатьох стандартних тестах когнітивних функцій. У тих, хто вживав екстазі, були виявлені більш слабкі показники у певних областях, при цьому найбільш стійкі ефекти спостерігалися в таких аспектах пам'яті та пригадування,²³ як вербальна пам'ять²¹³ та візуальне парне навчання асоційованих осіб.²²⁹

Одним із пояснень найгірших результатів у споживачів екстазі зазвичай вважається серотонінергічна нейротоксичність, пов'язана з наркотиком (див. вище). Тим не менш, з цього приводу немає єдиної думки,²⁶ оскільки багато результатів відкриті для альтернативних, не причинних інтерпретацій, таких як плутанина вживання канабісу або схильність до імпульсивності і нудьги, що призводить як до вживання екстазі, так і до нижчої успішності на тестах.²³⁰

Нижча продуктивність споживачів екстазі залишається в «нормальних» межах, за деякими даними,²³⁰ а недоліки виявляються специфічними для певних областей, а не загального характеру, при цьому один мета-аналіз виявив, що загальний інтелект не змінився і не виявлено порушень у простих когнітивних функціях, таких як базова увага та час реакції.²³

Дефіцит вербальної пам'яті був ідентифікований, у той час як дефіцит керуючої функції та зорової пам'яті був виявлений у деяких дослідженнях, але існують дослідження і з іншими даними.²³⁰ Показники користувачів зазвичай значною мірою збігаються з показниками контрольної групи, і залишаються невизначеність та протиріччя щодо клінічної значущості та реальний вплив очевидних дефіцитів, виявлених у цих вибірках.^{25,27}

Відносно висока інтенсивність використання може бути причиною впливу на когнітивні функції. В одному дослідженні, в ході якого з вибірки споживачів екстазі були виключені особи зі значним вживанням полінаркотичних речовин або алкоголю, і в якому використовувалися контрольні групи, які також дотримувались «рейвового» способу життя, не було виявлено жодних помітних дефіцитів. Автори стверджували, що змішаний вплив полінаркоманії та способу життя може призвести до переоцінки шкоди, пов'язаної з екстазі.²³¹ Однак у відповідь стверджувалося, що це дослідження узгоджується з серотонінергічною нейротоксичністю екстазі, що викликає когнітивний дефіцит, оскільки він не був досить потужним. (з менш ніж 50 користувачами), щоб показати незначні недоліки, пов'язані із середньою тривалістю використання.²⁰⁴

10.13.3. Психічні симптоми та травми

Було порівняно спільноту поточних або минулих споживачів екстазі з узгодженим контролем за показниками психіатричного та психологічного здоров'я. Дослідження показало гірші результати серед споживачів екстазі за деякими з цих показників.²³² MDMA різко підвищує рівень кортизолу, особливо коли біоенергетичний стрес посилюється поведінкою та навколишнім середовищем, але нещодавні дослідження також пов'язують вживання екстазі з більш хронічним підвищенням рівня кортизолу та пов'язану з цим дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи. Це, у свою чергу, пов'язує постійних споживачів із симптомами дистресу, тривоги, агресії²³³ та порушенням реагування.^{234,235}

Мета-аналіз 25 досліджень, проведений у 2005 році, виявив невеликий, але значущий зв'язок між вживанням екстазі та симптомами депресії. Проте автори відзначили кілька методологічних обмежень і показали, що могла мати місце упередженість публікації. Вони дійшли висновку, що будь-який вплив екстазі на депресію навряд чи буде клінічно значущим.²³⁶ Зовсім недавно, у вибірці з 3880 проблемних канадських підлітків провели дослідження, ті, хто повідомляв про те, що вживали екстазі, з більшою ймовірністю мали виражені симптоми депресії через рік

(відношення шансів 1,5), а у тих, хто вживав MDMA з метамфетаміном, показники були ще вищими (коефіцієнт непарності 1,9).²³⁷ Однак дослідження показали, що такі обставини, як складне домашнє оточення, можуть частково або навіть повністю пояснити більш високу частоту симптомів депресії у користувачів екстазі.^{238,239}

Дослідження, проведене в США з використанням національної вибірки, показало, що ризик суїциду, скоріше за все, підвищений серед підлітків, які вживають екстазі, майже вдвічі, ніж у споживачів інших заборонених наркотиків, і в дев'ять разів вищий за ризик суїциду серед тих, хто не вживає.¹⁸³

Ряд факторів можуть бути пов'язані із довгостроковою шкодою. Дослідження Soar et al. виявили, що 57 осіб, які повідомили, що вживання екстазі викликало у них проблеми (такі як підвищена депресія, соматизація та занепокоєння), не відрізнялися від тих, хто не повідомив про шкоду тривалості вживання екстазі. Однак ті, хто повідомляв про проблеми, також повідомляли про більш високі дози, що автори називають «переїданням», без подальшого визначення цього.²⁴⁰

Одночасне вживання інших наркотиків є незрозумілим фактором,¹³³ який може пояснити велику частину очевидної підвищеної поширеності різних маркерів психопатології, таких як депресія та переживання тривоги.²⁴¹ Було виявлено, що вживання канабісу, наприклад, опосередковує цей зв'язок.²⁴² Показано, що вживання канабісу²³⁹ та тютюну корелює з більшою тривогою серед споживачів екстазі, причому ні протягом життя, ні нещодавнього вживання екстазі не було.²³⁹ Проте в одній вибірці з 30 користувачів було встановлено, що вони не частіше ніж контрольна група, повідомляли про наявні симптоми депресії або тривоги.²⁴³

Період відновлення після вживання екстазі характеризується поганим настроєм та виснаженням серотоніну, і можливо, що у людей, схильних до депресивних станів, це може посилити симптоми або викликати суїцидальні схильності.²³

В експериментальному дослідженні серед 12 чоловіків, які вживають екстазі, було виконане лабораторне завдання, пов'язане з грошовою винагородою. Вони були «агресивнішими» і «дратівливішими», ніж контрольні по відношенню до вигаданих товаришів з гри. Неможливо виключити особистісні фактори, які існували до вживання екстазі, і неясно, як ця «агресія» транслюватиметься в живе спілкування віч-на-віч у реальному світі.²³³

На додаток до цих даних, у групі з гіршим психічним здоров'ям у вибірках споживачів екстазі, переважно пов'язаних з тонкими, субклінічними відмінностями, є свідчення зі звітів про випадки глибших психічних порушень та розладів у окремих споживачів. В одній статті докладно описані два тематичні дослідження важкого обсессивно-компульсивного розладу, що розвинувся у хронічно інтенсивних споживачів екстазі, що в одному випадку призвело до депресії з психотичними рисами, а в іншому - до психозу.²⁴⁴ Перший пацієнт (16-річна дівчина, яка приймала чотири або п'ять таблеток на тиждень протягом року) була визнана схильною до психічних розладів, а другий пацієнт – розладу не мав (23-річний чоловік, який приймав одну або дві таблетки на тиждень більше ніж два роки). Обидва випадки вирішилися лікуванням. Автори роблять висновок, що причинно-наслідковий зв'язок не може бути визначений, але на нього вказують історії хвороби.

10.13.4. Залежність та синдром відміни

У той час як екстазі, як правило, потенційно викликає залежність,³ його вживання часто самообмежується вечірками на вихідних.³ Передбачувані причини низького потенціалу залежності включають відносно тривалий період відновлення після однієї дози.²⁴

Стверджувалося, що хоча фізіологічна основа залежності від MDMA відносно слабка порівняно з деякими іншими наркотиками, інші фактори, пов'язані з

поведінковими та психологічними аспектами винагороди та залежності, можуть мати відносно більший внесок у залежність від екстазі, ніж від інших наркотиків.²⁴⁵

Споживачі можуть відповідати критеріям залежності,²⁴⁶⁻²⁵¹ у них можуть розвинути проблемні хронічні моделі вживання, виникнути побоювання щодо їх вживання та звернутися за лікуванням.²⁴⁵ Декілька досліджень продемонстрували деякі риси залежності серед споживачів екстазі, такі як занепокоєння з приводу вживання, думки про те, що вживання виходить з-під контролю і важко утриматися.^{245,247}

Ряд досліджень демонструє, що приблизно кожен п'ятий споживач потенційно залежний,^{73,249,252,253} хоча дослідження, в яких проводилося докладне вивчення симптомів відміни, показали вищі показники, до 43% у дослідженні підлітків та молодих людей у США^{248,250} і до 64% у дослідженні з використанням критеріїв DSM-IV для залежності від амфетамінів.²⁵³

Деякі дослідження показали, що більш важливим є як саме вживають екстазі, а не те, як часто, це може мати ключове значення в залежності від екстазі, при цьому алкоголь і вищі дози наркотику пов'язані із залежністю.²⁴⁷ Споживачі, які вживають алкоголь з наркотиком, частіше вживають екстазі і зазнають більшої соціальної та фізичної шкоди, з більшою ймовірністю стануть залежними споживачами.⁹⁶

«Тяга» до екстазі не має тенденції дотримуватися конкретної схеми вживання, типової для інших наркотиків, а натомість викликає приємні відчуття, зазвичай низькі протягом тижня, але вони посилюються за години до вживання на вихідних.⁹⁰

Повідомлялося про синдром відміни при прийомі екстазі. Однак стверджувалося, що великі відмінності між дослідженнями у частоті виникнення симптомів абстиненції вказують на необхідність чіткішого розмежування короткострокових та довгострокових ефектів МДМА у стандартизованих інструментах оцінки, незважаючи на нещодавні досягнення. Як і у випадку з іншими стимуляторами, період після гострого вживання характеризується рядом фаз: початковий дисфоричний розлад, за яким у хронічних споживачів слідує тривала фаза «відміни», відзначена ангедонією та анергією.²⁵⁴ Стверджувалося, що застосування в деяких дослідженнях критеріїв абстиненції, пов'язаних зі спадом ефекту екстазі, могло призвести до підвищення оцінок рівнів потенційної залежності та абстиненції.²⁵⁵ У той час як «істинні» симптоми відміни призводять до того, що споживачі вживають більше наркотику, щоб полегшити симптоматику, побічні ефекти після епізоду вживання екстазі розглядалися як одна з причин, через яку затягі споживачі іноді спонтанно відмовляються від екстазі.⁸³

Деякі дослідження на тваринах показали, що хронічне вживання екстазі може призвести до того, що наркотик діятиме як стимулятор, що викликає зникання. Якщо хронічне вживання МДМА викликає значне серотонінергічне пошкодження, але при цьому спостерігається незначний дофамінергічний розлад або його відсутність (що підтверджується візуалізацією мозку²¹²), то дофамінергічні ефекти можуть стати більш помітними, ніж серотонінергічні, подібно до амфетамінів з сильнішим адиктивним потенціалом.²⁵⁶ Це частково підтверджується досвідом користувача; багато хто повідомляє про «втрата чарів»⁸³ серотонінергічних ефектів при надмірному вживанні, і, крім наукової літератури, споживачі наркотиків відзначають, що після надмірного вживання МДМА відчувається більш типово як амфетаміноподібний.²⁵⁷

Залежність екстазі має унікальні особливості.²⁴⁷ В онлайн-опитуванні, проведеному серед користувачів танцювально-музичного веб-сайту, споживачі екстазі частіше, ніж споживачі кокаїну, кетаміну або мефедрону, підтримували три або більше критеріїв DSM-IV, але повідомляли про меншу шкоду, більше задоволення і менше бажання шукати допомоги, ніж споживачі інших клубних наркотиків.²⁴⁶

Екстазі рідко згадується як основний проблемний наркотик,²⁴⁷ з яких 201 особа (менше 0,1%) звернулися до наркологічних служб Англії у 2013/14 р. та назвали екстазі основним проблемним наркотиком, який вони вживали.⁸⁴ Хоча екстазі рідко є

основним проблемним наркотиком, споживачі екстазі частіше, ніж інші споживачі наркотиків, стикалися з розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин у минулому році, але це відносно наркотиків, які відрізняються від екстазі.²⁵⁸ Так було з 7 із 10 споживачів екстазі в американській вибірці населення.²⁵⁸

10.13.5. Проблеми зі сном

Історія вживання екстазі пов'язана з поганим сном у деяких дослідженнях, але інші дослідження не виявили відмінностей.^{23,259,260} Дисфункціональні процеси сну можуть бути пов'язані з порушеннями пам'яті, пов'язаними з використанням екстазі.²⁶¹

10.13.6. Судинні проблеми

Типовий стрибок артеріального тиску, що викликає екстазі, може з часом пошкодити кровоносні судини, зокрема стінки аневризми та артеріовенозні мальформації.²³ Це може призвести до кровотечі.²⁶² Таким чином, пацієнти з аневризмами або будь-якими іншими судинними захворюваннями в анамнезі повинні бути повідомлені про ризики, пов'язані з прийомом будь-якого препарату з гіпертензивним ефектом.

10.13.7. Захворювання серця

Було запропоновано зв'язок між важким, хронічним вживанням МДМА та пороком серця, безпосередньо через його серотонінергічні ефекти.^{263,264} Було показано, що активація рецептора 5-HT_{2B} у серцевих клапанах (нині застарілими) серотонінергічними препаратами, такими як фенфлурамін та ерготамін, викликає проліферацію клітин, фіброзне потовщення та дисфункцію клапана.²⁶⁵ Є деякі обмежені дані про те, що екстазі може викликати такі реакції у хронічних, тяжких споживачів. Сліпе дослідження з використанням ехокардіографії для виявлення аномалій показало, що МДМА може призвести до захворювань клапанів серця від легкого до помірного ступеня та клапанних тяжів.²⁶⁴

33-річний курець з виключно високим рівнем вживання екстазі протягом життя (кілька таблеток на тиждень з 17 років)²⁶⁶ повідомив про задишку та біль у грудях. Він мав тяжке захворювання мітрального клапана з фіброзним потовщенням стулок і, як наслідок, тяжкою регургітацією, що потребувало заміни клапана. Було висловлено припущення, що відсутність повідомлень про подібні випадки може бути пояснена типово короткою «кар'єрою» більшості споживачів екстазі та потенційною оборотністю пошкодження клапана.²⁶³

Крім пороку серця, хронічне вживання екстазі пов'язане з кардіоміопатією,²⁶³ хоча докази залишаються непереконливими. Ретроспективний аналіз записів про розтин показує, що серця людей, в організмі яких на момент розтину був виявлений МДМА, з більшою ймовірністю мали збільшені серця, що відповідають гіпертрофії міокарда, як це спостерігається у споживачів кокаїну та метамфетаміну. Тим не менш, це дослідження, мабуть, не контролювалося таким чином, щоб унеможливити змішаний фактор полінаркоманії.²⁶⁷ Повідомлялося про одне дослідження дилатаційної кардіоміопатії, пов'язаної з прийомом екстазі.¹⁸⁹

10.14. Лікування хронічних пошкоджень

10.14.1. Лікування шкідливого вживання та залежності

Як і у випадку з іншими САР, лікування шкідливого вживання екстазі має насамперед психосоціальний характер. Жодних конкретних посібників із психосоціального втручання для хронічних споживачів екстазі не описано і не підтверджено, але загальні рекомендації щодо варіантів лікування див. у розділі 2.

У більшості випадків хронічні споживачі екстазі будуть полінаркоманами, і заходи, що існують, навряд чи будуть зосереджені на екстазі окремо. Наприклад, втручання у вигляді структурованого мотиваційного обговорення протягом 45-60 хвилин було випробувано на молодих споживачах стимуляторів, більшість з яких нещодавно вживали екстазі та кокаїн, а також регулярно вживали канабіс та алкоголь.²⁶⁸ Це обговорення включало вивчення індивідуальних моделей використання, «хороші» і «погані» наслідки використання, плани по зміні поведінки, ймовірні результати цього, а для користувачів, у яких немає безпосередніх планів зміни поведінки, міркування про те, які майбутні сценарії можуть виникнути. призвести до зміни (встановлення меж).²⁶⁸ У цьому дослідженні більшість (59%) учасників повідомили про спроби скоротити або припинити вживання стимуляторів після втручання, але 41% учасників контрольної групи зробили те саме. Середня кількість днів з вживанням екстазі за попередні 90 днів знизилася приблизно з 18 на початку дослідження до приблизно 8 через 6 місяців наступного спостереження, а середня доза знизилася з більш ніж 2 таблеток за сеанс до приблизно 1,5, без істотної різниці між дослідною групою та контролем.²⁶⁸ Як дослідна група, так і контрольна група брали участь у базовій самооцінці та читали інформацію про здоров'я, тому автори припускають, що, хоча від втручання не було додаткової користі, проте контакту з персоналом та дій спрямованих на привернення уваги до вживання психоактивних речовин, може бути достатньо, щоб змінити поведінку споживачів.²⁶⁸

Аналогічні результати було отримано під час дослідження, спрямованого на скорочення вживання екстазі серед студентів австралійських університетів. 50-відсоткове зниження вживання та 20-відсоткове зниження шкоди, про яку повідомляють, були зареєстровані через 24 тижні після «мотиваційної терапії», але ті ж зміни відбулися за контрольною умовою, 15-хвилинним інформаційним сеансом.²⁶⁹ Ще одне коротке втручання для постійних вживачів не призвело до значного зниження кількості або частоти вживання порівняно з контрольним станом (тільки оцінка), але значно зменшило зареєстровані симптоми залежності, і більша частина (16%) досягла помірності, хоча дослідження було недостатньо потужним, щоб показати, чи це було статистично значущим.²⁷⁰

Було зазначено, що споживачі екстазі не завжди можуть точно оцінити шкоду, яка може заподіяти їх вживанню наркотиків. Ступінь очевидних субклінічних когнітивних порушень у користувачів, мабуть, корелює не з власними оцінками користувачів про те, наскільки проблематичним є їхнє використання, а з кумулятивною дозою.²⁷¹

Тим не менш, більшість споживачів екстазі усвідомлюють, що існують ризики, пов'язані з наркотиками, і будуть розмірковувати, контекстуалізувати та раціоналізувати цей ризик.^{272,273} Зниження ризику заподіяння шкоди шляхом заохочення споживачів екстазі до припинення вживання (особливо на початку їх «кар'єри»²⁶⁸) може бути ускладненим, оскільки гостра шкода може сприйматися як рідкісне явище, а хронічна шкода занадто малопомітна, щоб мотивувати зміну.²⁷⁴

Відтак було висловлено припущення, що найкращий підхід до зниження ризику шкоди може полягати в тому, щоб спонукати користувачів мінімізувати їх споживання, наскільки це можливо.²⁷⁴ Це можна зробити, вивчивши досвід користувачів щодо поширених неприємних побічних ефектів під час та після використання, а також порушення інших сфер життя.²⁷⁴

Цей підхід можна підкріпити, поділившись доказами того, що ті хто споживають менше, як правило, зберігають позитивний ефект від екстазі, при цьому негативні ефекти не посилюються з часом, тоді як ті, що часто вживають, як правило, виявляють, що позитивні ефекти різко зменшуються, а неприємні ефекти посилюються з часом, в момент, коли вони переважають насолоду.⁸³ Крім того, типові оцінки позитивних ефектів MDMA в залежності від дози досягають максимуму при 100 мг (відповідають

вмісту однієї середньої таблетки станом на 2012 рік). Дози, що перевищують середню таблетку або еквівалент, з більшою ймовірністю зменшать позитивні ефекти, а побічні ефекти різко зростають вище 120 мг.^{66,68}

10.14.2. Лікування депресії у контексті вживання MDMA

Рекомендується, щоб працівники клінік, які призначають антидепресанти, запитували про вживання рекреаційних наркотиків та обговорювали ризик лікарської взаємодії з тими, хто вживає MDMA.⁵³

В одному дослідженні повідомлялося, що циталопрам сильно знижує бажані ефекти MDMA, і схоже інші СІЗЗС діятимуть аналогічним чином.²⁷⁵ Незважаючи на це зниження задоволення, можливо, що СІЗЗС або СІОЗСН можуть збільшити ризик токсичності MDMA.^{53,172} У щурів деякі ефекти MDMA, включаючи гіпертермію, не послаблюються циталопрамом, що дозволяє припустити, що якщо люди, які вживають наркотики, спробують компенсувати зниження задоволення вищими дозами, ризик гострої шкоди може зрости.²⁷⁶ Крім того, фармакологічні ефекти цих препаратів включають множинні впливи на вивільнення та зворотне захоплення серотоніну, і ця складність може призвести до несподіваних взаємодій, включаючи серотоніновий синдром.

ІМАО суворо протипоказані тим, хто навряд чи зможе утриматися від екстазі, тому що комбінація має високий ризик спричинити серотоніновий синдром.

10.15. Громадське здоров'я та зниження наслідків

Було виявлено, що запобіжні заходи та обмеження дози не пов'язані з нижчим рівнем побічних ефектів у вибірці з 159 полінаркоманами екстазі, хоча більшість з цієї вибірки не пов'язували їх використання з побічними ефектами.²⁷⁷

Споживачі екстазі іноді вважають, що MDMA сам собою практично нешкідливий, що він «чистий»,²⁷⁸ т. ч. фальсифікація є причиною більшості всіх побічних ефектів, незначних та серйозних. Може бути корисно повідомити пацієнтам, що, хоча фальсифікація, безумовно, збільшує ризик, але чистий MDMA може завдати шкоди і призвести до смерті,²⁷⁸ особливо у високих дозах та в умовах, які сприяють перегріву та перенапрузі.⁹⁹

Принципи зниження наслідків вживання екстазі аналогічні принципам зниження наслідків від САР загалом. Крім того:

- споживачі екстазі повинні знати, що не всі таблетки екстазі містять однакову дозу, і деякі таблетки, що продаються як екстазі, можуть містити інші наркотики, такі як ПМФ, які можуть бути сильнішими, діяти довше і мати більш високий ризик;
- користувачам слід рекомендувати починати з невеликої дози (половина або чверть таблетки), щоб перевірити таблетку, щоб переконатися у відсутності побічних ефектів. Вони повинні бути обізнані про те, що прийом більш ніж однієї таблетки одночасно може не тільки не посилити ефект, але може погіршити стан та збільшити ризик;
- користувачам слід рекомендувати робити регулярні перерви в танцях та бути уважними до можливості виснаження або перегріву;
- користувачам слід рекомендувати уникати зневоднення, але не зловживати алкоголем. Найкраще робити регулярні невеликі глотки води і випивати не більше однієї пінти на годину, якщо ви танцюєте в гарячому середовищі, і півпінти, якщо не танцюєте;
- споживачам слід рекомендувати уникати змішування екстазі з алкоголем та іншими наркотиками, оскільки це збільшує ризик;
- користувачі повинні знати, що серотоніновий синдром небезпечний, і що вони повинні остерігатися будь-кого, хто виглядає розпеченим і жорстким, і негайно

дзвонити до служби порятунку. Людина на антидепресантах, яка також приймає таблетки екстазі, буде наражатися на більший ризик серотонінового синдрому.

10.16. Бензофурани

Інші речовини, що використовуються через їхню «емфатогенну» та стимулюючу дію, включають бензофурани, головним чином 6-(2-амінопропіл)бензофуран (6-АПБ) і 5-(2-амінопропіл) бензофуран (5-АПБ), але також інші речовини, перелічені у таблиці 10.5.

Таблиця 10.5. Похідні бензофурану¹⁷

Хімічна назва		Вуличні назви або бренди продуктів (інші назви можуть використовуватися локально)
5-(2-амінопропіл)бензофуран	5-APB ¹⁹	Бензофурій
6-(2-амінопропіл)бензофуран	6-APB ¹⁹	Бензофурій
5-(2-амінопропіл)-2,3-дигідробензофуран	5-APDB	Бензофурій
6-(2-амінопропіл)-2,3-дигідробензофуран	6-APDB	Бензофурій
1-(бензофуран-5-іл)-N-метилпропан-2-амін	5-MAPB	Бензофурій
1-(бензофуран-6-іл)-N-метилпропан-2-амін	6-MAPB	Бензофурій
1-(бензофуран-5-іл)-N-етилпропан-2-амін	5-EAPB	Бензофурій
Похідне інданілалкіламіну¹⁹		
5-(2-амінопропіл)-2,3-дигідро-1H-інден	5-APDI IAP ¹⁹	
Похідні аміноіндану²⁷⁹		
5,6-метилендіокси-2-аміноіндан	MDAI	Спракл, Мінди ⁵⁶
5-йод-2-аміноіндан	5-IAI ¹¹⁶	

Бензодіфурани включають групу, також відому як препарати від мух (наприклад, бромстрекоза, 2C-B-fly). Вони є галюциногенами та обговорюються у розділі 12.

У 2013 році було прийнято тимчасове законодавство, яке стосується низки бензофуранів, інданілалкіламінів та деяких сполук «NBOMe». Потім, у 2014 році, бензофурани були класифіковані як наркотики класу В відповідно до Закону про зловживання наркотиками 1971 року.

Бензофурани є похідними амфетаміну із заміщенням по кільцю. Подібні сполуки також з'явилися на ринку в останні роки, включаючи 5- та 6-APB та їх N-метилпохідні. Було виявлено, що коли ці дві речовини піддавалися стандартним аналітичним методам, їх неможливо було розрізнити. Тому дуже мало ймовірно, що ті, хто продає ці ліки, знатимуть, у якій формі вони продаються.²²

Бензофурани спочатку продавалися як «легальні наркотики», іноді як «легальний екстазі». Вони також продавалися як самостійні психоактивні речовини, як

«Бензофурі». Вивчення інтернет-сайтів показало, що коли мефедрон став контролюватись, продавці активно просували продаж Бензофурі, а також інших нових з'єднань (наприклад, NRG-1 і NRG-2).²⁸⁰ Повідомлялося, що після тимчасового замовлення на ці дві речовини деякі веб-сайти більше не пропонували їх, але описували етиловий аналог 5-ЕАРВ (1-бензофуран-5-іл)-N-етилпропан-2-амін як легальна альтернатива 5- або 6-АРВ.²²

Термін «Бензофурі» спочатку застосовувався до 6-АРВ; однак пізніше ця назва використовувалася як синоніми для 5-АРВ та 6-АРВ, оскільки розрізнити два ізомери навіть у лабораторних аналізах складно.

10.16.1. Фармакологія

Розуміння бензоуранів залишається обмеженим. Як 5-, так і 6-АРВ являють собою матеріали типу фенетиламіну і споріднені з метилендіоксифенетиламінам, таким як MDMA і MDA.²² Вони є потужними інгібіторами зворотного захоплення норадреналіну, дофаміну та серотоніну з активністю щодо переносників моноамінів, подібної до MDMA.²⁸¹ Дослідження на тваринах показало, що 5-АРВ та 6-АРВ є потужними повними агоністами 5-НТ2В-рецепторів.²⁸²

10.16.2. Схеми вживання, способи прийому внутрішньо

Неможливо визначити поширеність використання бензофуранів у Великій Британії, але було підтверджено їх використання у 2012 році шляхом загального аналізу сечі з Лондона та північно-західної Англії.^{283,284} Також є поліцейські звіти про використання 5- та 6-АРВ на півночі Шотландії, з непідтвердженими даними про те, що вони більш поширені у віддалених районах. Про їхнє використання у відкритих в'язницях повідомила поліція Ейвона та Сомерсета. У звіті Консультативної ради зі зловживання наркотиками (ACMD) за 2013 рік згадуються непідтверджені дані про те, що вони були одним із найпопулярніших продуктів, що продаються у «легальних магазинах».²² Однак у Глобальному огляді наркотиків 2013 р. не було отримано даних про значне вживання наркотиків (тільки 3,2% респондентів із Великої Британії повідомили про вживання в якийсь момент свого життя та 2,4% минулого року). Запити в NPIS про сполуки бензофурану також надходять нечасто.⁹⁷

Так само в особистому повідомленні професора Ф. Мішема ACMD існує припущення, що поширеність використання 5- та 6-АРВ дуже низька в опитуваннях, проведених у нічних клубах та на фестивалях.²²

Як і у випадку з іншими речовинами, бензофурани використовуються як частина ширшого репертуару ліків. Інформація про токсичність 5 і 6-АРВ, зібрана NPIS (до заборони), показала, що спільно використовувані речовини (9 випадків) включали аМТ (альфа-метилтриптамін, триптамін), етизол (тієнодіазепін, в даний час не контрольований і не ліцензований як медикамент у Великій Британії), 5-йодо-2-аміноіндан (5,IAI) і 5,6-метилендіокси-2-аміноіндан (MDAI) (фенітіламіни; похідні аміноіндану⁹⁷).

Бензофурани зазвичай продаються як білий порошок чи у вигляді гранул.²⁸⁵ В огляді ACMD повідомляється, що у 2013 році продавці в Інтернеті стверджували, що гранули містили дозу 120 мг (продавалися приблизно по 10 фунтів стерлінгів за таблетку зі знижками при повторних покупках), тоді як порошок продавався приблизно по 35 фунтів стерлінгів за грам.²²

Є повідомлення про вилучення поліцією по всій Великій Британії, а також від Агентства боротьби з організованою злочинністю (SOCA) у 2011 та 2012 роках, що багато продуктів «Бензофурі» насправді не містили бензофурани, а скоріше піперазини, похідні катіону, бензокаїн D2PM чи кофеїну.²²

10.16.3. Бажані ефекти

Користувачі повідомляють, що ефекти 5-APB і 6-APB можна порівняти з ефектами MDMA, але більш інтенсивними²⁸⁶ і що вони покращують настрій, емпатогенну і стимулюючу дію; вони припускають, що 5-APB сильніше, ніж 6-APB.²²

10.16.4. Клінічне використання

Була подана патентна заявка на бензофуранові сполуки та їх застосування як антидепресантів та анксиолітиків. Сполуки пригнічують зворотне захоплення серотоніну, виявляють властивості агоністів та антагоністів серотоніну і, як стверджується, підходять як антидепресанти, анксиолітики, нейрореплетики та/або антигіпертоніки.²⁸⁷

10.16.5. Смертність

Аналіз даних, зібраних NPSAD з 1977 по 2012 рік, показав, що в 2011 і 2012 роках було 10 випадків, коли «Бензофурі» був ідентифікований під час огляду, при цьому препарат був безпосередньо причасний до восьми смертей. У дев'яти випадках при вскритті також були виявлені інші наркотики.²⁸⁸

10.16.6. Гостра шкода

Опубліковано дуже мало інформації про гостру шкоду бензофурани. Передбачається, що такі сполуки викликають клінічні ознаки, подібні до таких у амфетаміну, MDMA і мефедрону. Гостра токсичність характеризується серотонінергічним та симпатоміметичним токсикозом із нудотою, збудженням, занепокоєнням, запамороченням та гіпертермією.²⁸⁹

Побічні ефекти включають нудоту, симпатоміметичну стимуляцію та збудження.²⁸⁶ Найбільш поширені стимулюючі ознаки гострої інтоксикації бензофураними, за якими йдуть порушення психічного здоров'я.⁹⁷ Було проведено дослідження телефонних запитів та сеансів користувачів NPIS для TOXBASE® з березня 2009 р. по серпень 2013 р., основна увага приділялася (2-амінопропіл)-2,3-дигідробензофураним. Ці дані порівнювали з даними мефедрону, зібраними за той же період. Проковтування бензофурани було пов'язане з такими ж токсичними ефектами, що й амфетаміни та катінони. Однак про порушення психічного здоров'я та стимулюючі властивості повідомлялося частіше після повідомлення про прийом внутрішньо бензофураних сполук, ніж після прийому мефедрону. Однак ці висновки мають обмеження, зумовлені низкою факторів, зокрема відсутністю аналітичного підтвердження.⁹⁷

При порівнянні 57 пацієнтів, які повідомили про прийом внутрішньо тільки бензофураних сполук, і 315 пацієнтів, які приймали тільки мефедрон, бензофурани частіше асоціювалися зі стимулюючими властивостями, включаючи тахікардію, гіпертонію, мідріаз, серцебиття, лихоманку, підвищене потовиділення та порушення психічного здоров'я (58% проти 38%). Інші особливості, про які повідомлялося після прийому внутрішньо бензофураних сполук, включали шлунково-кишкові симптоми (16%), зниження рівня свідомості (9%), біль у грудях (7%) та підвищення рівня креатинінази (5%).⁹⁷

В одному випадку були описані збудження та параноя, але, оскільки був проковтнутий ряд інших наркотиків, можливо, що інша речовина або всі вони сприяли гострому психозу.¹³⁹

Стверджувалося, що серотоніновий агонізм бензофурани підвищує ймовірність того, що хронічне використання цієї сполуки може бути пов'язане з клапанним пороком серця, подібним до того, що викликається похідними фенфлураміну та ерголіну.^{290,291}

Читачі, які не проживають у Великій Британії, повинні ознайомитися з місцевими або національними рекомендаціями.

10.16.7. Лікування гострих ушкоджень

Випадок із тяжкими психотичними симптомами після застосування 6-APB успішно керували лише бензодіазепінами.¹³⁹

10.16.8. Зменшення шкоди

Тут застосовуються рекомендації щодо зменшення шкоди, надані для ATS та MDMA.

Список літератури

- 1 Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *JPsychoactive Drugs*. 1986;18:305-13.
- 2 Sáez-Briones P, Hernández A. MDMA (3, 4-methylenedioxyamphetamine) analogues as tools to characterize MDMA-like effects: an approach to understand entactogen pharmacology. *Current Neuropharmacology*. 2013;11(5):521.
- 3 Hermle L, Spitzer M, Borchardt D, Kovar KA, Gouzoulis E. Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents? *Neuropsychopharmacology*. 1993 Feb;8(2):171–6.
- 4 Bedi GD. Is ecstasy an ‘empathogen’? Effects of MDMA on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biol Psychiatry*. 2010;68(12):1134–40.
- 5 Iversen LL. *Speed, Ecstasy, Ritalin: The Science of Amphetamines*. Oxford University Press, 2006.
- 6 Iversen L, White M, Treble R. Designer psychostimulants: pharmacology and differences. *Neuropharmacology*. 2014 Dec;87:59–65. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.015.
- 7 Warrick BJ, Wilson J, Hedge M, Freeman S, Leonard K, Aaron C. Lethal serotonin syndrome after methylone and butylone ingestion. *J Med Toxicol*. 2012 Mar;8(1):65–8. doi: 10.1007/s13181-011-0199-6.
- 8 Kalasinsky KS, Hugel J, Kish SJ. Use of MDA (the ‘love drug’) and methamphetamine in Toronto by unsuspecting users of ecstasy (MDMA). *J Forensic Sci*. 2004 Sep;49(5):1106–12.
- 9 Parrott AC. Is ecstasy MDMA? A review of the proportion of ecstasy tablets containing MDMA, their dosage levels, and the changing perceptions of purity. *Psychopharmacology*. 2004;173:234–41.
- 10 Cole JC, Bailey M, Sumnall HR, Wagstaff GF, King LA. The content of ecstasy tablets: implications for the study of their long-term effects. *Addiction*. 2002;97:1531–6.
- 11 Cheng WC, Poon NL, Chan MF. Chemical profiling of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) tablets seized in Hong Kong. *J Forensic Sci*. 2003;48:1249–59.
- 12 Tanner-Smith EE. Pharmacological content of tablets sold as ‘ecstasy’: results from an online testing service. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Jul 27;83(3):247–54.
- 13 Boulanger-Gobeil C, St-Onge M, Laliberté M, Auger PL. Seizures and hyponatremia related to ethcathinone and methylone poisoning. *J Med Toxicol*. 2012;8(1):59–61.
- 14 Elliott S, Smith C. Investigation of the first deaths in the United Kingdom involving the detection and quantitation of the piperazines BZP and 3-TFMPP. *J Analytic Toxicol*. 2008;32(2):172–7.
- 15 O’Connor LC, Torrance HJ, McKeown DA, Simpson K. Analysis of ‘ecstasy’ tablets from Police Scotland in the Glasgow area – November 2013 to July 2014.
- 16 Gallagher CT, Assi S, Stair JL, Fergus S, Corazza O, Corkery JM, Schifano F. 5,6-methylenedioxy-2-aminoindane: from laboratory curiosity to ‘legal high’. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2012;27:106–12.
- 17 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). 6-APB and 5-APB: A Review of the Evidence of Use and Harm. 2013. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/204808/J_TC_DO_report_on_5-6APB_and_NBOME_compounds.pdf (accessed 5 September 2014).
- 18 Freudemann, Roland W, Spitzer M. The neuropsychopharmacology and toxicology of 3,4-methylenedioxy-N-ethyl-amphetamine (MDEA). *CNS Drug Reviews* 2004;10(2):89–116.
- 19 King LA. New phenethylamines in Europe. *Drug Test Analysis*. 2014;6:808–18.

20 Winstock AR, Wolff K, Ramsey J. 4-MTA: a new synthetic drug on the dance scene. *Drug Alcohol Dependence*. 2002;67(2):111–15.

21 Zaitseva K, Katagi M, Tatsuno M, Sato T, Tsuchihashi H, Suzuki K. Recently abused β -keto derivatives of 3, 4-methylenedioxyphenylalkylamines: a review of their metabolisms and toxicological analysis. *Forensic Toxicol*. 2011;29(2):73–84.

22 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Benzofurans: A Review of the Evidence of Use and Harm. 2013. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/261783/Benzofuran_compounds_report.pdf (accessed 6 September 2014).

23 Rogers G, Elston J, Garside R, Roome C, Taylor R, Younger P, Zawada A, Somerville M. The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health Technol Assess*. 2009 Jan;13(6). doi: 10.3310/hta13050.

24 Parrott AC. Human psychobiology of MDMA or ‘ecstasy’: an overview of 25 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol*. 2013 Jul;28(4):289–307. doi: 10.1002/hup.2318.

25 Parrott AC. MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational ‘ecstasy’ users. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Sep;37(8):1466–84. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.016.

26 Doblin R, Greer G, Holland J, Jerome L, Mithoefer MC, Sessa B. A reconsideration and response to Parrott AC (2013) ‘Human psychobiology of MDMA or “ecstasy”: an overview of 25 years of empirical research’. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2014;29:105–8. doi: 10.1002/hup.2389.

27 Cole JC. MDMA and the ‘ecstasy’ paradigm. *J Psychoactive Drugs*. 2014;46(1):44–56.

28 Bombe A, Dave-Momin N, Shah N, Sonavane S, Desousa A. MDMA dependence: a case report from urban India. *History*. 2013;3(9):32–3.

29 Potash MN. Persistent psychosis and medical complications after a single ingestion of MDMA ‘ecstasy’: a case report and review of the literature. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6(7):40.

30 De la Torre RM. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2004;26(2):137–44.

31 Docherty JR, Green AR. The role of monoamines in the changes in body temperature induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its derivatives. *Br J Pharmacol*. 2010 Jul;160(5):1029–44. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00722.x.

32 Hysek CM, Simmler LD, Ineichen M, Grouzmann E, Hoener MC, Brenneisen R, Huwyler J, Liechti ME. The norepinephrine transporter inhibitor reboxetine reduces stimulant effects of MDMA (‘ecstasy’) in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Aug;90(2):246–55. doi: 10.1038/clpt.2011.78.

33 Roiser JP. Association of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene with abnormal emotional processing in ecstasy users. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):609–12.

34 Pardo-Lozano R, Farré M, Yubero-Lahoz S, O’Mathúna B, Torrens M, Mustata C, Pérez-Mañá C, Langohr K, Cuyàs E, Carbó MI, de la Torre R. Clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ‘ecstasy’): the influence of gender and genetics (CYP2D6, COMT, 5-HTT). *PLoS ONE*. 2012;7(10):e47599.

35 Baylen CA. A review of the acute subjective effects of MDMA/ecstasy. *Addiction*. 2006;101(7):933–47.

36 Gouzoulis-Mayfrank E. Differential actions of an entactogen compared to a stimulant and a hallucinogen in healthy humans. *Heffter Rev Psychedelic Res*. 2001;2:64–72.

37 Shulgin AT. History of MDMA. In: Peroutka SJ, ed *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological Effects of the Drug MDMA*, pp. 1–20. Kluwer Academic, 1990.

38 Greer GR, Tolbert R. The therapeutic use of MDMA. In: Peroutka SJ, ed *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological Effects of the Drug MDMA*, pp. 21–36. Kluwer Academic, 1990.

39 Sessa B. Is there a case for MDMA-assisted psychotherapy in the UK? *J Psychopharmacology*. 2007;21(2):220–4.

40 Harris DS, Baggott M, Mendelson JH, Mendelson JE, Jones RT. Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Aug;162(4):396–405. Epub 2002 Jun 27.

41 Dumont GJ. Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Social Neuroscience*. 2009;4(4):359–66.

42 Peiró AM. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 2 h apart. *Psychopharmacology*. 2013;225(4):883–93.

43 Yubero-Lahoz SRM. Sex differences in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; ecstasy)-induced cytochrome P450 2D6 inhibition in humans. *Clinical Pharmacokinetics*. 2011;50(5):319–29.

44 Vevelstad M, Oiestad EL, Middelkoop G, Hasvold I, Lilleng P, Delaveris GJ, et al. The PMMA epidemic in Norway: comparison of fatal and non-fatal intoxications. *Forensic Sci Int*. 2012;219:151–7.

45 Lurie Y, Gopher A, Lavon O, Almog S, Sulimani L, Bentur Y. Severe paramethoxymethamphetamine (PMMA) and paramethoxyamphetamine (PMA) outbreak in Israel. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50:39–43.

46 Hill SL, Thomas SHL. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol*. 2011;49:705–19.

47 Ling LH, Marchant C, Buckley NA, Prior M, Irvine RJ. Poisoning with the recreational drug paramethoxyamphetamine ('death'). *Med J Australia*. 2001;174:453–5.

48 De Letter EA, Coopman VAE, Cordonnier JACM, Piette MHA. One fatal and seven non-fatal cases of 4-methylthioamphetamine (4-MTA) intoxication: clinico-pathological findings. *Int J Legal Med*. 2001;114:352–6.

49 Elliot SP. Fatal poisoning with a new phenethylamine: 4-methylthioamphetamine (4-MTA). *J Anal Toxicol*. 2000;24:85–9.

50 Felgate HE, Felgate PD, James RA, Sims DN, Vozzo DC. Recent paramethoxyamphetamine deaths. *J Anal Toxicol*. 1998;22:169–72.

51 Lamberth PG, Ding GK, Nurmi LA. Fatal paramethoxy-amphetamine (PMA) poisoning in the Australian Capital Territory. *Med J Australia*. 2008;188:426.

52 Daws LC, Irvine RJ, Callaghan PD, Toop NP, White JM, Bochner F. Differential behavioural and neurochemical effects of para-methoxyamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000;24:955–77.

53 Silins E, Copeland J, Dillon P. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. *Aust NZ J Psychiatry*. 2007 Aug;41(8):649–55.

54 Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'). *Pharmacological Reviews*. 2003; 55(3): 463–508.

55 Parrott AC, Lock J, Adnum L, Thome J. MDMA can increase cortisol levels by 800% in dance clubbers. *J Psychopharmacology*. 2013;27(1):113–14.

56 Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. MDAI (5,6-methylenedioxy-2-aminoindane; 6,7-dihydro-5Hcyclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amine; 'sparkle'; 'mindy') toxicity: a brief overview and update. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2013;28:345–55.

57 Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Analyses of second generation 'legal highs' in the UK: initial findings. *Drug Test Anal*. 2010;2(8):377–82.

58 Greer GR, Tolbert R. A method of conducting therapeutic sessions with MDMA. *J Psychoactive Drugs*. 1998 Oct-Dec;30(4):371–9.

59 Oehen PR. A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic post-traumatic stress disorder (PTSD). *J Psychopharmacology*. 2013;27(1):40–52.

60 Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, Michel Y, Brewerton TD, Doblin R. Durability of improvement in posttraumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol*. 2013 Jan;27(1):28–39. doi: 10.1177/0269881112456611.

61 Johansen PØ, Krebs TS. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *J Psychopharmacol*. 2009 Jun;23(4):389–91. doi: 10.1177/0269881109102787.

62 Parrott AC. The potential dangers of using MDMA for psychotherapy. *J Psychoactive Drugs* 2014; 46(1):37–43.

63 Capela JP. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Molecular Neurobiology*. 2009;39(3):210–71.

64 Office for National Statistics. Drug Misuse: Findings from the 2013 to 2014 CSEW (2nd edition). Home Office, 2014. <https://www.gov.uk/government/statistics/drug-misuse-findings-from-the-2013-to-2014-csew> (accessed 10 September 2014).

65 Schifano FJ. Ecstasy (MDMA, MDA, MDEA, MBDB) consumption, seizures, related offences, prices, dosage levels and deaths in the UK (1994–2003). *J Psychopharmacology*. 2006;20(3):456–63.

66 Davies C, Murray R, eds. United Kingdom Drug Situation: Annual Report to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) 2013. United Kingdom Focal Point at Public Health England, 2013.

67 McElrath K, Van Hout MC. A preference for mephedrone: drug markets, drugs of choice, and the emerging 'legal high' scene. *J Drug Issues*. 2011;41(4):487–507.

68 Brunt TM, Koeter MW, Niesink RJ, van den Brink W. Linking the pharmacological content of ecstasy tablets to the subjective experiences of drug users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Apr;220(4):751–62. doi: 10.1007/s00213-011-2529-4.

69 Hansen DB. 'Weddings, parties, anything...': a qualitative analysis of ecstasy use in Perth, Western Australia. *Int J Drug Policy*. 2001;12(2):181–99.

70 Smith ZK, Moore K, Measham F. MDMA powder, pills and crystal: the persistence of ecstasy and the poverty of policy. *Drugs Alcohol Today*. 2009;9(1):13–19.

71 Deehan A. Calculating the Risk: Recreational Drug Use Among Clubbers in the South East of England. Home Office, 2003.

72 Breen CL. Alcohol use and risk taking among regular ecstasy users. *Substance Use Misuse*. 2006;41(8):1095–109.

73 Winstock AR. Drugs and the dance music scene: a survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in the UK. *Drug Alcohol Dependence*. 2001;64(1):9–17.

74 Halpern P, Moskovich J, Avrahami B, Bentur Y, Soffer D, Peleg K. Morbidity associated with MDMA (ecstasy) abuse – a survey of emergency department admissions. *Hum Exp Toxicol*. 2011 Apr;30(4):259–66. doi: 10.1177/0960327110370984.

- 75 Horyniak D, Degenhardt L, Smit de V, Munir V, Johnston J, Fry C, Dietze P. Pattern and characteristics of ecstasy and related drug (ERD) presentations at two hospital emergency departments, Melbourne, Australia, 2008–2010. *Emerg Med J*. 2014 Apr;31(4):317–22. doi: 10.1136/emmermed-2012-202174.
- 76 de Win MM. Sustained effects of ecstasy on the human brain: a prospective neuroimaging study in novel users. *Brain*. 2008;131(11):2936–45.
- 77 ter Bogt TF, Engels RC. ‘Partying’ hard: party style, motives for and effects of MDMA use at rave parties.” *Substance Use Misuse*. 2005;40(9-10):1479–502.
- 78 MillerJM, Vorel SR, Tranguch AJ, Kenny ET, Mazzoni P, van Gorp WG, KleberHD. Anhedonia after a selective bilateral lesion of the globus pallidus. *Am J Psychiatry*. 2006May;163(5):786-8.
- 79 McGuire P, Fahy T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA (‘ecstasy’). *BMJ*. 1991 Mar 23;302(6778):697.
- 80 Jansen KLR. Ecstasy (MDMA) dependence. *Drug Alcohol Dependence*. 1999;53(2):121–4.
- 81 Kouimtsidis CF. Neurological and psychopathological sequelae associated with a lifetime intake of 40,000 ecstasy tablets. *Psychosomatics*. 2006;47(1):86–7.
- 82 Kirkpatrick MG, Baggott MJ, Mendelson JE, Galloway GP, Liechti ME, Hysek CM, de Wit H. MDMA effects consistent across laboratories. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Oct;231(19):3899–905. doi: 10.1007/s00213-014-3528-z.
- 83 O’Sullivan A, Parrott AC. Deteriorating cost–benefit ratios for ecstasy/MDMA with repeated usage. *Open Addiction J*. 2011;4:38–9.
- 84 Public Health England. Drug Statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS): 2012-2013. PHE, 2013.
- 85 Public Health England. Drug Statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS): 2013-2014. PHE, 2014.
- 86 Scholey AB, Parrott AC, Buchanan T, Heffernan TM, Ling J, Rodgers J. Increased intensity of ecstasy and polydrug usage in the more experienced recreational ecstasy/MDMA users: a WWW study. *Addictive Behaviors*. 2004;29(4):743–52.
- 87 Wu L-TA. The variety of ecstasy/MDMA users: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *Am J Addictions*. 2009;18(6):452–61.
- 88 Office for National Statistics. Drug Misuse Declared: Findings from the 2011/12 Crime Survey of England and Wales (2nd edition). Home Office, 2013. <https://www.gov.uk/government/statistics/drug-misuse-declared-findings-from-the-2011-to-2012-crime-survey-for-england-and-wales-csewsecond-edition> (accessed 10 September 2014).
- 89 Kinner SA, George J, Johnston J, Dunn M, Degenhardt L. Pills and pints: risky drinking and alcohol-related harms among regular ecstasy users in Australia. *Drug Alcohol Review*. 2012;31:273–80.
- 90 Hopper JW. Incidence and patterns of polydrug use and craving for ecstasy in regular ecstasy users: An ecological momentary assessment study. *Drug Alcohol Depend*. 2006;85(3):221–35.
- 91 Winstock A. The Global Drug Survey 2014 Findings. Global Drug Survey, April 2014. <http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/the-global-drug-survey-2014-findings>.
- 92 Personal communication, John Ramsey.
- 93 Pearson G. Normal drug use: ethnographic fieldwork among an adult network of recreational drug users in inner London. *Substance Use Misuse*. 2001;36(1–2):167–200.
- 94 Drugs-Forum. MDMA - Snorting vs Oral, 2005. <https://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=26751> (accessed 2 July 2014).
- 95 Drug-Forum. (2009) MDMA Opinions - Insufflation vs Ingestion of MDMA. <http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=74402> (accessed 2 July 2014).

96 Topp L, Hando J, Dillon P, Roche A, Solowij N. Ecstasy use in Australia: patterns of use and associated harm. *Drug Alcohol Depend.* 1999;55:105–15.

97 Kamour A, James D, Lupton DJ, Cooper G, Eddleston M, Vale A, Thompson JP, Thanacoody R, Hill SL, Thomas SH. Patterns of presentation and clinical features of toxicity after reported use of ([2-aminopropyl]-2,3-dihydrobenzofurans), the ‘benzofuran’ compounds. A report from the United Kingdom National Poisons Information Service. *Clin Toxicol (Phila).* 2014 Dec;52(10):1025–31. doi: 10.3109/15563650.2014.973115.

98 Morefield KM. Pill content, dose and resulting plasma concentrations of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in recreational ‘ecstasy’ users. *Addiction.* 2011;106(7):1293–300.

99 Armenian PT. Multiple MDMA (ecstasy) overdoses at a rave event: a case series. *J Intensive Care Medicine.* 2013;28(4):252–8.

100 Sherlock K, Wolff K, Hay AW, Conner M. Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department. *J Accident Emergency Medicine.* 1999;16(3):194–7.

101 Carhart-Harris RL, Murphy K, Leech R, Erritzoe D, Wall MB, Ferguson B, Williams LT, Roseman L, Brugger S, De Meer I, Tanner M, Tyacke R, Wolff K, Sethi A, Bloomfield MA, Williams TM, Bolstridge M, Stewart L, Morgan C, Newbould RD, Feilding A, Curran HV, Nutt DJ. The effects of acutely administered 3, 4-methylenedioxymethamphetamine on spontaneous brain function in healthy volunteers measured with arterial spin labeling and blood oxygen level-dependent resting state functional connectivity. *Biol Psychiatry.* 2014 Jan 10. pii: S0006-3223(14)00005-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.12.015.

102 Singer LT, Linares TJ, Ntiri S, Henry R, Minnes S. Psychosocial profiles of older adolescent MDMA users. *Drug Alcohol Depend.* 2004;74(3):245–52.

103 Fox H, Parrott AC, Turner JJD. Ecstasy/MDMA related cognitive deficits: a function of dosage rather than awareness of problems. *J Psychopharmacology.* 2001;15:273–81.

104 Liechti ME, Kunz I, Kupferschmidt H. Acute medical problems due to ecstasy use. *Swiss Medical Weekly.* 2005;135(43-44): 652–7.

105 Hall AP, Henry JA. Acute toxic effects of ‘ecstasy’ (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *Br J Anaesthesia* 2006;96(6):678–85.

106 Winstock A. Drug Pleasure Ratings. Global Drug Survey, April 2014. <http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/the-net-pleasure-index-results>.

107 Parrott AC. MDMA and methamphetamine: some paradoxical negative and positive mood changes in an acute dose laboratory study. *Psychopharmacology.* 2011;215(3):527–36.

108 Zemishlany ZD. Subjective effects of MDMA (‘ecstasy’) on human sexual function. *European Psychiatry.* 2001;16(2):127–30.

109 Kennedy KE. Ecstasy and sex among young heterosexual women: a qualitative analysis of sensuality, sexual effects, and sexual risk taking. *Int J Sexual Health.* 2010;22(3):155–66.

110 Passie T, Hartmann U, Schneider U, Emrich HM, Krüger TH. Ecstasy (MDMA) mimics the postorgasmic state: impairment of sexual drive and function during acute MDMA-effects may be due to increased prolactin secretion. *Med Hypotheses.* 2005;64(5):899–903.

111 Bourne ARD. The Chemsex Study: Drug Use in Sexual Settings Among Gay and Bisexual Men in Lambeth, Southwark and Lewisham, London. Sigma Research, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2014.

112 Concar D. Ecstasy has dramatic effect on Parkinson’s symptoms. *New Scientist.* 2002;17(2368):14.

113 Johnston TH, Millar Z, Huot P, Wagg K, Thiele S, Salomonczyk D, Yong-Kee CJ, Gandy MN, McIldowie M, Lewis KD, Gomez-Ramirez J, Lee J, Fox SH, Martin-Iverson M, Nash JE, Piggott MJ, Brotchie JM. A novel MDMA analogue, UWA-101, that lacks psychoactivity and cytotoxicity, enhances l-DOPA benefit in parkinsonian primates. *FASEB J*. 2012 May;26(5):2154–63. doi: 10.1096/fj.11-195016.

114 Moonzwe LS, Schensul JJ, Kostick KM. The role of MDMA (ecstasy) in coping with negative life situations among urban young adults. *J Psychoactive Drugs*. 2011;43(3):199–210.

115 Sessa B. Can psychedelics have a role in psychiatry once again? *Br J Psychiatry*. 2005;186(6):457–8.

116 Coppola M, Mondola R. Is the 5-iodo-2-aminoindan (5-IAI) the new MDMA? *J Addict Res Ther*. 2012;3:134.

117 Nichols DE, Oberlender R. Structure-activity relationships of MDMA and related compounds: a new class of psychoactive drugs? *Ann NY Acad Sci*. 1990;600(1):613–23.

118 Al-Samarraie MS, Vevelstad M, Nygaard IL, Bachs L, Mørland J. [Intoxation with paramethoxymethamphetamine.] [Article in Norwegian.] *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013 May 7;133(9):966–9. doi: 10.4045/tidsskr.12.0417.

119 Raznahan M, Hassanzadeh E, Houshmand A, Kashani L, Tabrizi M, Akhondzadeh S. Change in frequency of acute and subacute effects of ecstasy in a group of novice users after 6 months of regular use. *Psychiatr Danub*. 2013 Jun;25(2):175–8.

120 Parrott AC. Recreational ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacology Biochemistry Behavior*. 2002;71(4):837–44.

121 Young SN, Regoli M, Leyton M, Pihl RO, Benkelfat C. The effect of acute tryptophan depletion on mood and impulsivity in polydrug ecstasy users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Feb;231(4):707–16. doi: 10.1007/s00213-013-3287-2.

122 Travers KR, Lyvers M. Mood and impulsivity of recreational ecstasy users in the week following a ‘rave’. *Addiction Research Theory*. 2005;13(1): 43-52.

123 Shulgin AT, Shulgin A. 4-MA; PMA; 4-methoxyamphetamine. In: *PIHKAL: A Chemical Love Story (Monograph 97)*, pp. 707–9. Transform Press, 1991.

124 Shulgin AT, Shulgin A. Methyl-MA. In: *PIHKAL: A Chemical Love Story (Monograph 97)*, pp. 707–9. Transform Press, 1991.

125 Office for National Statistics. Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales, 2013. 2014. http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171778_375498.pdf (accessed February 2015).

126 Drugscope. Business as Usual? A Status Report on New Psychoactive Substances (HIIP) and Club Drugs in the UK. 2014.

127 Cimbura G. PMA deaths in Ontario. *Can Med Association J*. 1974;110(11):1263.

128 BBC News. Seven deaths are linked to fake ecstasy tablets, police say. 10 July 2013. <http://www.bbc.co.uk/news/uk-scotland-glasgow-west-23258117>.

129 Rosenson J, Smollin C, Sporer KA, Blanc P, Olson KR. Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California. *Ann Emerg Med*. 2007 Feb;49(2):164–71, 171.e1.

130 Williams H, Dratcu L, Taylor R, Roberts M, Oyefeso A. ‘Saturday night fever’: ecstasy related problems in a London accident and emergency department. *J Accid Emerg Med*. 1998 Sep;15(5):322–6.

131 Luke LC, Dewar C, Bailey M, McGreevy D, Morris H, Burdett-Smith P. A little nightclub medicine: the healthcare implications of clubbing. *Emergency Med J*. 2002;19(6):542–5.

132 Milroy CM. ‘Ecstasy’ associated deaths: what is a fatal concentration? Analysis of a case series. *Forensic Sci Med Pathol*. 2011;7(3):248–52.

133 Gouzoulis-Mayfrank E. The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. *J Psychopharmacology*. 2006;20(2):188–93.

- 134 Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX. Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology*. 2001;154(2):161–8.
- 135 Fineschi V, Masti A. Fatal poisoning by MDMA (ecstasy) and MDEA: a case report. *Int J Legal Med*. 1996;108(5):272–5.
- 136 Vecellio M, Schopper C, Modestin J. Neuropsychiatric consequences (atypical psychosis and complex-partial seizures) of ecstasy use: possible evidence for toxicity-vulnerability predictors and implications for preventative and clinical care. *J Psychopharmacol*. 2003 Sep;17(3):342–5.
- 137 Lin DL, Liu HC, Yin HL. Recent paramethoxymethamphetamine (PMMA) deaths in Taiwan. *J Anal Toxicol*. 2007 Mar;31(2):109–13.
- 138 Gimeno Clemente C, Chiappini S, Claridge H, Corkery J, Goodair C, Loi B, Schifano F. The unregulated psychoactive compound: ‘benzo fury’. *Current Drug Abuse Reviews*. 2013 Dec;6(4):285.
- 139 Chan WL, Wood DM, Hudson S, Dargan PI. Acute psychosis associated with recreational use of benzofuran 6-(2-aminopropyl) benzofuran (6-APB) and cannabis. *J Med Toxicol*. 2013 Sep;9(3):278–81. doi: 10.1007/s13181-013-0306-y.
- 140 Weinmann W, Bohnert M. Lethal monointoxication by overdosage of MDEA. *Forensic Sci Int*. 1998 Jan 30;91(2):91–101.
- 141 Chen WH, Chui C, Yin HL. The antemortem neurobehavior in fatal paramethoxymethamphetamine usage. *Subst Abus*. 2012;33(4):366–72.
- 142 Spatt J, Glawar B, Mamoli B. A pure amnestic syndrome after MDMA (‘ecstasy’) ingestion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(4):418.
- 143 Meehan TJ, Bryant SM, Aks SE. Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2010 Aug;28(3):663–82. doi: 10.1016/j.emc.2010.03.012.
- 144 TOXBASE®. MDMA. <http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/M-Products/MDMA2/> (accessed 3 September 2014).
- 145 Drake WM, Broadhurst PA. QT-interval prolongation with ecstasy. *South African Med J*. 1996;86(2):180–1.
- 146 Hartung TK, Schofield E, Short AI, Parr MJA, Henry JA. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ‘ecstasy’) ingestion. *Q J Med*. 2002;95:431–7.
- 147 Dowling GP, McDonough ET, Bost RO. ‘Eve’ and ‘ecstasy’: a report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA*. 1987;257(12):1615–17.
- 148 Madhok A, Boxer R, Chowdhury D. Atrial fibrillation in an adolescent – the agony of ecstasy. *Pediatric Emergency Care*. 2003;19(5):348–9.
- 149 Qasim A, Townend J, Davies MK. Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart*. 2001;85(6):e10.
- 150 Verhaert LLW. Methaemoglobinemia induced by MDMA? *Case Rep Pulmonology* 2011;2011:494328. doi: 10.1155/2011/494328. Epub 2011 Oct 19.
- 151 Mutlu H, Silit E, Pekkaflali Z, Incedayi M, Basekim C, Kizilkaya E. ‘Ecstasy’ (MDMA)-induced pneumomediastinum and epidural pneumatosis. *Diagn Interv Radiol*. 2005;11(3):150–1.
- 152 Gungadeen A, Moor J. Extensive subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after ecstasy ingestion. *Case Rep Otolaryngol*. 2013;2013:795867. doi: 10.1155/2013/795867.
- 153 Clause AL, Coche E, Hantson P, Jacquet LM. Spontaneous pneumomediastinum and epidural pneumatosis after oral ecstasy consumption. *Acta Clinica Belgica*. 2014;69(2):146–8.
- 154 James RA, Dinan A. Hyperpyrexia associated with fatal paramethoxyamphetamine (PMA) abuse. *Med Sci Law*. 1998;38(1):83–8.

155 Els A, Coopman VAE, Cordonnier JACM, Piette MHA, Chemiphar NV. One fatal and seven nonfatal cases of 4-methylthioamphetamine (4-MTA) intoxication: clinico-pathological findings. In: Els A. Investigation of Fatalities Related to the Use of 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') and Analogues: Anatomico-Pathological and Thanato-Toxicological Approach. PhD thesis, University of Ghent, 2002. http://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/000/745/574/RUG01-000745574_2010_0001_AC.pdf.

156 Pearson JM, Hargraves TL, Hair LS, Massucci CJ, Frazee CC 3rd, Garg U, Pietak BR. Three fatal intoxications due to methylene. *J Anal Toxicol.* 2012 Jul;36(6):444–51. doi: 10.1093/jat/bks043.

157 Campbell GA, Rosner MH. The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine) and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3(6):1852–60. doi: 10.2215/CJN.02080508.

158 National Poisons Information Service. Annual Report 2012/13. Public Health England, 2013.

159 Degenhardt L, Hall W. The Health and Psychological Effects of 'Ecstasy' (MDMA) Use. National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, 2010.

160 Refstad S. Paramethoxyamphetamine (PMA) poisoning; a 'party drug' with lethal effects. *Acta Anaesthesiologica Scand.* 2003;47:1298–9. doi: 10.1046/j.1399-6576.2003.00245.x.

161 Giannikopoulos G, Stamoulis I, Panagi G, Karamouzos E, Georgopoulos I, Hatzidakis A, Tripodaki E, Tsouni P, Zorzou M-P. P0494 severe hypoglycaemia, acute renal failure and rhabdomyolysis associated with the use of 3, 4-methylenedioxyamphetamine ('ecstasy'). *Eur J Intern Med.* 2009;20:S164.

162 Raviña P, Quiroga JM, Raviña T. Hyperkalemia in fatal MDMA ('ecstasy') toxicity. *Int J Cardiol.* 2004;93(2):307–8.

163 Greene SL, Dargan PI, O'Connor N, Jones AL, Kerins M. Multiple toxicity from 3,4-methylenedioxyamphetamine ('ecstasy'). *American J Emerg Med.* 2003;21(2):121–4. 164 Watson JD. Exertional heat stroke induced by amphetamine analogues. *Anaesthesia.* 1993;48(12):1057–60.

165 Parrott AC. MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine) or ecstasy: the neuropsychobiological implications of taking it at dances and raves. *Neuropsychobiology.* 2004;50(4):329–35.

166 Kiyatkin EA. Critical role of peripheral vasoconstriction in fatal brain hyperthermia induced by MDMA (ecstasy) under conditions that mimic human drug use. *J Neuroscience.* 2014;34(23):7754–62.

167 Green AR. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. *Eur J Pharmacol.* 2004;500(1):3–13.

168 Hunt PA. Heat illness. *J Royal Army Medical Corps.* 2005;151(4):234–42.

169 Schütte JK, Schäfer U, Becker S, Oldewurtel C, Starosse A, Singler P, Richard A, Wappler F, Gerbershagen MU. 3,4-methylenedioxyamphetamine induces a hyperthermic and hypermetabolic crisis in pigs with and without a genetic disposition for malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol.* 2013 Jan;30(1):29–37. doi: 10.1097/EJA.0b013e32835a1127.

170 Swan MC, Lam D, Giele HP. Intravascular ecstasy: an unusual cause of thigh compartment syndrome. *J Trauma.* 2006;60(5):1129–31.

171 Ferrie R, Loveland R. Bilateral gluteal compartment syndrome after 'ecstasy' hyperpyrexia. *J R Soc Med.* 2000;93(5):260.

172 Pilgrim JL. Deaths involving MDMA and the concomitant use of pharmaceutical drugs. *J Analytic Toxicol.* 2011;35(4):219–26.

173 Copeland JP. Ecstasy and the concomitant use of pharmaceuticals. *Addictive Behaviors*. 2006;31(2):367–70. 174 Pilgrim JL. Serotonin toxicity involving MDMA (ecstasy) and moclobemide. *Forensic Sci Int*. 2012;215(1):184–8.

175 Kraner JC, McCoy DJ, Evans MA, Evans LE, Sweeney BJ. Fatalities caused by the MDMA-related drug paramethoxyamphetamine (PMA). *J Anal Toxicol*. 2001 Oct;25(7):645–8.

176 Simmler LD, Hysek CM, Liechti ME. Sex differences in the effects of MDMA (ecstasy) on plasma copeptin in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep;96(9):2844–50. doi: 10.1210/jc.2011-1143.

177 Finch EL. Cerebral oedema after MDMA ('ecstasy') and unrestricted water intake. Drug workers emphasise that water is not an antidote to drug. *BMJ*. 1996;313(7058):690.

178 Chang JCYC. Late diagnosis of MDMA-related severe hyponatremia. *Case Rep Intern Med*. 2014;1(2):153.

179 Van Kampen J. Persistent psychosis after a single ingestion of 'ecstasy'. *Psychosomatics*. 2001; 42(6):525–7.

180 Bramness JGM. Amphetamine-induced psychosis – a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):221.

181 Vaiva GV. An 'accidental' acute psychosis with ecstasy use. *J Psychoactive Drugs*. 2001;33(1):95–8.

182 Rugani FS. Symptomatological features of patients with and without ecstasy use during their first psychotic episode. *Int J Environmental Research Public Health*. 2012;9(7):2283–92.

183 Kim J, Fan B, Liu X, Kerner N, Wu P. Ecstasy use and suicidal behavior among adolescents: findings from a national survey. *Suicide Life-Threat Behav*. 2011;41:435–44.

184 Hinkelbein J, Gabel A, Volz M, Ellinger K. [Suicide attempt with high-dose ecstasy.] [Article in German.] *Der Anaesthesist*. 2003;52(1):51–4.

185 Karlovšek MZ, Alibegovic A, Balažic J. Our experiences with fatal ecstasy abuse (two case reports). *Forensic Sci Int*. 2005;147:S77–80.

186 Fernando T, Gilbert JD, Carroll CM, Byard RW. Ecstasy and Suicide. *J Forensic Sci*. 2012;57:1137–9.

187 Rojek S, Małgorzata K, Strona M, Maciów M, Kula K. 'Legal highs' – toxicity in the clinical and medico-legal aspect as exemplified by suicide with bk-MBDB administration. *Forensic Sci Int*. 2012;222(1):e1–e6.

188 Hoggett KD. Ecstasy-induced acute coronary syndrome: something to rave about. *Emerg Med Australasia*. 2012;24(3):339–42.

189 Mizia-Stec K, Gasior Z, Wojnicz R, Haberka M, Mielczarek M, Wierzbicki A, Pstras K, Hartleb M. Severe dilated cardiomyopathy as a consequence of ecstasy intake. *Cardiovasc Pathol*. 2008 Jul–Aug;17(4):250–3. doi: 10.1016/j.carpath.2007.07.006.

190 Stull BW. Spontaneous pneumomediastinum following ecstasy ingestion and sexual intercourse. *Emerg Med J*. 2008;25(2):113–14.

191 Marasco SF. Ecstasy-associated pneumomediastinum. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(4):389.

192 Kahn DE. 3 cases of primary intracranial hemorrhage associated with 'Molly', a purified form of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *J Neurol Sci*. 2012;323(1):257–60.

193 Garbino JJ. Ecstasy ingestion and fulminant hepatic failure: liver transplantation to be considered as a last therapeutic option. *Veterinary Human Toxicol*. 2001;43(2):99–102.

194 Seymour HG. Severe ketoacidosis complicated by 'ecstasy' ingestion and prolonged exercise. *Diabet Med*. 1996;13:908–9.

195 Gama MP. Diabetic ketoacidosis complicated by the use of ecstasy: a case report. *J Medical Case Rep*. 2010;4(1):240.

196 Johnson MP, Nichols DE. Combined administration of a non-neurotoxic 3,4-methylenedioxymethamphetamine analogue with amphetamine produces serotonin neurotoxicity in rats. *Neuropharmacol.* 1991;30(7):819–22.

197 Vanattou-Saïfoudine NR. Caffeine promotes dopamine D1 receptor-mediated body temperature, heart rate and behavioural responses to MDMA ('ecstasy'). *Psychopharmacol.* 2010;211(1):15–25.

198 Papaseit E, Vázquez A, Pérez-Mañá C, Pujadas M, de la Torre R, Farré M, Nolla J. Surviving life-threatening MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine, ecstasy) toxicity caused by ritonavir (RTV). *Intensive Care Med.* 2012 Jul;38(7):1239–40. doi: 10.1007/s00134-012-2537-9.

199 Antolino-Lobo I, Meulenbelt J, Nijmeijer SM, Maas-Bakker RF, Meijerman I, van den Berg M, van Duursen MB. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) interacts with therapeutic drugs on CYP3A by inhibition of pregnane X receptor (PXR) activation and catalytic enzyme inhibition. *Toxicol Lett.* 2011 May 30;203(1):82–91. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.03.007.

200 Steele TD, McCann UD, Ricaurte GA. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction.* 1994;89:539–51.

201 Kreth K, Kovar K, Schwab M, Zanger UM. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of 'ecstasy'-related designer drugs. *Biochem Pharmacol.* 2000;59:1563–71.

202 Grunau BE, Wiens MO, Brubacher JR. Dantrolene in the treatment of MDMA-related hyperpyrexia: a systematic review. *CJEM.* 2010 Sep;12(5):435–42.

203 Banks ML, Sprague JE. From bench to bedside: understanding the science behind the pharmacologic management of MDMA and other sympathomimetic-mediated hyperthermia. *J Pharmacy Technology.* 2011;27(3):123–31.

204 Parrott AC. Residual neurocognitive features of ecstasy use: a re-interpretation of Halpern et al. (2011) consistent with serotonergic neurotoxicity. *Addiction.* 2011;106(7):1365–8.

205 Green D, Barry P, Green HD. Central cyanosis on a psychiatric unit treated at the Salford Royal Hospital. *Thorax.* 2014 Dec;69(12):1157–8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205769.

206 Di Iorio CR, Watkins TJ, Dietrich MS, Cao A, Blackford JU, Rogers B, Ansari MS, Baldwin RM, Li R, Kessler RM, Salomon RM, Benningfield M, Cowan RL. Evidence for chronically altered serotonin function in the cerebral cortex of female 3,4-methylenedioxymethamphetamine polydrug users. *Arch Gen Psychiatry.* 2012 Apr;69(4):399–409. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.156.

207 Benningfield MM, Cowan RL. Brain serotonin function in MDMA (ecstasy) users: evidence for persisting neurotoxicity. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(1):253–5.

208 Kish SJ, Lerch J, Furukawa Y, Tong J, McCluskey T, Wilkins D, Houle S, Meyer J, Mundo E, Wilson AA, Rusjan PM, Saint-Cyr JA, Guttman M, Collins DL, Shapiro C, Warsh JJ, Boileau I. Decreased cerebral cortical serotonin transporter binding in ecstasy users: a positron emission tomography/[¹¹C] DASB and structural brain imaging study. *Brain.* 2010 Jun;133(Pt 6):1779–97. doi: 10.1093/brain/awq103.

209 Bauernfeind AL, Dietrich MS, Blackford JU, Charboneau EJ, Lillevig JG, Cannistraci CJ, Woodward ND, Cao A, Watkins T, Di Iorio CR, Cascio C, Salomon RM, Cowan RL. Human ecstasy use is associated with increased cortical excitability: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology.* 2011 May;36(6):1127–41. doi: 10.1038/npp.2010.244.

210 Urban NB, Girgis RR, Talbot PS, Kegeles LS, Xu X, Frankle WG, Hart CL, Slifstein M, Abi-Dargham A, Laruelle M. Sustained recreational use of ecstasy is associated with altered pre and postsynaptic markers of serotonin transmission in neocortical areas: a

PET study with [¹¹C]DASB and [¹¹C]MDL 100907. *Neuropsychopharmacology*. 2012 May;37(6):1465–73. doi: 10.1038/npp.2011.332. Epub 2012 Feb 22.

211 Booij L, Soucy JP, Young SN, Regoli M, Gravel P, Diksic M, Leyton M, Pihl RO, Benkelfat C. Brain serotonin synthesis in MDMA (ecstasy) polydrug users: an alpha-[¹¹C]methyl-tryptophan study. *J Neurochem*. 2014 Dec;131(5):634–44. doi: 10.1111/jnc.12826.

212 McCann UD, Szabo Z, Vranesic M, Palermo M, Mathews WB, Ravert HT, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic studies of brain dopamine and serotonin transporters in abstinent (±) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (‘ecstasy’) users: relationship to cognitive performance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Oct;200(3):439–50. doi: 10.1007/s00213-008-1218-4.

213 Bosch OG, Wagner M, Jessen F, Kühn KU, Joe A, Seifritz E, Maier W, Biersack HJ, Quednow BB. Verbal memory deficits are correlated with prefrontal hypometabolism in 18FDG PET of recreational MDMA users. *PLoS One*. 2013 Apr 9;8(4):e61234. doi: 10.1371/journal.pone.0061234.

214 Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction*. 2006 Mar;101(3):348–61.

215 Clemens KJ, McGregor IS, Hunt GE, Cornish JL. MDMA, methamphetamine and their combination: possible lessons for party drug users from recent preclinical research. *Drug Alcohol Rev*. 2007 Jan;26(1):9–15.

216 Biezonski DK, Meyer JS. The nature of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced serotonergic dysfunction: evidence for and against the neurodegeneration hypothesis. *Current Neuropharmacol*. 2011;9(1):84.

217 Krebs TS, Pål-Ørjan J. Methodological weaknesses in non-randomized studies of ecstasy (MDMA) use: a cautionary note to readers and reviewers. *Neuropsychopharmacol*. 2012;37(4):1070.

218 Erritzoe D, Frokjaer VG, Holst KK, Christoffersen M, Johansen SS, Svarer C, Madsen J, Rasmussen PM, Ramsøy T, Jernigan TL, Knudsen GM. In vivo imaging of cerebral serotonin transporter and serotonin2a receptor binding in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or ‘ecstasy’) and hallucinogen users. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jun;68(6):562–76. doi: 10.1001/archgenHIIPsychiatry.2011.56.

219 Adamaszek M, Khaw AV, Buck U, Andresen B, Thomasius R. Evidence of neurotoxicity of ecstasy: sustained effects on electroencephalographic activity in polydrug users. *PLoS One*. 2010 Nov 23;5(11):e14097. doi: 10.1371/journal.pone.0014097.

220 Thomasius R, Zapletalova P, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Wartberg L, Nebeling B, Schmoldt A. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective. *J Psychopharmacol*. 2006 Mar;20(2):211–25.

221 Parrott AC. MDMA and 5-HT neurotoxicity: the empirical evidence for its adverse effects in humans – no need for translation. *Br J Pharmacol*. 2012 Jul;166(5):1518–20; discussion 1521–2. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01941.x.

222 Peraile I, Granado N, Torres E, Gutiérrez-López MD, Moratalla R, Colado MI, O’Shea E. Cocaine potentiates MDMA-induced oxidative stress but not dopaminergic neurotoxicity in mice: implications for the pathogenesis of free radical-induced neurodegenerative disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Nov;230(1):125–35. doi: 10.1007/s00213-013-3142-5.

223 Angoa-Pérez M, Kane MJ, Briggs DI, Francescutti DM, Sykes CE, Shah MM, Thomas DM, Kuhn DM. Mephedrone does not damage dopamine nerve endings of the striatum, but enhances the neurotoxicity of methamphetamine, amphetamine, and MDMA. *J Neurochem*. 2013 Apr;125(1):102–10. doi: 10.1111/jnc.12114.

224 Parrott AC. MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress. *J Psychopharmacol*. 2006;20(2):147-63.

225 Klomp A, den Hollander B, de Bruin K, Booij J, Reneman L. The effects of ecstasy (MDMA) on brain serotonin transporters are dependent on age-of-first exposure in recreational users and animals. *PLoS ONE*. 2012;7(10): e47524. doi:10.1371/journal.pone.0047524.

226 Huang X, Marona-Lewicka D, Nichols DE. p-Methylthioamphetamine is a potent new non-neurotoxic serotonin-releasing agent. *Eur J Pharmacol*. 1992 Dec 8;229(1):31-8.

227 Nichols DE, Johnson MP, Oberlender R. 5-iodo-2-aminoindan, a nonneurotoxic analogue of pidoamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991 Jan;38(1):135-9.

228 Nichols DE, Marona-Lewicka D, Huang X, Johnson MP. Novel serotonergic agents. *Drug Des Discov*. 1993;9(3-4):299-312.

229 Wagner D, Becker B, Koester P, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. A prospective study of learning, memory, and executive function in new MDMA users. *Addiction*. 2013;108(1):136-45.

230 Schilt T, de Win MM, Koeter M, Jager G, Korf DJ, van den Brink W, Schmand B. Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs: a prospective cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jun;64(6):728-36.

231 Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JI, Gruber S, Kozin D, Pope Jr HG. Residual neurocognitive features of long-term ecstasy users with minimal exposure to other drugs. *Addiction*. 2011;106:777-86.

232 Taurah L, Chandler C, Sanders G. Depression, impulsiveness, sleep, and memory in past and present polydrug users of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). *Psychopharmacol*. 2014;231(4):737-51.

233 Gerra G, Zaimovic A, Ampollini R, Giusti F, Delsignore R, Raggi MA, Laviola G, Macchia T, Brambilla F. Experimentally induced aggressive behavior in subjects with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ('Ecstasy') use history: psychobiological correlates. *J Subst Abuse*. 2001;13(4):471-91.

234 Wetherell MA, Montgomery C. Basal functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and psychological distress in recreational ecstasy polydrug users. *Psychopharmacol*. 2014;231(7):1365-75.

235 Parrott AC, Montgomery C, Wetherell MA, Downey LA, Stough C, Scholey AB. MDMA, cortisol, and heightened stress in recreational ecstasy users. *Behav Pharmacol*. 2014 Sep;25(5-6):458-72. doi: 10.1097/FBP.000000000000060.

236 Sumnall HR, Cole JC. Self-reported depressive symptomatology in community samples of polysubstance misusers who report ecstasy use: a meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2005;19(1): 84-92.

237 Brière FN, Fallu JS, Janosz M, Pagani LS. Prospective associations between meth/amphetamine (speed) and MDMA (ecstasy) use and depressive symptoms in secondary school students. *J Epidemiol Community Health*. 2012 Nov;66(11):990-4. doi: 10.1136/jech-2011-200706.

238 McCann M, Higgins K, Perra O, McCartan C, McLaughlin A. Adolescent ecstasy use and depression: cause and effect, or two outcomes of home environment? *Eur J Public Health*. 2014 Oct;24(5):845-50. doi: 10.1093/eurpub/cku062.

239 Scott RM, Hides L, Allen JS, Burke R, Lubman DI. Depressive and anxiety symptomatology in ecstasy users: the relative contribution of genes, trauma, life stress and drug use. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Mar;209(1):25-36. doi: 10.1007/s00213-009-1763-5.

240 Soar K, Turner JJD, Parrott AC. Psychiatric disorders in ecstasy (MDMA) users: a literature review focusing on personal predisposition and drug history. *Human Psychopharmacology: Clinical Experimental*. 2001;16(8):641-5.

241 Bedi G, Van Dam NT, Redman J. Ecstasy (MDMA) and high prevalence psychiatric symptomatology: somatic anxiety symptoms are associated with polydrug, not ecstasy, use. *J Psychopharmacol*. 2010 Feb;24(2):233–40. doi: 10.1177/0269881108097631.

242 Daumann J, Hensen G, Thimm B, Rezk M, Till B, Gouzoulis-Mayfrank E. Self-reported psychopathological symptoms in recreational ecstasy (MDMA) users are mainly associated with regular cannabis use: further evidence from a combined cross-sectional/longitudinal investigation. *Psychopharmacology*. 2004;173(3-4):398–404.

243 Thomasius R, Petersen KU, Zapletalova P, Wartberg L, Zeichner D, Schmoltdt A. Mental disorders in current and former heavy ecstasy (MDMA) users. *Addiction*. 2005;100:1310–19.

244 Marchesi C, Tonna M, Maggini C. Obsessive-compulsive disorder followed by psychotic episode in long-term ecstasy misuse. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4-2):599–602.

245 Degenhardt L, Bruno R, Topp L. Is ecstasy a drug of dependence? *Drug Alcohol Depend*. 2010;107:1–10.

246 Uosukainen H, Tacke U, Winstock AR. Self-reported prevalence of dependence of MDMA compared to cocaine, mephedrone and ketamine among a sample of recreational poly-drug users. *Int J Drug Policy*. 2015 Jan;26(1):78–83. doi: 10.1016/j.drugpo.2014.07.004.

247 Bruno R, Matthews AJ, Topp L, Degenhardt L, Gomez R, Dunn M. Can the severity of dependence scale be usefully applied to ‘ecstasy’? *Neuropsychobiology*. 2009;60(3–4):137–47. doi: 10.1159/000253550.

248 Cottler LB, Womack SB, Compton WM, Ben-Abdallah A. Ecstasy abuse and dependence among adolescents and young adults: applicability and reliability of DSM-IV criteria. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2001;16:599–606.

249 Yen C, Hsu S. Symptoms of ecstasy dependence and correlation with psychopathology in Taiwanese adolescents. *J Nerv Ment Dis*. 2007;195:866–9.

250 Scheier L, Abdullah A, Inciardi J, Copeland J, Cottler L. Tri-city study of ecstasy use problems: a latent class analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2008;98:249–63.

251 Abdallah A, Scheier L, Inciardi J, Copeland J, Cottler L. A psycho-economic model of ecstasy consumption and related consequences: a multi-site study with community samples. *Subst Use Misuse*. 2007;42:1651–84.

252 Milani RM, Turner J, Parrott AC. The contribution of ecstasy dependence and stress to ecstasy/ MDMA-related psychiatric symptoms. *Open Addiction J*. 2011;4:28–9.

253 Topp L, Hall W, Hando J. Is There a Dependence Syndrome for Ecstasy? (National Drug and Alcohol Research Centre Technical Report No. 51). NDARC, 1997.

254 Parrott AC. Chronic tolerance to recreational MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy. *J Psychopharmacol*. 2005;19:71–83.

255 McKetin R, Copeland J, Norberg MM, Bruno R, Hides L, Khawar L. The effect of the ecstasy ‘comedown’ on the diagnosis of ecstasy dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2014 Jun 1;139:26–32. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.02.697.

256 Schenk S. MDMA self-administration in laboratory animals: a summary of the literature and proposal for future research. *Neuropsychobiology*. 2009;60(3–4):130.

257 Laura WMD. MDMA doesn’t effect (sic) me anymore. Blog entry, 2012. <http://www.bluelight.org/vb/threads/640420-MDMA-doesn-t-effect-me-anymore> (accessed 31 August 2014).

258 Wu LT, Parrott AC, Ringwalt CL, Patkar AA, Mannelli P, Blazer DG. The high prevalence of substance use disorders among recent MDMA users compared with other drug users: Implications for intervention. *Addict Behav*. 2009 Aug;34(8):654–61. doi: 10.1016/j.addbeh.2009.03.029.

259 Carhart-Harris RL, Nutt DJ, Munafo MR, Christmas DM, Wilson SJ. Equivalent effects of acute tryptophan depletion on REM sleep in ecstasy users and controls. *Psychopharmacology*. 2009;206(2):187–96.

- 260 McCann UD. Effects of (\pm)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on sleep and circadian rhythms. *Scientific World J.* 2007;7:231–8.
- 261 Smithies V, Broadbear J, Verdejo-Garcia A, Conduit R. Dysfunctional overnight memory consolidation in ecstasy users. *J Psychopharmacol.* 2014 Mar 4;28(8):751–62.
- 262 Gledhill JA. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(9):1036.
- 263 Karch SB. A historical review of MDMA. *Open Forensic Sci J.* 2011;4:20–4.
- 264 Droogmans SB. Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. *Am J Cardiol.* (2007);100(9):1442–5.
- 265 Bhattacharyya SA. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet.* 2009;374(9689):577–85.
- 266 Montastruc F, Montastruc G, Vigreux P, Bruneval P, Guilbeau-Frugier C, Cron C, Bagheri H, Delisle B, Lapeyre-Mestre M, Pathak A, Montastruc JL. Valvular heart disease in a patient taking 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'). *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Sep;74(3):547–8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04252.x.
- 267 Patel MM, Belson MG, Wright D, Lu H, Heninger M, Miller MA. Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-related myocardial hypertrophy: an autopsy study. *Resuscitation.* 2005 Aug;66(2):197–202.
- 268 Marsden J, Stillwell G, Barlow H, Boys A, Taylor C, Hunt N, Farrell M. An evaluation of a brief motivational intervention among young ecstasy and cocaine users: no effect on substance and alcohol use outcomes. *Addiction.* 2006 Jul;101(7):1014–26.
- 269 Norberg MM, Hides L, Olivier J, Khawar L, McKetin R, Copeland J. Brief interventions to reduce ecstasy use: a multi-site randomized controlled trial. *Behav Ther.* 2014 Nov;45(6):745–59. doi: 10.1016/j.beth.2014.05.006.
- 270 Martin G, Copeland J. Brief intervention for regular ecstasy (MDMA) users: pilot randomized trial of a check-up model. *J Substance Use.* 2010;15(2):131–42.
- 271 Fox HC. Ecstasy use: cognitive deficits related to dosage rather than self-reported problematic use of the drug. *J Psychopharmacol.* 2001;15(4):273–81.
- 272 Larkin M. Dangerous sports and recreational drug use: rationalizing and contextualizing risk. *J Community Applied Social Psychol.* 2004;14(4):215–32.
- 273 Gamma AL. Is ecstasy perceived to be safe? A critical survey. *Drug Alcohol Depend.* 2005;77(2):185–93.
- 274 Baggott MJ. Preventing problems in ecstasy users: reduce use to reduce harm. *J Psychoactive Drugs.* 2002;34(2):145–62.
- 275 Liechti ME. Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology.* 2000;22(5):513–21.
- 276 Piper BJ. Dissociation of the neurochemical and behavioral toxicology of MDMA ('ecstasy') by citalopram. *Neuropsychopharmacology.* 2007;33(5):1192–205.
- 277 Fisk JE, Murphy PN, Montgomery C, Hadjiefthyvoulou F. Modelling the adverse effects associated with ecstasy use. *Addiction.* 2011 Apr;106(4):798–805. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03272.x.
- 278 Vanden Eede H, Montenij LJ, Touw DJ, Norris EM. Rhabdomyolysis in MDMA intoxication: a rapid and underestimated killer. 'Clean' ecstasy, a safe party drug? *J Emerg Med.* 2012 Jun;42(6):655–8. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.04.057.
- 279 Sainsbury PD, Kicman AT, Archer RP, King LA, Braithwaite RA. Aminoindanes – the next wave of 'legal highs'? *Drug Test Anal.* 2011 Jul-Aug;3(7-8):479–82. doi: 10.1002/dta.318.
- 280 Jebadurai J, Schifano F, Deluca P. Recreational use of 1-(2-naphthyl)-2-(1-pyrrolidiny)-1-pentanone hydrochloride (NRG-1), 6-(2-aminopropyl) benzofuran

(Benzofury/6-APB) and NRG-2 with review of available evidence-based literature. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2013;28(4):356–64.

281 Iversen L, Gibbons S, Treble R, Setola V, Huang XP, Roth BL. Neurochemical profiles of some novel psychoactive substances. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jan 30;700(1-3):147–51. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.006.

282 Dawson P, Opacka-Juffry J, Moffatt JD, Daniju Y, Dutta N, Ramsey J, Davidson C. The effects of benzofury (5-APB) on the dopamine transporter and 5-HT₂-dependent vasoconstriction in the rat. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2014;48:57–63.

283 Wood DM, Archer JRH, Measham F, Hudson S, Dargan PI. Detection of use of novel psychoactive substances by attendees at a music festival in the north west of England. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:340–1.

284 Archer JRH, Dargan PI, Chan WL, Hudson S, Wood DM. Variability in recreational drugs and novel psychoactive substances detected in anonymous pooled urine samples from street pissoirs (street urinals) over time: a technique to monitor trends in drugs use. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:343–4.

285 Baron M, Elie M, Elie L. An analysis of legal highs – do they contain what it says on the tin? *Drug Testing Analysis*. 2011;3(9):576–81.

286 Greene SL. Benzofurans and benzodifurans. In: Dargan PI, Wood DM, eds. *Novel Psychoactive Substances: Classification, Pharmacology and Toxicology*. Elsevier, 2013.

287 Bartoszyk G, et al. Benzofuran compounds and their use as antidepressants and anxiolytics. US Patent No. 7,262,216 (28 August 2007).

288 Clemente CG, Chiappini S, Claridge H, Goodair C, Barbara L. Death Involving Benzo-Fury, United Kingdom 2011. St George's University of London, 2012.

289 Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signalling. *Swiss Med Wkly*. 2015;45:w14043.

290 Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT_{2B} receptors in the cardiac vulvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*. 2000;102:2836–41.

291 Dawson PO, Moffatt JD. Cardiovascular toxicity of novel psychoactive drugs: lessons from the past. *Prog. Neuro-Psychopharm Biol Psychiatr*. 2012;39:244–52.

Розділ 11. Піпрадролі та похідні піпрадролу

Піпрадролі та похідні піпрадролу – це група речовин типу амфетаміну (АТС), структурно пов'язаних з метамфетаминами. В останні роки 2-DPMP (дезоксипіпрадрол, також відомий як 2-дифенілметилпіперадин) та D2PM (дифенілпролінол) з'явилися на ринку наркотиків для відпочинку, спочатку як так звані законні максимуми.

Спочатку 2-DPMP був проданий як «Хвиля слонової кістки», але є деякі докази того, що D2PM з тих пір замінив 2-DPMP у продуктах «Хвилі слонової кістки». Торгові марки цих речовин також включали «Head Candy», і він також продавався як «хімічна речовина для досліджень». Як і у випадку інших «легальних кайфів», назви торгових марок можуть вводити в оману при виявленні вмісту наркотиків та пов'язаної з ними шкоди. «Ivory Wave» є хорошим прикладом, оскільки, як було показано, вони містили метилен-діоксі-піровалерон (MDPV) та лідокаїн¹ на додаток до 2-DPMP та D2PM.²

2-DPMP та споріднені сполуки D2PM та дифенілметилпіролідін відносяться до класу В відповідно до Закону про зловживання наркотиками.

11.1. Короткий фармакологічний опис

Дезоксипіпрадрол (2-ДППП)-інгібітор зворотного захоплення норадреналіну-дофаміну, спочатку розроблений для лікування нарколепсії та синдрому дефіциту уваги (СДУГ). Вважається, що 2-DPMP збільшує вивільнення дофаміну та зменшує зворотне захоплення дофаміну, подібно до ефектів кокаїну.³ Існують деякі докази того, що 2-DPMP є більш потужним, ніж кокаїн, у стимулюванні вивільнення дофаміну та у пригніченні його зворотного захоплення.⁴ Це також можна порівняти з амфетаміном та метамфетаміном за його потенціалом викликати гостру токсичність. 2-DPMP має особливо тривалі ефекти та тривалий період напіввиведення.² Речовина здатна викликати збудження, яке може тривати кілька днів після одноразової дози.⁴

D2PM-аналог піролідину, а 2-DPMP-дезоксид-аналог піпрадролу. На основі опублікованих доказів стверджується, що зв'язування та активність D2PM у транспортері зворотного захоплення дофаміну подібні до таких у кокаїну, хоча, схоже, що D2PM має меншу біологічну активність.³ D2PM також має тривалі ефекти, хоча коротше, ніж у 2-DPMP.

11.2. Схеми вживання та шляхи прийому

Піпрадролі, як правило, є частиною репертуару вживання наркотиків, і про їх вживання повідомляється серед меншості користувачів. Наприклад, в опитуванні осіб, які відвідують нічні клуби, на південному сході Лондона (липень 2011 р.), 0,6% з 315 осіб повідомили, що вони вживали піпрадрол: 1,0% вживали протягом останнього року та 0,6% вживали або планували використовувати піпрадрол у ніч обстеження.⁵ Піпрадролі також були виявлені при аналізі анонімних об'єднаних зразків сечі з автономних пісуарів.⁶

Важливо відзначити, що люди, які використовують 2DPM та D2PM, не обов'язково знають, що вони вживали цей препарат. У серії випадків із п'яти пацієнтів, які звернулися до відділення невідкладної допомоги (ЕД) у Лондоні, ніхто з них не знав, що вони його вживали. Їм це продали натомість речовини, яку вони мали намір купити.⁷

2-DPMP продається у вигляді солі гідрохлориду або у формі вільної основи. Роздрібні веб-сайти описують його як «білий кристалічний порошок з незначним запахом» або «дрібнодисперсний порошок білого кольору» з чистотою до 99,9%.²

Пероральний прийом-це найпоширеніший спосіб введення 2-DPM («бомбований», загорнутий у сигаретний папір) або розчинений у воді. Тим не менш, препарат також можна вдихати носом, застосовувати ректально, курити та вводити внутрішньовенно.² На основі аналізу онлайн-форумів, Corkery et al. повідомили, що дози залежать від способу застосування від 1 мг до 10 мг, типові пероральні дози

становлять 1-2 мг, але оптимальна доза вважається 5-10 мг. Автори також повідомили, що немає інформації про те, чи залежать ефекти 2-ДПМП від дози або залежать від способу прийому всередину.² Період напіввиведення становить 16-20 годин.

Повідомлялося про оральне вживання та вдихання D2PM. Типова активна доза D2PM для людини становить 2-5 мг, але звіти про онлайн -форуми споживачів наркотиків свідчать про те, що ректальні дози коливаються від 10 мг до 30 мг, а пероральні - від 35 до 50 мг.²

Аналіз повідомлень користувачів показав, що ефект 2-DPMP відчувається протягом 60 хвилин після перорального застосування і може тривати до 24 годин (або навіть 48 годин). Психоактивні ефекти D2PM подібні до ефектів 2-DPMP, але, здається, виникають через 15 хвилин після прийому і можуть тривати до 10 годин.²

Після носової інфляції може виникнути подразнення носа та виділення носа. Аналіз повідомлень користувачів свідчить про те, що тривале застосування D2PM може викликати тягу та підвищену потребу в повторній дозі.²

11.3. Очікувані ефекти

Аналіз повідомлень користувачів про бажані психоактивні ефекти 2-DPMP включає тривалу ейфорію, підвищену енергію та пильність, товариськість та упевненість.² Інші повідомлені стимулюючі ефекти включають пітливість та бруксизм.³ Бажані психоактивні ефекти D2PM подібні до таких у 2-DPMP, але, як згадувалося раніше, виникають раніше і тривають менше часу.²

11.4. Смертність

2-DPMP був виявлений у трьох летальних випадках у Великій Британії,² його роль у цих смертях ще не встановлена. Не надходило повідомлень про смерті, безпосередньо пов'язані з D2PM або 2-DPMP.

11.5. Гострі наслідки

Інформація про гостру токсичність, пов'язану як з D2PM, так і з 2-DPMP, дуже обмежена. Звіти свідчать про розвиток симпатоміметичних властивостей, подібних до тих, що спостерігаються при застосуванні інших розважальних препаратів та, зокрема, інших амфетамінів, таких як МДМА. Вони також припускають, що ці сполуки можуть бути пов'язані зі значними нервово-психічними симптомами, які можуть мати тривалий характер, в цьому відношенні вони відрізняються від інших симпатоміметичних сполук.³

Обмежений досвід Служби національної інформації про отрути Великої Британії (NPIS) свідчить про те, що їх гострі клінічні ефекти включають тахікардію, серцебиття, судоми, підвищення рівня креатинкінази, гостру ниркову недостатність та біль у грудях (іноді з порушеннями ЕКГ). Також повідомляється про ризик токсичності серотоніну.⁸ D2PM та 2-DPMP пов'язані переважно з нейропсихіатричними симптомами.⁴

З'являються нові докази того, що вони мають симпатоміметичні властивості, подібні до кокаїну.³ Початкова картина гострої токсичності подібна до такої у інших симпатоміметичних препаратів, при цьому користувачі описують квапливість, відчуття, що їм необхідно поспішати.⁷ Повідомлялося про тривалі та клінічно значущі нервово-психічні симптоми використання D2PM.^{3,7} Було визначено високий ризик токсичності для центральної нервової та серцево-судинної систем.⁹ В одному звіті про випадок звернення до відділення швидкої допомоги Лондона, пов'язаного із застосуванням D2PM (на додаток до глауцину), описано окрему людину яка мала гостре збудження та біль у грудях. Автори припустили, що D2PM, ймовірно, є причиною ішемічного болю в грудях, оскільки гостра токсичність глауцину має більш галюциногенну природу.¹⁰

Існує два повідомлення про гостру шкоду, пов'язану з 2-DPMP (продукти, що продаються як «Хвиля слонової кістки» та «Whack») з Шотландії та Ірландії,^{1,11} хоча обидва дослідження не мають надійного аналітичного підтвердження або взагалі не мають даних («Whack» також містив фтортропа-кокаїн).

Був проведений аналіз 37 пацієнтів поспіль, які відвідували відділення екстреної медичної допомоги Королівського лазарету в Единбурзі в липні та серпні 2010 р. З використанням «Хвилі слонової кістки», про яку повідомлялося окремо. За аналогічний період часу були проаналізовані запити щодо «Хвилі слонової кістки» до NPIS по телефону та через Інтернет-базу TOXBASE®. Аналіз обох наборів даних показав набір токсикологічних ознак, який тривав кілька днів і включав тахікардію (65%), тахіпноє (76%), дистонію (18%), рабдоміоліз (96%), лейкоцитоз (57%), збудження (62%), галюцинації (50%), безсоння (32%) та паранойя (21%).¹

Застосування D2PM та 2-DPMP пов'язане з нервово-психічними симптомами. До Ірландського національного інформаційного центру про отрути було 49 запитів щодо «Whack»; це, в основному, серцево-судинні ефекти, включаючи гіпертонію у 10 випадках та тахікардію. Повідомлялося також про нервово-психічні наслідки, включаючи збудження та психоз, і вони зберігалися до п'яти днів. Однак це дослідження було обмежене тим, що фтортропакокаїн також був виявлений у дослідженні Whack і тим, що не було аналізу біологічних зразків.¹¹

Так само 96% мали нейропсихіатричні особливості у серії випадків гострої інтоксикації, пов'язаної з «Хвилею слонової кістки». Випадки, виявлені через тиждень після використання, мали тахікардію, дистонію, рабдоміоліз, збудження, галюцинації та паранойю. Подібний продукт із «Хвилі слонової кістки» містив 2-DPMP в іншому дослідженні, але це обмежувалося тим, що в більшості випадків біологічні зразки не аналізувалися.¹

Серія випадків з аналітичним підтвердженням D2PM у п'яти осіб, які звернулися до лондонського відділення невідкладної допомоги, описувала пацієнтів, які демонстрували нейропсихіатричні симптоми збудження, тривоги та безсоння, які тривали протягом 24-96 годин після використання D2PM.⁷

11.6. Хронічне застосування

Немає інформації про довгострокові ефекти дезоксипіпрадролу або D2PM. Аналіз повідомлень користувачів свідчить про те, що, як і при застосуванні дезоксипіпрадролу, тривале застосування D2PM призводить до тяги та необхідності повторної дози.²

11.7. Лікування гострої інтоксикації

Обмежені дані про гостру токсичну дію 2-DPMP та D2PM свідчать про те, що управління їх шкодою подібне до управління шкодою від інших стимуляторів та АТС.

Через особливо тривалий вплив цих препаратів, автори серії випадків повідомили, що важливою частиною лікування проявів гострої інтоксикації було запевнення людей у тому, що тривалі нейропсихіатричні симптоми зникнуть.⁷

Читачі, що не належать до Великої Британії, повинні ознайомитися з їхніми місцевими чи національними вказівками.

11.8. Зменшення наслідків

Для отримання додаткової інформації про зменшення шкоди АТС див. Розділ 10, маючи на увазі той факт, що 2-DPMP та D-2PM є потужними стимуляторами амфетамінового типу. 2-DPMP, зокрема, є препаратом тривалої дії, здатним викликати сильне збудження, яке може тривати кілька днів після одноразової дози.

Список літератури

- 1 Murray DB, Potts S, Haxton C, Jackson G, Sandilands EA, Ramsey J, Puchnarewicz M, Holt DW, Johnston A, Nicholas Bateman D, Dear JW. 'Ivory wave' toxicity in recreational drug users: integration of clinical and poisons information services to manage legal high poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. Feb;50(2):108–13. doi: 10.3109/15563650.2011.647992.
- 2 Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. 2-DPMP (desoxypipradrol, 2-benzhydrylpiperidine, 2-phenylmethylpiperidine) and D2PM (diphenyl-2-pyrrolidin-2-yl-methanol, diphenylprolinol): a preliminary review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Dec 3;39(2):253–8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.021.
- 3 Wood DM, Dargan PI. Use and acute toxicity associated with the novel psychoactive substances diphenylprolinol (D2PM) and desoxypipradrol (2-DPMP). *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Sep;50(8):727–32. doi: 10.3109/15563650.2012.716158.
- 4 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Desoxypipradrol (2-DPMP) Advice, 13 September 2011. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119114/desoxypipradrol-report.pdf (accessed 26 January 2015).
- 5 Wood DM, Hunter L, Measham F, Dargan PI. Limited use of novel psychoactive substances in south London nightclubs. *QJM*. 2012;105(10):959–64.
- 6 Archer JRH, Dargan PI, Lee HMD, Hudson S, Wood DM. Trend analysis of anonymised pooled urine from portable street urinals in central London identifies variation in the use of novel psychoactive substances. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(3):160–5.
- 7 Wood DM, Puchnarewicz M, Johnston A, Dargan PI. A case series of individuals with analytically confirmed acute diphenyl-2-pyrrolidinemethanol (D2PM) toxicity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(4):349–53. doi: 10.1007/S00228-001-1142-0.
- 8 TOXBASE®. <http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/2-Products/2-DPMP/> (accessed 13 January 2015).
- 9 Coppola M, Mondola R. Research chemicals marketed as legal highs: the case of pipradrol derivatives. *Toxicol Lett*. 2012;212(1):57–60.
- 10 Lidder S, Dargan PI, Sexton M, Button J, Ramsey J, Holt DW, Wood DM. Cardiovascular toxicity associated with recreational use of diphenylprolinol (diphenyl-2-pyrrolidinemethanol [D2PM]). *J Med Toxicol*. 2008;4(3):167–9.
- 11 Herbert JX, Daly F, Tracey JA. Whacked! *BMJ*. 15 July 2010; 341.

Частина IV Галюциногени

Розділ 12. Галюциногенні препарати

Наркотична група: Галюциноген

Галюциногени – це наркотики, які викривлюють у споживача сприйняття часу, рухів, кольорів, звуків та самосприйняття. Різноманітні спотворення сприйняття, викликані такими препаратами, не відповідають чітко клінічним визначенням «галюцинацій» (сприйняття за відсутності зовнішніх подразників, які переживаються так, ніби вони реальні, як це спостерігається при психозах та делірії).^{1,2} Тому, альтернативні терміни, такі як «ілюзії», «псевдогалюцинації» та «спотворення сприйняття» також застосовувалися.³

Деякі автори припускають, що термін «психоделічний» повинен замінити такі терміни, як «класичний галюциноген», для опису таких наркотиків, як ЛСД і псилоцибін,⁴ але також стверджується, що цей термін має недоліки через культурні конотації стилю музики та мистецтва, пов'язане із західною контркультурою в 1960-х роках. Інші використовувані терміни включають «психоміметик», термін, який раніше використовувався для підкреслення ефектів, які нагадують симптоми психозу, і термін «ентеоген», який підкреслює містичний тип переживань, яким, як кажуть, сприяють наркотики. Однак ці терміни також піддалися критиці, оскільки вони висвітлюють лише один аспект набагато ширшого діапазону галюциногенних ефектів.⁵

У цій главі буде використано термін «галюциноген» для позначення лише серотонінергічних галюциногенів: ліків з механізмом дії, опосередкованим головним чином агонізмом серотонінового рецептора 5HT_{2A}. ЛСД (N,N-діетил-D-лізергамід) і псилоцибін є прототипами і найбільш поширеними препаратами цього класу. В останні роки кількість галюциногенних нових психоактивних речовин (НПР) стали також доступні на нелегальному ринку і як так звані 'legal highs' (легальний кайф), які діють на рецептори серотоніну 5-HT_{2A}.

Дві речовини, які мають деякі «галюциногенні» властивості, але не є серотонінергічними галюциногенами, також будуть коротко розглянуті в цьому розділі:

1. *Salvia divinorum* (шавлія). Вона розглядається тут тому, що була описана як «схожа на психоделік»⁶ і її використання широко поширене.
2. Психоактивні гриби з роду *Amanita*. Вони розглядаються тут тому, що можуть бути галюциногенними і можуть змішуватися споживачами або лікарями з дійсно психоделічними «чарівними» грибами роду *Psilocybe*.

Існує ряд інших речовин і груп наркотиків, які можуть спричиняти певні галюциногенні ефекти, але не можуть бути класифіковані як «серотонінергічні». До них належать препарати, які обговорюються в інших частинах цього документа: конопля та інші агоністи канабіноїдних рецепторів (розділ 13), MDMA та інші подібні препарати (розділ 10) та дисоціативні анестетики, такі як кетамін або PCP, які діють як антагоністи глутаматних рецепторів NMDA (розділ 4).⁷

12.1. Вуличні назви

Галюциногенні наркотики можна приблизно розділити на триптаміни, фенетіламіни та лізергаміди (ЛСД-подібні структури).⁷ У таблиці 12.1 наведено деякі галюциногенні наркотики, які були доступні на ринку для рекреаційного використання на момент написання статті та/або були пов'язані зі шкодою; деякі з перерахованих речовин використовуються рідко.

Таблиця 12.1. Галюциногенні препарати, що використовуються в рекреаційних цілях

Хімічна назва	Абревіатура використовувана в даному тексті	Вуличні продукти та назви (вони змінюються з часом; інші назви можуть використовуватися локально)
<i>Лізєргаміди</i>		
(6aR,9R)-N,N-diethyl-7-methyl- 4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo-[4,3-fg]quinoline-9-carboxamide (N,N-diethyl-D-lysergamide)	ЛСД	Acid', 'A tab', 'Blotter' ' (ЛСД на квадратах промокального паперу, ~1 см ²), 'Geltabs', 'Windowpane' (ЛСД у желатинових квадратах/шматочках, 'Microdots' (дуже маленькі таблетки) ⁸
(8β)-9,10-didehydro-6-methyl- ergoline-8-carboxamide	LSA (єрґін)	'Morning Glory seeds' and 'Hawaiian Baby Wood rose seeds' ' (насіння містить LSA та інші алкалоїди)
(6aR,9R)-4-acetyl-N,N-diethyl-7-methyl- 4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-fg] quinoline-9-carboxamide ⁹ (1-acetyl-N,N-diethyllysergamide)	ALD-52 ⁹	
(6aR,9R)-N,N-diethyl-7-ethyl- 4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo-[4,3-fg]quinoline-9-carboxamide (6-ethyl-6-nor-lysergic acid diethylamide)	ETH-LAD ⁹	
(8β)-N,N-Diethyl-6-propyl-9,10- didehydroergoline-8-carboxamide (6-propyl- 6-nor- Lysergic acid diethylamide)	PRO-LAD ⁹	
6-allyl-6-nor-lysergic acid diethylamide	AL-LAD ⁹	
(8β)-8- {[(2S,4S)-2,4-Dimethylazetidini-1-yl] carbonyl}-6-methyl-9,10-didehydroergoline (lysergic acid 2,4-dimethylazetidide)	LSZ ⁹	
<i>Триптаміни</i>		

O-phosphoryl-4-hydroxy-N,N- dimethyltryptamine 4-hydroxy-N,N-dimethyl-tryptamine	Псилоцибін Псилоцин	'Magic mushrooms', 'Mushies' or 'Shrooms' містять псилоцибін і споріднені з триптаміном 'Liberty caps' або 'Libs' це найбільш поширений у Великій Британії дикий вид чарівного гриба <i>Psilocybe semilanceata</i> . Також зустрічається у Великій Британії <i>Panaeolus cinctulus</i> і 'Wavy caps', <i>Psilocybe cyanescens</i> 'Cubes' або 'Boomers' це види, що часто вирощуються в домашніх умовах, <i>Psilocybe cubensis</i> 'Truffles' або 'Philosopher's stones' це культивовані вузлуваті вирости (технічно "склероції") інших видів <i>Psilocybe</i> . Вони продаються в Інтернеті.
<i>N,N-dimethyltryptamine</i>	DMT	'Dimitri' або 'Spice' це терміни, які іноді використовуються для позначення білих, жовтих або коричневих DMT кристалів або порошку, часто використовуваних для куріння (технічно - випаровування). Їх не слід плутати зі «спайсом», який також зазвичай використовується для позначення синтетичних каннабіноїдів. 'Ayahuasca' and 'Yagé' це відвари у складі яких входить рослина, що містить DMT та інша рослина, що містить інгібітор моноаміноксидази, що дозволяє DMT бути пероральним біодоступним.
<i>alpha-methyltryptamine</i>	αMT	'AMT' ⁹
<i>N,N-diallyl-5-methoxytryptamine</i>	5-MeO-DALT	
<i>N,N-diisopropyltryptamine</i>	DiPT	'Foxy'
5-methoxy-N,N-diisopropyl- tryptamine	5-MeO-DiPT	'Foxy Methoxy'
12-methoxyibogamine	Ібогаїн	'Iboga' (<i>Tabernanthe iboga</i>) чагарник, містить ібогаїн та інші алкалоїди ібоги
Фенілетиламіни		
3,4,5-trimethoxyphenethylamine	Мескалін	'Hallucinogenic cacti' містять психоактивні алкалоїди, головним чином мескалін. 'Peyote', 'San Pedro' та 'Peruvian Torch' це загальні назви

		трьох переважаючих видів.
<i>2C Series, and their derivatives</i>	2C-B має різні близькі аналоги; bk2C-B, та 25BNBOMe Такий же вибір аналогів може існувати і для решти серії 2C, наприклад, 2CE, 2C-I, 2C-T-7	'Bees' це таблетки чи капсули, містять 2C-B. 'Nexus' також містить 2C-B 'Tripstasy' це 2C-T-7, але може використовуватися для будь-якого наркотику, поєднує галюциногенні ефекти 'N-Bomb' препарати NBOMe серії аналогів, тому 25I-NBOMe може також називатися 'NBOMe 2C-I' і так далі.
Hallucinogenic amphetamines, DOx series and their derivatives	DOM, DOI, DOB, TMA-2	'STP' (для «безтурботності, спокою та миру») була оригінальною назвою для таблеток DOM
Tetrahydrodifenyl compounds ¹⁰	2C-B-FLY, bromo-dragonfly	Їх називають 'FLY' оскільки їх молекулярна структура нагадує комаху ¹¹

Препарати, наведені у Таблиці 12.2, не є справжніми галюциногенами, але, тим не менш, розглядаються в цьому розділі.

Таблиця 12.2. Препарати, що розглядаються в цьому розділі, які не є справжніми галюциногенами

Наркотик	Рослина	Вулична назва
<i>Salvia divinorum</i>	<i>Сальвія</i>	Сальвія – це термін, який використовується в літературі, на етикетках продуктів та споживачами. Це назва роду, до якого належить психоактивна речовина, інші "сальвії" не є психоактивними. Цей вид містить дитерпеноїд сальвінорін А, який відповідає за ефект. 'Sally D', 'SkaMaríaPastora', 'Seer's Sage' – інші назви, які можуть бути використані
Psychoactive <i>Amanita</i> mushrooms		
<i>Amanita muscaria</i>		
<i>Amanita pantherina</i>	Fly agaric (<i>Amanita muscaria</i>) Panther cap (<i>Amanita pantherina</i>) містять психоактивний мусцимол (5-(амінометил)-ізоксазол-3-ол) та його проліки, іботенову кислоту.	Можуть бути описані та продаватися як так звані легальні «чарівні гриби», але їх не слід плутати з дійсно галюциногенними псілоцибіновмісними «чарівними грибами».

12.2. Правовий статус

Найпоширеніші галюциногенні наркотики, ЛСД і «чарівні гриби», є контрольованими наркотиками класу А у Великій Британії відповідно до Закону про зловживання наркотиками 1971 року (MDA 1971). Деякі нові психоактивні галюциногени також контролюються як Список наркотиків класу А.

1. Сюди входять серії NBOMe та інші, не названі явно в Законі про зловживання наркотиками 1971 року, але контролюються як близькі аналоги заборонених препаратів із сімейства триптаміну або фенетіламіну, а загальні положення в MDA 1971 існують для охоплення більшості простих похідних.⁹ Сполуки, які охоплюються розширеним визначенням триптамінів, включають речовини, загальновідомі як АМТ і 5-MeO-DALT. Також наркотиками класу А є сполуки, пов'язані з ЛСД, широко відомі як ALD-52, AL-LAD, ETH-LAD, PRO-LAD та LSZ.

Правовий статус нерафінованих натуральних продуктів, що містять галюциногенні наркотики, таких як висушені шматочки кактусів, що містять мескалін, і матеріал з рослин, що містять ДМТ, є неоднозначним або може розглядатися як де-факто легальним,¹² поки вони не будуть підготовлені до використання як наркотичні засоби. Виняток становлять гриби *Psilocybe*, свіжі або сушені, або будь-який інший грибний матеріал, що містить псилоцин та його ефіри (наприклад, псилоцибін), зберігання яких спеціально контролюється з 2005 року.

Деякі галюциногени не підпадали під правовий контроль на момент написання статті. Однак очікувалося, що буде оголошено про прийняття закону, який встановить багато легальних нових психоактивних галюциногенів під загальні визначення MDA 1971 року, зробивши їх наркотиками класу А.¹³ 10 червня 2014 року Консультативна рада з питань зловживання наркотиками рекомендувала віднести деякі з цих препаратів до класу А, оновивши положення про повну заборону на триптаміни. Це включатиме як триптамін 5-MeO-DALT,¹³ так і αMT,¹³ які наразі не підпадають під положення про триптаміни. Аналогічно, незабаром буде заборонено bk-2C-B, легальні похідні фенілетиламіну 2C-B, ALD-52, лізергаміди ETH-LAD, PRO-LAD, AL-LAD і LSZ.¹³

На момент написання статті галюциногенноподібна сальвія не контролюється і доступна як 'legal high' (легальний кайф) в Інтернеті¹⁴ та в 'head-shops'. Мухомор (*Amanita muscaria*) і *Amanita pantherina* ростуть у Великій Британії, і оскільки вони не містять псилоцибіну, на даний момент вони не контролюються. Капелюшки сушених мухоморів продаються як 'legal highs' (легальний кайф) в Інтернеті¹⁴ і в 'head-shops' (спеціалізовані магазини з продажу аксесуарів для вживання марихуани).

12.3. Якість результатів дослідження

Міжнародні докази щодо клінічного лікування шкоди, пов'язаної із вживанням галюциногенів, залишаються обмеженими. Основна частина зосереджена на ЛСД і псилоцибіні, хоча дослідження щодо клінічного лікування шкоди навіть цих речовин обмежені.

Дуже мало опубліковано про інші галюциногенні препарати, дані обмежуються повідомленнями про випадки та серії пацієнтів з гострою інтоксикацією.

12.4. Короткий фармакологічний опис

Як зазначено вище, структурно, більшість галюциногенів можна умовно розділити на триптаміни, фенетіламіни та лізергаміди (структури, подібні до ЛСД).^{2,7} ЛСД та інші лізергаміди мають складну молекулярну структуру як із триптаміновими, так і з фенетіламіновими ланцюгами. Однак структури лізергамідів достатньо відрізняються від цих ланцюгів, тому їх доцільніше розглядати як окремий клас галюциногенів.² Деякі галюциногенні НПП, такі як серія «Fly», менш легко класифікувати, оскільки вони є досить віддаленими структурними аналогами їхньої вихідної сполуки фенетіламіну.¹¹

Загальним знаменником у фармакології справжніх галюциногенних препаратів є агонізм або частковий агонізм 5-HT₂-серотонінових рецепторів,² зокрема 5-HT_{2A} та/або інших 5-HT₂-рецепторів.¹⁵ Ця активність має центральне значення для їх характерних галюциногенних ефектів.¹⁵ Галюциногенні препарати також взаємодіють з низкою інших сайтів, сприяючи психофармакологічним і поведінковим ефектам.¹⁵⁻¹⁷ Нещодавнє дослідження галюциногенного препарату DMT, триптаміну, припускає, що він може бути ендogenousним лігандом для рецептора сигма-1 у людей. Це свідчить про необхідність виходити за межі системи серотоніну для повного розуміння фармакології триптамінів.¹⁸

Природний триптамін ібогаїн є прикладом галюциногену з фармакологічними ефектами за межами рецептора 5-HT_{2A}. У порівнянні з іншими галюциногенами, ібогаїн сильно взаємодіє з NMDA-рецепторами, σ -рецепторами, μ -опіоїдними рецепторами та мускариновими рецепторами.¹⁶ Він також викликає інгібування зворотного захоплення серотоніну і дофаміну їх транспортерами (SERT і DAT).¹⁹ Описано схильність ібогаїна викликати 'rough trip' (жорсткий тріп) із сильними фізичними побічними ефектами.²⁰ Також було показано, що він блокує калієвий канал hERG, що може бути пов'язано з небезпечним для життя подовженням інтервалу QT, що спостерігається у кількох випадках токсичності ібогаїну.²¹

Психоактивні види мухоморів (*A. muscaria* і *A. pantherina*) містять мусцимол та іботенову кислоту. Мусцимол є потужним агоністом ГАМК-рецепторів з депресивним, снодійним і дисоціативним ефектом.²² Іботенова кислота є пролікарським препаратом для мусцимолу, але може також викликати психоактивні ефекти як агоніст рецептора глутамату NDMA.²³ Стверджується, що відносні пропорції цих фармакологічно відмінних речовин, присутніх у грибах мухомору, можуть пояснити різко контрастні фармакологічні ефекти, про які повідомлялося, з описами, що варіюються від алкогольних до галюцинаторних.²⁴ *Amanita muscaria* містить більше збудливої іботенової кислоти і менше депресивного мусцимолу, ніж *Amanita pantherina*, що змусило деяких посилатися на два підтипи синдромів, що викликають гостру токсичність мухомору.²⁵ Повідомлялося, що деякі споживачі навмисно змінюють фармакологію за допомогою підготовчих методів, які декарбоксилують іботенову кислоту в мусцимол.²⁶

Розуміння галюциногенних препаратів все ще дуже обмежене. Передбачається, що якісні відмінності в суб'єктивній феноменології ліків можуть бути пов'язані з їхніми індивідуальними профілями спорідненості.¹⁶ У недавньому дослідженні було показано, що псилоцибін, прототип галюциногенного триптаміну, зменшує видиму активність у центральних областях та роз'єднує синхронізовану активність задньої поясної кори і медіальної префронтальної кори.²⁷ Це пригнічення впорядкованих і регульованих моделей активності між різними ділянками мозку інтерпретується як надання відносно не обмежених моделей пізнання з аномальною інтеграцією сенсорної інформації, які, скоріше за все, характеризують «психоделічний стан».²⁷ Потрібні додаткові дослідження.

Взаємозв'язки між структурою та діяльністю галюциногенів є складними і відрізняються між різними наркотиками. Це означає, що галюциногенні НПР, які з'являються на ринку, можуть бути структурно подібними до інших НПР або інших добре відомих галюциногенних препаратів, але можуть мати різні рівні дії, ефектів, тривалості цих ефектів і ризиків.

Наприклад, фенетіламіни 2C-B і bk-2C-B²⁸ відрізняються лише додаванням кетонної групи, але деякі повідомлення вказують, що останній препарат має значно більшу тривалість дії.²⁹ Тривалість ефектів 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5-MeO-DiPT, foxu methoxy) у сім разів більше ніж N,N-diisopropyltryptamine (DiPT or 'Foxu').³⁰ Bromo-dragonfly є віддаленим похідним від основної структури фенетіламіну з дією, подібною до ЛСД, але має набагато більшу тривалість дії (1-3 дні) і, очевидно,

має більшу токсичність.¹¹ З точки зору гострої токсичності, у сімействі 2С, 2-СВ не був пов'язаний з будь-якими смертельними випадками, у той час як із США надходять повідомлення про випадки смерті, у яких був замішаний 2С-Т-7.³¹

Деякі галюциногени мають сильну стимулюючу дію. Наприклад, αMT є триптаміном з метильною групою в альфа-положенні, як і амфетамін, і має виражені стимулюючі ефекти, що спостерігаються в клінічних спостереженнях.³² З іншого боку, деякі фенетіламіни, які є речовинами амфетамінового типу, також є галюциногенними наркотиками. До них відносяться ring-substituted substances, такі як '2С серія' та 'D серії' (наприклад DOI, DOC), та бензодіфурані (наприклад bromo-dragonfly, 2С-В-Fly). Аналогічно, фенілетиламіни DOB(2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine) і MEM є високоселективними для 5-НТ₂ рецепторів.¹⁶

12.5. Клінічне застосування

На даний момент не існує галюциногенних препаратів, ліцензованих для клінічного використання, і багато сполук, включаючи ЛСД і псилоцибін, обмежені як речовини Списку 1.

Деякі дослідження щодо клінічного використання галюциногенів були проведені в 1950-х, 1960-х і 1970-х роках. Останній мета-аналіз ранніх рандомізованих контрольованих досліджень ЛСД для лікування алкоголізму показав, що одноразове застосування ЛСД у різних методах лікування зменшувало споживання алкоголю або підтримувало утримання зі швидкістю, яка сприятлива порівняно з основним лікуванням налтрексоном та акампрокатом.³³ Ібогаїн, природний галюциноген із чагарнику ібоги, використовувався як суперечливий засіб для лікування залежності, щоб полегшити відмову від опіатів та інших наркотиків.³⁴ Було проведено клінічне оцінювання із застосування речовини ібогаїну в клінічній практиці, але смерть протягом цього дослідження призвела до зупинки клінічних пошуків.³⁵

Деякі клінічні дослідження, пов'язані із застосуванням класичних галюциногенів, зараз проводяться знову.³⁶⁻³⁹ Це включає невеликі пілотні дослідження щодо корисності ЛСД⁴⁰ та псилоцибіну⁴¹ для лікування тривоги, пов'язаної із захворюваннями, що загрожують життю. Псилоцибін також був випробуваний у дев'яти людей з obsesивно-компульсивним розладом, у всіх них спостерігалось поліпшення симптомів, переважно короткочасно, але в одного з них була повна, тривала ремісія.⁴² Інше дослідження було схвалено для тестування псилоцибіну при резистентній до лікування депресії, і має розпочатися.⁴³

12.6. Поширеність та схеми використання

ЛСД та гриби міцно закріпилися, широко доступні у Великій Британії протягом кількох десятиліть. На рівні населення, минулорічне вживання ЛСД та грибів у Великій Британії та Європі загалом є відносно низьким, як показано в таблиці 12.3. Використання скоротилося з початку порівнянних рекордів у 1996 році, але було стабільним протягом останніх 10 років.

The Crime Survey for England and Wales (CSEW) показує, що загальне вживання «галюциногенів» та вживання ЛСД у минулому році були значно вищими в 2013/14, ніж у 2012/13.⁴⁴ Однак використання грибів за цей період істотно не змінилося. Вживання впродовж усього життя галюциногенів можна порівняти з вживанням екстазі або кокаїну дорослими (віком 16-59 років) (9,1%, 9,3% і 9,5% відповідно). Серед підлітків 16-24 років споживання протягом життя було нижчим, на 5,1%, і рідше, ніж вживання таких наркотиків, як екстазі, кокаїн та амфетаміни.

The Global Drug Survey (GDS) показує вищі рівні вживання, ніж ті, про які повідомляє CSEW, що відображає більший досвід респондентів GDS щодо заборонених речовин та можливу упередженість вибірки. В 2014 Global Drugs Survey, респонденти з Великої Британії повідомили: минулорічне вживання ЛСД становило 12,2%

(вживання впродовж усього життя 39,6%) та про використання магічних грибів в останній рік - 13,7% (вживання впродовж усього життя - 53,1%)

Набагато менше відомо про поширеність використання галюциногенних НПП, особливо на рівні населення, оскільки ці дані не збираються CSEW або the Scottish Crime and Justice Survey. Деяку інформацію надано the Global Drug Survey 2014 щодо вживання наркотиків за останні 12 місяців; у Великій Британії 7,7% респондентів використовували 2СВ.⁴⁶ Інформація щодо доступності вживання інших НПП відсутня, але є чіткі докази щодо їх наявності на ринку. Наприклад, поліція Avon and Somerset повідомили у березні 2014, що «МТ продається в більшості магазинах «легального кайфу».⁹

Галюциногенні препарати, як правило, застосовуються відносно рідко. Серед респондентів CSEW, які вживали галюциногени протягом останнього року, мало хто вживав їх більше, ніж раз на місяць. Насправді, галюциногени були найменш вірогідним видом речовин, які можна було б часто вживати.⁴⁴

Таблиця 12.3. Дані з 2013/2014 Crime Survey for England and Wales (CSEW) щодо вживання ЛСД за останній рік та інших галлюциногенів

Вікова група	Відсоток використання за минулий рік
16–59-річні особи, які повідомляють про вживання ЛСД	0,3% у 2013/14, статистично значуще збільшення з 0,2% у 2012/13. Протягом останнього десятиліття використання було відносно стабільним.
16–24-річні особи, які повідомляють про вживання ЛСД	0,9% у 2013/14, що не демонструє істотної різниці з використанням у 2012/13
Люди віком 16–59 років повідомляють про вживання магічних грибів	0,4% у 2013/14, що не демонструє істотної різниці з використанням у 2012/13. Використання значно впало за попереднє десятиліття, з 0,8 у 2003/04
16–24-річні особи, які повідомляють про використання чарівних грибів	0,8% у 2013/14, що не демонструє істотної різниці з використанням у 2012/13. Використання значно впало за попереднє десятиліття, з 2,7 у 2003/04
16–59-річні особи, які повідомляють про вживання шавлії	0,5% у 2013/14, значно більше порівняно з 0,3 у 2012/13
16–24-річні особи, які повідомляють про вживання шавлії	1,8% у 2013/14, незначно відрізняється від 2012/13

Галюциногенні наркотики зазвичай вживають люди, які також вживають інші наркотики. Як і у випадку з іншими наркотиками, CSEW 2013/14 повідомив про більш високі показники поширеності вживання цих наркотиків серед тих, хто також вживав інші заборонені наркотики. Серед користувачів 4% вживали чарівні гриби і 4% вживали ЛСД за останній рік.

Споживачі галюциногенів, як правило, молоді та вживають широкий спектр інших наркотиків. CSEW повідомляють, що має місце більш високий рівень споживання галюциногенів серед осіб, які відвідують нічні клуби, у порівнянні з тими, що не відносять себе до такої категорії людей; найвищий рівень спостерігався серед тих, хто відвідував нічні клуби 4 або більше разів за останній місяць. Подібні результати були отримані в the Global Drug Survey 2012 (Рисунок 12.1).⁴⁶

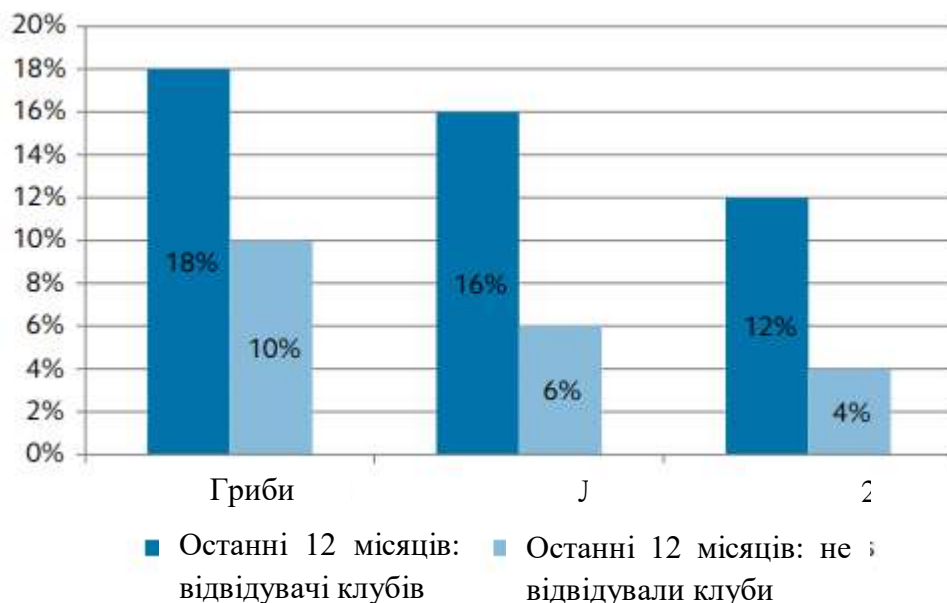


Рисунок 12.1. Вживання наркотиків за частотою відвідувань нічних клубів (Global Drug Survey 2012)

Окрім осіб, що відвідують нічні клуби, є неочевидні свідчення від споживачів та онлайн-дискусійних груп, що певний тип споживачів наркотиків, яких іноді називають «психонавтами», можуть бути більш схильними до вживання галюциногенів, частіше вживати їх і частіше експериментувати з більш широким спектром препаратів особливо з групи НПР.

12.7. Шляхи введення всередину та частота дозування

Існують дуже помітні відмінності між різними галюциногенними наркотиками за силою, типом, початком та тривалістю ефектів.

12.7.1. Сила ефекту

Сила галюциногенної речовини виявляється, але не повністю, визначається її спорідненістю до 5-НТ_{2A}-рецепторів.^{2,15} Речовини з нижчою спорідненістю до рецептору і нижчою силою дії включають мескалін² (типова пероральна доза приблизно 0,25 г). ЛСД має високу спорідненість і є найбільш часто використовуваною потужною галюциногенною речовиною (стандартна доза може становити 75-150 мкг⁴⁷).

Останніми роками, на рекреаційному ринку з'явилися нові дуже сильні за своїм ефектом галюциногенні речовини, як-то NBOMe та bromo-Dragonfly.⁴⁸ Останній, наприклад, був описаний споживачами (на веб-сайтах споживачів наркотиків) як «занадто потужний», через тривалість та силу його ефекту.¹¹ Це могло сприяти тому, що деякі нові галюциногени, такі як bromo-Dragonfly, зникли з ринку невдовзі після появи.¹¹ Продукти Сальвінорину А та комерційно доступні препарати з листя шавлії, підготовлені до куріння, також можуть бути дуже потужними.

12.7.2. Початок та тривалість ефекту

Існують істотні відмінності між галюциногенними речовинами у швидкості проявів ефектів після прийому, що варіюють від кількох хвилин до годин. Наприклад, ДМТ має майже миттєвий ефект, тоді як дія ЛСД проявляється приблизно через 60 хвилин після перорального прийому. Звіти споживачів свідчать, що максимальний ефект після прийому bromo-Dragonfly може не наставати протягом перших 6-ти годин

після введення всередину,⁴⁹ що створює ризик повторного введення через хибне переконання в неефективності першого прийому.

Подібним чином, тривалість дії галюциногенних препаратів коливається від хвилин до днів залежно від використаної речовини. Галюциногенно-подібна шавлія та випари ДМТ є прикладами речовин дуже короткої дії зі швидким початком ефекту. Ефекти ДМТ з'являються менше ніж за хвилину і досягають піку протягом 5-ти хвилин з мінімальними несприятливими після-ефектами (come down).⁵⁰ Галюциногени середньої тривалості дії (2-3 години) включають 2С-В.⁵¹ ЛСД і мескалін є галюциногенами більш тривалої дії, з очікуваною тривалістю в 8-12 годин.⁵² До галюциногенів дуже тривалої дії належать DOM та інші з ряду DOx, ібогаїн, 2С-Р і б bromo- Dragonfly, вплив яких, як повідомляється, триває протягом дня або довше, що в деяких випадках може призвести до виснаження.^{11,52,53}

Чистота і кількість активної речовин в одній таблетці або марці, надійність галюциногенних наркотиків (у сенсі того, що куплена таблетка містить саме той наркотик, який очікує отримати покупець), різняться між продуктом і партією, що сприяє похибці в розрахунку дози. Як і у випадку з іншими наркотичними речовинами, користувачі не можуть знати дозування таблетки, яку вони приймають, або можуть вжити не ту речовину, на яку розраховували. У деяких випадках галюциногенні НПР продаються під видом ЛСД.⁵⁴ Наприклад, в 2014 році в Уелсі було протестовано три придбані зразки ЛСД за схемою WEDINOS та виявлено, що вони містили похідні фенетіламіну 25I-NBOMe, 25C-NBOMe і DOB.*

Деякі наркотики можуть бути більш «надійними», ніж інші, у певний час і в певних місцях. Наприклад, в Іспанському дослідженні 99% зразків, що продавалися як ті, що містять 2С-В, насправді фактично містили 2С-В (середнє значення за чотирирічний період дослідження), що має високу «надійність» порівняно з 66,8% для MDMA, 86,3% для амфетамінів, 87,4% для кокаїну, і 92,2% для кетаміну.⁵¹ Аналогічно, існують відмінності між різними партіями того самого продукту; наприклад, bromo-Dragonfly, схоже, поставляється партіями різної сили ефекту.¹¹

Також були задокументовані зміни в силі та ефективності наркотичних речовин з часом. ЛСД марка у 2003 році містили в середньому значно менше ЛСД, ніж у перші роки використання, тобто у 1960-х і 1970-х роках; дози вище 100 мкг/табл. тоді були типовими, але в 2003 р. більш типовою дозою вже було 30-40 мкг/табл.⁵⁵

12.7.3. Способи прийому всередину

Галюциногени зазвичай вживаються всередину орально або сублінгвально/буккально, часто за допомогою невеликого просякнутого речовиною паперу або «марки», яку тримають у роті для поглинання через слизову оболонку ротової порожнини.

Інші шляхи введення використовує меншість, включаючи вдихання, паління, ректальне та ін'єкційне введення. Наприклад, серед 59-ти запитів про АМТ до Національної Інформаційної служби з отрут Великої Британії, 55 стосувалися прийому всередину, а 4 інсуфляції.³²

Шляхами введення 25I-NBOMe, як правило, є сублінгвальний і буккальний, але назальний (вдихання та всмоктування рідких розчинів), пероральний, ін'єкційний (внутрішньовенно та внутрішньом'язово), ректальне введення та куріння також повідомлялося.^{56,57} Екстракти шавлії є винятками, так як їх зазвичай курять; ДМТ також можна «курити» (технічно, «випарювати» - влучний термін).

Як і у випадку з іншими наркотиками, шлях введення галюциногенів може мати вплив на ефекти, їх початок і тривалість. Звіти користувачів показують, що ефекти 25I-NBOMe тривають 6-8 годин, якщо наркотик приймають сублінгвально або буккально, але лише 4-6 години при вдиханні.

12.7.4. Частота використання

Загалом, про безперервне вживання доз галюциногенних наркотиків одну за одною не повідомляється, частково тому, що коли ефекти починають згасати, наступні дози зазвичай не викликають подальшого психоактивного впливу (тахіфілаксія)² (див. розділ 12.13.1 щодо залежності).

12.7.5. Вживання багатьох наркотичних речовин одночасно

Галюциногени іноді поєднують з іншими наркотиками, особливо зі стимулюючими речовинами.⁵⁸ В іспанському дослідженні 52-х користувачів 2С-В, 83% повідомили, що вони приймали його одночасно з іншими препаратами, а найбільш часто – з MDMA (69%), алкоголем (43%) або канабісом (40%).⁵¹ До відомих комбінацій для bromo- Dragonfly відносяться: спирт; рецептурні препарати, такі як алпразолам; такі нелегальні субстанції, як канабіс, кокаїн, амфетамін або ЛСД; і такі легальні речовини, як шавлія і кратом.^{11,59}

Деякі комбінації мають власні імена серед користувачів; наприклад, ЛСД або «чарівні гриби» в комбінації з екстазі, називаються *sandyflipping* і *hippyflipping* відповідно.⁶⁰ Навіть було висловлено припущення, що популярність цих комбінацій, можливо, сприяла відродженню вживання ЛСД після зростання популярності MDMA.⁶¹

12.8. Бажані ефекти від рекреаційного вживання

Галюциногени – це група різноманітних наркотиків, які змінюють і спотворюють сприйняття, викликаючи сенсорні зміни, особливо візуальні, а також змінюють мислення, думки та настрої.⁶² DiPT є нетиповою речовиною, оскільки (принаймні, згідно з окремими повідомлень) викликає переважно слухові перцептивні зміни.²⁰

Бажані ефекти включають ейфорію, легку стимуляцію, посилене сприйняття музики і світла, привабливі візуальні зміни, посилення чуттєвих або сексуальних почуттів, змінене відчуття часу і місця, а також відчуття єдності та підвищеної значущості ситуації. У дослідженні 2014-го року Індекс чистого задоволення від Всесвітнього дослідження наркотиків (Net Pleasure Index of the Global Drugs Survey), у якому 22 000 людей з різних частин світу оцінили наркотики за рівнем задоволення та болі, споживачі поставили ЛСД і магічні гриби на друге і третє місце як найприємніші наркотики після MDMA.⁶³

Звіти споживачів і роботи дослідників, наприклад Шульгіна, наполягають, що кожен наркотик має особливі, відмінні від інших характеристики, і що існують якісні відмінності між різними речовинами в багатьох сенсорних та емоційних проявах.^{20,53} Хімічні та фармакологічні властивості різних груп галюциногенів частково визначають ці відмінності в ефектах; наприклад, деякі галюциногенні НПП, поряд з галюциногенним ефектом, мають також і виражену стимулюючу дію.

Речовини також відрізняються тим, наскільки вираженими є характерні зорові спотворення. Це може бути пов'язано з контекстом, у якому вони використовуються. Наприклад, 2С-В описуються як той, що викликає «посилення сприйняття» та ейфорію, але ці ефекти менш виражені, ніж у класичних галюциногенів, таких як ЛСД, до того ж, цей наркотик не має таких потужних галюциногенних ефектів, як ЛСД.⁶⁴ Це сприяло асоціації 2С-В з проведенням часу в клубах. 2С-В виявився популярним як танцювальний наркотик і іноді з'являвся на ринку в таблетках, які продавали під виглядом Екстазі.⁶⁵ В іспанському дослідженні 52-х споживачів 2С-В, 60% повідомили, що типові умови для вживання 2С-В є місця для відпочинку (клуби, вечірки, рейви), вдома з друзями - 54%, вдома з партнером - 37%, в сільській місцевості - 20%.⁵¹

Інші шукають більш потужного досвіду. Самоназвані «психонавти» використовують широкий спектр галюциногенів і можуть експериментувати з новими психоактивними, сильнодіючими речовинами та з комбінаціями лікарських засобів.

Акцент використання робиться на пошуку новизни і екстриму, а іноді й духовного досвіду. Споживачі можуть розсунути межі щодо ефективності речовин та дозування. Інтернет грає важливу роль у забезпеченні платформи для обміну досвідом та інформацією.

Однак, як і для інших речовин, ефект галюциногенів залежить від дози. Наприклад, при менших дозах 2СВ описується користувачами на форумах як енергетичний досвід, подібний до того, що викликає Екстазі. При більш високих дозах досвід є більше схожим на ЛСД. Крім того, навіть при використанні однієї речовини, при подібних дозах, будь-які два досвіди одного і того ж окремого індивіда можуть бути вражаюче якісно несхожими.⁶⁶ На відміну від більшості інших наркотиків, галюциногени діють дуже варіабельно, спричиняючи різні ефекти у різних людей у різний час. Нефармакологічні змінні, такі як очікування, особистість, середовище та емоційний стан, схоже, мають набагато більший вплив на дію галюциногенів, ніж на інші наркотики.⁶⁷ У порівнянні з більш передбачуваними та відтворюваними ефектами стимуляторів і депресантів, бажані та фактичні ефекти галюциногенних наркотиків сильно залежать від контексту та конкретної людини.^{17,66}

Галюциногенні наркотики також мали «ентеогенне» або релігійне чи духовне застосування у багатьох культур і протягом багатьох століть. Акцент робиться на ритуалі, досягненні інтроспективного і медитативного станів та доступу до містичного досвіду.

Також є дані, що деякі галюциногенні речовини використовуються для самолікування. Як повідомляється, деякі люди, що страждають від кластерних головних болів,⁶⁸ використовують ЛСД і псилоцибін, які є неоднозначно ефективними для переривання кластерів, а також зменшення частоти головного болю у довгостроковій перспективі.⁶⁹ Негалюциногенний аналог ЛСД був випробуваний на невеликій кількості людей з очевидним успіхом, хоча дослідження не було ні сліпим, ні рандомізованим.⁷⁰

12.9. Небажані ефекти

Галюциногенний досвід, навіть якщо і позитивний, часто сприймається як емоційно і фізично виснажливий.⁷¹ Небажані психологічні ефекти є спільними для багатьох галюциногенів і включають те, що називають «bad trip», який характеризується тривогою, страхом/панікою, дисфорією та/або параноєю. Тривожні ефекти можуть бути сенсорними (наприклад, лякаючі уявлення), соматичні (наприклад, тривожне усвідомлення фізіологічних процесів), особисті (наприклад, тривожні думки або почуття) або навіть метафізичні (наприклад, почуття щодо злих сил).^{5,72,73,74,75} У дуже рідкісних випадках, це може перерости в небезпечну поведінку; наприклад, страх і параноїдальні марення можуть призвести до непостійної поведінки та можливої агресії проти себе та інших.^{5,74} Це обговорюється далі.

Навіть якщо споживач не переживає «bad trip», небажані наслідки можуть включати розгубленість, дезорієнтацію, тривогу та небажані думки, емоції та спогади.⁷⁶ Інші небажані фізичні ефекти можуть включати нудоту, діарею або неспецифічний шлунковий дискомфорт,⁶⁶ тяжкість або поколювання, відчуття жару та холоду, тремтіння і слабкість.^{20,53,76} Вони також включають запаморочення, слабкість, тремор, сонливість, парестезії, нечіткість зору, розширення зіниць і посилення сухожильних рефлексів.⁵ Гострі ефекти можуть включати головний біль, що для псилоцибіну, як було виявлено в експериментальному дослідженні, є дозозалежним.⁷⁷ Галюциногени також можуть помірно збільшувати частоту пульсу, систолічний і діастолічний артеріальний тиск.⁵ Разом з тим було зазначено, що фізичні ефекти різняться і є «невражаючими навіть при дозах, що дають потужні психологічні ефекти».⁵

Шавлія була описана як та, що часто викликає дисфорію.⁷⁸ Однак, серед вибірки добровольців, що переважно повідомляли про позитивні ефекти, найбільш поширені

несприятливі наслідки полягали в тому, що наркотичний досвід був несподіваним або надмірно інтенсивним.⁷⁹

12.10. Смертність

Смерті у Великій Британії, що були б безпосередньо пов'язані з гострою токсичністю найбільш поширених наркотичних речовин – ЛСД і магічних грибів, зустрічаються рідко, але є деякі повідомлення.^{74,80} Є також кілька повідомлень про самогубства під час або після інтоксикації ЛСД, однак дослідженнями не підтверджено причинно-наслідковий зв'язок.^{74,81} Є також повідомлення про летальні випадки після прийому ібогаїну або продуктів, що містять змішані алкалоїди ібоги.³⁴

Галюциногенні з ряду НПР також були пов'язані з невеликою кількістю недавніх смертей. У Великій Британії αMT вважається речовиною, вживання якої найчастіше пов'язують із зареєстрованими смертями, пов'язаними з триптамінном, з трьома смертями у 2013 році та чотирма смертями у 2012 році.⁹ 5-MeO-DALT згадувався в звіті судмедексперта про одну смерть у 2010 році (збитий вантажівкою, перебуваючи під впливом галюциногену⁸²) і одну в 2012 році. ДОС був причиною однієї смерті у 2011 році.⁸³

Усі з галюциногенних наркотиків були пов'язані з нещасними випадками внаслідок інтоксикації, наприклад, з дорожньо-транспортними нещасними випадками та падіннями.⁸⁴

12.11. Гостра інтоксикація

Загалом, при вживанні галюциногенів, спостерігаються психологічні ефекти без виражених фізіологічних симптомів, особливо при вживання ЛСД і магічних грибів, які мають низьку внутрішню токсичність, якщо не вживається дуже велика доза.⁸⁵ ЛСД має коефіцієнт безпеки (відношення типової ефективної дози до смертельної) приблизно 1:1000, через що випадки передозування зустрічаються рідко.⁸⁶

Однак, деякі галюциногенні НПР, такі як bromo-Dragonfly та інші «Fly» наркотики, сімейство DOx, групи NBOMe та AMT мають набагато вужчі терапевтичні співвідношення та дуже різні коефіцієнти безпеки, що робить їх більш небезпечними щодо гострих побічних ефектів та смерті.^{54,87}

Серед галюциногенних НПР, паттерн системної токсичності варіює залежно від класу наркотику і типу речовини. Деякі галюциногени можуть викликати токсичність з ефектами, характерними для стимуляторів (наприклад, αMT88); інші наркотики частіше можуть викликати симптоми серотонінового синдрому (наприклад, 5-MeO-DiPT30).

Вставка 12.1. Відомі ознаки гострої інтоксикації**ЦНС, нейроповедінкові та психіатричні**

Розширені зіниці, мідріаз
(звичайний, псилоцибін⁸⁹)

Сенсорні спотворення, зорові,
слухові ілюзії, синестезія^{8,90}

Тактильні галюцинації, напр.
відчуття повзання комах на і під
шкірою⁹¹

Емоційна лабільність

Ейфорія⁹²

Дисфорія⁷⁴

Гостра паніка⁸

Параноя, ідеї відношення^{8,90}

Деперсоналізація^{8,90,93}

Тривога^{8,90}

Дезорієнтація⁹⁴

Дисоціація⁹⁴

Ажитація^{30,33}

Агресія, задиристість³⁰

Делірій

Депресія, суїцидальні думки,
спроба самогубства⁹⁵

Психози, марення,
галюцинації^{96,97}

Судоми³²

Розгубленість^{33,98}

Атаксія^{8,90}

«Ексцентрична поведінка»³³

Запаморочення^{8,93}

Головні болі⁸

Парестезії,⁹⁴ аномальні

відчуття тепла та холоду, озноб⁸

Неспокій, хвилювання^{30,98}

Серцево-судинні

Тахікардія^{8,30}

Гіпертонія⁸

Опорно-рухові

Міалгії⁸

Посмикування⁹³

Напруга м'язів і стискання
щелеп³⁰

Потрушування⁸⁸

Дихальні

Тахіпноє^{30,93}

Метаболічні

Метаболічний ацидоз³⁰

Шлунково-

кишкові/урологічні

Нудота, блювота^{33,94}
(поширено для псилоцибіну)⁸⁹

Діарея^{66,94}

Рабдоміоліз³⁰

Ниркові

Гостре ураження нирок/гостра
ниркова недостатність⁸

Інші симптоми

Гіпертермія^{8,30}

Пірексія⁹⁴

Гіпоглікемія

Почервоніння шкіри⁹³

Пітливість⁸⁸

Шлунково-кишкові симптоми можуть виникати частіше після вживання нерафінованих продуктів, що містять галюциногени, такі як *Ayahuasca*,⁶⁶ грибів і кактусів, у порівнянні з рафінованими хімічними речовинами, як ЛСД

12.11.1. Особливості гострої інтоксикації

Ознаки гострої інтоксикації наведені у вставці 12.1.

12.11.2. Психологічні та психопатологічні ефекти

Найпоширенішою причиною госпіталізацій, пов'язаною з вживанням галюциногенів^{8,99}, є так званий «bad trip». ⁸ Несприятливі психологічні реакції можуть виникати при вживання стандартних доз, і можуть проявлятися відчуттям втрати контролю, тривожним сприйняттям, нападами тривоги, збудження та паніки, які можуть бути тяжкими. ⁶² Психічний стан пацієнта може швидко змінюватися від сильної тривоги до відносного нормального стану і назад. ¹⁰⁰

Типовий тривожний галюциногенний досвід відрізняється від делірію або дисоціативного стану. У типових рекреаційних дозах люди зазвичай зберігають здатність розуміти причину їх переживань, але страх перманентного божевілля чи смерті з'являється часто. ¹⁰¹ Галюциногенні препарати можуть викликати тривожні думки та роздуми про особисті проблеми, минулий досвід і травми. ⁵ Вони можуть сильно перебільшити наявні або лежачі в основі негативні настрої. ⁹⁹ Деякі дослідження виявили, що до факторів, які можуть сприяти виникненню параноїдальних марень і психозу, відносяться пригнічений емоційний стан під час прийому препарату та вживання серед незнайомих людей. ⁹⁷

12.11.2.1. Психоз

Як згадувалося вище, термін «психоз» використовується в літературі для описання типової галюциногенної інтоксикації. ¹⁰²

Дослідження з використанням даних великої репрезентативної вибірки Національного опитування США про вживання наркотиків і здоров'я виявили, що вживання галюциногенних наркотиків, схоже, не зовсім прямо пов'язані з розвитком хронічних розладів психічного здоров'я *de novo*, таких як шизофренія або депресія. ¹⁰³

Галюциногени рідко є причиною психозів, спричинених речовинами, де наркотик викликає психотичний епізод, який може тривати години, дні або навіть тижні після того, як гостра інтоксикація мала закінчитися. ¹⁰⁴ Тим не менш, є повідомлення про психотичні симптоми при вживанні ЛСД, а також при вживанні НПР, наприклад 2С-Т-4. ¹⁰⁵ Було припущено, що шавлія ¹⁰⁶ може викликати психоз у людей із наявними психічними захворюваннями чи схильністю до них, ¹⁷ хоча є також повідомлення про появу психозу *de novo*. ¹⁰⁷ Є кілька повідомлень про випадки загострення психозу при вживанні псилоцибінових грибів. ¹⁰⁸ Також повідомляється, що у осіб з генетичною схильністю до шизофренії була виявлена більш сильна психотична реакція на ЛСД. ¹⁰⁹

Загалом, дані свідчать про те, що люди, страждаючі на тривалий психоз, що спричинений галюциногенами, можуть мати преморбідні психічні захворювання. На даний момент невідомо, чи початок психозу у таких осіб являє собою психотичну реакцію, яка б не відбулася за умов відсутності використання галюциногенів, чи це являє собою ранній початок психозу, який все одно мав би виникнути, навіть за відсутності вживання галюциногенних наркотиків. ^{5,74} Повідомляється про психози, що виникали в невеликій кількості випадків, які, вочевидь, були викликані саме галюциногенами, і були асоційовані з насильством та вбивствами. Однак, про такі випадки повідомляється і у індивідів з вже існуючими психіатричними захворюваннями. ^{97,107}

12.11.2.2. Збуджене марення

ЛСД був причетний до невеликої кількості смертельних випадків, пов'язаних із «збудженим маренням», ефект від якого частіше асоціюється з кокаїном.¹¹⁰ Також збуджене марення асоціюється з 5-МeO-DALT¹¹¹ і αMT.⁸⁸ Стверджується, що в деяких випадках летальність, пов'язана із збудженим маренням, може відображати основну серотонінергічну та/або симпатоміметичну токсичність.¹¹²

Збуджене марення часто пов'язане із застосуванням сили та стриманості, у тому числі й у випадках, де існувала причетність до галюциногенів; механізмом смерті може бути позиційна асфіксія або раптова зупинка серця.^{110,113}

12.11.3. Травми та самоушкодження

Інтоксикація галюциногенними препаратами може призвести до випадкових травм і смерті, у тому числі внаслідок дорожньо-транспортних пригод, падінь чи переохолодження.^{110,114} Є кілька повідомлень про самоушкодження, які були пов'язані з використанням галюциногенних НПС, та звіт про смертельні випадки після споживання АМТ.⁸⁸ Також фіксувались незвичайні дії пацієнтів, які нанесли собі ушкодження після вживання галюциногенів з супутніми інтоксикантами або без них.¹¹⁵ Наприклад, щонайменше два випадки тяжкого самоушкодження ока,¹¹⁵ випадок самокастрації після споживання ЛСД,¹¹⁶ і два випадки самонанесення ножових поранень після споживання психогенних грибів.¹¹⁷

12.11.4. Побічні фізіологічні ефекти

Передозування ЛСД зустрічається рідко, але може викликати колапс, кому, блювоту, зупинку дихання і гіпертермію. Може виникнути дисфункція тромбоцитів, що спричинить легку генералізовану кровотечу та поліморфний лейкоцитоз.^{75,81} Повідомлялося про рабдоміоліз.¹¹⁸

Спостерігались тахікардія, тахіпноє, збудження, гіперпірексія та артеріальна гіпертензія, що проявлялись після прийому Bromo-DragonFLY, препарату з дією, подібною до ЛСД, але з набагато більшою тривалістю (1-3 дні) і, очевидно, більшою токсичністю.¹¹ Звуження судин, яке спостерігалось у випадках токсичності Bromo-DragonFLY, виявилось стійким до лікування інгібіторами АПФ, нітропрусидом, аналогами простацикліну, гліцерилтринітратом або блокаторами кальцієвих каналів.⁴⁸

Повідомлялося про симпатоміметичну токсичність після прийому кількох галюциногенних препаратів, включаючи ayahuasca,¹¹⁹ ЛСД,¹²⁰ мескалін¹²¹ та препарати серії 2С.¹¹² Тяжкі й небезпечні для життя ефекти були пов'язані з прийомом NBOMes,^{122,123} та Bromo-DragonFLY.¹¹

Галюциногени, особливо у комбінації з іншими серотонінергічними препаратами такими як антидепресанти MDMA і SSRI, можуть сприяти серотоніновому синдрому, що є небезпечним для життя. Наркотики, які можуть викликати інтоксикацію серотоніном, наприклад 5-МeO-DiPT, можуть імітувати ефекти токсичності MDMA.³⁰

Інші речовини, що використовуються в рекреаційних цілях, становлять ризик інгібування моноаміноксидази. Ayahuasca і Yage brews містять рослину-джерело ДМТ, а також рослини, що містять природні інгібітори MAO (алкалоїди гармали¹²⁴). Ця комбінація викликає галюциногенні ефекти, які зазвичай тривають 4-6 годин. Внаслідок перорального прийому ДМТ без ІMAO він швидко метаболізується та інактивується, не викликаючи галюциногенних ефектів у дозах до 1 г.⁹⁴

Ayahuasca і різні його імітації зараз виробляються по всьому світу з використанням рослинних матеріалів, придбаних за допомогою Інтернету. Рослинними джерелами ІMAO є, наприклад, насіння сирійської рути (*Peganum harmala*, яка містить гармін і гармалін), що використовується для потенціювання ефектів інших препаратів, таких як 5-МeO-DMT, а іноді призводить до шкідливих або навіть фатальних¹²⁵ ефектів.^{126,127} Крім того, рослинний матеріал

може не застосовуватись взагалі, а натомість використовують фармацевтичні інгібітори MAO з ДМТ.¹²⁸

12.12. Клінічне лікування гострої інтоксикації.

Лікування гострої токсичності внаслідок вживання галюциногенів залежать від вживаної галюциногенної речовини. Було запропоновано, що моніторинг та підтримуюче лікування – це все, що потрібно для більшості пацієнтів,⁶² у тому числі лікування дихальних шляхів. TOXBASE® рекомендує всім пацієнтам бути пильними протягом щонайменше чотирьох годин після лікування. Тоді безсимптомні пацієнти будуть виписані з порадою повернутися, якщо з'являться симптоми.

Деякі продукти, що продаються у вигляді ЛСД, можуть насправді містити сильнодіючі галюциногени з набагато вузькими терапевтичними співвідношеннями,⁵⁴ такі як NBOMes, з більшим потенціалом викликати гостру інтоксикацію. Тому було запропоновано, щоб працівники відділення невідкладної допомоги спостерігали за пацієнтами з більшою інтенсивністю та підтримуючою терапією після прийому «ЛСД», що було необхідно для лікування інтоксикацій NBOMe.¹²⁹

Застосовуючи похідні фенетіламіну, такі як 2-СВ, який діє як агоніст серотоніну, необхідно враховувати наслідки та шкоду, пов'язані з використанням речовини амфетамінового ряду, а також потенційні ризики серотонінового синдрому. Як і у випадку з іншими стимуляторами, TOXBASE® стверджує, що у разі зупинки серця, СЛР слід продовжувати щонайменше 1 годину та припинити лише після обговорення зі старшим працівником клініки. Після зупинки серця рекомендується тривала реанімація отруєння, оскільки може настати одужання з хорошим неврологічним результатом.

Читачі за межами Великої Британії повинні ознайомитися з місцевими або національними правилами.

12.12.1. Управління несприятливими психологічними ефектами, збудженнями та психозами, спричиненими наркотиками

У ряді досліджень розглядалося лікування побічних реакцій та було доведено, що корисними будуть наступні дії:

- Спроби «перегнати пацієнта», неосудні¹³⁰ запевнення, підтримка та спостереження.⁵ Якщо можливо, пацієнт повинен розміщуватись в добре освітленому приміщенні з мінімальними змінами комфорту.^{8,17} Пацієнти можуть бути схильними до недовіри та параноїдальних ідей, а також ранніх зусиль у співпереживанні, вираженні емоцій. Було показано, що розуміння їхніх страхів і встановлення впевненості в майбутньому буде корисним.^{8,100} Важливо знайти більш спокійний куточок або кімнату.⁶² Було показано, що типове клінічне середовище (з медичним обладнанням і білими халатами) є предиктором несприятливих тривожних реакцій у учасників психоделічних досліджень.⁶⁷

- Бензодіазепіни, зокрема діазепам або лоразепам.^{8,62} Повідомлялося, що ці препарати мають бути першим вибором, якщо необхідні фармакологічні втручання та у випадках збудження.^{5,17} Дози, описані в літературі, включають наступне: пероральні дози діазепаму 10 мг¹³¹ (0,1-0,3 мг/кг маси тіла). Дози 15-30 мг на годину або за потреби могли бути запропоновані для випадків «bad trip», які не реагують на запевненні в необхідності втручання відділення невідкладної допомоги.⁵ TOXBASE пропонує початкову дозу для перорального або внутрішньовенного введення діазепаму (0,1-0,3 мг/кг маси тіла).

1. Антипсихотичні засоби слід розглядати як другий ряд, якщо бензодіазепіни не можуть забезпечити адекватну седатцію.¹³⁰

2. У випадках сильного збудження або «збудженого марення» слід уникати фізичного напруження, оскільки це пов'язано з раптовим серцевим нападом.¹³²

3. У випадках психозу, спричиненого наркотиками, TOXBASE рекомендує дітям старше 12 років приймати седативний препарат - бензодіазепін (наприклад, пероральний або

внутрішньовенний діазепам, 0,1-0,3 мг/кг маси тіла), або якщо це неефективно, антипсихотичні засоби, такі як галоперидол або оланзапін.

12.13. Наслідки, пов'язані з хронічним вживанням

Немає доказів того, що «класичні» галюциногени, такі як ЛСД або псилоцибін, мають потенційні нейротоксичні ефекти, як MDMA у високих дозах.⁵ Дослідження, що порівнюють споживачів галюциногенів зі споживачами екстазі, знайшли докази серотонінергічної нейротоксичності лише серед останніх.¹³³

Дослідження показало, що люди певного типу особистості - ті, хто показує високі результати в області поглинання інформації, характеризуються схильністю до мрій і містичних переживань - їм здається, що галюциногенні відчуття викликають більшу насолоду, в чому проявляється цінність інтоксикації.¹³⁴ Ті, хто регулярно споживає галюциногени, є досить нетиповими особистостями,¹³⁵ і дослідження 1970-х років показали, що в деяких випадках у цих людей відчуття відчуження, неприйняття нормативних цінностей, емоційні порушення та прагнення до самозмін можуть виникнути раніше, ніж ті почнуть використання галюциногенів, що опосередковує будь-який зв'язок між вживанням і більш високими показниками психопатології.¹³⁶

12.13.1. Залежність

Вживання ЛСД або інших класичних галюциногенів, схоже, не призводить до залежності.^{17,137} Як правило, немає стійкого та компульсивного способу вживання, а використання галюциногенів не пов'язане з будь-яким визнаним синдромом відміни.^{38,131,138}

Схоже, що галюциногени не демонструють класичних моделей толерантності,¹³⁸ але асоціюються з тахіфілаксією.² Це означає, що чутливість до впливу ЛСД та інших галюциногенів, схоже, ослаблюється протягом певного періоду споживання. Тому для споживача може виявитися важко досягти бажаного ефекту від ЛСД, якщо приймати два дні поспіль, або навіть отримати бажаний ефект від інших галюциногенів.^{1,2}

ДМТ, що споживається при випаровуванні (як правило, користувачі називають «курінням»), схоже, має як надзвичайно коротку тривалість дії, так і пропорційно коротку тривалість тахіфілаксії.¹³⁹ Деякі дані підтверджують, що це дозволяє користувачам отримувати бажаний ефект кілька разів на день, якщо вони цього хочуть.¹⁴⁰ За словами авторів одного опитування, це додало менше небажаних ефектів ДМТ і меншу садацію, ніж ЛСД або гриби, що надає йому більший потенціал для зловживання.⁵⁰ Проте це ж опитування не виявило підвищеного бажання споживати цю речовину.⁵⁰

12.13.2. Галюциногенний персистуючий розлад сприйняття (ГРС)

Галюциногенний розлад сприйняття (ГРС) був пов'язаний з використанням класичних галюциногенів, хоча ці поняття залишаються дещо спірними. ГРС як діагноз був прийнятий групою людей, які відчувають тривалі симптоми внаслідок вживання галюциногенів. Сотні людей обговорюють в Інтернеті свої симптоми, в тому числі на спеціальних форумах. Хоча знання про ГРС залишаються дуже обмеженими, цей розлад може зберігатися протягом місяців або років після вживання галюциногенів.¹⁴¹ Для деяких це довгострокові зміни у функціонуванні зору і слуху, що викликають набагато менше проблем, ніж для інших споживачів,^{142,143} для яких це є причиною значної захворюваності.¹⁴¹

Концепція ГРС була вперше введена в DSM-III.¹⁴⁴ Діагностичні критерії ГРС, визначені DSM-V (292,89 F16.983) є такими:

1. Після припинення вживання галюциногену повторно переживання одного або кількох симптомів сприйняття, які виникли під час інтоксикації галюциногеном (наприклад, геометричні галюцинації, помилкове сприйняття руху в периферійному полі зору, спалахи кольорів, посилені кольори, сліди зображень рухомих об'єктів, позитивних залишкових зображень, ореолів навколо об'єктів, макропсії та мікропсії).

2. Симптоми за критерієм А викликають клінічно значущий дистрес або порушення в соціальних, професійних чи інших важливих сферах функціонування.

3. Симптоми не викликані загальним станом здоров'я (наприклад, анатомічними ураженнями і інфекціями мозку, епілепсією зору) і не пояснюються іншим психічним розладом (наприклад, маренням, деменцією, шизофренією) або гіпнопомпічними галюцинаціями.

На відміну від цього, МКХ-10 розглядає цей розлад у рамках ширшої парадигми психотичного розладу (F1x.5) і зокрема розглядає «спогади» (F1x.70) у контексті «залишкового психотичного розладу із пізнім початком» (F1x.7). МКХ-10 також вказує на «спогади», які «можна відрізнити від психотичних розладів частково за їх епізодичним характером, часто дуже короткої тривалості (секунди або хвилини) та їх дублюванням попереднього досвіду, пов'язаного з наркотиками». Майбутня МКБ-11 може представляти переглянуте визначення цього розладу.

На відміну від справжнього психозу, тут немає параноїдального неправильного тлумачення сприйняття оточення у людей, які страждають на ГРС.¹⁴⁵ Рекомендовано дослідження ГРС, щоб інші умови були виключені до встановлення діагнозу ГРС, в т.ч. посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), пов'язаний з деперсоналізацією та дереалізацією з тяжкою тривогою та депресією, а також іншими розладами, спричиненими галюциногенами, наприклад галюциноген-індукований психоз,, розлади настрою чи тривоги.¹⁴¹

Симптоми ГРС можуть включати будь-які порушення сприйняття, але, як правило, зорові будуть більш помітними. Вони можуть бути епізодичними або майже безперервними і повинні викликати значний стрес або пошкодження, як зазначено в критерії В DSM-V вище. Схоже, немає сильної кореляції між ГРС і частотою використання галюциногенів, з повідомленнями про випадки ГРС у осіб з мінімальним впливом галюциногенів.¹⁴⁶ Загальні зорові ознаки включають геометричні галюцинації, спалахи або посилення кольору, рухів, особливо в периферійному зорі, залишкових зображень, слідів і ореолів.¹⁴⁷

Деякі люди оскаржують цінність концепції «тривожних спогадів».¹⁴¹ Справді, стверджується, що різниця між «рефлешбеком» і ГРС залишається незрозумілою і потребує подальшого розслідування. Деякі навіть стверджують, що концепція «Flashback» не є корисним діагностичним об'єктом, який був визначений у багатьох різних способами.¹⁴¹ У літературі іноді існує відмінність між ними, для «спогадів» характерно набуття переривчастих, нечастих досвідів, на відміну від більш стійкого досвіду ГРС.¹⁴³ «Flashbacks» зазвичай минулі і часто приємні, на відміну від ГРС, який є хронічним і може бути дуже виснажливим.¹⁴⁵

Явища минулих «спалахів» більшою мірою відсутні в останніх клінічних дослідженнях, в яких хронічні спотворення зору, критичні для діагностики ГРС, переважають. Вони зазвичай асоціюються з супутніми психіатричними симптомами, особливо тривожністю, соматизацією, панікою та афективними розладами.^{103,141,145}

ГРС є рідкісним і непередбачуваним.¹⁴³ Оцінки частки користувачів, в яких один або кілька разів спостерігалися спогади після вживання галюциногенів, широкі, від 5% до 50%.^{148,149} Однак багато з цих досліджень проводилися раніше розробленням діагностичних критеріїв DSM-III для ГРС і тому їх важко інтерпретувати.¹⁴¹ Зовсім нещодавно в огляді літератури 2003 р. зробили висновок, що «здається неминучим, що принаймні деякі люди, які вживали ЛСД, відчувають стійкі порушення сприйняття, що нагадують гостру інтоксикацію, не пов'язану з іншим медичним або психіатричним станом і які зберігаються протягом тижнів або місяців після останнього впливу галюциногену».¹⁴¹ Поточні оцінки поширеності невідомі, але DSM-V пропонує 4,2% (292,89 F16,983).

Незважаючи на ці висновки, існування ГРС та тривожних спогадів залишається спірним. Аналіз даних США з 2001 по 2004 рр. з Національного дослідження вживання наркотиків та не підтримує ідею «спогадів» (описаних у крайніх випадках як повторювані психотичні епізоди, галюцинації або панічні атаки) або ГРС (описані як стійкі зорові явища з супроводжуючою тривогою і дистресом).¹⁰³

Точні причини ГРС не відомі. Стан частіше спостерігається в осіб з історією психологічних проблем, але можуть виникнути навіть у будь-кого після одноразового прийому.¹⁵⁰ ГРС в основному асоціюється з вживанням ЛСД, але це також повідомлялося після вживання інших психоделічних препаратів, включаючи гриби,¹⁵¹ мескалін¹⁴¹ і 5-МєО-ДІРТ.¹⁵² Інші речовини можуть викликати ГРС, включаючи канабіс,¹⁵³ алкоголь та MDMA.¹⁵⁴ ГРС або спогади також спостерігалися у людей, які приймали фармацевтичні препарати, такі як рисперидон,¹⁵⁵ топімарат,¹⁵⁶ тразодон, міртазапін, нефазодон¹⁴⁵ і СІЗЗС,¹⁵⁷ і нещодавно було припущено, що використання галюциногенів насправді не є необхідною умовою для цього мультифакторного синдрому.¹⁴⁵

Однак було припущено, що в загальній етіології може не бути різноманітні явища, описаних в літературі як ГРС та «тривожні спогади».^{141,158} Було припущено, що деякі випадки можна пояснити з точки зору підвищеної обізнаності та спостереження що це звичайні зорові явища,¹⁴¹ це підтверджується високим рівнем тривоги, obsесивно-компульсивним розладом, соматизації, іпохондрії та параної, які спостерігаються у багатьох таких пацієнтів. Візуальні симптоми, як-от «візуальний сніг», «плаваючі», палінопсії (зображення) поширені серед здорової популяції^{103,141} або можуть бути симптомами психозів, судомних розладів, стійкої аури мігрені без головного болю або інсульту.¹⁴³

Були розроблені пояснювальні моделі ГРС та його зв'язку з галюциногенними наркотиками, який оскаржується, оскільки він був пов'язаний з іншими речовинами (наприклад, канабісом) і через супутні захворювання з тривогою, проблемами уваги та дереалізацією, які є симптомами у людей з ГРС.¹⁵⁴ Існуючі моделі варіюються від чисто випадкових (тобто відсутність зв'язку між вживанням наркотиків і симптомами) до «підвищеної вразливості до дисоціативних явищ у сприйнятливих осіб».¹⁵⁹

Інші приписують прямий причинний ефект через нейротоксичність, викликану препаратом (наприклад, «руйнування гальмівних серотонінергічних інтернейронів»¹⁵⁷). Деякі сперечалися що в основі ГРС лежить серотонінергічне неврологічне ураження, що призводить до дисбалансу збудження та гальмування в областях мозку, відповідальних за ранню зорову обробку.¹⁵⁴ Однак ці моделі, засновані на неврологічних розладах, також були поставлені під сумнів у світлі повідомлень про ГРС, пов'язаних з одноразовим використанням типової дози психоделічного засобу, в той час як багато користувачів із набагато більшою частотою та дозою використання не мають таких симптомів.¹⁴¹

12.13.2.1. Лікування ГРС

Опитування з використанням веб-опитувальника показало, що хоча симптоми ГРС були поширеними, лише деякі вважали їх досить тривожними або погіршувачими достатньо, щоб розглянути питання про лікування, з постійними симптомами, що збільшують ймовірність пошуку лікування. Навіть коли ці симптоми були постійними, вони були не завжди такими, які вважаються проблемними.¹⁴³

Не існує встановленого методу лікування ГРС, і дослідження дуже обмежені. Повідомляється, що стан хворого на ГРС покращився завдяки використанню сонцезахисних окулярів,¹⁴⁴ психотерапії¹⁴⁴ і модифікації поведінки.¹⁶⁰

Повідомлялося про багатообіцяючі результати лікування в наслідок низки фармакологічних втручань, але багатофакторний характер розладу та значущість супутніх захворювань, свідчать про необхідність високоіндивідуалізованого лікування із скороченням стресу або утримання від вживання психоактивних речовин (включаючи алкоголь та можливо, кофеїн) та лікування супутніх розладів.¹⁴⁵

Фармакологічні втручання для ГРС були застосовані, але багато досліджень (особливо пізніх) мали методологічні обмеження. Ці втручання включали кілька класів антидепресантів, анксиолітиків і антипсихотиків, СОМТ-інгібіторів, налтрексон, леводопа, клонідин, ламотриджин¹⁴⁵ і циталопрам.¹⁶¹ Були повідомлення про лікування галоперидолом,¹⁶² дифенілгідантоїном,¹⁶³ трифлуоперазином,¹⁶⁴ барбітуратами,¹⁴⁴ бензодіазепінами,^{144,165} карбамазепіном,¹⁶⁶ сертраліном,¹⁶⁷ налтрексоном,¹⁶⁸ клонідином,^{169,170} і

комбінацією оланзапіну та флуоксетину.¹⁷¹ Hermle et al. припустив, що протиепілептичний ламотриджин може бути багатообіцяючим новим препаратом для лікування ГРС.¹⁴⁵ Є також повідомлення про погіршення ГРС у пацієнтів, які отримують фенотіазини,¹⁴⁴ атипівий антипсихотичний рисперидон^{172,173} або інгібітори зворотного захоплення серотоніну.¹⁷⁴

Список літератури

- 1 Halpern JH, Suzuki J, Huertas PE, Passie T. Hallucinogens. In: *Addiction Medicine*, pp. 1083–98. Springer, 2011.
- 2 Fantegrossi WE, Murnane KS, Reissig CJ. The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(1):17–33.
- 3 Sinke C, Halpern JH, Zedler M, Neufeld J, Emrich HM, Passie T. Genuine and drug-induced synesthesia: a comparison. *Consciousness Cognition*. 2012;21(3):1419–34.
- 4 Jacob P III, Shulgin AT. Structure-activity relationships of classic hallucinogens and their analogs. *NIDA Research Monographs*. 1994;146:74–91.
- 5 Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol*. 2008 Aug;22(6):603–20. doi: 10.1177/0269881108093587.
- 6 González D, Riba J, Bouso JC, Gómez-Jarabo G, Barbanoj MJ. Pattern of use and subjective effects of *Salvia divinorum* among recreational users. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Nov 8;85(2):157–62.
- 7 Winter JC. Hallucinogens as discriminative stimuli in animals: LSD, phenethylamines, and tryptamines. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Apr;203(2):251–63. doi: 10.1007/s00213-008-1356-8.
- 8 Meehan TJ, Bryant SM, Aks SE. Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2010 Aug;28(3):663–82. doi: 10.1016/j.emc.2010.03.012.
- 9 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Update of the Generic Definition for Tryptamines. June 2014. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/318693/UpdateGenericDefinitionTryptamines.pdf (accessed 11 September 2014).
- 10 Zaitso K, Katagi M, Tatsuno M, Sato T, Tsuchihashi H, Suzuki K. Recently abused β -keto derivatives of 3,4-methylenedioxyphenylalkylamines: a review of their metabolisms and toxicological analysis. *Forensic Toxicol*. 2011;29(2):73–84.
- 11 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 May;6(2):125–9.
- 12 Erowid. 2007 UK *Trichocereus Cacti* Legal Case, June 2007. http://www.erowid.org/plants/cacti/cacti_law2.shtml (accessed 17 July 2014).
- 13 The Rt Hon Norman Baker MP. Government Response to ACMD Advice on Tryptamine, LSD Related Compounds and AH-7921. Home Office, 2014. <https://www.gov.uk/government/publications/government-response-to-acmd-advice-on-tryptamine-lsd-related-compounds-and-ah-7921> (accessed 1 September 2014).
- 14 Schmidt MM, Sharma A, Schifano F, Feinmann C. ‘Legal highs’ on the net – evaluation of UK-based websites, products and product information. *Forensic Sci Int*. 2011 Mar 20;206(1–3):92–7. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.06.030.
- 15 Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology*. 2011;61(3):364–81.
- 16 Ray TS. Psychedelics and the human receptorome. *PLoS One* 2010;5(2):e9019.
- 17 Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther*. 2004 Feb;101(2):131–81.
- 18 Frecska, Ede, Attila Szabo, Michael J. Winkelman, Luis E. Luna, and Dennis J. McKenna. “A possibly sigma-1 receptor mediated role of dimethyltryptamine in tissue protection, regeneration, and immunity.” *Journal of Neural Transmission* 120, no. 9 (2013): 1295–303.
- 19 Bulling S, Schicker K, Zhang YW, Steinkellner T, Stockner T, Gruber CW, Boehm S, Freissmuth M, Rudnick G, Sitte HH, Sandtner W. The mechanistic basis for noncompetitiveibogaine inhibition of serotonin and dopamine transporters. *J Biol Chem*. 2012 May 25;287(22):18524–34. doi: 10.1074/jbc.M112.343681.
- 20 Shulgin A, Shulgin A. *TIHKAL: The Continuation*. Transform Press, 1997.

- 21 Thurner P, Stary-Weinzinger A, Gafar H, Gawali VS, Kudlacek O, Zezula J, Hilber K, Boehm S, Sandtner W, Koenig X. Mechanism of hERG channel block by the psychoactive indole alkaloid ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014 Feb;348(2):346–58. doi: 10.1124/jpet.113.209643.
- 22 Brvar M, Mozina M, Bunc M. Prolonged psychosis after *Amanita muscaria* ingestion. *Wien Klin Wochenschr*. 2006 May;118(9-10):294–7.
- 23 Stribrný J, Sokol M, Merová B, Ondra P. GC/MS determination of ibotenic acid and muscimol in the urine of patients intoxicated with *Amanita pantherina*. *Int J Legal Med*. 2012 Jul;126(4):519–24. doi: 10.1007/s00414-011-0599-9.
- 24 Satora L, Pach D, Butryn B, Hydzik P, Balicka-Slusarczyk B. Fly agaric (*Amanita muscaria*) poisoning, case report and review. *Toxicol*. 2005 Jun 1;45(7):941–3.
- 25 Vendramin A, Brvar M. *Amanita muscaria* and *Amanita pantherina* poisoning: two syndromes.”*Toxicol*. 2014 Nov;90:269–72. doi: 10.1016/j.toxicol.2014.08.067.
- 26 Feeney K. Revisiting Wasson’s soma: exploring the effects of preparation on the chemistry of *Amanita muscaria*. *J Psychoactive Drugs*. 2010 Dec;42(4):499–506.
- 27 Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, Tyacke RJ, Leech R, Malizia AL, Murphy K, Hobden P, Evans J, Feilding A, Wise RG, Nutt DJ. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Feb 7;109(6):2138–43. doi: 10.1073/pnas.1119598109.
- 28 Power JD, Kavanagh P, O’Brien J, Barry M, Twamley B, Talbot B, Dowling G, Brandt SD. Test purchase, identification and synthesis of 2-amino-1-(4-bromo-2, 5-dimethoxyphenyl)ethan-1-one (bk-2C-B). *Drug Test Anal*. 2014 Jul 30. doi: 10.1002/dta.1699. [Epub ahead of print]
- 29 UK Chemical Research forum (various authors). bk-2C-B experiences/TRs, 2012. <http://www.ukchemicalresearch.org/Thread-bk-2C-B-experiences-TRs> accessed 20 July 2014).
- 30 Alatrash G, Majhail NS, Pile JC. Rhabdomyolysis after ingestion of ‘foxy’, a hallucinogenic tryptaminederivative. *Mayo Clin Proc*. 2006 Apr;81(4):550–1.
- 31 Curtis B, Kemp P, Harty L, Choi C, Christensen D. Postmortem identification and quantitation of 2,5-dimethoxy-4-n-propylthiophenethylamine using GC-MSD and GC-NPD. *J Anal Toxicol*. 2003 Oct;27(7):493–8.
- 32 Kamour A, James D, Spears R, Cooper G, Lupton DJ, Eddleston M, Thompson JP, Vale AJ, Thanacoody HK, Hill SL, Thomas SH. Patterns of presentation and clinical toxicity after reported use of alpha methyltryptamine in the United Kingdom. A report from the UK National Poisons Information Service. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Mar;52(3):192–7. doi: 10.3109/15563650.2014.885983.
- 33 Krebs TS, Johansen P-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2012;26(7): 994–1002.
- 34 Alper KR, Stajic M, Gill JR. Fatalities temporally associated with the ingestion of ibogaine. *J Forensic Sci*. 2012;57(2):398–412.
- 35 Alper KR, Lotsof HS, Frenken G, Luciano DJ, Bastiaans J. Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *American J Addictions*. 1999;8(3):234–42.
- 36 Lancet. Reviving research into psychedelic drugs (editorial). *Lancet*. 2006;367:1214.
- 37 Sessa B. Can psychedelics have a role in psychiatry once again. *BrJ Psychiatry*. 2005;186:457–8.
- 38 Frecska E, Luna LE. The adverse effects of hallucinogens from intramural perspective. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2006;8:189–200.
- 39 Morris K. Hallucinogen research inspires ‘neurotheology’. *Lancet Neurol*. 2006;5:732.
- 40 Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Passie T, Brenneisen R. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis*. 2014 Jul;202(7):513–20. doi: 10.1097/NMD.000000000000113.
- 41 Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, Greer GR. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jan;68(1):71–8. doi: 10.1001/archgenHIIPsychiatry.2010.116.

- 42 Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006 Nov;67(11):1735–40.
- 43 Nutt DJ, King LA, Nichols DE. Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(8):577–85.
- 44 Home Office. Drug Misuse: Findings from the 2013/14 Crime Survey for England and Wales. July 2014.
- 45 Winstock A. 2014 Global Drugs Survey Findings. <http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/the-global-drug-survey-2014-findings>.
- 46 <http://www.mixmag.net/drugssurvey>.
- 47 Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neuroscience Therapeutics*. 2008;14(4):295–314.
- 48 Coppola M, Mondola R. Bromo-Dragon Fly: chemistry, pharmacology and toxicology of a benzodifuran derivative producing LSD-like effects. *J Addict Res Ther*. 2012;3(133):2.
- 49 Deluca P, Corazza O, Schifano F, Davey Z, Di Furia L, Farre M, Flesland LH. Bromo-Dragonfly Report. Psychonaut Web-Mapping Project, 2010. <http://www.psychonautproject.eu/documents/reports/Bromodragonfly.pdf> (accessed 6 October 2014).
- 50 Winstock AR, Kaar S, Borschmann R. Dimethyltryptamine (DMT): prevalence, user characteristics and abuse liability in a large global sample. *J Psychopharmacol*. 2014 Jan;28(1):49–54. doi: 10.1177/0269881113513852.
- 51 Caudevilla-Gálligo F, Riba J, Ventura M, González D, Farré M, Barbanoj MJ, Bouso JC. 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): presence in the recreational drug market in Spain, pattern of use and subjective effects. *J Psychopharmacol*. 2012 Jul;26(7):1026–35. doi: 10.1177/0269881111431752.
- 52 Strassman R. Human psychopharmacology of LSD, dimethyltryptamine and related compounds. In: Pletscher A, Ladewig D, eds. *Fifty Years of LSD: Current Status and Perspectives of Hallucinogens*, pp. 145-74. Parthenon, 1994.
- 53 Shulgin A, Shulgin A. *PIHKAL: A Chemical Love Story*. Transform Press, 1991.
- 54 Caldicott DG, Bright SJ, Barratt MJ. NBOMe – a very different kettle of fish *Med J Aust*. 2013 Sep 2;199(5):322–3.
- 55 Laing RR, Beyerstein BL. Forms of the drug. In: Siegel JA, ed. *Hallucinogens: A Forensic Drug Handbook*, pp. 39–41. Academic Press, 2003.
- 56 Lawn W, Barratt M, Williams M, Horne A, Winstock A. The NBOMe hallucinogenic drug series: patterns of use, characteristics of users and self-reported effects in a large international sample. *J Psychopharmacol*. 2014 Feb 24;28(8):780–8.
- 57 Bersani FS, Corazza O, Albano G, Valeriani G, Santacroce R, Bolzan MPF, Cinosi E, Simonato P, Martinotti G, Bersani G, Schifano F. 25C-NBOMe: preliminary data on pharmacology, psychoactive effects, and toxicity of a new potent and dangerous hallucinogenic drug. *Biomed Res Int*. 2014;2014:734749. doi: 10.1155/2014/734749.
- 58 Buffin J, Roy A, Williams H, Winter A. Part of the Picture: Lesbian, Gay and Bisexual People’s Alcohol and Drug Use in England (2009–2011). Lesbian and Gay Foundation, 2012.
- 59 Andreasen MF, Telving R, Birkler RI, Schumacher B, Johannsen M. A fatal poisoning involving Bromo-Dragonfly. *Forensic Sci Int*. 2009 Jan 10;183(1-3):91–6. doi: 10.1016/j.forsciint.2008.11.001.
- 60 Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Club drugs: a new challenge in clinical toxicology. In: *Intensive Care Medicine*, pp. 811-820. Springer, 2003.
- 61 McCambridge J, Winstock A, Hunt N, Mitcheson L. 5-year trends in use of hallucinogens and other adjunct drugs among UK dance drug users. *Eur Addiction Research* 2006;13(1):57–64.
- 62 Williams RH, Erickson T. Evaluating hallucinogenic or psychedelic drug intoxication in an emergency setting. *Lab Med*. 2000;31(7):394–401.

- 63 Global Drug Survey. Drug Pleasure Ratings. <http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/thenet-pleasure-index-results/>.
- 64 Shulgin AT, Carter MF. Centrally active phenethylamines. *Psychopharm Commun.* 1975;1:93-8.
- 65 De Boer D, Gijzels MJ, Bosman IJ, Maes RAA. More data about the new psychoactive drug 2C-B. *J Analytic Toxicol.* 1999;23(3):227-8.
- 66 Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction.* 2007;102(1):24-34.
- 67 Studerus EA. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PLoS One* 2012;7(2):e30800.
- 68 McGeeney BE. Cannabinoids and hallucinogens for headache. *Headache.* 2013;53:447-58. doi: 10.1111/head.12025.
- 69 Sewell RA, Halpern JH, Pope HG. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology.* 2006;66(12):1920-2.
- 70 Karst M, Halpern JH, Bernateck M, Passie T. The non-hallucinogen 2-bromo-lysergic acid diethylamide as preventative treatment for cluster headache: an open, non-randomized case series. *Cephalalgia.* 2010;30(9):1140-4.
- 71 Kast EC, Collins VJ. Study of lysergic acid diethylamide as an analgesic agent. *Anesthesia Analgesia.* 1964;43(3):285-91.
- 72 McCabe OL. Psychedelic drug crises: toxicity and therapeutics. *J Psychedelic Drugs.* 1977;9:107-21.
- 73 Grinspoon L, Bakalar JB. *Psychedelic Drugs Reconsidered.* Basic Books, 1979.
- 74 Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs: a review of the literature. *J Nerv Ment Dis.* 1984;172:577-95.
- 75 Klock JC, Boerner U, Becker CE. Coma, hyperthermia and bleeding associated with massive LSD overdose. A report of eight cases. *West J Med.* 1974 Mar;120(3):183-8.
- 76 Riba J, Barbanoj MJ. Bringing ayahuasca to the clinical research laboratory. *J Psychoactive Drugs.* 2005;37(2):219-30.
- 77 Johnson MW, Sewell RA, Griffiths RR. Psilocybin dose-dependently causes delayed, transient headaches in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend.* 2012;123(1):132-40.
- 78 Yan F, Roth BL. Salvinorin A: a novel and highly selective κ -opioid receptor agonist. *Life Sci.* 2004;75(22):2615-19.
- 79 Sumnall HR, Measham F, Brandt SD, Cole JC. Salvia divinorum use and phenomenology: results from an online survey. *J Psychopharmacol.* 2011;25(11):1496-507.
- 80 Malleon N. Acute adverse reactions to LSD in clinical and experimental use in the United Kingdom. *Br J Psychiatry.* 1971;118(543):229-30.
- 81 Fysh RR, Oon MCH, Robinson KN, Smith RN, White PC, Whitehouse MJ. A fatal poisoning with LSD. *Forensic Sci Int.* 1985;8(2):109-13.
- 82 Corkery J, Durkin E, Elliott S, Schifano F, Ghodse AH. The recreational tryptamine 5-MeO-DALT (N,N-diallyl-5-methoxytryptamine): a brief review. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biological Psychiatry.* 2012;39(2):259-62.
- 83 Corkery J, Claridge H, Loi B, Goodair C, Schifano F. Drug-Related Deaths in the UK: January-December 2012: Annual Report 2013. HIIPAD, 2014. http://www.sgul.ac.uk/research/projects/icdp/our-workprogrammes/pdfs/drd_ar_2013.pdf (accessed 6 October 2014).
- 84 Arunotayanun W, Dalley JW, Huang XP, Setola V, Treble R, Iversen L, Roth BL, Gibbons S. An analysis of the synthetic tryptamines AMT and 5-MeO-DALT: emerging 'novel psychoactive drugs'. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013 Jun 1;23(11):3411-15. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.03.066.
- 85 Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction.* 2004;99(6):686-96.
- 86 Gable RS. Acute toxic effects of club drugs. *J Psychoactive Drugs.* 2004;36(3):303-13.

- 87 Wood DM. Delayed onset of seizures and toxicity associated with recreational use of Bromo-dragon Fly. *J Med Toxicol*. 2009;5(4):226–9.
- 88 Boland DM, Andollo W, Hime GW, Hearn WL. Fatality due to acute α -methyltryptamine intoxication. *J Analytic Toxicol*. 2005;29(5):394–7.
- 89 Peden NR, Pringle SD, Crooks J. The problem of psilocybin mushroom abuse. *Human Experimental Toxicol*. 1982;1(4):417–24.
- 90 Kaufman KR. Anxiety and panic. In: Ettinger AB, Weisbrot DM, eds. *Neurologic Differential Diagnosis: A Case-Based Approach*, pp. 22–33. Cambridge University Press, 2014.
- 91 Wilson JM, McGeorge F, Smolinske S, Meatherall R. A foxy intoxication. *Forensic Sci Int*. 2005;148(1):31-6.
- 92 Cooles P. Abuse of the mushroom *Panaeolus foenisecii*. *BMJ*. 1980;280(6212):446.
- 93 TOXBASE®. LSD. <http://www.toxbase.org>.
- 94 TOXBASE®. Ayahuasca. <http://www.toxbase.org>.
- 95 Hinkelbein J, Gabel A, Volz M, Ellinger K. [Suicide attempt with high-dose ecstasy]. *Der Anaesthesist*. 2003;52(1):51–4.
- 96 Nielen RJ, van der Heijden FM, Tuinier S, Verhoeven WM. Khat and mushrooms associated with psychosis. *World J Biol Psychiatry*. 2004 Jan;5(1):49–53.
- 97 Reich P, Hepps RB. Homicide during a psychosis induced by LSD. *JAMA*. 1972;219(7):869-71.
- 98 Itokawa M1, Iwata K, Takahashi M, Sugihara G, Sasaki T, Abe Y, Uno M, Hobo M, Jitoku D, Inoue K, Arai M, Yasuda I, Shintani M. Acute confusional state after designer tryptamine abuse. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Apr;61(2):196–9.
- 99 Abraham HD, Aldridge AM, Gogia P. The psychopharmacology of hallucinogens. *Neuropsychopharmacol*. 1996;14(4):285–98.
- 100 Solursh LP, Clement WR. Hallucinogenic drug abuse: manifestations and management. *Can Med Assoc J*. 1968;98(8):407.
- 101 Twemlow SW, Bowen WT. Psychedelic drug-induced psychological crises: attitudes of the ‘crisis therapist’. *J Psychoactive Drugs*. 1979;11(4):331–5.
- 102 Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*. 1998 Dec 1;9(17):3897–902.
- 103 Krebs TS, Johansen P-Ø. Psychedelics and mental health: a population study. *PloS One*. 2013;8(8):e63972.
- 104 KeshavanMS, KanekoY. Secondary psychoses: an update. *World Psychiatry*. 2013;12(1):4-15.
- 105 Miyajima M, Matsumoto T, Ito S. 2C-T-4 intoxication: acute psychosis caused by a designer drug. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;62(2):243.
- 106 Przekop P, Lee T. Persistent psychosis associated with *Salvia divinorum* use. *Am J Psychiatry*. 2009;166(7):832.
- 107 Matsumoto T, Okada T. Designer drugs as a cause of homicide. *Addiction*. 2006;101(11):1666–7.
- 108 van Amsterdam J, Opperhuizen A, van den Brink W. Harm potential of magic mushroom use: a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011 Apr;59(3):423–9. doi: 10.1016/j.yrtph.2011.01.006.
- 109 Vardy MM, Kay SR. LSD psychosis or LSD-induced schizophrenia? A multimethod inquiry. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40, 877–83.
- 110 O’Halloran RL, Lewman LV. Restraint asphyxiation in excited delirium. *Am J Forensic Med Pathol*. 1993;14(4):289–95.
- 111 Jovel A, Felthous A, Bhattacharyya A. Delirium due to intoxication from the novel synthetic tryptamine 5-MeO-DALT. *J Forensic Sci*. 2014;59(3):844–6.
- 112 Dean BV, Stellpflug SJ, Burnett AM, Engebretsen KM. 2C or not 2C: phenethylamine designer drug review. *J Med Toxicol*. 2013 Jun;9(2):172–8. doi: 10.1007/s13181-013-0295-x.

113 Vilke GM, DeBard ML, Chan TC, Ho JD, Dawes DM, Hall C, Curtis MD, Costello MW, Mash DC, Coffman SR, McMullen MJ, Metzger JC, Roberts JR, Sztajnkrcer MD, Henderson SO, Adler J, Czarnecki F, Heck J, Bozeman WP. Excited delirium syndrome (ExDS): defining based on a review of the literature. *J Emerg Med.* 2012 Nov;43(5):897–905. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.02.017.

114 Gonmori KYN. Fatal ingestion of magic mushrooms: a case report. *Annales Toxicologie Analytique.* 2002;14(3):350.

115 Gahr M, Plener PL, Kölle MA, Freudenmann RW, Schönfeldt-Lecuona C. Self-mutilation induced by psychotropic substances: a systematic review. *Psychiatry Res.* 2012 Dec 30;200(2–3):977–83. doi: 10.1016/j.psychres.2012.06.028.

116 Blacha C, Schmid MM, Gahr M, Freudenmann RW, Plener PL, Finter F, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. Self-inflicted testicular amputation in first lysergic acid diethylamide use. *J Addict Med.* 2013 Jan-Feb;7(1):83-4. doi: 10.1097/ADM.0b013e318279737b.

117 Attema-de Jonge ME, Portier CB, Franssen EJ. [Automutilation after consumption of hallucinogenic mushrooms]. *Nederlandstijdschriftvoorgeneeskunde.* 2007;151(52):2869–72.

118 Berrens Z, Lammers J, White C. Rhabdomyolysis after LSD ingestion. *Psychosomatics.* 2010 Jul- Aug;51(4):356. doi: 10.1176/appi.psy.51.4.356.

119 Dos Santos RG, Valle M, Bouso JC, Nomdedéu JF, Rodríguez-Espinosa J, McIlhenny EH, Barker SA, Barbanoj MJ, Riba J. Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine. *J Clin Psychopharmacol.* 2011 Dec;31(6):717–26. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823607f6.

120 Goforth HW, Fernandez F. Acute neurologic effects of alcohol and drugs. *Neurologic Clinics.* 2012;30(1):277–84.

121 Carstairs SD, Cantrell FL. Peyote and mescaline exposures: a 12-year review of a statewide poison center database. *Clin Toxicol.* 2010;48(4):350–3.

122 Tang MH, Ching CK, Tsui MS, Chu FK, Mak TW. Two cases of severe intoxication associated with analytically confirmed use of the novel psychoactive substances 25B-NBOMe and 25C-NBOMe. *Clin Toxicol (Phila).* 2014 Jun;52(5):561–5. doi: 10.3109/15563650.2014.909932.

123 Armenian P, Gerona RR. The electric Kool-Aid NBOMe test: LC-TOF/MS confirmed 2C-C-NBOMe (25C) intoxication at Burning Man. *Am J Emerg Med.* 2014 Nov;32(11):1444.e3–5. doi: 10.1016/j.ajem.2014.04.047.

124 Riba J, McIlhenny EH, Valle M, Bouso JC, Barker SA. Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. *Drug Test Anal.* 2012 Jul–Aug;4(7–8):610–16. doi: 10.1002/dta.1344.

125 Sklerov J, Levine B, Moore KA, King T, Fowler D. A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation. *J Anal Toxicol.* 2005 Nov–Dec;29(8):838–41.

126 Brush DE, Bird SB, Boyer EW. Monoamine oxidase inhibitor poisoning resulting from Internet misinformation on illicit substances. *Clin Toxicol.* 2004;42(2):191–5.

127 Callaway JC, Grob CS. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse interactions. *J Psychoactive Drugs.* 1998;30(4):367–9.

128 Ott J. Pharmahuasca: human pharmacology of oral DMT plus harmine. *J Psychoactive Drugs.* 1999;31(2):171–7.

129 Ninnemann A, Stuart GL. The NBOMe series: a novel, dangerous group of hallucinogenic drugs. *J Studies Alcohol Drugs* 2013;74(6):977.

130 Miller PL, Gay GR, Ferris KC, Anderson S. Treatment of acute, adverse psychedelic reactions: ‘I’ve tripped and I can’t get down’. *J Psychoactive Drugs.* 1992;24(3):277–9.

131 O’Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11th edition), pp. 607–27. McGraw-Hill, 2006.

- 132 Huesgen K. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: excited delirium syndrome and sudden death. *Emerg Med J*. 2013 Nov;30(11):958–60. doi: 10.1136/emmermed-2013-203139.1.
- 133 Erritzoe D, Frokjaer VG, Holst KK, Christoffersen M, Johansen SS, Svarer C, Madsen J, Rasmussen PM, Ramsøy T, Jernigan TL, Knudsen GM. In vivo imaging of cerebral serotonin transporter and serotonin2a receptor binding in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (mdma or 'ecstasy') and hallucinogen users. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jun;68(6):562–76. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.56.
- 134 Studerus E, Gamma A, Kometer M, Vollenweider FX. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PLoS One*. 2012;7(2):e30800.
- 135 Blacker KH, Jones RT, Stone GC, Pfefferbaum D. Chronic users of LSD: the acidheads. *Am J Psychiatry*. 1968;125(3):341–51.
- 136 Smart RG, Jones D. Illicit LSD users: their personality characteristics and psychopathology. *J Abnormal Psychol*. 1970;75(3):286.
- 137 Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Dec;218(4):649–65. doi: 10.1007/s00213-011-2358-5.
- 138 Gillespie NA, Neale MC, Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS. Factor and item-response analysis DSM-IV criteria for abuse of and dependence on cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants and opioids. *Addiction*. 2007 Jun;102(6):920–30.
- 139 Strassman RJ, Qualls CR, Berg LM. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biological Psychiatry*. 1996;39(9):784–95.
- 140 Drugs-Forum (various authors). Smoking – DMT tolerance? 2012. <http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=176077> (accessed 21 July 2014).
- 141 Halpern JH, Pope HG Jr. Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years? *Drug Alcohol Depend*. 2003;69(2):109–19.
- 142 Carhart-Harris RL, Nutt DJ. User perceptions of the benefits and harms of hallucinogenic drug use: a web-based questionnaire study. *J Substance Use* 2010;15(4):283–300.
- 143 Baggott MJ, Coyle JR, Erowid E, Erowid F, Robertson LC. Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: A web-based questionnaire. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Mar 1;114(1):61–7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.09.006.
- 144 Abraham H. Visual phenomenology of the LSD flashback. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:884–9.
- 145 Hermle L, Simon M, Ruchsow M, Batra A, Geppert M. Hallucinogen persisting perception disorder (HPPD) and flashback – are they identical? *J Alcoholism Drug Depend*. 2013;1:121. doi: 10.4172/jaldd.1000121.
- 146 National Institute on Drug Abuse (NIDA). Hallucinogens and Dissociative Drugs, Including LSD, PCP, Ketamine, Psilocybin, Salvia, Peyote, and Dextromethorphan. NIDA, 2014. <http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/rrhalluc.pdf>.
- 147 Kilpatrick ZP, Ermentrout GB. Hallucinogen persisting perception disorder in neuronal networks with adaptation. *J Computational Neurosci*. 2012;32(1):25–53.
- 148 Alacorn RD, Dickinson WA, Dohn HH. Flashback phenomena: clinical and diagnostic dilemma. *J Nerv Ment Dis*. 1982;170:217–23.
- 149 McGee R. Flashbacks and memory phenomena. A comment on 'Flashback phenomena: clinical and diagnostic dilemmas. *J Nerv Ment Dis*. 1984;172:273–8.
- 150 National Institute on Drug Abuse (NIDA). How do hallucinogens (LSD and psilocybin) affect the brain and body? <http://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/hallucinogens-dissociativedrugs/where-can-i-get-more-scientific-information-hallucinogens-diss> (accessed 27 January 2015).

- 151 Espiard ML, Lecardeur L, Abadie P, Halbecq I, Dollfus S. Hallucinogen persisting perception disorder after psilocybin consumption: a case study. *Eur Psychiatry*. 2005 Aug;20(5-6):458–60.
- 152 Ikeda A, Sekiguchi K, Fujita K, Yamadera H, Koga Y. 5-methoxy-N, N-diisopropyltryptamine-induced flashbacks. *Am J Psychiatry*. 2005 Apr;162(4):815.
- 153 Lerner AG, Goodman C, Rudinski D, Bleich A. Benign and time-limited visual disturbances (flashbacks) in recent abstinent high-potency heavy cannabis smokers: a case series study. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2010;48(1):25–9.
- 154 Litjens RPW, Brunt TM, Alderliefste G-J, Westerink RHS. Hallucinogen persisting perception disorder and the serotonergic system: a comprehensive review including new MDMA-related clinical cases. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Aug;24(8):1309–23. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.05.008.
- 155 Lauterbach E, Abdelhamid A, Annandale JB. Posthallucinogen-like visual illusions (palinopsia) with risperidone in a patient without previous hallucinogen exposure: possible relation to serotonin 5HT_{2a} receptor blockade. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(1):38–41.
- 156 Evans RW. Reversible palinopsia and the Alice in Wonderland syndrome associated with topiramate use in migraineurs. *Headache*. 2006;46:815–18.
- 157 Goldman S, Galarneau D, Friedman R. New onset LSD flashback syndrome triggered by the initiation of SSRIs. *Ochsner J* 2007;7(1):37–9.
- 158 Frankel FH. The concept of flashbacks in historical perspective. *Int J Clin Experimental Hypnosis*. 1994;42(4):321–36.
- 159 Iaria G, Fox CJ, Scheel M, Stowe RM, Barton JJS. A case of persistent visual hallucinations of faces following LSD abuse: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurocase*. 2010;16(2):106–18.
- 160 Matefy RE. Behavior therapy to extinguish spontaneous recurrences of LSD effects: a case study. *J Nerv Ment Dis*. 1973;156:226–31.
- 161 Hanck AL, Scellenken AF. Hallucinogen persistent perceptive disorder after ecstasy use. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2013;157(24):A5649.
- 162 Moskowitz D. Use of haloperidol to reduce LSD flashbacks. *Mil Med*. 1971;136:754–6.
- 163 Thurlow HJ, Girvin JP. Use of antiepileptic medication in treating 'flashbacks' from hallucinogenic drugs. *Can Med Assoc J*. 1971 Nov;105(9):947–8.
- 164 Anderson W, O'Malley J. Trifluoperazine for the trailing phenomenon. *JAMA*. 1972;220:1244–5.
- 165 Lerner AG, Skladman I, Kodesh A, Sigal M, Shufman E. LSD-induced hallucinogen persisting perception disorder treated with clonazepam: two case reports. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2001;38(2):133–6.
- 166 Abraham HD. LSD flashbacks (Letters to the editor, /In reply). *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:632.
- 167 Young CR. Sertraline treatment of hallucinogen persisting perception disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:85.
- 168 Lerner AG, Oyffe I, Issacs G, Mircea M. Naltrexone treatment of hallucinogen persisting perception disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154:437.
- 169 Lerner AG, Finkel B, Oyffe I, Merenzon I, Sigal M. Clonidine treatment for hallucinogen persisting perception disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1460.
- 170 Lerner AG, Gelkopf M, Oyffe I, Finkel B, Katz S, Sigal M, Weizman A. LSD-induced hallucinogen persisting perception disorder treatment with clonidine: an open pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15:35–7.
- 171 Aldurra G, Crayton JW. Improvement of hallucinogen persisting perception disorder by treatment with a combination of fluoxetine and olanzapine: case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;2:343–4.
- 172 Abraham HD, Mamen A. LSD-like panic from risperidone in post-LSD visual disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16:228–31.

173 Morehead DB. Exacerbation of hallucinogen-persisting perception disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17:327–8.

174 Markel H, Lee A, Holmes RD, Domino EF. LSD flashback syndrome exacerbated by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in adolescents. *J Pediatr.* 1994;125:817–19.

Частина V: Синтетичні канабіноїди

Розділ 13. Синтетичні канабіноїди

Група наркотиків: синтетичний канабіноїд

Синтетичні канабіноїди (СК), які також називають синтетичними каннабіміметиками або синтетичними агоністами рецепторів каннабіноїдів, є наркотиками для паління, які часто використовуються як законна альтернатива коноплі. Вони мають сильний вплив на ендоканабіноїдну систему.

13.1. Вуличні назви

Для синтетичних канабіноїдів використовуються різні вуличні назви. Термін "Spice", який є торговою маркою одного з найпоширеніших продуктів СК, що продається в Європі, часто використовується як загальний термін для всіх синтетичних канабіноїдів. У США їх часто називають «K2», а в Австралії та Новій Зеландії - «Kronic».¹

На ринку представлений широкий асортимент торгових марок рослинних продуктів, що містять синтетичні канабіноїди. Вони включають, але не обмежуються ними, Spice, Black Mamba, Annihilation та Amsterdam Gold. Продовжують з'являтися нові бренди. Торгові марки іноді нагадують назви вулиць штампів конопель.

13.2. Правовий статус

Деякі СК відносяться до препаратів Списку I класу B відповідно до Правил про зловживання наркотиками (2001), за загальним визначенням. Канабіноїди, спрямовані на контроль за цими загальними визначеннями, є агоністами рецепторів CB1.² Продукти, що містять інші синтетичні канабіноїди, наразі є законними для володіння і включають AM-694 та білоруську сполуку.³

13.3. Якість результатів дослідження

Дослідження СК обмежуються звітами про випадки та серіями випадків, а також ретроспективними токсикологічними дослідженнями, лабораторними дослідженнями на людях та тваринах, опитуваннями та інтерв'ю з користувачами СК. Не існує лонгітюдний досліджень або рандомізованих контрольованих досліджень.

13.4. Короткий фармакологічний опис

Синтетичні канабіноїди відіграють важливу роль на ринку «високої законності». В Європі це найбільша хімічна група, яка моніториться системою раннього попередження Європейського Союзу, де 30 нових продуктів були зареєстровані у 2012 році та 29 у 2013 році.⁴ Хоча вони вперше з'явилися у Європі, вони зараз є частиною ринку наркотиків майже у всіх розвинених країнах світу.⁵

СК були розроблені після відкриття дельта-9-тетрагідроканабінолу (Δ^9 -ТГК або ТГК). Вони являють собою велику і хімічно різноманітну групу молекул з деякою функціональною подібністю до ТГК та інших фітоканабіноїдів. В цілому СК виробляють ефекти, подібні до ТГК, хоча вони не однакові і, зокрема, структурно не схожі між собою.^{6,7,8} Обидва і СК і фітоканабіноїди (природний канабіс) зв'язують рецептори CB1 і CB2.⁹ Менше з тим, СК мають більшу спорідненість до цих рецепторів, ніж природні канабіноїди, і виробляють більш сильний ефект.¹⁰ Аналіз взаємозв'язку структура - активність показує, що сполуки СК дійсно можуть проявляти більш високу ефективність. Фактично, СК є повноцінними агоністами ендоканабіноїдної системи, тоді як ТГК є лише частковим агоністом.¹¹

ТГК має структуру дибензофурану, якої немає у більшості СК. Крім того, ряд СК містить атоми азоту у своїх ланцюгах, яких немає у фітоканабіноїдах. Хоча ТГК є частковим агоністом і має психотоміметичні властивості,¹² другий за поширеністю канабіноїд у натуральному вирощуванні коноплі, каннабідіол (КБР), схоже, має анксиолітичні,

антипсихотичні та пригнічуючий потяг до наркотиків властивість.^{13,14} Цей вплив КБР на ТГК у коноплі не може можна знайти у СК.¹⁵

СК були спочатку синтезовані для цілей біомедичних досліджень¹⁶, вчені досліджували спосіб дії канабіноїдів на сигнальні шляхи в організмі або як терапевтичні засоби.⁴ Сюди входять аналоги ТГК (класичний канабіноїд), які були розроблені Рафаелем Мечулам в Єврейському університеті (сполуки «НУ») у 1960-х роках і включає НУ-210, який за структурою подібний до Δ9-ТНС, але більш потужний і важкий для синтезу.

Циклогексилфеноли («ЦФ»), які називаються некласичними канабіноїдами, були розроблені компанією Pfizer у 1970-х роках. У 1990-х роках Джон У. Хаффман розробив серію синтетичних канабіноїдів «JWH», яка виникла в результаті обчислювального з'єднання хімічних структурних особливостей Δ9-ТНС з раніше розробленими аміноалкілолами.¹⁷ Інші канабіноїди, які походять із індолу, виявлені у продуктах для рекреаційного вживання є такими, які синтезовані Александром Маккріяннісом (сполуки «АМ»).⁷

СК відносяться до основних структурних груп, виходячи з їх хімічної будови.^{5,18} Багато сполук включають індольні похідні, як компоненти структури або як замісники.¹⁹ Індоли - це групи, структурно подібні до серотоніну, і тому активні на 5-НТ-рецептори, і вони, як правило, ідентифікуються в індолеамінових галюциногенах, таких як диметилтриптамін.²⁰ З цієї точки зору можна стверджувати, що проковтування сполук СК індолу може бути пов'язане з особливо високим рівнем активації рецепторів серотоніну.^{21,22} Крім того, було висловлено припущення, що у високих дозах сполуки СК також можуть володіти деякими інгібуючими властивостями моноаміноксидази.²³ Цей елемент може ще більше збільшити ризик розвитку серотонінового синдрому у тих, хто вживає СК (щодо серотонінового синдрому див. Розділ 7.7.2).

В даний час існує 200 агоністів рецепторів каннабіноїдів. Синтетичні канабіноїди поділяються на сім основних структурних груп: нафтоїліндоли (наприклад, JWH-018, JWH-073 та JWH-398); нафтилметиліндоли; нафтоїлпіроли; нафтилметилінденів; фенілацетиліндоли (тобто бензоїліндоли, наприклад JWH-250); циклогексилфеноли (наприклад, CP 47,497 та гомологи CP 47,497) та класичні канабіноїди (наприклад, НУ-210).

Лише в Європі до червня 2013 року було зареєстровано понад 80 сполук з 13 різних хімічних груп,^{24,25} а нещодавно на ринку з'явилася низка нових будівельних лісів та заміників для виробництва нових препаратів.²⁶

Велика структурна неоднорідність різних сполук СК означає, що деякі з них є більш потужними, ніж інші. Існують відмінності щодо метаболізму, токсичності та тривалості ефектів. Взагалі кажучи, чим більша спорідненість до рецептора СВ1, тим вище фармакологічна активність сполуки-агоніста.

Серія канабіноїдів JWH була найпоширенішою у Європі,^{27,28} хоча після юридичного контролю їх стало менше. Їх хімічна структура помітно відрізняється від ТГК. У порівнянні з ТГК, клас JWH має набагато більшу спорідненість і повний агонізм щодо рецепторів каннабіноїдів.^{29,30} З'єднання CP є іншою часто використовуваною групою агоністів рецепторів канабіноїдів, а також не мають класичної структури канабіноїдів. CP-47,497, який часто зустрічається у рослинних продуктах, до 28 разів потужніший, ніж ТГК.^{31,32} Сполуки НУ за структурою подібні до ТГК, але в 100–800 разів сильніші.³³ Бензоїндоли є четвертою групою і включають АМ -694 та RCS-4, які лише нещодавно були виявлені у трав'яних сумішах. Про цю останню групу відомо дуже мало.^{34,35}

Синтетичні агоністи рецепторів каннабіноїдів не дають позитивного результату при стандартних скринінгових тестах сечі на метаболіти дельта-9-тетрагідроканнабінолу (ТГК).³⁶ Судово-хімічне виявлення СК залишається складним,³⁷ не в останню чергу через сполуки, що постійно з'являються, та відсутність посилення зразки в лабораторіях для їх ідентифікації.

13.5. Що таке синтетичні канабіноїдні продукти?

У чистому стані СК - це тверді речовини або масла. Курильні суміші зазвичай продаються в пакетиках з металевої фольги, зазвичай містять висушену рослинну речовину, до якої додано один або декілька канабіноїдів. Пакети зазвичай містять 0,5–3 г дрібно меленої рослинної сировини.⁵

Більшість синтетичних канабіноїдів виробляється в Китаї та експортується, зазвичай у формі порошку, з використанням неправильних декларацій, таких як «поліфосфат», «малеїнова кислота», «флуоресцентний відбілюючий агент» або «етиланілін».⁵ Опинившись в Європі, роздрібна продукція збирається шляхом змішування інертних рослинних продуктів з синтетичними каннабіноїдами. Часто використовуваними трав'яними основами для діючих хімічних інгредієнтів є даміяна (*Turnera diffusa*) та трави ламієвих, такі як мелісса, мента та тимус. Синтетичні хімікати змішуються з травами або розпорошуються на них, як правило, в промислових масштабах, часто для розчинення порошоків використовують обладнання, таке як цементні змішувачі та рідкі розчинники, такі як ацетон або метанол. Потім їх сушать і упаковують для продажу.⁴

Багато з «рослинних сумішей» неоднорідні щодо концентрації сполук, що містяться. Наприклад, в одному аналізі вміст JWH-018 коливався в межах від 6,8 мг/г до 44,4 мг/г в межах одного продукту.³⁸ Крім того, досить часто до «трав'яної суміші» додається більше однієї СК.³⁹ У Японії, Кікура -Нанаїгі та ін.⁴⁰ виявили в середньому 2,6 СК на продукт. Найбільше виявлено авторами в одній суміші 10.

Інші речовини, ідентифіковані в продуктах СК, включають жирні кислоти та їх ефіри (лінолева кислота, пальмітинова кислота), амідні жирні кислоти (олеамід, пальмітоїлетаноламід), речовини рослинного походження (евгенол, тимол та ароматизатори, такі як ацетил ванілін), консерванти (бензилбензоат) та добавки (альфа-токоферол).^{41,42} Продукти СК можуть також містити велику кількість токоферолу (вітамін Е), можливо для маскування аналізу активні каннабіноїди.³⁷ Вони часто забруднені бета2-адренергічним агоністом кленбутеролом,⁴³ таким чином забезпечуючи основу для симпатоміметикоподібних ефектів (тремор, тахікардія, тривога), які часто описуються у пацієнтів із інтоксикацією, доставленими у відділення невідкладної допомоги.^{44,45} Незважаючи на те, що трав'яна суміш, що містить СК, швидше за все, є інертним продуктом, фармакологія та токсикологія рослинної сировини у цих сумішах незрозуміла.⁴⁶ Трав'яний матеріал, який використовується як основа для куріння цих сумішей може містити токсикологічно значимі речовини, такі як пестициди.³⁹

Як правило, трав'яні суміші або суміші, які містять СК, але не тютюн чи коноплю,⁴⁷ продаються в Інтернеті та в так званих «головних магазинах». Існують поточні повідомлення про його продаж у пабах, на автозаправочних станціях та у магазинах з їжею на винос, особливо на півночі Англії.⁴⁸ Як інші НПР, СК продукти мають власні маркування «не для вживання людиною» та рекламуються як пахоці або кімнатний дезодорант. Однак вони, як правило, є у вигляді рослинних продуктів для куріння. Чисті сполуки, не розпорошені на інертні рослинні продукти, також доступні для продажу на веб-сайтах, які користувачі можуть змішувати зі своєю власною трав'яною сумішшю.²

Рослинні продукти, що містять СК, вперше з'явилися близько 2004 р.⁴⁶ Першим СК, виявленим у Європі як так званий «легальний наркотик», був JWH-018, який був виявлений у Німеччині та Австрії наприкінці 2008 р.⁴ Відзначено, що популярність цих препаратів значно зросла приблизно у 2008 р., в результаті численних повідомлень у ЗМІ, які називають їх «законною» альтернативою коноплі.⁵

СК подають приклад того, як регульовані психоактивні сполуки можна легко замінити на однаково ефективні гомологи з метою уникнення юридичного контролю. Наприклад, у січні 2009 року Німеччина заборонила виробництво, продаж, придбання та володіння двома специфічними психоактивними синтетичними хімікатами (CP 47,497-C8 та JWH-018). Протягом чотирьох тижнів після цього юридичного контролю зразки спеції, отримані по всій Німеччині, продемонстрували заміну цих двох нещодавно заборонених сполук на JWH-073, тоді ще нерегульований хімічний гомолог.^{29,49} Дослідження Центру інформації про отрути у

Фрайбурзі, Німеччина, здійснених у період з вересня 2008 р. по лютий 2011 р., повідомлялося, що після січня 2010 р., коли JWH-073 та JWH-019 були додані до списку запланованих речовин, спостерігалось збільшення кількості екстрених випадків, пов'язаних із надзвичайно потужними синтетичними канабіноїдами JWH-122 та JWH-210. Автори коментують, що ранні випадки (тобто пацієнти, які з'явилися після прийому JWH-018), симптоми, як правило, були слабкими, але більш нещодавні презентації, в основному завдяки сильнодіючим агоністам JWH-081, JWH-122 або JWH-210, мали значно важчі симптоми.⁵⁰

В інших місцях виробники цих продуктів швидко пристосувалися до змін у законодавстві, використовуючи подібні сполуки, які ще не піддаються контролю.⁵ Невеликі зміни вносяться до заборонених сполук, і нові похідні продовжують з'являтися у міру регулювання старих. Хіміки легко синтезували подібні сполуки шляхом додавання галогену, алкілу, алкокси або інших заступників до однієї з ароматичних кільцевих систем або, наприклад, шляхом невеликих змін у довжині та конфігурації алкільного ланцюга.⁵

Це призвело до стрімкого зростання кількості СК за останні роки. У 2012 р. Із 73 нових психоактивних речовин, про які Європейський Союз повідомив Європейський центр моніторингу наркотиків та наркозалежності (EMCDDA), 30 були СК.⁴

Незважаючи на те, що виробники СК та інших так званих законних наркотиків часто намагаються обійти закон, розробляючи сполуки, трохи відмінні від заборонених, є дані, що деякі з цих продуктів містять класифіковані сполуки і тому є незаконними відповідно до законодавства Великої Британії.³ Так само, недавнє німецьке дослідження виявило продукти, які містять сполуки, заборонені в Німеччині, такі як AM-2201 та MAM-2201, разом із забороненими канабіноїдами JWH-018 та JWH-122.⁵¹

Міцність і чистота продуктів SC різняться. Одне американське дослідження розглянуло чистоту JWH-018 та JWH-073 від трьох онлайн-постачальників. Чистоту визначали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з ультрафіолетовим детектуванням та порівнювали з перевіреними стандартами, отриманими від традиційного постачальника хімічних досліджень. Дослідження показало, що продукти, придбані в Інтернеті, мають порівнянну чистоту з перевіреними стандартами, навіть незважаючи на те, що продукти відрізняються один від одного за кольором, текстурою та запахом. Доказів інших сполук не було.⁵²

Що стосується рослинних продуктів, наповнених СК, аналітичні випробування показали, що складові каннабіноїдів та їх дозування сильно відрізняються між продуктами, партіями та навіть у межах однієї упаковки, що спричинило появу так званих «гарячих точок».⁵³ Дослідження Об'єднаного Королівства свідчать, що існують значні відмінності у змісті продуктів, які мають юридичну цінність, купуються через Інтернет.⁵⁴⁻⁵⁷ І навпаки, різні торгові марки можуть містити одну і ту ж сполуку. Наприклад, AM2201 був ідентифікований у фільмах «Чорна мамба», «Знищення», «Тай Хай», «Гавайська серпанок» та «Бомбейська синя екстремальність».²

Повідомлялося також, що нещодавно СК були виявлені у продуктах, схожих на смолу конопель, а також у зразках трав'яної коноплі. Це може бути посилення потенціалу слабого конопель або скорочення «часу збирання» та збільшення темпів виробництва за рахунок покращення поганої потенції незрілих рослин.

Повідомляється про нещодавню тенденцію, згідно з якою СК були виявлені у сумішах, що містять інші психоактивні трави та рослини:⁵⁸

- бензодіазепіни, такі як феназепам;
- триптаміни;^{59,60}
- сполуки фенетиламіну/NBOMe;⁶¹
- катіони;
- опіюідні анальгетики;⁶²
- бензокаїн;⁶³
- дифенідин.^{4,60,64}

Тому нелегко визначити вміст кожного продукту СК або передбачити його фармакологічні та токсикологічні характеристики.⁶⁵

13.6. Клінічне та інше законне використання синтетичних канабіноїдів

Синтетичні канабіноїди були розроблені протягом останніх 40 років як потенційні фармацевтичні засоби, часто для усунення болю⁶⁶ або нудоти. В даний час використовуються набілон (Cesamet®), для лікування анорексії та його протиблювотні властивості у хворих на рак. Дронабінол (Marinol®) та набіксимол (Sativex®) використовуються для лікування розсіяного склерозу та болю.^{5,37}

Коментар робочої групи: лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами дронабінол, набілон, лікарський засіб набіксимолс (стандартизований екстракт канабісу з однаковим вмістом ТГК та канабідіолу) в Україні не зареєстровано.

13.7. Поширеність і закономірності використання

Використання СК рослинних продуктів у Великій Британії здається обмеженим, хоча за останні кілька років вони набули популярності, особливо серед підлітків і молодих людей,⁶⁻⁸ а також серед ув'язнених.⁶⁷ Таке зростання популярності може бути пов'язане з тим, що ринок - легальний ринок і продукти легкодоступні, а також доступні приблизно за 10/12 фунтів стерлінгів за грам.⁶⁸

Однією з головних причин неправильного використання СК є складність виявлення споживання шляхом аналізу біологічних зразків. Неможливість виявлення цих сполук робить їх привабливими для осіб, які проходять регулярні тести на наркотики (наприклад, пацієнти судово-медичних клінік або клінік відміни, люди, які зобов'язані пройти тестування на наркотики на робочому місці, і кандидати на повторне отримання водійських прав, ті, хто працює в правоохоронних органах, пожежниках, в збройні сили,⁶⁹ ув'язнені або клієнти на випробувальному терміні, шахтарі та спортсмени).¹⁵

Поліція Ейвона та Сомерсета повідомила, що продукція SC популярна серед ув'язнених їхніх відкритих в'язниць, знову ж таки, щоб уникнути тестування на наркотики.⁷⁰ Подібні висновки були повідомлені у в'язницях та службах пробації у Швеції.⁷¹

Питання щодо використання «Спайсу» були додані до Британського дослідження злочинності у 2009 році та задавалися два роки поспіль. У 2010/11 році 0,2% дорослих повідомили, що вживали їх у минулому році, причому цей показник був вищим серед дорослих віком 16–24 роки, ніж серед осіб віком 25–59 років (0,4% і 0,1% відповідно).⁷² У 2011/12 році 0,1% дорослих загалом повідомили, що вживають «Спайс».⁷²

Порівняння з іншими європейськими та американськими дослідженнями неможливе через різні використовувані методи, рамки вибірки та термінологію, але результати проливають світло на моделі використання SC. У Європі в 2010 році іспанське опитування 25 000 людей віком 14–18 років синтетичні канабіноїди 316 NEPTUNE років повідомили про 1,1% використання протягом усього життя, 0,8% використання за останні 12 місяців і 0,4% за останній місяць.⁷³

Використання SCs може бути значно більш поширеним у США. Дослідження, проведене в США за участю 852 студентів університету із середнім віком 20,6 років (SD 5,1), повідомило про вживання «K2» 8% вибірки (у порівнянні з 36%, які вживали каннабіс/марихуану). Трохи більше 90% з них також коли-небудь вживали марихуану. Вживання «K2» було суттєво пов'язане з віком, статтю, роком навчання в коледжі та вживанням тютюну та канабісу. Використання SCs було більш поширеним серед чоловіків, ніж жінок, і частіше серед студентів першого та другого курсу, ніж серед студентів третього курсу або старше.^{7,74}

Велике дослідження США «Моніторинг майбутнього» вперше розглянуло використання СК у 2011 році (45 400 учнів у 395 середніх школах у 2012 році). Серед учнів 12-х класів 11,4% повідомили, що вживали протягом останніх 12 місяців. Споживання в 2012

році, яке слідувало за його контролем у березні 2011 року, залишилося незмінним і становить 11,3%, що робить його другою найбільш вживаною речовиною в цій групі після натурального канабісу. Серед учнів 8 та 10 класів у 2012 році 4,4% та 8,8% відповідно користувалися СК у попередньому році. Серед восьмикласників це було третє за кількістю вживаних заборонених речовин після канабісу та інгальянтів.⁷⁵

Опитування «Моніторинг майбутнього», проведене в 2013 році серед так само великої кількості молодих людей у трьох класах, повідомило про суттєве зниження використання продуктів SC, таких як «K2» і «Spice», але збільшення використання натуральний канабіс. Вживання синтетичної марихуани за попередній рік значно знизилося з 11,3% у 2012 році до 7,9% у 2013 році серед учнів 12 класів, з 8,8% до 7,4% серед учнів 10 класів, та з 4,4% до 4,0% у 8-х класів. Було відмічено, що зниження використання СК серед учнів 12-го класу було статистично значущим, і падіння для трьох класів разом було також значним.⁷⁵

Загалом було зазначено, що використання продуктів СК є більш поширеним серед молоді. Він також більш поширений серед чоловіків, ніж жінок.^{1,71,76,77} Хоча це неможливо узагальнити, опитування розглядали соціальний капітал користувачів SC, причому дві третини респондентів Глобального дослідження наркотиків, які повідомили, що застосовували SC, також повідомили, що зараз працюють (66,6%). Більше половини повідомили, що зараз навчаються (53,3%), і лише меншість у 8,8% повідомили, що не працюють і не навчаються. Одна третина вибірки (36,4%) повідомили, що мають вищу освіту.¹ Австралійське опитування 316 споживачів СК, набраних із загального населення, також показало, що респонденти переважно працюють або навчаються.⁷⁸

Вживання кількох наркотиків є поширеним серед споживачів СК; наприклад, дослідження за участю молодих людей, які проходили курс лікування від СК, показало, що ті, хто вживає ці препарати, також частіше вживають низку інших речовин.⁶⁶ Подібним чином серед тих, хто не шукав лікування, було проведено Інтернет-опитування 168 користувачів у 13 країнах. встановили, що вживання протягом усього життя включало: алкоголь (92%), марихуана (84%), тютюн (66%), галюциногени (37%), рецептурні опіюїди (34%), МДМА (29%), бензодіазепіни (23%), амфетаміни (22%), кокаїн (17%), шавлія *divinorum* (17%), героїн (7%), інгальянти (7%), диссоціативні анестетики (6%), метамфетамін (3%) та різні інші наркотики (мефадрон, декстрометорфан, крathom; 12%). 21% респондентів назвали «Спайс» наркотиком, а 25% повідомили, що не планують використовувати «Спайс» у майбутньому.⁷⁹

Користувачі СК були згруповані в три основні категорії на основі попереднього вживання наркотиків: курці канабісу; випадкові споживачі наркотиків, які прагнуть уникнути юридичних ускладнень; і допитливі експериментатори, які не вживали наркотиків.⁴⁶

Опитування «Моніторинг майбутнього», проведене в 2013 році (згадане вище), показало, що все більше підлітків сприймають наркотик як небезпечний у порівнянні до попередніх років, де менше вважали натуральний канабіс шкідливим.⁷⁵ Інші дослідження також показали, що натуральному канабісу зазвичай надають перевагу синтетичному канабісу, оскільки натуральний канабіс оцінюється як такий, що дає більший приємний ефект.¹

Вживання різних речовин разом із СК, особливо алкоголю та каннабісу, було описано в звітах про випадки та серіях, онлайн-опитуваннях та ретроспективних оглядах токсикології.^{78,80-84} Також було описано вживання інших нових психоактивних речовин у комбінації з різними наркотиками.^{85,86}

13.8. Шляхи, частота та дози прийому

На основі звітів користувачів та форм дозування продуктів, основним способом введення СК є вдихання, або шляхом куріння «трав'яної суміші» у вигляді суглоба, або шляхом використання вапорайзера, бонг або трубки.³⁹ Обидва варіанти як оральне споживання так і вдихання сполук описано.⁶³

Також є повідомлення про те, що СК можуть прийматися всередину у вигляді інфузії, хоча це буває рідко. Поки що немає повідомлень про парентеральне використання.⁵

Початок дії СК зазвичай відбувається протягом декількох хвилин після куріння, як каннабіс, через миттєве всмоктування через легені та перерозподіл у мозок та інші органи протягом декількох хвилин після використання. Спостерігається затримка абсорбції після перорального споживання.⁵

Тривалість ефекту СК варіюється. Повідомлялося, що протягом 10 хвилин після вдихання дози 0,3 г користувачі демонструють легкі та помірні когнітивні порушення, а також зміни сприйняття та настрою. Ефекти поступово зменшуються протягом 6 годин.³¹ Хоча контрольних досліджень на людях немає, є повідомлення, що тривалість дії для JWH-018 становить 1-2 години, а для CP 47,497 - 6-8 годин.³¹ У порівнянні з ТГК ефект здається коротшим для JWH-018 і довшим для CP-47,497 (і його гомологів C8, ефекти яких тривають 5-6 годин).

Оскільки багато продуктів СК набагато потужніші, ніж ТГК, було визначено, що психоактивна доза може бути менше 1 мг.⁷¹ Цілком можливо, що менші дози багатьох СК можуть викликати ті ж ефекти, що і більші кількості природного канабісу.⁶⁶ Крім високої потенції, деякі з цих речовин можуть мати тривалий період напіврозпаду, і активні метаболіти,⁸⁷ потенційно призводять до тривалого психоактивного ефекту.⁴ Було відзначено, що користувачі помилково прирівнюють профіль безпеки та профіль дозування природного канабісу до такого як СК трав'яні продукти.⁴⁶

13.9. Очікувані та небажані ефекти для рекреаційного використання СК

Очікувані наслідки СК подібні до ефектів інтоксикації коноплею:⁷⁹ розслаблення, зміна свідомості, розгальмування, стан «під напругою» та ейфорія.^{79,80,88}

Було виявлено ряд факторів, що сприяють вживанню СК, включаючи легкий доступ, доступність за ціною та той факт, що він не виявляється багатьма часто використовуваними аналізами на сечу на наркотики.^{6,89,90} За результатами Австралійського дослідження³¹⁶, причиною першого вживання СК були: цікавість (50%), законність (39%), доступність (23%), рекреаційні ефекти (20%), терапевтичні ефекти (9%), невиявлення у стандартних аналізах на виявлення наркотиків (8%) та сприяти зменшенню або припиненню вживання коноплі (5%).⁷⁸

Кастелланос та ін. припустили, що ефекти від вживання впливають на чотири області: когнітивні порушення; поведінкові порушення; зміни настрою; сенсорні зміни та зміни сприйняття.⁶⁶ Хоча вони пов'язані з ТГК (міститься у природному коноплі), СК у п'ять разів частіше асоціюються з галюцинаціями.⁷⁷

В одному інтернет-опитуванні, проведеному серед 168 дорослих користувачів СК з кількох країн, більшість респондентів (87%) повідомили, що вони мали позитивний досвід після вживання Spice, хоча 40% також повідомили про негативні чи небажані ефекти.

Кількість споживаних продуктів СК не суттєво відрізнялася між тими, хто мав негативні наслідки, та тими, хто цього не зробив. Крім того, 11% повідомили, що багаторазове використання однієї марки або продукту СК призводить до змінних та непередбачуваних ефектів.⁷⁹

Дослідження, проведене серед 11 підлітків у віці 15–19 років, які користувалися СК, показало, що всі опитані повідомили про відчуття ейфорії, але 9 (82%) також повідомили про негативні зміни настрою, 4 про дратівливість та 3 повідомили про тривогу. Усі 11 респондентів повідомили про проблеми з пам'яттю, 1 описав розлади слухового сприйняття, 5 розлади зорового сприйняття та 2 описали параноїдальні думки.⁸⁰

Повідомляється про суб'єктивний та фізіологічний вплив продуктів СК, який може значно відрізнитися.^{8,91} Є деякі повідомлення про седативний ефект, тоді як інші користувачі повідомляли про збудження, хворобливий стан, припливи, печіння очей, мідріаз та ксеростомію (сухість у роті). Найчастіше повідомляється про небажані фізичні наслідки - нудоту та блювоту.^{31,92} Є деякі повідомлення про те, що частота галюцинацій більша, ніж у випадку з коноплями. Наприклад, в опитуванні 168 користувачів СК Вандрі та ін. 28% повідомили про галюцинації після вживання СК, які автори описують як більші, ніж очікувалося для споживання каннабісу.⁷⁹

Подібним чином, в австралійському опитуванні 316 користувачів СК, більше двох третин (68%) повідомили про щонайменше один побічний ефект під час останнього сеансу вживання, включаючи зниження координації рухів (39%), прискорене або нерегулярне серцебиття (33%), дисоціацію (22%), запаморочення (20%), параною (18%) та психоз (4%).

Чотири респонденти повідомили, що звертались за допомогою. Більше побічних ефектів повідомляли чоловіки, респонденти у віці 18–25 років, ті, хто користувався водопровідними трубками та ті, хто одночасно вживав алкоголь.⁷⁸

В одному дослідженні було розглянуто вплив інгаляційних та проковтнутих СК та припущено, що більший біль у животі виникає при застосуванні всередину та більша задишка виникає у випадку інгаляційного шляху введення. Обидва шляхи введення спричинили однаковий ступінь неврологічних змін, включаючи збудження, сонливість та галюцинації.⁹³

Незважаючи на те, що вплив СК подібний до ефектів конопель, 54% респондентів опитаних в Інтернеті повідомили, що СК виробляють суб'єктивні ефекти, унікальні та такі, що відрізняються від ефектів інших речовин.⁷⁹ Аналогічно, результати Глобального опитування наркотиків також свідчать про те, що коли продукти коптяться, користувачі можуть розрізнити вплив натурального конопель від синтетичного.¹

Хоча існують певні обмеження щодо узагальнення цих даних, проте респонденти Глобального опитування щодо наркотиків повідомили, що віддають перевагу натуральному канабісу порівняно з синтетичними канабіноїдами (93% споживачів), при цьому натуральний канабіс оцінюється як такий, що має більш приємний ефект. СК отримали помітно вищі бали у частині виникнення ефектів похмілля та інших негативних наслідків порівнянно з натуральною речовиною. Опитування також виявило, що натуральний канабіс вживався частіше ніж СК. Лише незначна меншість споживачів, схоже, повністю замінили натуральний канабіс на синтетичний.¹

13.10. Смертність

В аналітично підтверджених звітах низка смертей була пов'язана з вживанням СК, як окремо, так і в комбінації з іншими речовинами.⁹⁴⁻¹⁰² Описано три скоєних самогубства після прийому СК.^{94,103,104}

13.11. Гострі наслідки

Велика проблема зі здоров'ям виникає через те, що суміші можуть бути неоднорідними у контексті їхніх активних речовин.³⁹ Як наслідок, споживач взагалі не може точно оцінити дозу. Дві сигарети, згорнуті з однієї і тієї ж суміші, могли містити значно різну кількість речовини, що підвищує ризик заподіяння шкоди.

13.11.1. Гостра інтоксикація

Ми ще не знаємо, наскільки різні сполуки СК відрізняються за ефектом і шкодою. Різні ефекти можуть бути пов'язані з відмінностями між конкретними сполуками СК або пов'язані з індивідуальною сприйнятливістю до дії препарату або дози; або ефекти можуть бути поєднанням всього вищезазначеного.¹⁰⁵ Було висловлено припущення, що ефекти СК більші у осіб з меншим попереднім досвідом вживання канабісу, і особливо у тих, хто ніколи не вживав наркотики раніше.⁵⁰

Мало що відомо про метаболізм та токсикологію СК у людей, але консенсус полягає в тому, що не можна припустити, що ризики, пов'язані з їх використанням, будуть порівняні з ризиками ТГК. Є побоювання, що вони можуть мати більший потенціал завдавати шкоди. Знову ж таки, кількість і тип СК можуть змінюватися, в межах і між продуктами,⁶⁶ а деякі можуть містити більше, ніж передбачалося.^{9,41,49} На додаток, СК також є повними агоністами, зі значно вищим потенціалом, ніж ТГК.⁹

Дані про 1898 випадків впливу СК були повідомлені Національною системою даних про отрути США в період з 1 січня 2010 року по 1 жовтня 2010 року (1353 з яких мали сліди вживання виключно СК). Незважаючи на побоювання, що побічні ефекти після впливу СК

значно важчі, ніж при застосуванні канабісу, більшість симптомів проходили самостійно і особи отримували лише симптоматичне лікування. Більшість симптомів внаслідок впливу продуктів, що продаються як СК, пов'язані з клінічними ефектами, що не загрожують життю.⁷⁶

Аналогічно, дослідження телефонних звернень до Шведського інформаційного центру отрут отримало 145 звернень, що стосуються використання СК; 74% були оцінені як легкі («Оцінка тяжкості отруєння», Оцінка тяжкості отруєння – 1) і 26% як отруєння середньої тяжкості (Оцінка тяжкості отруєння – 2). Важких або летальних випадків (Оцінка тяжкості отруєння – 3 або 4) не зареєстровано.¹⁰⁶ Також серія випадків з 13 курців СК, які звертались до відділень невідкладної допомоги лікарні, описали тяжкість отруєння як «помірну» в 10 випадках і як «незначну» в 3.¹⁰⁷

13.11.2. Особливості гострої інтоксикації

Принаймні деякі СК можуть призвести до важкої або навіть небезпечної для життя інтоксикації під час прийому в значних дозах, особливо у випадку сполук, які діють як повні агоністи рецептора CB1, зокрема, HU-210, CP-55,940 або WIN-55,212-2.^{108,109}

Токсичність СК характеризується наступним чином:^{47,50,89,110,111,112,113,114}

- ефекти, подібні до канабісу;
- психоз;
- симпатоміметичний ефект, включаючи судоми, тахікардію, гіпертензію, потогінний синдром, гіпертермію, збудження та агресивність;
- потенційна можливість інших негативних наслідків, включаючи гостре ураження нирок. TOXBASE® узагальнює особливості гострої токсичності СК, як показано у Вставці 13.1.

Вставка 13.1. Короткий зміст особливостей гострої СК-токсичності

Центральна нервова система

Збудження, тремор, тривога, сплутаність свідомості, сонливість, непритомність, галюцинації, зміни в сприйнятті, гострі психози, ністагм, судоми, кома

Серцева

Тахікардія, гіпертонія, біль у грудях, серцебиття, зміни ЕКГ

Ниркова

Гостре ураження нирок

М'язова

Гіпертонус, міоклонус, м'язові скорочення, міалгія

Інші

Також повідомлялося про холодні кінцівки, сухість у роті, задишку, мідріаз, блювоту, гіпокаліємію, втрату зору та мови

13.11.2.1. Когнітивні, психологічні та психіатричні ефекти

Ряд досліджень повідомляють про когнітивні зміни внаслідок вживання СК, включаючи труднощі з виразним чітким мисленням, плутанину, седацію та сонливість, дезорганізацію, нездатність формувати думки або безглузда мова, алогія, зміни та проблеми з пам'яттю, амнезію, підвищену зосередженість та тривогу.^{45,79,80,90,115–119} Дослідження також повідомили про різноманітні порушення поведінки, включаючи зміну активності від зниження активності до надмірного збудження, непосидючість та гіперактивність. Агресія була зареєстрована у суб'єктів у рідких випадках.^{45,80,82,90,116,117,120,121} Затримка психомоторики та нічні кошмари повідомлялись в одному дослідженні.^{81,115}

Дослідження повідомили про зміни в настрої та афекті. Є повідомлення про суб'єктивні почуття ейфорії, пов'язані з інтоксикацією,^{79,80} але інформація про те, що споживачі відчувають негативні зміни настрою, зустрічаються частіше – типовий прояв інтоксикації,

пов'язаний з СК, а не зі вживанням канабісу.⁶⁶ Тривога була зареєстрована найчастіше в аналізованих дослідженнях,^{36,79,80,81,115,119,120,122,123} з подальшою дратівливістю.^{80,116} Є також повідомлення про недоречний або неконтрольований сміх^{36,79} гнів і смуток,⁸⁰ з непарним/плоским афектом.⁸¹ Повідомлялося, що кілька суб'єктів мали суїцидальні думки.^{81,82,124,125} Інші проблеми, пов'язані зі вживанням СК, включають параноїдальні думки, агресію та дратівливість^{80,116,123}, дезорганізацію думок^{118,122} тривогу та панічні атаки,^{80,116,123} депресію та суїцидальні думки.^{82,105,125} Сенсорні та перцептивні зміни включають параноїдальне мислення^{79,80,82,90,118,119,122} марення^{81,82,90,117,123}, слухові та зорові галюцинації.^{79,81,90,119–121,126}

Вживання СК було пов'язане з психозом, що спричиняє більший рівень ажитації, ніж можна було б очікувати лише від канабісу.^{36,44,123,127} Інші також стверджують, що існує більший ризик психозу з СК, ніж з канабісом. Це пов'язано з комбінацією факторів, які можуть включати відсутність канабідіолу (КБД), природного продукту в канабісі, який має антипсихотичні властивості.¹²³ Вплив відсутності КБД був описаний по відношенню до природного канабісу з низьким вмістом КБД¹²⁸

Є повідомлення про СК-асоційований гострий транзиторний психоз,^{50,83,120} а також повідомлення про те, що деякі особи можуть відчувати психоз, який зберігається протягом тижнів після гострої інтоксикації.^{81,122–124} Є деякі докази того, що СК можуть викликати психоз у вразливих осіб,^{36,44,50,117,118,123} включаючи тих, хто має психоз в анамнезі.^{81,82,117–120,123,124}

Наявна також інформація щодо психозу у здорових людей без психозу в анамнезі. Про це більш детально у розділі 13.13, про шкоду внаслідок хронічного вживання СК.

13.11.2.2. Фізіологічні ефекти

13.11.2.2.1. Серцево-судинна система

Хоча вони пов'язані з ТГК, що міститься в природному канабісі, повідомлялося, що СК в два-три рази частіше пов'язані з симпатоміметичними ефектами, такими як тахікардія та гіпертонія.^{44,45,129} Звіти про випадки та серії випадків описують ряд серцево-судинних проблем, включаючи брадикардію, біль у грудях та ішемію серця.^{36,45,126,130} Повідомлялося про випадки інфаркту міокарда у здорових підлітків, хоча це має обмежене клінічне застосування через відсутність підтверджувальних аналітичних даних.¹¹⁴ Існує один випадок повідомлення про порушення мозкового кровообігу, пов'язаний із вживанням синтетичного канабіноїду К2.¹³¹

13.11.2.2.2. Неврологічні ефекти

Також повідомлялося про деякі неврологічні та нервово-м'язові ефекти, внаслідок вживанням СК, включаючи тремор,^{115,116,121} оніміння,^{80,115,121} поколювання,¹²¹ легке головокружіння^{79,126} та запаморочення.⁷⁹ Також повідомляються блідість,^{116,121} шум у вухах,⁷⁹ підвищена пітливість,¹¹⁵ потовиділення¹¹⁹ і несприйнятливність.⁴⁴

З 1898 випадків вживання СК, про які повідомлялося Національній системі даних про отрути США в період з січня 2010 року по жовтень 2010 року, було зареєстровано 52 напади; більшість (43) були поодинокими епізодами, хоча у двох пацієнтів розвинувся епілептичний синдром. Більшість з усіх 1898 пацієнтів мали мінімальні симптоми. Дослідження виявило 34 випадки, коли ті були небезпечні для життя, і більше половини з них включали судоми.⁷⁶

Хоча напади або судоми внаслідок вживання (природного) канабісу, здаються незвичними, є деякі повідомлення, пов'язані з СК. Вони включають звіт про випадок, в якому описується пацієнт, який звертався до лікарні з судомами після вживання великої кількості аналітично підтвердженого порошку СК і алкоголю; також повідомлення про генералізовані судоми, що виникають після застосування СК.^{132–136}

Інші побічні ефекти, про які повідомлялося, включають гіпокаліємію.⁴

13.11.2.2.3. Нирковий і шлунково-кишковий тракт

Шлунково-кишкові ефекти СК включають нудоту^{79,115} і блювоту.^{79,115,121} Також було описано гостре пошкодження нирок (ГПН), пов'язане із вживанням СК.^{89,137,138} Серія Acase повідомляє про чотири випадки олігуричної ГПН внаслідок прийому СК у раніше здорових чоловіків.¹³⁹ Вживання принаймні однієї сполуки, XLR-11, що є (1-(5-фторопентил)-1Н-індол-3-іл) (2,2,3,3-тетраметилциклопропіл) метаноном, було пов'язане з появою ГПН.¹⁴⁰

13.11.2.2.4. Інше

Ксеростомія, гіперглікемія та гіпокаліємія були описані у звітах про випадки захворювання.^{31,36,45} У невеликій кількості випадків повідомлялося про ністагму, кон'юнктивальної ін'єкції* та мідріазу.^{31,36} Повідомлено про втрату зору та мови.¹⁰⁶

*Кон'юнктивальна ін'єкція – це нагнітання рідини в кон'юнктиву; це часто зустрічається при кластерних головних болях, через що око здається набряклим і червоним.

13.11.2.3. Звернення щодо лікування внаслідок гострої інтоксикації

У Великій Британії звернення щодо вживання СК до TOXBASE® посіли 17-е місце за кількістю всіх речовин нецільового призначення. Було відзначено, що в 2012/13 році відбулося семикратне зростання звернень до TOXBASE® в порівнянні з попереднім роком.¹⁴¹

У США зростання споживання СК було пов'язане зі збільшенням к-ті проблем зі здоров'ям. За даними Американської асоціації центрів з контролю за отрутами, спостерігалось зростання з 53 телефонних звернень, пов'язаних з прийомом К2 в 2009 році, до 2500 в 2010 році.¹⁴² Серед 1898 випадків прийому СК, про які повідомлялося Національній системі даних про отрути США в період з січня по жовтень 2010 року, вік і стать пацієнтів репрезентували вік споживачів СК (середній вік 20 років; 74% були чоловіками). Більшість зареєстрованих випадків були гострими; 3,25% були хронічними, 3% – і хронічними, і гострими; 5% – невідомі. Більшість випадків, мали симптоми, які проходили самостійно без необхідності лікування. Лише 7,3% симптоматичних впливів були закодовані фахівцем отруйного центру як потенційно небезпечні для життя. Найбільш часто повідомлялося про серцеві ефекти, зокрема, тахікардія (37,7%), гіпертонія (8,1%), біль у грудях (4,7%), втрата свідомості (2,1%), гіпотонія (1,3%) і брадикардія (1,3%). Зареєстровані ефекти центральної нервової системи включали збудження/дратівливість (23,4%), сонливість/млявість (13,5%), сплутаність свідомості (12%), галюцинації або марення (9,4%), запаморочення (7,3%) та пригнічення дихання (>1%). Як згадувалося раніше, напади були зареєстровані в 3,8% випадків. Загалом, і хоча більшість випадків мали мінімальні симптоми, дослідження виявило 34 випадки, коли були небезпечні для життя ефекти, пов'язані з впливом; більше половини становили судоми.⁷⁶

Звіт щодо 21 пацієнта, які звертались до відділення невідкладної допомоги в період з листопада 2011 року по жовтень 2012 року, з аналітично підтвердженим вживанням СК, представляє в цілому схожу ситуацію. Найчастішими клінічними симптомами були тахікардія (12 випадків), нудота/блювання (11), сонливість (9) та гіперглікемія (9). Рідше симптомами були гіпокаліємія (4), непритомність (4), задишка (3), агресивна поведінка (3), амнезія (2), диплопія (2) і судоми (2). Гострий психоз в одному випадку тривав протягом п'яти днів. У іншого хворого на цукровий діабет розвинулася виражена гіперглікемія.⁵¹

Ретроспективний огляд випадків щодо осіб, які надходили до відділення невідкладної медичної допомоги протягом тримісячного періоду, з головною скаргою на вживання СК до прибуття, демонструє, що більшість таких пацієнтів можуть бути виписані після періоду спостереження (в середньому 2,8 години).¹⁰⁵

Австралійське дослідження пацієнтів, госпіталізованих у гостре психіатричне відділення з приводу проблем, пов'язаних із прийомом СК з січня по квітень 2013 року, показало, що вони становили 13% від усіх госпіталізацій у палаті (17 пацієнтів з 21 прийомів). Для чотирьох пацієнтів це була їхня перша госпіталізація, і ці пацієнти мали нові психотичні симптоми; 9 мали рецидив вже існуючих розладів. Симптоми включали психотичні, афективні

симптоми, порушення та/або інтенсивні суїцидальні думки/поведінку. Середня тривалість прийому становила 8,5 днів, зі значно більшою тривалістю для тих, хто має психотичні симптоми (13,1 днів проти 4,4 днів).¹⁴³

13.11.3. Гостра абстинентність

Щодо синдрому відміни дивіться в розділі 3.14.

13.12. Лікування гострих наслідків

13.12.1. Ідентифікація та оцінка

СК неможливо виявити за допомогою скринінгових тестів на фіто-канабіноїд ТГК. Хоча лабораторні методи були розроблені для виявлення деяких сполук,^{92,144-146} в даний час широко доступних тестів немає. Крім того, в межах однієї суміші або продукту можна знайти більше одного СК, а регулярна поява нових сполук становить додаткову проблему.¹⁵

Тому було рекомендовано, щоб клініцисти поклалися на клінічні навички для виявлення використання СК. Це включає в себе конкретне запитання стосовно СК, обізнаність про фізіологічні ефекти, такі як кон'юнктивальна ін'єкція, та високий індекс підозри в умовах незрозумілого погіршення стану, незважаючи на негативний аналіз сечі.¹²²

13.12.2. Клінічне лікування гострої інтоксикації

Симптоми інтоксикації СК можуть бути такими, що проходять смостійно і спонтанними.^{66,76} Повідомлення про випадки свідчать про те, що у відділеннях невідкладної допомоги гідратація та моніторинг можуть бути достатніми для пацієнтів з легкою та помірною інтоксикацією.^{45,116,118,120,147} Бензодіазепіни можуть бути корисними для пацієнтів, які мають симптоми тривоги, паніки та збудження.^{45,82,90,116} Антипсихотичні препарати можуть бути призначені деяким пацієнтам, особливо тим, хто має ажитацію або є агресивними; пацієнт має в анамнезі психотичні розлади, а також у випадках коли психотичні симптоми не зникають спонтанно (або при підтримувальному лікуванні).^{81,82,123,124}

Лікування токсичності внаслідок вживання СК є симптоматичним та підтримувальним, оскільки антидотів не існує.⁸⁹ Підтримувальне лікування залежить від конкретної клінічної картини пацієнта. Було описано лише кілька конкретних втручань. Повідомлялося про внутрішньовенні бензодіазепіни для лікування судом та моніторингу випадків психозу після прийому СК.⁴⁴

Дев'ятимісячне дослідження Національної системи даних про отрути 2010 року зазначає про 1898 випадків вживання СК, більшість з яких мали симптоми, які проходили самостійно і особи отримували лише симптоматичне лікування. Дослідження також вказує, що найбільш поширеним втручанням для пацієнтів (які вживали тільки СК) було введення внутрішньовенних рідин (25,3%), за якими слідували бензодіазепіни (16%), додатковий кисень (5,8%) та протиблювотний засіб (4,7%). Тривалість клінічного ефекту була зафіксована в 907 випадках. З них клінічний ефект тривав менше 8 годин у 78,4% випадків, від 8 до 24 годин у 16,6% та понад 24 години у 4,9% випадків.⁷⁶

Читачі, які не є мешканцями Великої Британії, повинні ознайомитися зі своїми місцевими або національними рекомендаціями/настановами.

13.13. Наслідки, пов'язані з хронічним вживанням

13.13.1. Залежність

В інтернет-опитуванні 168 споживачів-респондентів СК відповідала критеріям DMS-IV щодо зловживань (37%) та залежності (12%). Найбільш поширеним критерієм зловживання був прийом («спайсів») у небезпечній к-ті (27%). Найчастіше повідомлялося, що критеріями залежності були нездатність скоротити або припинити вживання СК (38%), відчуття симптомів толерантності (36%), прийом протягом більш тривалих періодів, ніж передбачалося

спочатку (22%) та порушення якості виконання інших видів роботи (18%). Зареєстровані симптоми відміни після припинення вживання СК були рідкісними та більш поширеними серед активних споживачів. Найчастіше повідомлялося про такі симптоми відміни: головні болі (15%), тривога (15%), кашель (15%), безсоння/порушення сну (14%), гнів/драгівливість (13%), ажитація (11%), труднощі з концентрацією уваги (9%), неспокій (9%), нудота (7%) та депресія (6%).⁷⁹

Деякі повідомлення описують симптоми відміни після тривалого прийому,^{115,122} а попередні звіти свідчать про те, що хронічне вживання СК може формувати толерантність.⁶⁶ Наприклад, Циммерман та ін. представили звіт про випадок особи, яка почала вживати СК інтраназально по 1 г щодня. Доза швидко зростала до 3 г щодня через формування толерантності.¹¹⁵

СК можуть мати більш високий потенціал звикання, ніж канабіс, через більш швидкий розвиток толерантності.^{115,148} У звіті про випадок, коли особа вживала протягом восьми місяців, згадується потенційний синдром відміни з тягою до наркотиків, нічними кошмарами, ясным потовиділенням, нудотою, тремором, гіпертонією та тахікардією.¹¹⁵

13.13.2. Інша наслідки хронічного вживання

Довгострокові наслідки вживання СК невідомі. Хоча експериментальних даних немає, очікується, що ці СК як ліпофільні сполуки, мають великі обсяги накопичення. Тому цілком імовірно, що хронічне їх вживання може призвести до накопичення самих речовин та/або їх метаболітів у жировмісних тканинах (депо) організму.⁵ Існує також припущення, що деякі з цих продуктів, і особливо аміноалкіліндоли, можуть мати канцерогенний потенціал.¹⁴⁹

Також можуть спостерігатися шлунково-кишкові ефекти. Одне з повідомлень свідчить про те, що часте звичне куріння СК може викликати синдром каннабіноїдного гіперемезису, який опосередковується каннабіноїдними рецепторами.¹⁵⁰ Зареєстровано ксеростомії,^{31,79} а також ацидоз.^{31,36,45} Є повідомлення про один випадок легеневих інфільтратів, пов'язаних з хронічним курінням СК.¹⁵¹

Також повідомлялося про психоз серед частих споживачів. Одне дослідження описує психоз у здорових молодих чоловіків, які не мали його в анамнезі.⁸¹ Повідомлялось про серію з 10-ти пацієнтів, госпіталізованих внаслідок вживання СК, жоден з яких не мав в анамнезі психозу. Всі пацієнти повідомляли про куріння СК більше одного разу (починаючи від чотирьох разів протягом тритижневого періоду до щоденного куріння протягом півтора року). Початок психотичних симптомів варіювався від після четвертого разу куріння до більш ніж року куріння.

Ефекти характеризувалися параноїдальними мареннями, ідеями відліку і дезорганізованим та заплутаним психічним станом. Було зазначено, що виразний, хоча і дедалі менший, стан заціпеніння часто спостерігався протягом декількох тижнів після останнього вживання СК. Афект пацієнтів був описаний як загалом помірний, більшість пацієнтів повідомляли про значні депресивні симптоми, а 40% описували суїцидальні думки. Госпіталізація, як правило, тривала 6-10 днів. Незважаючи на те, що психотичні симптоми дійсно ремітували у більшості пацієнтів, у 30% було відзначено, що вони мають постійний психоз під час 8-місячного спостереження.⁸¹

Трьом пацієнтам, які звернулися до відділення невідкладної допомоги зі стійким психозом, який не розв'язався протягом 24-48 годин, потрібно було не менше двох тижнів госпіталізації. Двоє з пацієнтів лікувалися галоперидолом, а один – рисперидоном, і, хоча пацієнти продемонстрували покращення стану, жоден з симптомів не пройшов повністю – ліки були призначені після виписки.⁸²

13.14. Управління наслідками, пов'язаних з хронічним вживанням

13.14.1. Клінічне лікування залежності та хронічного вживання

Глобальне дослідження наркотиків (The Global Drug Survey), проведене в 2011 році, дослідило попит на лікування з боку 2513 споживачів СК, включаючи 980 осіб, які вживали його протягом останніх 12 місяців. Було виявлено, що 7% хочуть зменшити вживання СК в наступному році, а 1,8% повідомили, що хотіли б отримати допомогу зменшити або взагалі припинити вживання СК. Серед тих, хто вживав СК протягом останнього місяця більшу к-ть днів, були такі, хто висловили бажання приймати СК у меншій к-ті (медіана 6 днів у минулому місяці). Цікво, що таких респондентів було більше ніж тих, хто також використовував його протягом останнього місяця, однак меншу к-ть разів (медіана 2 дні). Аналогічно, ті, хто повідомив про вживання протягом останнього місяця, а також про те, що вони хотіли б отримати допомогу у зменшенні або припиненні вживання, вживали значно більше днів (медіана 27 днів за останні 30 днів), ніж інші споживачі, які вживали наркотики протягом останнього місяця (медіана 2 дні).

13.14.1.1. Психосоціальні втручання

Дивіться розділ 2 про психосоціальні втручання.

13.14.1.2. Фармакологічні втручання

Психопатологічні порушення, пов'язані зі зловживанням СК, можна лікувати бензодіазепінами та антипсихотиками, при цьому антидепресанти вводяться у випадку супутньої депресії.¹¹⁰

Якщо зіткнувшись з психотичним розладом, пов'язаним з хронічним вживанням СК, можна стверджувати, що використання антипсихотичних засобів другого покоління (SGA) може бути раціональним підходом. Дійсно, у порівнянні з антипсихотичними засобами першого покоління, SGA мають менший ризик збільшення потягу до них¹⁵² і більш значний виявлений антагонізм рецепторів 5-HT_{2A}.¹⁵³

У випадках гострої інтоксикації СК було запропоновано провести ЕКГ, оскільки вживання СК може проявлятися блювотою та пов'язаною з нею гіпокаліємією.¹⁵⁴

13.14.1.3. Подальший догляд та підтримка

Дивіться розділ 2 про психосоціальні втручання.

13.15. Зменшення наслідків та громадська безпека

Дослідження, зосереджене на аналітичних результатах та ознаках порушення, задокументованих поліцією або лікарями, які взяли зразок крові у підозрюваних за кермом під впливом СК, повідомило, що прийом СК може призвести до порушень, подібних до типового дефіциту продуктивності, викликаного вживанням канабісу. Це включає централізований седативний вплив СК і порушення дрібної моторики, необхідних для керування транспортним засобом.¹⁵⁵

Дослідження водіїв показало, що офіцери або експерти з розпізнавання наркотиків (DREs) повідомили, що водії, підозрювані щодо вживання СК, були більш розгублені та дезорієнтовані, і були причетні до більшої кількості ДТП, ніж ті, кого підозрювали у вживанні природного канабісу. DREs задокументували значно більшу розгубленість (6/10) або дезорієнтацію (5/10) у групі, що вживала «Спайси», порівняно з тими, хто належить до групи споживачів марихуани (0/25). Значно більша частка споживачів марихуани мала тремор (25/25), ніж представники групи «Спайси» (8/13).¹⁵⁶

Список літератури

- 1 Winstock AR, Barratt MJ. Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend.* 2013;131(1–3):106–11. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.12.011.
- 2 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Further Consideration of the Synthetic Cannabinoids. ACMD, October 2012. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119042/synthetic-cannabinoids-2012.pdf.
- 3 Dargan PI, Hudson S, Ramsey J, Wood DM. The impact of changes in UK classification of the synthetic cannabinoid receptor agonists in ‘Spice’. *Int J Drug Policy.* 2011 Jul;22(4):274–7. doi: 10.1016/j.drugpo.2011.02.006.
- 4 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic Cannabinoids in Europe (updated 28 May 2013) (Perspectives on Drugs series). EMCDDA, 2013. <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids>.
- 5 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Synthetic Cannabinoids in Herbal Products UNODC, 2011. http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf (accessed 10 December 2013).
- 6 Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci.* 2011 Sep 21;5:60. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00060.
- 7 Hudson S, Ramsey J. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids. *Drug Test Anal* 2011;3:466–78. Synthetic cannabinoids 328 NEPTUNE
- 8 Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett.* 2010;197:157–62.
- 9 Loeffler G, Hurst D, Penn A, Yung K. Spice, bath salts, and the U.S. military: the emergence of synthetic cannabinoid receptor agonists and cathinones in the U.S. Armed Forces. *Mil Med.* 2012 Sep;177(9):1041–8.
- 10 Hudson S, Ramsey J, King L, Timbers S, Maynard S, Dargan PI, Wood DM. Use of high resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in ‘herbal high’ products. *J Anal Toxicol.* 2010 Jun;34(5):252–60.
- 11 Huffman JW, Padgett LW. Recent developments in the medicinal chemistry of cannabinomimetic indoles, pyrroles and indenes. *Curr Med Chem.* 2005;12:1395–411.
- 12 D’Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Aug;29(8):1558–72.
- 13 Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol, a cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Apr;39(4):421–9.
- 14 Morgan CJ, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav.* 2013 Sep;38(9):2433–6. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.03.011.
- 15 Papanti D, Orsolini L, Francesconi G, Schifano F. ‘Noids’ in a nutshell: everything you (don’t) want to know about synthetic cannabinomimetics. *Adv Dual Diagnosis.* 2014;7(3):1–13.
- 16 Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH. Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol Interv.* 2011;11:36–51.
- 17 Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton DR. Design, synthesis and pharmacology of cannabinomimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett.* 1994;4:563–6.
- 18 De Brabanter N, Deventer K, Stove V, Van Eenoo P. Synthetic cannabinoids: general considerations. *P Belg Roy Acad Med.* 2013;2:209–25.
- 19 Wiley JL, Marusich JA, Huffman JW. Moving around the molecule: relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids. *Life Sci.* 2014 Feb 27;97(1):55–63. doi: 10.1016/j.lfs.2013.09.011.

- 20 Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology*. 2011;61(3):364–81.
- 21 Wells DL, Ott CA. The new marijuana. *Ann Pharmacotherapy*. 2011;45(3):414–17.
- 22 Yip L, Dart RC. Is there something more about synthetic cannabinoids? *Forensic Toxicol.* 2014;32(2):340–1.
- 23 Fisar Z. Inhibition of monoamine oxidase activity by cannabinoids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2010 Jun;381(6):563–72. doi: 10.1007/s00210-010-0517-6.
- 24 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;105:951–3.
- 25 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EMCDDA–Europol 2012 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA. Publications Office of the European Union, 2013.
- 26 Lewin AH, Seltzman HH, Carroll FI, Mascarella SW, Reddy PA. Emergence and properties of spice and bath salts: a medicinal chemistry perspective. *Life Sci*. 2014 Feb 27;97(1):9–19. doi: 10.1016/j.lfs.2013.09.026.
- 27 Carroll FI, Lewin AH, Mascarella SW, Seltzman HH, Reddy PA. Designer drugs: a medicinal chemistry perspective. *Ann NY Acad Sci*. 2012;1248:18–38.
- 28 Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. Identification and quantitative analyses of two cannabimimetic phenylacetylindoles, JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles, JWH-081, JWH-015, JWH-200 and JWH-073, as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicol*. 2011;29:25–37.
- 29 Huffman J. Cannabimimetic indoles, pyrroles, and indenes: structure–activity relationships and receptor interactions. In: Reggio PH, ed. *The Cannabinoid Receptors*, pp. 49–94. Humana Press, 2009.
- 30 Huffman JW, Mabon R, Wu MJ, Lu J, Hart R, Hurst DP, Reggio PH, Wiley JL, Martin BR. 3-indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB(1) cannabinoid receptor. *Bioorg Med Chem*. 2003;11:539–49. Synthetic cannabinoids 329 NEPTUNE
- 31 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 May;44(5):832–7. doi: 10.1002/jms.1558.
- 32 Weissman A, Milne GM, Melvin LS Jr. Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982;223:516–23.
- 33 Devane WA, Breuer A, Sheskin T, Järbe TU, Eisen MS, Mechoulam R. A novel probe for the cannabinoid receptor. *J Med Chem*. 1992 May 29;35(11):2065–9.
- 34 Gottardo R, Chiarini A, Dal Prà I, Seri C, Rimondo C, Serpelloni G, Armato U, Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *J Mass Spectrom*. 2012 Jan;47(1):141–6. doi: 10.1002/jms.2036.
- 35 Hutter M, Broecker S, Kneisel S, Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in ‘herbal mixtures’ using LC-MS/MS techniques. *J Mass Spectrom*. 2012 Jan;47(1):54–65. doi: 10.1002/jms.2026.
- 36 Schneir AB, Cullen J, Ly BT. ‘Spice’ girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med*. 2011 Mar;40(3):296–9. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.10.014.
- 37 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cannabinoids and ‘Spice’ drug profile. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids> (accessed 11 December 2013).
- 38 Choi H, Heo S, Choe S, Yang W, Park Y, Kim E, Chung H, Lee J. Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS. *Anal Bioanal Chem*. 2013 May;405(12):3937–44. doi: 10.1007/s00216-012-6560-z.

- 39 World Health Organization (WHO). JWH-018. Critical Review Report Agenda Item 4.5. Expert Committee on Drug Dependence Thirty-Sixth Meeting, Geneva, 16–20 June 2014.
- 40 Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, et al. Changes in the prevalence of synthetic cannabinoids and cathinone derivatives in Japan until early 2012. *Forensic Toxicol.* 2013; 31:44–53.
- 41 Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci Int.* 2010;198:31–8.
- 42 Zuba D, Byrska B, Maciow M. Comparison of ‘herbal highs’ composition. *Anal Bioanal Chem.* 2011;400:119–26.
- 43 Dresen S, Ferreirós N, Pütz M, Westphal F, Zimmermann R, Auwärter V. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J Mass Spectrom.* 2010 Oct;45(10):1186–94. doi: 10.1002/jms.1811.
- 44 Simmons J, Cookman L, Kang C, Skinner C. Three cases of ‘spice’ exposure. *Clin Toxicol.* 2011;49:431–3.
- 45 Simmons JR, Skinner CG, Williams J, Kang CS, Schwartz MD, Wills BK. Intoxication from smoking ‘Spice’. *Ann Emerg Med.* 2011;57:187–8.
- 46 Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012 Dec 3;39(2):234–43. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.04.017
- 47 Papanti D, Schifano F, Botteon G, Bertossi F, Mannix J, Vidoni D, Impagnatiello M, Pascolo-Fabrizi E, Bonavigo T. ‘Spicephrenia’: a systematic overview of ‘spice’-related psychopathological issues and a case report. *Hum Psychopharmacol.* 2013 Jul;28(4):379–89. doi: 10.1002/hup.2312.
- 48 DrugScope. DrugScope latest street drug survey highlights risks of new designer drugs for young people, 25 November 2013. <http://www.drugscope.org.uk/Media/Press+office/pressreleases/DrugScope+latest+street+drug+survey+highlights+risks+of+new+designer+drugs+for+young+people>. html (accessed 6 December 2013).
- 49 Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, Luebbecke M, Wiggermann M, Ernst L, Beuerle T. Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int.* 2009;191:58–63.
- 50 Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction.* 2013 Mar;108(3):534–44. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04078.x.
- 51 Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Intoxications by synthetic cannabinoids— current trends. (Abstracts of the 2011 International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, 24–27 May 2011, Dubrovnik, Croatia.) *Clin Toxicol.* 2011;49(3). Synthetic cannabinoids 330 NEPTUNE
- 52 Ginsburg BC, McMahon LR, Sanchez JJ, Javors MA. Purity of synthetic cannabinoids sold online for recreational use. *J Anal Toxicol.* 2012 Jan–Feb;36(1):66–8. doi: 10.1093/jat/bkr018.
- 53 Hillebrand J, Olszewski D, Sedefov R. Legal highs on the Internet. *Subst Use Misuse.* 2010;45:330–40.
- 54 Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Analyses of second-generation ‘legal highs’ in the UK: initial findings. *Drug Testing Analysis.* 2010;2:377–82.
- 55 Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Second generation mephedrone: the confusing case of NRG-1. *BMJ.* 2010;341:c3564.
- 56 Davies S, Wood DM, Smith G, Button J, Ramsey J, Archer R, et al. Purchasing ‘legal highs’ on the Internet – is there consistency in what you get? *QJM.* 2010;103:489–93.
- 57 Ramsey J, Dargan PI, Smyllie M, Davies S, Button J, Holt DW, et al. Buying ‘legal’ recreational drugs does not mean that you are not breaking the law. *QJM.* 2010;103:777–83.

- 58 Ogata J, Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. DNA sequence analyses of blended herbal products including synthetic cannabinoids as designer drugs. *Forensic Sci Int.* 2013;227(1–3):33–41.
- 59 Park Y, Lee C, Lee H, Pyo J, Jo J, Lee J, Choi H, Kim S, Hong RS, Park Y, Hwang BY, Choe S, Jung JH. Identification of a new synthetic cannabinoid in a herbal mixture: 1-butyl-3-(2-ethoxybenzoyl) indole. *Forensic Toxicol.* 2013;31:187–96.
- 60 Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. URB-754: a new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products. *Forensic Sci Int.* 2013;227(1–3):21–32.
- 61 Uchiyama N, Shimokawa Y, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. Two new synthetic cannabinoids, AM-2201 benzimidazole analog (FUBIMINA) and (4-methylpiperazin-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone (MEPIRAPIM), and three phenethylamine derivatives, 25H-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog, 25B-NBOMe, and 2C-N-NBOMe, identified in illegal products. *Forensic Toxicol.* 2014;32(1):105–15.
- 62 Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. Two new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabimimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ADBICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative a-PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products. *Forensic Toxicol.* 2013;31:223–40.
- 63 Lonati D, Buscaglia E, Papa P, Valli A, Coccini T, Giampreti A, Petrolini VM, Vecchio S, Serpelloni G, Locatelli CA. MAM-2201 (analytically confirmed) intoxication after ‘Synthacaine’ consumption. *Ann Emerg Med.* 2014 Dec;64(6):629–32. doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.01.007.
- 64 Wurita A, Hasegawa K, Minakata K, Watanabe K, Suzuki O. A large amount of new designer drug diphenidine coexisting with a synthetic cannabinoid 5-fluoro-AB-PINACA found in a dubious herbal product. *Forensic Toxicol.* 2014;32(2):331–7.
- 65 Ashton JC. Synthetic cannabinoids as drugs of abuse. *Curr Drug Abuse Rev.* 2012;5(2):158–68.
- 66 Castellanos D, Thornton G. Synthetic cannabinoid use: recognition and management. *J Psychiatr Pract.* 2012 Mar;18(2):86–93. doi: 10.1097/01.pra.0000413274.09305.9c.
- 67 HM Inspectorate of Prisons. HM Chief Inspector of Prisons for England and Wales: Annual Report 2013–14.
- 68 Psychonaut Web Mapping Research Group. Psychonaut Web Mapping Project: Final Report. Institute of Psychiatry, King’s College London, 2010.
- 69 Johnson LA, Johnson RL, Portier RB. Current ‘legal highs’. *J Emerg Med.* 2013 Jun;44(6):1108–15. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.09.147.
- 70 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Benzofurans: A Review of the Evidence of Use and Harm. ACMD, November 2013.
- 71 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Understanding the Spice Phenomenon. EMCDDA, 2009.
- 72 Smith K, Flatley J, eds. Drug Misuse Declared: Findings from the 2010/11 British Crime Survey. England and Wales (Home Office Statistical Bulletin). Home Office, 2011.
- 73 Clinical Committee of the Government Delegation for the National Plan on Drugs. Emerging Drugs (Report 6 of the Clinical Committee. Ministry of Health, Madrid, 2011.
- 74 Hu X, Primack BA, Barnett TE, Cook RL. College students and use of K2: an emerging drug of abuse in young persons. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2011;6:16–19.
- 75 Johnston LD, O’Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring the Future: National Results on Synthetic cannabinoids 331 NEPTUNE Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings, 2012. Institute for Social Research, the University of Michigan, 2013. http://www.monitoringthefuture.org//pressreleases/13drugpr_complete.pdf (accessed 19 December 2013).

- 76 Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, Al-Jumaan M, Bronstein AC, Heard KJ. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med.* 2012;60:435–8.
- 77 Forrester M, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31:1006–11.
- 78 Barratt MJ, Cakic V, Lenton S. Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev.* 2013 Mar;32(2):141–6. doi: 10.1111/j.1465-3362.2012.00519.x.
- 79 Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend.* 2012 Jan 1;120(1-3):238–41. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.07.011.
- 80 Castellanos D, Singh S, Thornton G, Avila M, Moreno A. Synthetic cannabinoid use: a case series of adolescents. *J Adolesc Health.* 2011;49(4):347–9.
- 81 Hurst D, Loeffler G, McLay R. Synthetic cannabinoid agonist induced psychosis a case series. APA poster. Naval Medical Centre, San Diego, 2011. <http://www.ncis.navy.mil/PI/CRP/Documents/Spice%20APA%20poster.pdf>. (Abstract in *Am J Psychiatry.* 2011 Oct;168(10):1119. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11010176.)
- 82 Van Der Veer N, Friday J. Persistent psychosis following the use of Spice. *Schizophrenia Res.* 2011;130:285–6.
- 83 Peglow S, Buchner J, Briscoe G. Synthetic cannabinoid induced psychosis in a previously noHIIIPsychotic patient. *Am J Addict.* 2012;21:287–8.
- 84 Tung CK, Chiang TP, Lam M. Acute mental disturbance caused by synthetic cannabinoid: a potential emerging substance of abuse in Hong Kong. *East Asian Arch Psychiatry.* 2012;22(1):31–3.
- 85 Chan WL, Wood DM, Hudson S, Dargan PI. Acute psychosis associated with recreational use of benzofuran 6-(2 aminopropyl)benzofuran (6-APB) and cannabis. *J Med Toxicol.* 2013 Sep;9(3):278–81. doi: 10.1007/s13181-013-0306-y.
- 86 Thornton SL, Lo J, Clark RF, Wu AH, Gerona RR. Simultaneous detection of multiple designer drugs in serum, urine, and CSF in a patient with prolonged psychosis. *Clin Toxicol (Phila).* 2012 Dec;50(10):1165-8. doi: 10.3109/15563650.2012.744996.
- 87 Brents LK, Prather PL. The K2/Spice phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Drug Metab Rev.* 2014 Feb;46(1):72–85. doi: 10.3109/03602532.2013.839700.
- 88 Schifano F, Corazza O, Deluca P, et al: Psychoactive drug or mystical incense? Overview of the online available information on spice products. *Int J Cult Ment Health.* 2009;2:137–44.
- 89 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use - multiple states, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013 Feb 15;62(6):93–8.
- 90 Bebarta VS, Ramirez S, Varney SM. Spice: a new ‘legal’ herbal mixture abused by young active duty military personnel. *Subst Abus.* 2012;33:191–4.
- 91 Schifano F, Deluca P, Baldacchino A, Peltoniemi T, Scherbaum N, Torrens M, et al. Drugs on the web; the Psychonaut 2002 EU project. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30:640–6.
- 92 Teske J, Weller JP, Fieguth A, Rothämel T, Schulz Y, Tröger HD. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl) methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010;878:2659–63.
93. Kleinschmidt K, Forrester MB. A comparison of ingested versus inhaled synthetic cannabinoids. *Clin Toxicol.* 2011;49(6):530–1.
- 94 Shanks KG, Dahn T, Terrell AR. Detection of JWH-018 and JWH-073 by UPLC–MS–MS in postmortem whole blood casework. *J Analytical Toxicol.* 2012;36:145–52.
- 95 Saito T, Namera A, Miura N, Ohta S, Shota Miyazaki S, Osawa M, Inokuchi S. A fatal case of MAM-2201 poisoning. *Forensic Toxicol.* 2013;31:333–7.

96 Kronstrand R, Roman M, Andersson M, Eklund A. Toxicological findings of synthetic cannabinoids in recreational users. *J Analytical Toxicol.* 2013;37(8):534–41. Synthetic cannabinoids 332 NEPTUNE

97 Schaefer N, Peters B, Bregel D, Kneisel S, Auwärter V, Schmidt PH, Ewald AH. A fatal case involving several synthetic cannabinoids. *Toxichem Krimtech.* 2013;80 (special issue):248.

98 Behonick G, Shanks KG, Firchau DJ, Mathur G, Lynch CF, Nashelsky M, Jaskierny DJ, Meroueh C. Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22. *J Anal Toxicol.* 2014 Oct;38(8):559–62. doi: 10.1093/jat/bku048.

99 Savasman CM, Peterson DC, Pietak BR, Dudley MH, Clinton Frazee III C, Garg U. Two fatalities due to the use of synthetic cannabinoids alone. In: *Proceedings of the 66th Annual Scientific Meeting of the American Academy of Forensic Sciences, Seattle, WA February 17–22, 2014*, p. 316. Publication Printers, 2014.

100 Corkery J, Claridge H, Loi B, Goodair C, Schifano F. *HIIPAD Annual Report 2013 - Drug-Related Deaths in the UK: January–December 2012*. National Programme on Substance Abuse Deaths (HIIPAD), 2014.

101 Elliott S, Evans J. A 3-year review of new psychoactive substances in casework. *Forensic Sci Int.* 2014;243:55–60.

102 Wikstrom M, Thelander G, Dahlgren M, Kronstrand R. An accidental fatal intoxication with methoxetamine. *J Analytic Toxicol.* 2013;37(1):43–6.

103 Rosenbaum CD, Scalzo AJ, Long C, Weber J, Jenkins A, Lopez G, Ragone S. K2 and spice abusers: a case series of clinical and laboratory findings. Paper presented at the North American Congress of Clinical Toxicology (NACCT), 21–26 September, Washington, DC, 2011.

104 Patton AL, Chimalakonda KC, Moran CL, McCain KR, Radominska-Pandya A, James LP, Kokes C, Moran JH. K2 toxicity: fatal case of psychiatric complications following AM2201 exposure. *J Forensic Sci.* 2013 Nov;58(6):1676–80. doi: 10.1111/1556-4029.12216.

105 Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med.* 2013 Feb;44(2):360–6. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.07.061.

106 Westerbergh J, Hulten P. Novel synthetic cannabinoids, CRA13, JWH-015, JWH-081 and JWH-210– detected in a case series. (Abstracts of the 2011 International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, 24–27 May 2011, Dubrovnik, Croatia.) *Clin Toxicol.* 2011;49(3):199.

107 Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Auwarter V. New drugs of abuse: acute intoxication by smoking herbal products containing synthetic cannabinoids. (Abstracts of the 2011 International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, 24–27 May 2011, Dubrovnik, Croatia.) *Clin Toxicol.* 2011;49(3):199.

108 Compton DR, Johnson MR, Melvin LS, Martin BR. Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 Jan;260(1):201–9.

109 D'Ambra TE, Estep KG, Bell MR, Eissenstat MA, Josef KA, Ward SJ, Haycock DA, Baizman ER, Casiano FM, Beglin NC, et al. Conformationally restrained analogues of pravadoline: nanomolar potent, enantioselective, (aminoalkyl)indole agonists of the cannabinoid receptor. *J Med Chem.* 1992;35(1):124–35.

110 Spaderna M, Addy P, D'Souza DC. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology.* 2013;228(4):525–40.

111 Winstock AR, Barratt MJ. The 12-month prevalence and nature of adverse experiences resulting in emergency medical presentations associated with the use of synthetic cannabinoid products. *Hum Psychopharmacol.* 2013 Jul;28(4):390–3. doi: 10.1002/hup.2292.

112 Freeman MJ, Rose DZ, Myers MA, Gooch CL, Bozeman AC, Burgin WS. Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana 'spice'. *Neurology.* 2013;81(24):2090–3.

113 Freeman WD, Jacksonville FL, Louh IK. Spice encephalopathy, 2014. *Neurology website*, <http://www.neurology.org/content/81/24/2090/reply/> (accessed 5 February 2014).

- 114 Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1622–7.
- 115 Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of ‘Spice Gold’. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Jul;106(27):464–7. doi: 10.3238/arztebl.2009.0464.
- 116 Banerji S, Deutsch CM, Bronstein AC. Spice ain’t so nice. *Clin Toxicol*. 2010;48:632 (abstract 137). <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/15563650.2010.493290> (accessed 15 November 2013). Synthetic cannabinoids 333 NEPTUNE
- 117 Every-Palmer S. Warning: legal synthetic cannabinoid receptor agonists such as JWH-018 may precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction*. 2010;105:1959–60.
- 118 Johnson LA, Johnson RL, Alfonzo C. Spice: a legal marijuana equivalent. *Mil Med*. 2011;176:718–20.
- 119 Benford DM, Caplan JP. Psychiatric sequelae of spice, K2, and synthetic cannabinoid receptor agonists. *Psychosomatics*. 2011;52:295.
- 120 Vearrier D, Osterhoudt KC. A teenager with agitation: higher than she should have climbed. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26:462–5.
- 121 Donnelly MT. Health Advisory: K2 Synthetic Marijuana Use Among Teenagers and Young Adults in Missouri. Missouri Department of Health and Senior Services, 5 March 2010. <http://health.mo.gov/emergencies/ert/alertsadvories/pdf/HAd3-5-2010.pdf> (accessed 15 November 2013).
- 122 Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend*. 2011;117:152–7.
- 123 Müller H, Sperling W, Köhrmann M, et al. The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. *Schizophr Res*. 2010;118:309–10.
- 124 Pierre JM. Cannabis, synthetic cannabinoids, and psychosis risk: what the evidence says. *Curr Psychiatr*. 2011;10:49–58.
- 125 Thomas S, Bliss S, Malik M. Suicidal ideation and self-harm following K2 use. *J Okla State Med Assoc*. 2012 Nov;105(11):430–3.
- 126 Young AC, Schwarz E, Medina G, Obafemi A, Feng SY, Kane C, Kleinschmidt K. Cardiotoxicity associated with the synthetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation. *Am J Emerg Med*. 2012 Sep;30(7):1320.e5–7. doi: 10.1016/j.ajem.2011.05.013.
- 127 Brakoulias V. Products containing synthetic cannabinoids and psychosis. *Aust NZ J Psychiatry*. 2012 Mar;46(3):281–2. doi: 10.1177/0004867411433974.
- 128 Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study. *Br J Psychiatry*. 2010 Oct;197(4):285–90. doi: 10.1192/bjp.bp.110.077503.
- 129 Forrester MB, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers. *J Addict Dis*. 2011;30:351–8.
- 130 Canning J, Ruha A, Pierce R, Torrey M, Reinhart S. Severe GI distress after smoking JWH-018. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48:618.
- 131 Yen M, Berger RE, Roberts J, Ganetsky M. Middle cerebral artery stroke associated with use of synthetic cannabinoid K2. *Clin Toxicol*. 2012;50(7):673–4.
- 132 Lapoint J, Nelson LS. Synthetic cannabinoids: the newest, almost illicit drug of abuse. *Emerg Med*. 2011;43(2):26–8.
- 133 Ng SK, Brust JC, Hauser WA, Susser M. Illicit drug use and the risk of new-onset seizures. *Am J Epidemiol*. 1990;132:47–57.
- 134 Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:1266–72.
- 135 Keeler MH, Reifler CB. Grand mal convulsions subsequent to marijuana use. Case report. *Dis Nerv Syst*. 1967;28:474–5.

136 Schneir A, Baumbacher T. Convulsions as a complication of synthetic cannabinoid use. *Clin Toxicol*. 2011;49(6):526.

137 Seifert SA, Brazwell EM, Smeltzer C, Gibb J, Logan BK. Seizure and acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use. *Clin Toxicol*. 2013;51(7):667.

138 Kazory A, Aiyer R. Synthetic marijuana and acute kidney injury: an unforeseen association. *Clin Kidney J*. 2013;6(3):330–3.

139 Bhanushali GK, Jain G, Fatima H, Leisch LJ, Thornley-Brown D. AKI associated with synthetic cannabinoids: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Apr;8(4):523–6. doi: 10.2215/CJN.05690612.

140 Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Kid Int*. 2012;81:442–8.

141 National Poisons Information Service (NPIS). Annual Report 2012/13. NPIS, 2013.

142 American Association of Poison Control Centers (AAPCC). Fake Marijuana Spurs More Than 2,500 Calls to U.S. Poison Centers This Year Alone. AAPCC, 2010. Synthetic cannabinoids 334 NEPTUNE

143 Glue P, Al-Shaqsi S, Hancock D, Gale C, Strong B, Schep L. Hospitalisation associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *NZ Med J*. 2013;126(1377):18–22.

144 Sobolevsky T, Prasolov I, Rodchenkov G. Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine. *Forensic Sci Int*. 2010;200:141–7.

145 Emerson B, Durham B, Gidden J, Lay JO Jr. Gas chromatography–mass spectrometry of JWH-018 metabolites in urine samples with direct comparison to analytical standards. *Forensic Sci Int*. 2013 Jun 10;229(1–3):1–6. doi: 10.1016/j.forsciint.2013.03.006.

146 Lovett DP, Yanes EG, Herbelin TW, Knoerzer TA, Levisky JA. Structure elucidation and identification of a common metabolite for naphthoylindole-based synthetic cannabinoids using LC-TOF and comparison to a synthetic reference standard. *Forensic Sci Int*. 2013 Mar 10;226(1–3):81–7. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.12.012.

147 Rodgman C, Kinzie E, Leimbach E. Bad mojo: use of the new marijuana substitute leads to more and more ED visits for acute psychosis. *Am J Emerg Med*. 2011;29:232.

148 Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Mackie K. JWH018, a common constituent of ‘Spice’ herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist. *Br J Pharmacol*. 2010;160(3):585–93.

149 Lin CY, Wheelock AM, Morin D, Baldwin RM, Lee MG, Taff A, Plopper C, Buckpitt A, Rohde A. Toxicity and metabolism of methylnaphthalenes: comparison with naphthalene and 1-nitronaphthalene. *Toxicology*. 2009 Jun 16;260(1–3):16–27. doi: 10.1016/j.tox.2009.03.002.

150 Hopkins CY, Gilchrist BL. A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids. *J Emerg Med*. 2013;45(4):544–6.

151 Alhadi S, Tiwari A, Vohra R, Gerona R, Acharya J, Bilello K. High times, low sats: diffuse pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *J Med Toxicol*. 2013;9(2):199–206.

152 Alvarez Y, Pérez-Mañá C, Torrens M, Farré M. Antipsychotic drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis *J Subst Abuse Treat*. 2013 Jul;45(1):1–10. doi: 10.1016/j.jsat.2012.12.013.

153 Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*. 2002 Feb;47(1):27–38.

154 Monte AA, Bronstein AC, Dahze JC, Heard KJ, Hoppe JA, Hoyte CO, Iwanicki JL, Lavonas EJ. Supplementary appendix to an outbreak of exposure to a novel synthetic cannabinoid. *New Engl J Medicine*. 2014;370(4):389–90. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMc1313655/suppl_file/nejmc1313655_appendix.pdf.

155 Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wightton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids (‘Spice’): a case series. *Int J Legal Med*. 2014 Jan;128(1):59–64. doi: 10.1007/s00414-013-0864-1.

156 Chase PB. Signs of synthetic cannabinoid vs. marijuana intoxication as determined by police drug recognition experts. *Clin Toxicol.* 2013;51(7):667.

Взаємодія «клубних наркотиків» з ліками проти ВІЛ

Існує занепокоєння щодо впливу препаратів, які вживають ВІЛ-позитивні особи, на антиретровірусні препарати через проблеми, пов'язані з прихильністю, а також через серйозну взаємодію лікарських засобів (Таблиця А1).^{1,2} Були опубліковані тематичні дослідження серйозних проблем, спричинених взаємодією лікарських засобів³ та навіть смерть.⁴ Дослідження також показали імуносупресивну дію речовин.⁵⁻⁷ Рекреаційне вживання наркотиків постійно пов'язані з нижчими показниками прихильності до лікування ВІЛ,^{8,9} з особливо низьким рівнем серед споживачів кількох наркотиків.¹⁰ Також є деякі докази зв'язку доза-відповідь між вживанням певних препаратів і дотриманням ліків, що свідчить про те, що переїдання або важкі використання може мати особливо шкідливий вплив на прихильність до лікування,¹¹ хоча це потребує подальшого дослідження.

Основне занепокоєння викликає взаємодія ГНВ/ГБЛ з противірусними препаратами для ВІЛ-позитивних пацієнтів.¹ Романеллі та ін. сказати, що ВІЛ-позитивних пацієнтів, які використовують ГОМК/ГБЛ, необхідно попередити про потенційну небезпеку лікарської взаємодії з інгібіторами протеази (особливо ритонавіром). Це пояснюється тим, що очищення ГОМК частково опосередковується системним окисленням і частково метаболізмом першого проходження через систему СYP450. У звіті про випадок, описаному Romanelli et al. інгібування системи СYP450 ритонавіром може пояснити перебільшену реакцію цього пацієнта на ГОМК. Це ілюструє потенційні несприятливі ефекти, які можуть спостерігатися, коли клубні препарати, такі як МДМА та ГНВ, застосовуються разом з антиретровірусними препаратами, зокрема інгібіторами протеази з властивостями інгібування СYP450² та, можливо, ефавірензом.¹

Також рекомендовано з обережністю застосовувати ГОМК/ГБЛ ВІЛ-позитивним пацієнтам зі схильністю до нападів або опортуністичними інфекціями, які можуть знизити судомний поріг (наприклад, токсоплазмоз, криптококовий менінгіт), оскільки ГОМК/ГБЛ може спровокувати нападоподібну активність. Застосування ГНВ/ГБЛ також може викликати сильну нудоту, блювання та подразнення шлунково-кишкового тракту, що негативно вплине на всмоктування антиретровірусних препаратів.² Також є занепокоєння щодо дотримання режиму лікування ВІЛ у стані алкогольного сп'яніння, особливо під час тривалих запоїв.²

Застосування кетаміну піднімає загальні питання щодо дотримання режимів антиретровірусної терапії, а серцево-судинні ефекти препарату можуть бути шкідливими для пацієнтів із серцевими захворюваннями або аномаліями ліпідів. Як субстрат системи СYP450 (зокрема 3A4 і 2B6), кетамін може взаємодіяти з певними антиретровірусними препаратами, зокрема інгібіторами протеази та їх прискорювачами (ритонавіром і кобіцистатом), оскільки вони характеризуються інгібіторними властивостями СYP3A4 і СYP2B6.² З іншого боку, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), такі як ефавіренц і невірапін, є індукторами СYP3A4 і 2B6 і призводять до зменшення кетамічних ефектів. Це може змусити людину вводити кетамін, щоб уникнути метаболізму першого проходження та підтримувати Очікувані ефекти.

Список літератури

1. Antoniou T, Alice Lin-in Tseng A. Взаємодія між рекреаційними наркотиками та антиретровірусними засобами. *Енн Фармакотер*2002;36:1598-613.
2. Романеллі Ф., Сміт К. М., Померой К. Вживання клубних наркотиків ВІЛ-серопозитивними та ВІЛ-серонегативними геями та бісексуалами. *Теми HIV Med.* 2003;11(1):25–32.
3. Харрінгтон Р.Д., Вудворд Дж.А., Хутон Т.М., Хорн Дж.Р. Небезпечні для життя взаємодії між інгібіторами протеази ВІЛ-1 і забороненими препаратами МДМА та гамма-гідроксибутиратом. *Arch Intern Med.* 1999;159:2221-4.
4. Генрі JA, Hill IR. Смертельна взаємодія між ритонавіром і МДМА. *Ланцет.* 1998;352:1751–2.
5. Connor TJ. Метилендіоксиметамфетамін (MDMA, «екстазі»): стресор для імунної системи. *Імунологія*2004;111(4):357–67.
6. Pacifici R, Zuccaro P, Farre M та ін. Вплив повторних доз МДМА ("екстазі") на клітинно-опосередковану імунну відповідь у людей. *Life Sci.* 2001;69:2931-41.
7. Pacifici R, Zuccaro P, Hernandez LC та ін. Гострий вплив 3,4-метилендіоксиметамфетаміну окремо та в поєднанні з етанолом на імунну систему людини. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296:207-15.
8. Halkitis PN, Kutnick AH, Slater S. Соціальні реалії дотримання режимів інгібіторів протеази: вживання психоактивних речовин, охорона здоров'я та психологічний стан. *J Health Psychol.* 2005; 10: 545-58.
9. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS та ін. Значення прихильності пацієнтів до антиретровірусної терапії для прогнозування вірусологічної та імунологічної відповіді. *СНІД.* 1999;13:1099-107.
10. Перетті-Ватель П, Spire B, Lert F, Obadia Y, VESPA Group. Моделі вживання наркотиків і прихильність до лікування серед ВІЛ-позитивних пацієнтів: дані великої вибірки французьких амбулаторних пацієнтів. Залежність від алкоголю. 2006;82 (додаток 1):S71–9.
11. Braithwaite RS, McGinnis KA, Conigliaro J, et al. Часовий зв'язок і зв'язок «доза-реакція» між споживанням алкоголю та дотриманням ліків серед ветеранів, які перебувають під опікою. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005; 29: 1190-7.

Таблиця А1. Потенціал міжлікарських взаємодій (DDI) між найбільш часто використовуваними антиретровірусними (АРВ) препаратами та клубними наркотиками/психоактивними речовинами (CD/PS)

Антиретровірусний препарат		ГНВ/GBL	Кетамін (і метоксетамін)	Закис азоту	метамфетамін	Мефедрон	МДМА
	Метаболізм CD/PS	Метаболізм першого проходження за допомогою CYP2D6 і CYP3A4; окислення до янтарної кислоти	Метаболізм першого проходження за допомогою CYP3A4 (основний), CYP2B6 (незначний) і CYP2C9 (незначний)	Закис азоту (N ₂ O) не метаболізується в тканинах людини, але відносно метаболізується кишковими бактеріями щурів і людини до молекулярного азоту (N ₂). Тому потенціал DDI з АРВ дуже низький	Метаболізм першого проходження CYP2D6	Потенційне залучення CYP2D6 і CYP3A4 у метаболізмі першого проходження мефедрону; залучення UDP-глюкуронілтрансферази як шляхів елімінації	Метаболізм першого проходження за допомогою CYP2D6 і CYP3A4 (незначний)
Ефавіренц	Потенційний механізм DDI	Ефавіренц може зменшити системний вплив ГОМК шляхом індукції CYP3A4	Ефавіренц може зменшити системний вплив кетаміну шляхом індукції CYP3A4 і CYP2B6 (але може також пригнічувати CYP2C9 і свинець до легкого підвищення кетаміну)	Малоймовірно взаємодія з АРВ-препаратами	Жодного	Ефавіренц може зменшити системний вплив мефедрону шляхом індукції CYP3A4 та UDP-глюкуронілтрансфераз	Відсутнє або дуже помірне зниження системного впливу МДМА шляхом індукції CYP3A4

Антиретровірусний препарат		ГНВ/GBL	Кетамін (і метоксетамін)	Закис азоту	метамфетамі н	Мефедрон	МДМА
	Гіпотетичний результат DDI	Зменшення ефекту ГГБ/ГБЛ	Зниження ефекту кетаміну		Жодного	Зниження ефекту мефедрону	Потенційне незначне зниження ефекту МДМА
	Коментарі	Навряд чи буде значним	Можливість того, що кетамін буде менш ефективним, і суб'єкти вводитимуть його для посилення ефекту та уникнення метаболізму першого проходження		Навряд чи взаємодіє	Можливість того, що мефедрон буде менш ефективним, і суб'єкти будуть вводити його, щоб посилити ефект і уникнути метаболізму першого проходження	Навряд чи буде значним

Невірапін	Потенційний механізм DDI	Невірапін може зменшити системний вплив ГОМК шляхом індукції CYP3A4	Невірапін може зменшити системний вплив кетаміну шляхом індукції CYP3A4 і CYP2B6		Жодного	Невірапін може зменшити системний вплив мефедрону шляхом індукції CYP3A4 та UDP-глюкуронілтрансфераз	Відсутнє або дуже помірне зниження системного впливу МДМА шляхом індукції CYP3A4
	Гіпотетичний	Зменшення ефекту	Зниження ефекту кетаміну		Жодного	Зниження ефекту	Потенційне незначне

	результат DDI	GBL/GHB				мефедрону	зниження ефекту МДМА
	Коментар і	Навряд чи буде значним	Можливість того, що кетамін буде менш ефективним, і суб'єкти вводитимуть його для посилення ефекту та уникнення метаболізму першого проходження		Навряд чи взаємодіє	Можливість того, що мефедрон буде менш ефективним, і суб'єкти будуть вводити його, щоб посилити ефект і уникнути метаболізму першого проходження	Навряд чи буде значним
Етравірін	Потенційний механізм DDI	Етравірін може зменшити системний вплив ГОМК шляхом індукції CYP3A4	Етравірін може зменшити системну експозицію кетаміну шляхом індукції CYP3A4 (але може також пригнічувати CYP2C9 і призводити до легкого підвищення рівня кетаміну)		Жодного	Етравірін може зменшити системний вплив мефедрону шляхом індукції CYP3A4 та UDP-глюкуронілтрансфераз	Відсутнє або дуже помірне зниження системного впливу МДМА шляхом індукції CYP3A4
	Гіпотетичний результат DDI	Зменшення ефекту ГГБ/ГБЛ	Потенційне зниження ефекту кетаміну (ймовірно, не настільки, як		Жодного	Зниження ефекту мефедрону	Потенційне незначне зниження ефекту МДМА

			ефавіренцу та невірапіну)				
--	--	--	---------------------------	--	--	--	--

	Коментар і	Навряд чи буде значним	Потенціал для кетаміну бути менш ефективним і для суб'єктів, які вводять його для посилення ефекту та уникнення метаболізму першого проходження – вплив інгібування CYP2C9 на індукцію CYP3A4 невідомий)		Навряд чи взаємодіє	Можливість того, що мефедрон буде менш ефективним, і суб'єкти будуть вводити його, щоб посилити ефект і уникнути метаболізму першого проходження	Навряд чи буде значним
Атазанвір/ритонавір	Потенційний механізм DDI	Інгібування CYP3A4 атазанвіром і особливо ритонавіром може призвести до збільшення експозиції GBL/GHB, особливо у повільних метаболізаторів CYP2D6, де можуть	Інгібування CYP3A4, CYP2B6 та CYP2C9 ритонавіром може призвести до збільшення експозиції кетаміну		Атазанвір і низькі дози ритонавіру навряд чи впливатимуть на метаболізм CYP2D6. Однак у тих, хто повільно метаболізує CYP2D6, можна використовувати альтернативні метаболічні шляхи (тобто	Інгібування CYP3A4 атазанвіром і особливо ритонавіром може призвести до збільшення експозиції мефедрону; роль індукції ритонавіру на UDP-глюкуронілтрансферазах (глюкуронідація	Інгібування CYP3A4 атазанвіром і особливо ритонавіром може призвести до збільшення експозиції МДМА, особливо у повільних метаболізаторів

		бути використані альтернативні і метаболічні шляхи (тобто CYP3A4).			CYP3A4), і їх активність пригнічується атазанавіром і ритонавіром	метаболіту мефедрону) залишається неясним, і це зрівноважується інгібуванням атазанавіром цього метаболічного шляху	CYP2D6, де можуть використовуватися альтернативні метаболічні шляхи (тобто CYP3A4).
	Гіпотетичний результат DDI	Підвищена системна експозиція та токсичність CD/PS	Підвищена системна експозиція та токсичність CD/PS		Потенційне підвищення системної експозиції та токсичності CD/PS у повільних метаболізаторів CYP2D6	Підвищена системна експозиція та токсичність CD/PS	Потенційне збільшення системного впливу та токсичності CD/PS

	Коментар і	Хоча це клінічно не доведено, осіб, які приймають інгібітори протеази, посилені ритонавіром, слід попереджати про	Хоча це клінічно не доведено, осіб, які приймають інгібітори протеази, посилені ритонавіром, слід попереджати про потенціал DDI з кетаміном		Клінічне значення неясне	Хоча це клінічно не доведено, осіб, які приймають інгібітори протеази, посилені ритонавіром, слід попереджати про потенціал DDI з	Хоча це клінічно не доведено, осіб, які приймають інгібітори протеази, посилені ритонавіром, слід попереджати про
--	------------	---	---	--	--------------------------	---	---

		потенціал DDI ³ ГГБ/ГБЛ				мефедроном	потенціал DDI ³ МДМА
Дарунавір/ритонавір	Потенційний механізм DDI	Інгібування CYP3A4 ритонавіром може призвести до збільшення експозиції GBL/GHB, особливо у повільних метаболізаторів CYP2D6, де можуть використовуватися альтернативні метаболічні шляхи (тобто CYP3A4).	Інгібування CYP3A4, CYP2B6 та CYP2C9 ритонавіром може призвести до збільшення експозиції кетаміну		Малоймовірно, що низькі дози ритонавіру впливатимуть на метаболізм CYP2D6. Однак у тих, хто повільно метаболізує CYP2D6, можна використовувати альтернативні метаболічні шляхи (тобто CYP3A4), і ця активність є інгібований ритонавір	Інгібування CYP3A4 ритонавіром може призвести до збільшення експозиції мефедрону; роль індукції ритонавіру на UDP-глюкуронілтрансферази (глюкуронізація метаболіту мефедрону) залишається неясною	Інгібування CYP3A4 ритонавіром може призвести до збільшення експозиції МДМА, особливо у повільних метаболізаторів CYP2D6, де можуть використовуватися альтернативні метаболічні шляхи (тобто CYP3A4).
	Гіпотетичний результат DDI	Підвищена системна експозиція та токсичність CD/PS	Підвищена системна експозиція та токсичність CD/PS		Потенційне підвищення системної експозиції та токсичності CD/PS у повільних метаболізаторів	Підвищена системна експозиція та токсичність CD/PS	Потенційне збільшення впливу та токсичності CD/PS

					CYP2D6		
--	--	--	--	--	--------	--	--

	Коментарі	Хоча це клінічно не доведено, осіб, які приймають інгібітори протеази, посилені ритонавіром, слід попереджати про потенціал DDI з ГГБ/ГБЛ	Хоча це клінічно не доведено, осіб, які приймають інгібітори протеази, посилені ритонавіром, слід попереджати про потенціал DDI з кетаміном		Клінічне значення неясне	Хоча це клінічно не доведено, осіб, які приймають інгібітори протеази, посилені ритонавіром, слід попереджати про потенціал DDI з мефедроном	Хоча це клінічно не доведено, осіб, які приймають інгібітори протеази, посилені ритонавіром, слід попереджати про потенціал DDI з МДМА
Елвітегравір/кобіцистат	Потенційний механізм DDI	Інгібування CYP2D6 і CYP3A4 кобіцистатом може призвести до збільшення експозиції ГГБ/ГБЛ	Інгібування CYP3A4 і CYP2B6 (м'яке) кобіцистатом може призвести до збільшення експозиції кетаміну		Інгібування CYP2D6 кобіцистатом може призвести до збільшення експозиції метамфетаміну	Інгібування CYP2D6 і CYP3A4 кобіцистатом може призвести до збільшення впливу мефедрону	Інгібування CYP2D6 і CYP3A4 кобіцистатом може призвести до збільшення впливу МДМА

	Гіпотетичний результат DDI	Підвищена системна експозиція та токсичність CD/PS	Підвищена системна експозиція та токсичність CD/PS		Підвищена системна експозиція та токсичність CD/PS	Підвищена системна експозиція та токсичність CD/PS	Підвищена системна експозиція та токсичність CD/PS
	Коментарі	Хоча це клінічно не підтверджено, осіб, які приймають кобіцистат**, слід попереджати про потенціал DDI з ГГБ/ГБЛ	Незважаючи на те, що це клінічно не підтверджено, осіб, які приймають кобіцистат**, слід попереджати про потенціал DDI з кетаміном		Хоча це клінічно не підтверджено, осіб, які приймають кобіцистат**, слід попереджати про потенціал DDI з метамфетаміном	Хоча це клінічно не доведено, осіб, які приймають кобіцистат**, слід попереджати про потенційну можливість DDI з мефедроном	Незважаючи на те, що це клінічно не доведено, осіб, які приймають кобіцистат**, слід попереджати про потенціал DDI з МДМА

Примітка. Клас нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ), не-НІЗТ рилпівірин, інгібітори інтегрази ралтегравір і долутегравір і антагоніст рецептора CCR5 маравірок не були включені в таблицю через низький потенціал взаємодії ліків із клубом. наркотики/психоактивні речовини.

**Кобіцистат можна використовувати як підсилювач для інгібітора інтегрази елвітегравіру та для інгібіторів протеази атазанавіру та дарунавіру.

The ASAM/AAAP Clinical Practice Guideline on the Management of Stimulant Use Disorder. Additional Resources: Evidence to Decision Tables, Summary of Evidence, Relevant Citations, CGC Judgements. American Society of Addiction Medicine & American Academy of Addiction Psychiatry, 2023. Ст. 6 - 23. https://downloads.asam.org/sitefinity-production-blobs/docs/default-source/guidelines/stimulant-gudie/stud-etd-tables-pc-may-2023.pdf?sfvrsn=c23de635_3

Додаток:

Рекомендації щодо лікування розладів внаслідок вживання стимуляторів

Оцінка

Первинна оцінка

Рекомендація: При оцінці пацієнтів на розлади внаслідок вживання стимуляторів першим клінічним пріоритетом має бути виявлення та відповідне перенаправлення на будь-які невідкладні або екстрені заходи щодо соматичних або психіатричних проблем, включаючи гостру інтоксикацію або передозування.

Профайл доказової бази

Жодного дослідження не було знайдено.

Таблиця. Докази для прийняття рішень

Бажані ефекти: наскільки суттєвими є бажані ефекти від втручання?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Немає	Виявлення екстрених або невідкладних соматичних або психіатричних проблем зі здоров'ям необхідне для збереження здоров'я, безпеки пацієнтів, які звертаються за лікуванням розладів внаслідок вживання стимуляторів	<input type="radio"/> Відсутній <input type="radio"/> Незначний <input type="radio"/> Помірний <input type="radio"/> Великий <input checked="" type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не відомо
Небажані ефекти: наскільки суттєвими є небажані наслідки від втручання?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Немає	Пацієнти можуть відчувати стигму, коли їх направляють на обстеження, в яких вони не відчувають потреби.	<input type="radio"/> Відсутній <input checked="" type="radio"/> Незначний <input type="radio"/> Помірний <input type="radio"/> Великий <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не відомо
Співвідношення ефектів: чи співвідношення між бажаними і небажаними ефектами свідчить на користь втручання чи методу порівняння?		

<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
	Переваги виявлення екстрених або невідкладних соматичних або психіатричних проблем зі здоров'ям переважають небажані наслідки.	<ul style="list-style-type: none"> ● Значною мірою підтримує втручання ○ Дещо підтримує втручання ○ Не схвалює жодного з варіантів ○ Дещо надає перевагу методу порівняння ○ Значно віддає перевагу методу порівняння ○ Варіюється ○ Не відомо
Достовірність/Якість доказової бази: впевненість у точності ефекту від втручання на результати (загальна якість доказів щодо результатів)		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
		<ul style="list-style-type: none"> ● Клінічне оцінка (без доказів) ○ Дуже низький ○ Низький ○ Помірний ○ Високий

Висновки

Обґрунтування

Виявлення екстрених або невідкладних соматичних або психіатричних проблем зі здоров'ям необхідне для збереження здоров'я, безпеки пацієнтів, які звертаються за лікуванням розладів внаслідок вживання стимуляторів. Переваги виявлення екстрених або невідкладних соматичних або психіатричних проблем зі здоров'ям переважають небажані наслідки.

Міркування щодо впровадження

Проведення оцінки потребує відповідного персоналу/підтримки та навчання.

Співробітники повинні знати, куди направляти пацієнтів для проведення оцінки, якщо вона не може бути проведена на місці.

Комплексна оцінка

Рекомендація: Після першого звернення щодо будь-якого з невідкладних станів або психіатричної допомоги пацієнти повинні пройти комплексне обстеження, в тому числі:

1. Оцінка на наявність розладів внаслідок вживання стимуляторів на основі діагностичних критеріїв (наприклад, поточного Діагностичного статистичного посібника [англ. Diagnostic Statistical Manual]).
2. Збір анамнезу та фізикальне обстеження на основі наявних розладів внаслідок вживання стимуляторів (далі – РввС).
3. Обстеження стану психічного здоров'я для виявлення супутніх розладів психіки та поведінки, ускладнень, таких як: психоз, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, розлади настрою, когнітивні розлади, ризик заподіяння шкоди собі або іншим.
4. Комплексна біопсихосоціальна оцінка.

Профайл доказової бази

Жодного дослідження не було знайдено.

Таблиця. Докази для прийняття рішень

Бажані ефекти: наскільки суттєвими є бажані ефекти від втручання?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Немає	Пацієнтам слід запропонувати діагностичну оцінку на предмет РввС. Збір анамнезу та фізикальне обстеження можуть допомогти виявити клінічні проблеми. Необхідно діагностувати та призначити лікування соматичних та психіатричних супутніх захворювань. Це допомагає забезпечити ефективну комплексну допомогу пацієнтам з РввС.	<input type="radio"/> Відсутній <input type="radio"/> Незначний <input type="radio"/> Помірний <input checked="" type="radio"/> Великий <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не відомо
Небажані ефекти: наскільки суттєвими є небажані наслідки від втручання?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Немає	Пацієнти можуть відчувати стигматизацію, коли їм пропонують пройти тестування або обстеження, в яких вони не бачать потреби.	<input type="radio"/> Відсутній <input checked="" type="radio"/> Незначний <input type="radio"/> Помірний <input type="radio"/> Великий <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не відомо
Співвідношення ефектів: чи співвідношення між бажаними і небажаними ефектами свідчить на користь втручання чи методу порівняння?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>

	Переваги обізнаності щодо результатів діагностики та виявлення поширених соматичних і психіатричних супутніх захворювань є суттєвими.	<ul style="list-style-type: none"> ● Значною мірою підтримує втручання ○ Дещо підтримує втручання ○ Не схвалює жодного з варіантів ○ Дещо надає перевагу методу порівняння ○ Значно віддає перевагу методу порівняння ○ Варіюється ○ Не відомо
Достовірність/Якість доказової бази: впевненість у точності ефекту від втручання на результати (загальна якість доказів щодо результатів)		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
		<ul style="list-style-type: none"> ● Клінічне оцінка (без доказів) ○ Дуже низький ○ Низький ○ Помірний ○ Високий

Висновки*Обґрунтування*

Переваги діагностичної значущості та виявлення поширених соматичних і психіатричних супутніх захворювань є суттєвими.

Міркування щодо впровадження

Необхідно зібрати анамнез щодо РввС та провести фізикальне обстеження:

- Детальний анамнез вживання психоактивних речовин в минулому та зараз, а також розладів, внаслідок вживання психоактивних речовин.
- Оцінка негострих проявів та ускладнень внаслідок вживання стимуляторів.

Базове лабораторне обстеження

Рекомендація: Клініцисти повинні проводити рутинні базові лабораторні дослідження (див. Додаток С)

1. Клініцисти повинні проводити також інші клінічні обстеження за потреби на основі результатів клінічної оцінки.

Клінічне питання. Зведена таблиця

Клінічне питання	1. Чи слід проводити базове лабораторне обстеження для всіх пацієнтів із РввС, або на основі клінічної оцінки факторів ризику? 2. Який ефект від проведення базового лабораторного тестування під час обстеження пацієнтів із РввС? 3. Які чинники та стратегії реалізації можуть впливати на результати базового лабораторного тестування? 4. Які найефективніші та найдоцільніші базові лабораторні тести слід проводити при оцінці пацієнтів, які зловживають стимуляторами?
Популяція	Пацієнти, які звертаються щодо лікування РввС.
Інтервенція	Рутинні лабораторні обстеження
Порівняння	Тестування за потребою (згідно з клінічним заключенням, на основі симптомів та наявності факторів ризику)
Основні наслідки	Виявлення проблем, ускладнень та наслідків вживання стимуляторів; наслідки для здоров'я
Умови	Спеціалізоване лікування залежностей
Глосарій скорочень	САТ (англ. ATS) – Стимулятори амфетамінового типу; РввСАТ (англ. ATStUD) – Розлади внаслідок вживання стимуляторів амфетамінового типу; РввК (англ. CoUD) – Розлади внаслідок вживання кокаїну; МА (англ. MA) – метамфетамін; РввМА (англ. MaUD) – Розлади внаслідок вживання метамфетаміну; К-ть (англ. N) – Кількість; РКД (англ. RCT) – Рандомізоване контрольоване дослідження; РввС (англ. StUD) – Розлади внаслідок вживання стимуляторів.
Конфлікт інтересів	Конфлікт інтересів усіх членів Групи з розробки настанови було оцінено та враховано Дослідницьким комітетом за встановленою процедурою відповідно до політики Американського Товариства Адиктивної Медицини щодо врегулювання конфлікту інтересів.

Профайл доказової бази

Жодного дослідження не було знайдено.

Таблиця. Докази для прийняття рішень

Бажані ефекти: наскільки суттєвими є бажані ефекти від втручання?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Поширеність ВІЛ, вірусних гепатитів та ППСШ через ризиковану поведінку	Існують профільні клініки, де можливо отримати більше спеціальних послуг та обстежень.	<input type="radio"/> Відсутній <input type="radio"/> Незначний

<p>серед осіб з розладами психіки та поведінки внаслідок вживання стимуляторів. Також вищий ризик у місцях спільного проживання, де отримують лікування особи з РввС</p> <p>Туберкульоз серед ЛВНІ Вживання крэк-кокаїну пов'язане з підвищеною поширеністю туберкульозу (в тому числі лікарсько-стійкого) порівняно із загальною популяцією (3 дослідження) (Butler та ін., 2017, с. 404).</p> <p>Немає доказів щодо лабораторних досліджень неінфекційних захворювань (Загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові)</p>	<p>Варіюється залежно від населення та умов. Для досягнення бажаного ефекту необхідно забезпечити належний зв'язок між тестуванням та послугами з лікування.</p> <p>Ознайомтеся з Критеріями ASAM щодо лабораторного моніторингу за рівнями надання медичної допомоги. Лабораторії для детоксикації при надходженні</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Помірний <input checked="" type="radio"/> Великий <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не відомо
Небажані ефекти: наскільки суттєвими є небажані наслідки від втручання?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
	<p>Для ВІЛ, вірусних гепатитів та ППСШ – занепокоєння пацієнтів щодо діагнозу через стигму.</p> <p>Тестування може не принести користі, якщо координація медичної допомоги до завершення лікування недоступна.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Відсутній <input type="radio"/> Незначний <input checked="" type="radio"/> Помірний <input type="radio"/> Великий <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не відомо
Співвідношення ефектів: чи співвідношення між бажаними і небажаними ефектами свідчить на користь втручання чи методу порівняння?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
	<p>Сприяє втручання в залежності від ситуації. Для деяких пацієнтів і для деяких діагнозів втручання може бути вагомим з огляду на користь раннього виявлення та лікування (наприклад, ВІЛ, вірусних гепатитів). Для деяких діагнозів ефект від раннього виявлення та</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Значною мірою підтримує втручання <input checked="" type="radio"/> Дещо підтримує втручання <input type="radio"/> Не схвалює жодного з варіантів

	лікування є менш суттєвим (наприклад, порушення функції печінки).	<input type="radio"/> Дещо надає перевагу методу порівняння <input type="radio"/> Значно віддає перевагу методу порівняння <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не відомо
Достовірність/Якість доказової бази: впевненість у точності ефекту від втручання на результати (загальна якість доказів щодо результатів)		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
	Залежить від аналізу та умов проведення обстеження Клінічне оцінка (Загальний аналіз крові, Біохімічний аналіз крові) Висока доказовість (ВІЛ, вірусні гепатити, ПСШ, туберкульоз)	<input checked="" type="radio"/> Клінічне оцінка (без доказів) <input type="radio"/> Дуже низький <input type="radio"/> Низький <input type="radio"/> Помірний <input checked="" type="radio"/> Високий
*Прийнятність: чи є варіант прийнятним для ключових зацікавлених сторін?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
	Так або ймовірно так. За умов платної послуги, платники можуть чинити опір щодо обстеження функцій окремих органів (печінка, нирки).	<input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Скоріше за все, ні <input type="radio"/> Невідомо <input checked="" type="radio"/> Скоріше за все, так <input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється
* Здійсненність: чи можлива реалізація цього методу для пацієнтів, опікунів та надавачів послуг?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
	Навіть окремі заклади психосоціальної допомоги можуть перенаправляти пацієнтів до закладів, що проводять обстеження.	<input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Скоріше за все, ні <input type="radio"/> Невідомо <input checked="" type="radio"/> Скоріше за все, так <input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється

Висновки

Обґрунтування

Не було виявлено жодних досліджень щодо призначення рутинних або за потреби лабораторних досліджень пацієнтам, які звертаються за лікуванням РввС. Вища поширеність ВІЛ, вірусних гепатитів та ІПСШ серед пацієнтів з РввС обґрунтовує необхідність проведення базового тестування у пацієнтів, які отримують лікування щодо РввС. Хоча немає прямих доказів необхідності проведення скринінгових досліджень на неінфекційні захворювання (наприклад, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові), в рамках комплексного обстеження ці аналізи допомагають виявити супутні захворювання, які потім можуть бути виліковані.

Кардіологічне обстеження

Рекомендація: при оцінці пацієнтів з довготривалим або інтенсивним вживанням стимуляторів, лікарі повинні:

1. Звернути увагу на підвищений ризик розвитку серцевих захворювань.
2. Бути уважними щодо необхідності призначення електрокардіограми (далі – ЕКГ) на основі даних анамнезу та фізикального обстеження.

Клінічне питання. Зведена таблиця

Клінічне питання	<p>1. Чи повинні лікарі регулярно пропонувати або направляти пацієнтів на кардіологічне обстеження або електрокардіограму (ЕКГ)?</p> <p>a. Пацієнти в стані інтоксикації або відміни внаслідок вживання стимуляторів</p> <p>b. Пацієнти з розладами залежності внаслідок вживання стимуляторів</p> <p>2. Яка користь/ефективність рутинного скринінгу на серцеві захворювання у пацієнтів із розладами внаслідок вживання стимуляторів?</p> <p>3. Які ситуативні фактори та стратегії впровадження можуть впливати на результати скринінгу серцево-судинних захворювань?</p> <p>4. Чи існує субпопуляція, якій особливо корисне проведення рутинних ЕКГ?</p>
Популяція	Пацієнти, які звертаються щодо лікування розладів внаслідок вживання стимуляторів
Інтервенція	Рутинна ЕКГ
Порівняння	За необхідності, відповідно до клінічного висновку, що базується на наявності симптомів та факторів ризику, а саме: наявні серцево-судинні захворювання наявність кардіологічних симптомів або за результатом фізикального обстеження
Основні наслідки	Небажані явища, поширеність серцевих захворювань
Умови	Клінічні умови
Загальні відомості та Розуміння контексту	<p>Вживання стимуляторів пов'язане з ризиком розвитку серцевих патологій. Інтернвне вживання може призвести до підвищення артеріального тиску, прискореного серцебиття, гострого коронарного синдрому та розшарування аорти. Токсичність для міокарда може виникнути після тривалого вживання, що призводить до злоякісних аритмій і кардіоміопатії. Кокаїн підвищує ризик тромбоутворення.</p> <p>Нотатки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дорослі, які мали залежність від вживання метамфетаміну (N=301), були опитані та обстежені через 3 роки після лікування: значна частина вибірки мала подовжений інтервал QT (19,6%, N = 43) (Mooney et al., 2009).
Глосарій скорочень	САТ (англ. ATS) – Стимулятори амфетамінового типу; РввСАТ (англ. ATStUD) – Розлади внаслідок вживання стимуляторів амфетамінового типу; РввК (англ. CoUD) – Розлади внаслідок вживання кокаїну; ЕКГ (англ. ECG) –

	електрокардіограма; МА (англ. MA) – метамфетамін; РввМА (англ. MaUD) – Розлади внаслідок вживання метамфетаміну; К-ть (англ. N) – Кількість; РКД (англ. RCT) – Рандомізоване контрольоване дослідження; РввС (англ. StUD) – Розлади внаслідок вживання стимуляторів.
Конфлікт інтересів	Конфлікт інтересів усіх членів Групи з розробки настанови було оцінено та враховано Дослідницьким комітетом за встановленою процедурою відповідно до політики Американського Товариства Адиктивної Медицини щодо врегулювання конфлікту інтересів.

Профайл доказової бази

Підсумки результатів досліджень

Результат	Важливість результатів	Ступінь доказовості ¹	Джерело (якість) ²	Результат/вплив	Коментарі
Гостра ішемія або інфаркт міокарда	Критично важливо	Низький	1 дослідження (Kim та ін., 2020)	У пацієнтів, які нещодавно вживали кокаїн і не відчували болю в грудях, які пройшли ЕКГ в рамках медичного скринінгу, патології в результатах ЕКГ не були пов'язані з гострою ішемією або інфарктом міокарда	Огляд медичних записів на одному пункті спостереження
<p>1. Ступінь доказовості (англ. SOE) класифікується наступним чином: Високий = подальші дослідження навряд чи змінять нашу впевненість в оцінці ефекту. Помірний = подальші дослідження, ймовірно, матимуть значний вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту і можуть змінити оцінку. Низький = подальші дослідження, найімовірніше, матимуть значний вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту і, ймовірно, змінять оцінку.</p> <p>2. Якість мета-аналізів і систематичних оглядів, оцінених за допомогою інструменту AMSTAR-2 (Shea та ін. (2017). AMSTAR 2: інструмент критичної оцінки для систематичних оглядів, які включають рандомізовані або нерандомізовані дослідження медичних втручань (або і ті, і інші). <i>BMJ</i>, 358, j4008.</p>					

Таблиця характеристик окремих досліджень

Дослідження	Структура (дизайн)	Інтервенція(ї)	Учасники	Результати	Коментарі
-------------	--------------------	----------------	----------	------------	-----------

Kim (Kim та ін., 2020)	Ретроспективний огляд медичних записів Січень 2014 - грудень 2015 США Відділення екстреної допомоги	Відсутня	К-ть=853 дорослих пацієнтів (77% темношкірих, 78% чоловіків), які нещодавно вживали кокаїн (позитивні результати скринінгу сечі) та не відчували болю в грудях, і які пройшли ЕКГ в рамках рутинного медичного обстеження перед переведенням до психіатричного закладу.	Результати ЕКГ: більшість пацієнтів (95% [93% - 96%]) мали нормальні результати ЕКГ. Гостра ішемія або інфаркт міокарда: не було виявлено випадків гострої ішемії або інфаркту міокарда серед пацієнтів, у яких були виявлені відхилення показників від норми на ЕКГ.
------------------------	---	----------	---	--

Існуючі Керівництва

Джерело	Рекомендації	Коментарі
Drug and Alcohol Services South Australia (DASSA) 2019	Гострі стани, пов'язані з вживанням метамфетаміну: Клінічна настанова для дорослих (англ. Acute Presentations Related to Methamphetamine Use: Clinical Guideline for Adults (Holmwood & Gowing 2019)). Оцінка. «Розгляньте можливість, якщо є клінічні показання: <ul style="list-style-type: none"> • ЕКГ – при болю в грудях, задишці, зниженні SaO₂, стійкому систолічному артеріальному тиску >180 (далі – СистАТ >180), ЧСС >120 або для моніторингу можливого подовження інтервалу QT (див. 3.6.1 Електрокардіограма та подовження інтервалу QT). • Тропонін за наявності болю в грудях» (ст.6). Моніторинг. «За можливості розпочати моніторинг: ЕКГ при появі болю в грудях, задишки, зниженні SaO ₂ , стійкого СистАТ >180, ЧСС >120 або якщо інтервал QT вище лінії на номограмі (Рис. 2 нижче) після прийому дроперидолу» (с. 9).	
German Federal Ministry of Health (BMG)	Практична настанова S3 «Розлади, пов'язані з вживанням метамфетаміну» (англ. S3 practice guideline methamphetamine-related disorders (Braunwarth 2016) «Перелік у Таблиці 4 узагальнює рекомендації щодо клінічних обстежень, терапії супутніх станів та патологій, скринінгових тестів, які слід призначати споживачам метамфетаміну в амбулаторних умовах в закладах первинної медичної допомоги (наприклад, амбулаторні відділення загальної практики – сімейної медицини, відділення невідкладної допомоги тощо)». (ст.16) <ul style="list-style-type: none"> • ЕКГ дуже важлива при первинному огляді Направлення на рентген грудної клітки дуже важливе при першому огляді	

Таблиця. Докази для прийняття рішень

Бажані ефекти: наскільки суттєвими є бажані ефекти від втручання?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Відсутність чітких доказів	Рутинний скринінг може призвести до більшої вірогідності виявлення серцевої патології.	<input type="radio"/> Відсутній <input type="radio"/> Незначний <input type="radio"/> Помірний <input checked="" type="radio"/> Великий <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не відомо
Небажані ефекти: наскільки суттєвими є небажані наслідки від втручання?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Відсутність чітких доказів	Позитивні та хибнопозитивні результати можуть призвести до підвищеної тривожності пацієнта з неясними наслідками для подальшого лікування.	<input type="radio"/> Відсутній <input checked="" type="radio"/> Незначний <input type="radio"/> Помірний <input type="radio"/> Великий <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не відомо
Співвідношення ефектів: чи співвідношення між бажаними і небажаними ефектами свідчить на користь втручання чи методу порівняння?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Відсутність чітких доказів		<input type="radio"/> Значною мірою підтримує втручання <input checked="" type="radio"/> Дещо підтримує втручання <input type="radio"/> Не схвалює жодного з варіантів <input type="radio"/> Дещо надає перевагу методу порівняння <input type="radio"/> Значно віддає перевагу методу порівняння <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Невідомо
*Прийнятність: чи є варіант прийнятним для ключових зацікавлених сторін?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Відсутність чітких доказів	ЕКГ є недорогою і рутинною процедурою в багатьох ЗОЗ. Направлення до кардіолога має різну вартість і проблеми з	<input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Скоріше за все, ні

	доступністю.	<input type="radio"/> Невідомо <input checked="" type="radio"/> Скоріше за все, так <input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється
* Здійсненність: чи можлива реалізація цього методу для пацієнтів, опікунів та надавачів послуг?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Відсутність чітких доказів	Не в кожній установі є доступ до повного спектру обстежень, але пацієнти можуть бути перенаправленні до служб, де можуть бути надані такі послуги.	<input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Скоріше за все, ні <input type="radio"/> Невідомо <input checked="" type="radio"/> Скоріше за все, так <input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється

Висновки

Обґрунтування

Виявлення порушень функції нирок може врятувати життя. Ризик розвитку ниркових захворювань високий у людей, які вживають стимулятори. Пріоритетність скринінгу на ниркову дисфункцію у пацієнтів із розладами внаслідок вживання стимуляторів, має потенціал для захисту здоров'я та благополуччя (запис від 13 лютого, 6:02)

Дана рекомендація має на меті раннє виявлення серцевої патології, однак має відносно низьку ефективність щодо мінімізації витрат на обстеження.

Міркування щодо впровадження

Існують труднощі з проведенням ЕКГ у пацієнтів з гострим збудженням у відділеннях невідкладної допомоги. ЕКГ як рутинне обстеження залежить від протоколів ЗОЗ та клінічної оцінки.

Пріоритети дослідження

- Вплив рутинного скринінгу на серцеві зміни (наприклад, структурні або функціональні зміни в серці) як частини стратегії раннього виявлення та зменшення шкоди для людей, які вживають стимулятори.
- Показання, коли слід проводити більше, ніж рутинне обстеження.

Джерела

Braunwarth, W., Christ, M., Dirks, H., Dyba, J., Härtel-Petri, R., Harfst, T., & others. (2016). S3 practice guideline methamphetamine-related disorders (doi. org/10.6101/AZQ/000337). The Medical Center for Quality in Medicine (AZQ). www.crystal-meth.aeqz.de

Kim, T., Dyer, S., Christian, E., Rizvanolli, L., & Hedayati, T. (2020). Screening Electrocardiograms in Cocaine-Positive Chest Pain-Free Psychiatric Patients Requiring Medical Screening. *The Journal of Emergency Medicine*, 58(2), 290-295.

<https://doi.org/10/gn756w>

Mooney, L. J., Glasner-Edwards, S., Marinelli-Casey, P., Hillhouse, M., Ang, A., Hunter, J., Haning, W., Colescott, P., Ling, W., & Rawson, R. (2009). Health conditions in methamphetamine-dependent adults 3 years after treatment. *Journal of Addiction Medicine*, 3(3), 155-163.

<https://doi.org/10.1097/ADM.Ob013e3181a17c79>

Урологічна Оцінка

Рекомендація: при оцінці пацієнтів, які тривалий час або активно вживають стимулятори, лікарі повинні:

1. Бути більш уважними щодо необхідності визначення рівня креатинінази (далі – КК) з метою виявлення рабдоміолізу на основі даних анамнезу та медичного огляду.
2. Бути більш уважними щодо можливого порушення функції нирок.

Клінічне питання. Зведена таблиця

Клінічне питання	<p>1. Чи повинні лікарі регулярно рекомендувати або перенаправляти пацієнтів з діагнозом інтоксикації стимуляторами або синдрому відміни стимуляторів для проведення оцінки функцій нирок?</p> <p>2. Чи повинні лікарі регулярно запитувати або направляти пацієнтів з діагнозом розладу, пов'язаного з вживанням стимуляторів, на оцінку функції нирок?</p> <p>3. Чи існує субпопуляція, якій може бути корисною оцінка функції нирок?</p>
Популяція	Пацієнти, які звертаються за лікуванням розладів внаслідок вживанням стимуляторів
Інтервенція	Рутинний скринінг/тест на КК для оцінки порушення функції нирок
Порівняння	<p>Визначення КК для оцінки наявності ниркових розладів за необхідності, виходячи з симптоматики та наявності факторів ризику, таких як:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ознаки та симптоми гострого або хронічного ураження нирок - Підвищений ризик захворювання нирок у зв'язку з: вік, хронічна гіпертензія тощо.
Основні наслідки	Небажані явища, випадки рабдоміолізу
Умови	Клінічні ситуації
Загальні відомості та Розуміння контексту	<p>Клініцисти повинні усвідомлювати, що пацієнти, які тривалий час або інтенсивно вживають стимулятори в анамнезі, мають підвищений ризик ураження нирок. Вживання стимуляторів пов'язане з пошкодженням нирок, найчастіше через пошкодження каналців внаслідок рабдоміолізу (Mansoor et al., 2017). Крім того, підвищена симпатоміметична активність може призвести до генералізованої вазоконстрикції та ішемічного пошкодження нирок (Glauser et al., 2007).</p> <p>У Сполучених Штатах оцінка поширеності рабдоміолізу серед осіб, які звернулися до відділень невідкладної допомоги в Каліфорнії в стані інтоксикації стимуляторами, становить від 20% серед споживачів стимуляторів амфетамінового ряду до 25% серед споживачів кокаїну (Richards et al., 2020 Association; Richards et al., 2020 Rhabdo). O'Connell та ін. (2015) повідомили про вищий показник, 42%, серед пацієнтів зі стимуляторною інтоксикацією, які проходили лікування у закладі третинного рівня в Арізоні. Ці дослідження були обмежені випадками з позитивним результатом тесту на наркотики та визначенням рівня КК у сироватці крові. Однак Isoardi та ін. (2020) повідомили про схожі показники (44%) рабдоміолізу у пацієнтів, які звернулися до австралійської наркологічної служби з</p>

вживанням метамфетаміну та початковим підвищеним рівнем креатиніну, що є рутинним тестом. Вони також виявили, що 90% пацієнтів відповідали діагностичним критеріям гострого пошкодження нирок. У більш ранньому дослідженні, в якому розглядалися всі пацієнти, які зверталися до австралійських наркологів при інтоксикації метамфетаміном, найчастішими ускладненнями є рабдоміоліз (30%) та гостре пошкодження нирок (11%) Isoardi та ін., 2019.

Лише 5 вживань кокаїну протягом життя супроводжуються появою симптомів захворювань нирок, а саме зниженням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ; відношення – 1,40, довірчий інтервал – 95%, 0,87-2,24) та альбумінурії (відношення 1,80, 95% ДІ 1,29-2,51)], але нерізким зниженням функції нирок (Novick et al., 2016).

Застосування синтетичних катинонів пов'язане з вищим ризиком розвитку рабдоміолізу, порівняно з іншими симпатоміметиками (O'Connor et al., 2015).

Оцінка:

фізіологічні показники не є достовірною ознакою наявності рабдоміолізу (Richards et al., 2020 Association; Waldman et al., 2021). Крім того, ознаки захворювання нирок можуть бути прихованими під впливом інтоксикації стимуляторами. КК є стандартним показником для визначення ступеня рабдоміолізу. Інші рутинні лабораторні дослідження, наприклад, аналіз крові на сечовину та АЛТ можуть слугувати початковими індикаторами. (Richards та ін., 2020, с. 21) (Guollo та ін., 2015, с. 254)

Нотатки:

- «Відомо, що кокаїн викликає гостре ураження нирок, можливо, через рабдоміоліз, васкуліт, інфаркт, тромботичну мікроангіопатію або важку гіпертензію (Goel та ін., 2014; Pendergraft та ін., 2014; Zimmerman, 2012). У дослідженні «Здорове старіння в районах різноманітності протягом усього життя» (англ. Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity across the Life Span (Novick та ін., 2016) вживання кокаїну протягом життя було значною мірою пов'язане зі зниженням функції нирок, що вимірюється за показниками співвідношення альбуміну до креатиніну (відношення = 1,8) та рШКФ (відношення = 1,4)». (SAMHSA 2021)

- «Метамфетамін асоціюється з гострим пошкодженням нирок, гіпонатріємією та нетравматичним рабдоміолізом (Pendergraft et al., 2014).» (SAMHSA 2021)

- Baradhi, K. M., Pathireddy, S., Bose, S., & Aeddula, N. R. (2019). Захворювання нирок, спричинені метамфетаміном (N-метиламфетаміном): недооцінена причина термінальної стадії ниркової недостатності (англ. Undervaluated cause of end-stage renal disease (ESRD). *BMJ Case Reports*, 12(9), e230288.

Глосарій скорочень	АЛТ (англ. ALT) – Аланінамінотрансфераза; САТ (англ. ATS) – Стимулятори амфетамінового типу; РввСАТ (англ. ATStUD) – Розлади внаслідок вживання стимуляторів амфетамінового типу; КК (англ. СК) – Креатинкіназа; РввК (англ. CoUD) – Розлади внаслідок вживання кокаїну; рШКФ (англ. eGFR) – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; МА (англ. MA) – метамфетамін; РввМА (англ. MaUD) – Розлади внаслідок вживання метамфетаміну; К-ть (англ. N) – Кількість; РКД (англ. RCT) – Рандомізоване контрольоване дослідження; РввС (англ. StUD) – Розлади внаслідок вживання стимуляторів.
Конфлікт інтересів	Конфлікт інтересів усіх членів Групи з розробки настанови було оцінено та враховано Дослідницьким комітетом за встановленою процедурою відповідно до політики Американського Товариства Адиктивної Медицини щодо врегулювання конфлікту інтересів.

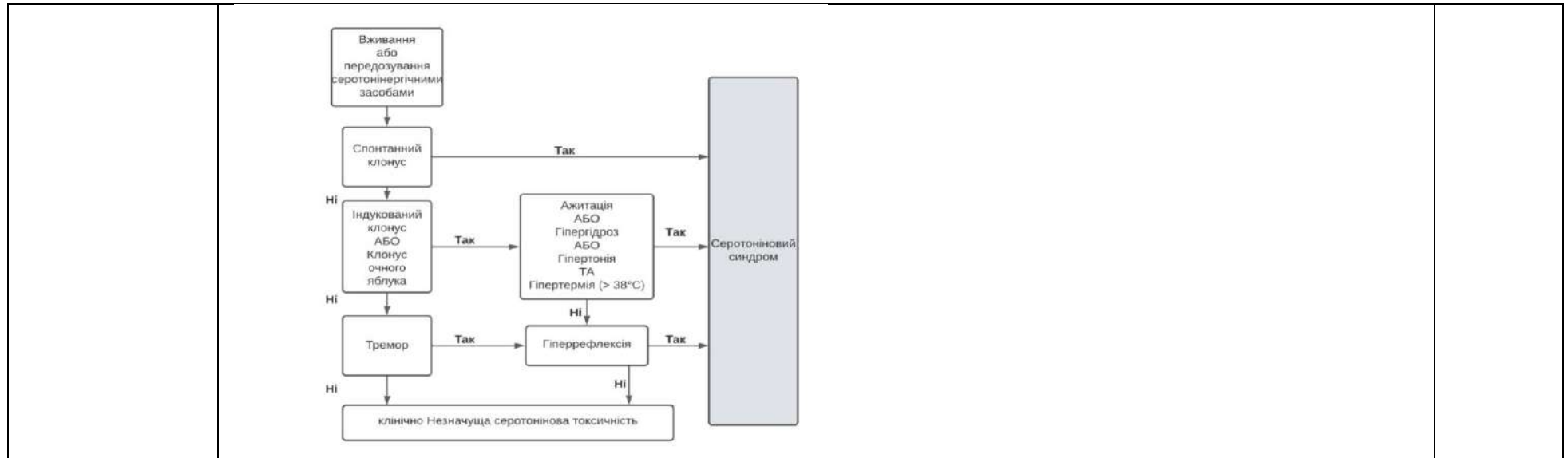
Профайл доказової бази

Не було знайдено жодного дослідження щодо призначення рутинного чи за потребою лабораторного дослідження КК у пацієнтів, які звернулися за лікуванням РввС.

Існуючі Керівництва

Джерело	Рекомендації	Коментарі
Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2021)	TIP 33: Treatment for Stimulant Use Disorders М'язова та ниркова токсичність (с. 57) <ul style="list-style-type: none"> Кокаїн та МА можуть безпосередньо спричиняти деградацію м'язів, а гострий рабдоміоліз був діагностований у людей, які не мали жодного з раніше асоційованих факторів ризику (тобто, гіпертермії, збудження, судом, гіпотензії, токсичного делірію або коми, гострої ниркової недостатності [A.D.A.M. Medical Encyclopedia, 2021; Lannett, 2020]). Некроз м'язів може виникнути незалежно від шляху введення препарату Можливу наявність рабдоміолізу варто брати до уваги у пацієнтів з інтоксикацією стимуляторами, особливо у тих, хто скаржиться на міалгію, біль у нижній частині спини або болочість м'язів. 	
Drug and Alcohol Services South Australia (DASSA) 2019	Acute Presentations Related to Methamphetamine Use: Clinical Guideline for Adults (Holmwood & Gowing, 2019) Оцінка (с.6) <ul style="list-style-type: none"> Розглянути також, якщо є клінічні показання: КК при ригідності, клонусі, гарячці Ускладнення з боку ЦНС: серотоніновий синдром (включаючи гіпертермію) (с. 13) При тяжкому ступені серотонінового синдрому згодом може розвинути рабдоміоліз з гіперкаліємією, ацидозом та нирковою недостатністю. Критерії та диференціальну діагностику серотонінового синдрому представлені у Додатку 2. 	

	<ul style="list-style-type: none"> ● Лікування клінічно значущого серотонінового синдрому передбачає раннє розпізнавання, швидку підтримувальну терапію та застосування специфічних засобів. Для отримання детальної інформації про лікування зверніться до місцевих настанов. ● Підтримувальні заходи при тяжкій інтоксикації: <ul style="list-style-type: none"> - гіпертермія вище 39,5°C потребує швидкого зовнішнього охолодження, фіксації та інтубації з глибокою внутрішньовенною седацією; - внутрішньовенні інфузії/реанімаційні заходи при зневодненні, гіпотензії або рабдоміолізі (забезпечити адекватний діурез 1,5-2 мл/кг/год); - може бути показана ШВЛ при порушенні дихання та седація бензодіазепінами внутрішньовенно; - фіксація та інтубація також можуть мати місце у випадках тяжкої ригідності, що не піддається лікуванню, для уникнення гіпертермії, рабдоміолізу та порушення дихання; - лікування вторинних серцевих аритмій або судом включає стандартні заходи; - може бути показаний ципрогептадин, антагоніст 5-HT₂ (його слід застосовувати лише у разі встановлення діагнозу серотонінового синдрому та відсутності одночасного прийому антихолінергічних засобів). Не протипоказаний при вагітності. ● У всіх пацієнтів з підозрою на серйозний серотоніновий синдром слід контролювати рівень електролітів у сироватці крові, глюкози, функцію нирок, рівень креатинінкінази та здійснити моніторинг ЕКГ. ● У більш тяжких випадках слід також контролювати функцію печінки та газу артеріальної крові. ● Пацієнти, у яких розвивається кома, серцева аритмія, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові або дихальна недостатність, потребують більш специфічних заходів. <p>2. Критерії диференціальної діагностики серотонінового синдрому Адаптовано з Isbister та ін. (2007).</p>	
--	--	--



Таблиця. Докази для прийняття рішень

Бажані ефекти: наскільки суттєвими є бажані ефекти від втручання?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Хронічне та систематичне вживання стимуляторів пов'язане з ураженням нирок. Однак клінічних доказів для втручання не було знайдено.	Незважаючи на те, що докази отримані переважно з досліджень щодо інтоксикації стимуляторами, ці медичні ризики є більш високими у пацієнтів з розладами, пов'язаними з вживанням стимуляторів.	<input type="radio"/> Відсутній <input type="radio"/> Незначний <input type="radio"/> Помірний <input checked="" type="radio"/> Великий <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не відомо
Небажані ефекти: наскільки суттєвими є небажані наслідки від втручання?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Відсутність чітких доказів шкоди.	Відсутність явних небажаних ефектів.	<input checked="" type="radio"/> Відсутній <input type="radio"/> Незначний <input type="radio"/> Помірний <input type="radio"/> Великий <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не відомо
Співвідношення ефектів: чи співвідношення між бажаними і небажаними ефектами свідчить на користь втручання чи методу порівняння?		

<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Відсутність чітких доказів.	Виявлення порушення функції нирок може врятувати життя.	<ul style="list-style-type: none"> ● Значною мірою підтримує втручання ○ Дещо підтримує втручання ○ Не схвалює жодного з варіантів ○ Дещо надає перевагу методу порівняння ○ Значно віддає перевагу методу порівняння ○ Варіюється ○ Не відомо
Достовірність/Якість доказової бази: впевненість у точності ефекту від втручання на результати (загальна якість доказів щодо результатів)		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Відсутність чітких доказів.		<ul style="list-style-type: none"> ● Клінічне оцінка (без доказів) ○ Дуже низький ○ Низький ○ Помірний ○ Високий
*Рівність: яким буде вплив на проблему нерівності у сфері охорони здоров'я?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Додаткові зауваження</i>	<i>Оцінка</i>
Гіпертонія та ниркові захворювання частіше зустрічаються в афроамериканській популяції.	Виявлення ризиків у популяції з підвищеним рівнем захворюваності може зменшити нерівність у сфері охорони здоров'я, але неясно, яким буде результат після посиленого впливу втручання на нерівність у питаннях здоров'я.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Збільшилась ○ Ймовірно, збільшилась ● Невизначено ○ Ймовірно, зменшилась ○ Зменшилась ○ Варіюється
*Здійсненність: чи можлива реалізація цього методу для пацієнтів, опікунів та надавачів послуг?		
<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Короткий огляд доказів</i>	<i>Короткий огляд доказів</i>
	Час Витрати	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ні ○ Скоріше за все, ні

	Не в кожному закладі є доступ до повного спектру діагностики, але пацієнтів можна перенаправляти для отримання таких послуг.	<input type="radio"/> Невідомо <input checked="" type="radio"/> Скоріше за все, так <input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється
--	--	---

Висновки

Обґрунтування

Виявлення порушень функції нирок може врятувати життя. Ризик розвитку ниркових розладів є високим у людей, які вживають стимулятори. Пріоритетним є скринінг ниркової дисфункції у пацієнтів із розладами, пов'язаними зі вживанням стимуляторів.

Пріоритети дослідження

- Використання рутинного скринінгу на ураження нирок як частини стратегії раннього виявлення та зменшення шкоди для людей, які вживають стимулятори.

Джерела

Holmwood, C., & Gowing, L. (2019). Acute Presentations Related to Methamphetamine Use: Clinical Guideline for Adults (Clinical Guideline No. CG284). Drug and Alcohol Services South Australia (DASSA).

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2021). TIP 33: Treatment for Stimulant Use Disorders (Treatment Improvement Protocol (TIP No. 33; PEP21-02-01004. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA).

<https://store.samhsa.gov/product/treatment-for-stimulant-use-disorders/PEP21-02-01-004>