

Nüüdisaegsed psühhotropseid ained ning nende mõju hingamisfunktsioonile

Minna Mari Lett¹

Mürgistused psühhotropsete ainetega moodustavad suure osa kiirabi väljakutsetest ning on peamiseks mürgistussurmade põhjuseks Eestis. 21. sajandil on märkimisväärselt suurenenud keemiliselt toodetud uimastite (ingl *designer drugs*) kasutamine, mille hulka kuuluvad fentanüüli analoogid, sünteetilised kannabinoidid ja katinoonid.

Väikses annuses põhjustavad opioidid hingamisrütmi muutusi *pre-Bötzinger complex*'i kaudu. Suuremate annuste tarvitamisel väheneb hingamismaht, mis on ilmselt osalt põhjustatud kemoretseptorite vähenenud toimest. Sünteetiliste kannabinoidide sagedasemad kõrvaltoimed on tahhükardia, ärevus, iiveldus, kuid kirjeldatud on ka hingamisseiskust. Narkootilistes vannisoolades leiduvate katinoonide toime sarnaneb amfetamiini toimega ja sellega kaasneb ka suurenenud kardiovaskulaarne risk. Teiseks suureks kõrvaltoimete rühmaks on neuroloogilised häired. Võib esineda düspnoe, harvem äge respiratoorne düstress või hingamisseiskus.

Ravimiamet defineerib psühhotropseid ja narkootilisi aineid meeleolu ja käitumist mõjutavate ainetena, millel on lisaks ka valuvaigistav toime ning suurenenud oht sõltuvuse tekkeks. Selliste ainete käitlemine on keelatud ja karistatav, välja arvatud meditsiinilisel, teaduslikul ja kuritegude ennetamise eesmärgil. Ravimitena mõjutavad psühhotropseid ained valdavalt inimese tunnetust ja käitumist. Nad toimivad närvisüsteemi virgatsainete kaudu, muutes aju neurokeemilist toimimist (1). Närvisüsteem reguleerib ka homöostaasi säilitamiseks vajalikke füsioloogilisi protsesse, mis selliste ainete tarvitamisel muutuvad.

21. sajandi alguses on märkimisväärselt suurenenud keemiliselt toodetud uimastite (ingl *designer drugs*) kasutamine, mille hulka kuuluvad fentanüüli analoogid, sünteetilised kannabinoidid ja katinoonid (2–6). Uimastite pideva disainimise mõtteks on hoiduda seadustest, mida ei jõuta nii kiiresti muuta kui ainete keemilist struktuuri (2–5). Teema olulisust näitab see, et uuringu „Mürgistussurmade esinemine Eestis 2009–2010“ (projekt „ESTtox 2009“) andmetel moodustasid mürgistused opioidide ja teiste psühhotropsete ainetega ligi 50% ägedate mürgistustega seotud kiirabi väljakutsetest (7). Peamiseks mürgistussurmade põhjuseks Eestis on psühhotropsetest ainetest põhjustatud

intoksikatsioonid, mille tagajärjel sureb aastas hinnanguliselt 100–140 inimest (8).

HINGAMISE FÜSIOLOOGILINE REGULATSIOON

Hingamise põhiline regulatsioon toimub piklikajus ja ajusillas asuva hingamiskeskuse kaudu, mis kontrollib inspiiriumi, ekspiiriumi ning hingamise sagedust ja sügavust. Lisaks mõjutavad hingamist teadlikud signaalid ajukoorest ning tsentraalsete ja perifeerset kemoretseptorite signaalid, mis tunnetavad muutusi vere keemilises koostises. Hingamisega üritatakse säilitada hapniku, süsihappegaasi ja vesinikioonide õiget sisaldust kudedes, mistõttu on hingamise aktiivsus just nende näitajate muutustele väga tundlik. Liigne CO₂ või H⁺ioonid veres toimivad otse hingamiskeskusele, põhjustades suurenenud signaalide edastamist hingamislihastele. Hapnik seevastu ei mõju otse hingamiskeskusele, vaid toimib peaaegu täielikult unearteri jagunemiskohal ja aordikaarel asuvate perifeerset kemoretseptorite kaudu (9, 10).

OPIOIDID

Opioidid on tõhusad ja sageli kasutatavad analgeetikumid keskmise kuni tugeva valu korral ning paljusid neist on kasutatud juba aastakümneid (10–13). Opioidide

Eesti Arst 2017; 96(10):605–609

Saabunud toimetusse: 28.03.2017
Avaldamiseks vastu võetud: 20.06.2017
Avaldatud internetis: 27.11.2017

¹ meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala 5. kursuse üliõpilane

Juhendajad:
Raido Paasma¹,
Joel Starkopf^{2,3} –
¹ Pärnu Haigla
anestesioloogia, operatiiv-
ja intensiivraviteenistus,
² TÜ Kliinikumi
anestesioloogia ja
intensiivravi kliinik,
³ TÜ kliinilise meditsiini
instituut

Kirjavahetajaautor:
Minna Mari Lett
minnamarii@gmail.com

Võtmesõnad:
hingamisfunktsioon,
psühhotropseid ained

„Eesti Arstiteadus-
üliõpilaste Seltsi ja
ajakirja Eesti Arst
artiklikonkursi „Minu
esimene publikatsioon“
2.–3. koha pälvinud töö.

Tabel 1. Opioidide rühmad (13)

Ainerühm	Aine
Looduslikud unimaguna alkaloidid	morfiin kodeiin
Poolsünteetilised ained	heroiin
Sünteetilised ained	metadoon fentanüül

hulka kuuluvad kõik ained, mis seonduvad opioidireseptoriga (13). Opioidide jaotatakse looduslikeks, poolsünteetilisteks ja sünteetilisteks (vt tabel 1).

Pikaaegne kogemus opioidide kasutamisel on võimaldanud välja töötada standardised manustamise protokollid ning hästi tuntakse ka ainete kõrvaltoimeid nagu iiveldus, oksendamine, sedatsioon või hingamispuudulikkus (10–12). Kui valu manustatava opioidi annuse toimel ei leevene piisavalt või tekivad kasutamist piiravad kõrvaltoimed, soovitatakse kasutada sama opioidi teist manustamisviisi või teist sama manustamisviisiga opioidi (14). Eri ravimitega sama toime saavutamiseks kasutatakse ekvivalentsuste dooside tabeleid, mis on tavaliselt standarditud 10 mg parenteraalse morfiiniga. Samas ei ole sellistes tabelites võetud arvesse kõiki opioidi toimeid mõjutavaid kliinilisi tegureid ning erinevad tabelid võivad anda erineva uue annuse (14).

EMCDDA (ingl *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) 2016. aastal esitletud narkoraportis on toodud välja, et enamikus Euroopa riikides on endiselt suureks probleemiks esimese sünteetilise oopiumivormi heroiini kuritarvitamine. Eestis kasutavad süstivad narkomaanid pigem fentanüüli ja selle analooge (15). Enim kasutatakse 3-metüül-fentanüüli ehk nn valget pärslast, mis on heroiinist sadu kordi kangem narkootikum ning tekitab kiiresti väga tugevat vaimset ja füüsilist sõltuvust (6, 15, 16).

OPIOIDIRESEPTORID

Opioidireseptorid kuuluvad G-valguga seotud retseptorite hulka, millel on seitse transmembraanset alaühikut. Retseptorite stimuleerimisel agonistidega aktiveeruvad G-valgud ja algatavad pidurdava signaalkaskaadi. Voltaajitundlikud kaltsiumikanalid sulguvad, kaaliumi väljavool suureneb ja tsüklilise adenosiinmonofosfaadi tootmine väheneb. Kokkuvõttes viivad need intratsellulaarsed muutused neuraalse erutuvuse vähenemiseni (10).

Opioidireseptorid jaotatakse 4 klassi: müü-opioidireseptorid (MOP, μ), kapa-opioidireseptorid (KOP, κ), delta-opioidireseptorid (DOP, δ) ja notsitseptiini/orfaniini FQ-peptiidi retseptor (NOP). Endogeenselt on nende ligandideks endorfiinid, enkefaliinid, dünorfiinid ja notsitseptiini/orfaniini FQ-peptiid, mis vahendavad mitmeid valu, hingamiskontrolli, stressivastuse, isu ja termoregulatsiooni toimeid. Seetõttu on opioidide retseptorid organismis üpris laialdase paiknemisega. Hingamisega seotult on retseptoreid hingamist kontrollivates keskustes ajutüves, aga ka aju kõrgemates keskustes nagu saaresagaras, talamuses ja eesmises vöötkäärus. Opioidireseptorid on ka karotiidkehadel ja uitnärvil ning nad on ekspresseeritud ka hingamisteede epiteel-, submukoosa- ja lihaskihis (10).

HINGAMISPUUDULIKKUSE TEKE

Kuigi opioidide indutseeritud hingamispuudulikkust on kliiniliselt hästi kirjeldatud, ei mõisteta endiselt selle tekkes osalevaid neuraalseid mehhanisme ja närviringe täielikult (10, 11). Opioidide toime suhtes on kõige tundlikum hingamisrütm, mille muustris tekivad muutused väiksemate dooside korral võrreldes muutustega hingamismahus (10). Opioidid tingivad hingamispuudulikkust, aktiveerides μ -retseptoreid aju spetsiifilistes piirkondades. Nende hulka kuulub ka *pre-Bötzingeri kompleks*, mis on ajusillas asuv rütmi genereeriv ala (17). Suuremate dooside korral tekkiv hingamismahu vähenemine on osalt tingitud ilmselt opioiditundlike kemoretseptorite vähenenud toimest. Organismis kompenseerib seda süsihappegaasi osarõhu tõusust tingitud hingamise regulatsioon (10). Lisaks sõltub opioidide mõju hingamisele ka konkreetse aine farmakokineetikast ja -dünaamikast. Täielikud opiodi agonistid mõjutavad hingamist toime alguse ja lõpu profiili järgi, mille määrab aine jõudmine retseptori piirkonda (17). Osalistel agonistidel sõltub toime aine retseptorini jõudmisest ning retseptori ja aine dissotsiatsioonikineetikast (17).

HINGAMISPUUDULIKKUSE MÕJUTAMINE

Esimene kliinilises praktikas kasutusele võetud puhas opioidireseptori antagonist on naloksoon (12). Tegemist on oksümorfiini N-allüül-derivaadiga, mis konkureerib sidumiskohale μ -retseptoril ning mida

kasutatakse opioidide toime peatamiseks ja seega hingamispuudulikkuse mõjutamiseks (12, 18). Millisel määral ja kui kaua naloksoon hingamispuudulikkust mõjutab, on väga varieeruv ja sõltub paljudest teguritest (12, 18). Naloksoonil on lühike poolväärtusaeg ja ravimi toime kestab umbes 20–90 minutit (12, 18). Seda seletatakse aine suure lipofiilsusega, mistõttu jaotub ravim kiiresti kudedesse (18). Toime pikkus sõltub lisaks naloksooni doosile ja manustamise viisile ka manustatud opiodi tüübist ja doosist (18). Näiteks suudab naloksoon pöörata paljude nende opioidide toimeid, millel on suurem μ -retseptori sidumisvõime, kuna sealabi on ravimi toime kesknärvisüsteemis suurem (18). Naloksooni määramisel tuleks arvestada ka konkreetse opiodi dissotsiatsioonikineetikaga. Aeglase dissotsiatsiooni korral on vajalik püsiv infusioon, samas kui kiire kineetikaga ainetel piisab vaid ühest naloksooni doosist (12, 18). Kasutatav naloksooni annus on suurel määral empiiriline (18). Soovitatav algannus on 0,04 mg veenisisesi iga 2–3 minuti tagant, kuni hingamispuudulikkus on taandunud (12, 18). Oluline on, et naloksooni toime möödumisel hingamispuudulikkus uuesti ei süveneks (12).

Naloksoon ei ole selektiivne ja katkestab ka analgeesia (12). Seetõttu üritatakse välja töötada selektiivsemaid aineid, mis mõjutavad vaid hingamispuudulikkust (12). Ampakiinide ja serotoniini agonistidega üritatakse võimendada tsentraalset hingamise *drive*'i (12). Uuem strateegia on opiodiaktivatsiooni mõjutamine ajusillas ja ajutüves asuvate mikroglia rakkude kaudu, kasutades mikroglia rakkude stabilisaatoreid (17). See lähenemine võimendab ka opioidide analgeetilist efektiivsust ja on seega heaks alternatiiviks naloksoonile, kuid kliinilisse praktikasse need ained veel jõudnud ei ole (17).

SÜNTEETILISED KANNABINOIDID

Endokannabinoidsüsteemi uurimiseks töötati välja sünteetilised kannabinoidid, millest on nüüdseks saanud kõige kiiremini kasvav uute psühhotroopsete ainete rühm (19–22). Esimesed väärkasutamise juhud pärinevad 2000. aastate algusest ja neid aineid tunti algul nimedega nagu Spice või K2 (20–22). Kuna uute sünteetiliste kannabinoidide sünteesimine on tänapäeval väga kiire ja igas kvartalis ilmuvad turule kümned uued tooted, tuntakse uimasteid eelkõige keemiliste nimetuste järgi (20, 21). Struktuurilt ei sarnane sünteetilised

Tabel 2. Sünteetiliste kannabinoidide kõrvaltoimed (20–24)

Kõrvaltoime sagedus	Sümptom
Sagedasemad kõrvaltoimed	iiveldus ärevus paanikahood tahhükardia
Harvem esinevad kõrvaltoimed	insult müokardiinfarkt rabdomüolüüs psühhoos hingamispuudulikkus hüpertermia nefrotoksilisus gastrointestinaalsed häired

kannabinoidid kanepi põhilise psühhoaktiivse komponendi $\Delta(9)$ -tetrahydrokannabinooliga (THC) ning ka farmakoloogiliselt ei käitu nad identselt (22, 23).

TOIMED JA KÕRVALTOIMED

Sünteetiliste kannabinoidide tarvitajad toovad välja ainete kanepist tugevama toime ning kaasneva energilisuse ja eufooria (20). Kõrvaltoimetest esineb iiveldust, ärevust, müokardiinfarkti, hingamispuudulikkust, hüpertermiat, psühhoosi (20, 21, 24). Sünteetiliste kannabinoidide sagedasemaid ja harvemini esinevaid kõrvaltoimeid on kirjeldatud tabelis 2.

FARMAKOLOOGILINE POOL

Sünteetiliste kannabinoidide sihtmärgid kehas ei kattu täielikult THC sihtmärkidega ning ka ainete metaboliitide farmakoloogilised profiilid lahknevad. Rakuksultuure ja loomasid uurides on leitud, et THC on osaline agonist ja sünteetilised kannabinoidid täielikud agonistid 1. ja 2. tüüpi kannabinoidretseptoritel (CB1, CB2). Organismis asuvad CB1-retseptorid põhiliselt närvisüsteemis, CB2-retseptorid asuvad perifeersetes kudedes ja mõjutavad immuunsüsteemi (20, 23–25).

Mitmetel sünteetilistel kannabinoididel ja nende metaboliitidel on suurem CB1-retseptori sidumise afiinsus ja efektiivsus võrreldes THCga, mistõttu võivad kannabinoidiretseptorite vahendatud toimed olla tugevamad (23–25). Kannabinoidiretseptorid võivad mõjutada ka teisi retseptoreid, näiteks võivad muutuda muskariin-, nikotiin-, opiod- või serotoninergiliste retseptorite funktsioonid (24). Lisaks seonduvad mõned sünteetilised kannabinoidid ka mittekanabinoidiretseptoritega (23, 24).

Inimestel ei ole sünteetiliste kannabinoidide toimet hingamisfunktsioonile

piisavalt kirjeldatud, kuid katsed rottidel on näidanud CB1 retseptori stimulatsioonil tekkivat hingamispuudulikkust (hingamissageduse vähenemine, hüpoksia ja hüperkapsia kujunemine, arteriaalse vere atsidoos). Toimides perifeersetesse kemo- ja baroretseptoritesse, suureneb ka õhuteede resistentsus (24).

SÜNTEETILISED KATIHOONID

Süntheetilised katihoonid on 21. sajandil noorte seas populaarseks saanud väärkasutatavad keemiliselt toodetud uimastid (2, 4, 26). Aafrikas ja Araabia poolsaarel kasvav igihaljas taim *Catha edulis* (ld) sisaldab psühhoaktiivseid fenüülalküülamiinalkaloidide katihoone (2, 4). Kõige rohkem on taimes katihooni, mis on amfetamiini beetaketo-analoog ja süntheetiliste katihoonide lähtekoht (2, 4, 27).

Esimesed süntheetilised katihoonid valmistati 1920. aastate lõpus ning sellest ajast saadik on loodud suur hulk analooge (3, 4). Kõige sagedamini kasutatakse mefedrooni, 3,4-metüleendioksüüpürovalerooni (MDPV) ja metülooni (3, 2, 28). Süntheetilised katihoonid ei moodusta farmakoloogiliselt homogeenset ainete rühma ning neid tuntakse mitmete alternatiivsete nimedega (*Aura, Bliss, Energy 1, White rush*) (2, 5, 29). Uimasteid müüakse vannisoolade, taimeväetiste või õhuvärskendajatena ja nende koostis on väga varieeruv, sisaldades üht või mitut süntheetilist katihooni (2–4, 26). Seetõttu on oluline nende ainete omadusi mõista rühmana ja toksikoloogias ka skriinida, sest üksiku aine skriinimisel võib testi vastus olla valenegatiivne (26).

KEEMILINE STRUKTUUR

Struktuurilt sarnanevad süntheetilised katihoonid *ecstasy*, amfetamiini ja kokaiiniga, mis seletab ka ainete sarnast toimet (2, 26). Omapäraks on süntheetilistel katihoonidel esinev β -ketofenetüülamiini muster (2). Ühine beetasüsinikule seotud ketoongrupp suurendab molekuli polaarsust, muutes süntheetilised katihoonid hüdrofiilseteks (2). Sellega väheneb aine potentsus ja võime läbida hematoentsefaalbarjääri (2, 3, 26). Molekuli omaduste tõttu tarbivad kasutajad suuremaid koguseid ja kogevad rohkem kõrvaltoimeid (2, 26). Lipofiilseim katihooni derivaat on MDPV (2, 26). Lipofiilsus tagab hematoentsefaalbarjääri läbimise ning tugevama toime (2, 26, 30). Juba 3–5 mg annus võib olla psühhoaktiivse

toimega ning mõjutada meeleolu, teadvust ja käitumist (2, 26, 30).

TOIMEMECHANISM

Sarnaselt amfetamiiniga on looduslikud katihoonid kesknärvisüsteemi stimulandid, kuid nende toime tugevus on väiksem (4). Nad põhjustavad katehoolamiinide vabanemist presünaptilistest põiekestest tsentraalses ja perifeerses närvisüsteemis ning lisaks võib neil olla monoamiini oksüdaasi pidurdav toime (4). Väärkasutatavad süntheetilised katihoonid on looduslike alkaloidide derivaadid ning nende toime on vahendatud peamiselt dopamiini, noradrenaliini ja serotoniini transportija kaudu (26, 29). See tähendab, et nad kas vabastavad ja/või pidurdavad tagasihaaret ühel või mitmel neist virgatsainetest (26, 29). See seletab ka kokaiini ja amfetamiiniga sarnaseid toimeid (26).

TOIMED JA KÕRVALTOIMED

Süntheetilised katihoonid ei ole farmakoloogilised ekvivalendid, vaid suur ainete klass, kus iga aine toimed ning kõrvaltoimed ei kattu (29). Lisaks võib ühe vannisoola koostises olla mitmeid aineid ning see raskendab veelgi toimete ja kõrvaltoimete hindamist (2, 29, 30). Konkreetse uimasti efekti mõjutab ka manustamisviis (30).

Narkootiliste vannisoolade kasutajad võrdlevad süntheetilisi katihoone tsentraalsete stimulantide ja empaatiat suurendavate ainete (amfetamiin, kokaiin, *ecstasy*, metamfetamiin) (3, 5, 29). Selle aluseks on ainete sarnane keemiline struktuur (2, 30). Sisuliselt võib süntheetilisi katihoone käsitleda kui amfetamiini derivaate, millega kaasnevad samad kardiovaskulaarsed riskid (30). Teiseks suuremaks kõrvaltoimete rühmaks on neuroloogilised häired (29). Südame-veresoonkonna haiguse korral võib vannisoolade kasutamine lõppeda letaalselt, põhjustades näiteks müokardiinfarkti (26, 30, 31). Narkojoobes isikutel esineb eufooriat, hüpertensiooni, tahhükardiat, hallutsinatsioone, psühhomotoorset agiteeritust, diaforeesi, epileptilisi hooge, treemorit, äärmuslikult raskelt väljendunud paranoiat (5, 26, 30, 31).

Hingamisfunktsioonile on toime pigem tagasihoidlik, põhjustades tavaliselt düspnoed ja polüpnood, kuid esineda võib ka ägedat respiratoorset düstressi (26, 27, 30, 32).

Võõrutusnähtudeks on väsimus, unetus, ninahingamise takistus, ärritatavus ja keskendumisraskused (26, 31).

KOKKUVÕTE

Maaailmas koguvad populaarsust uued keemiliselt toodetud uimastid, mille hulka kuuluvad fentanüüli analoogid, sünteetilised katinoonid ja kannabinoidid. Kõik kolm rühma võivad mõjutada hingamist. Opioidid põhjustavad väikestes annustes hingamisrütmi muutusi ning suuremate annuste tarvitamisel väheneb hingamismaht. Sünteetiliste kannabinoidide sagedasemad kõrvaltoimed on tahhükardia, iiveldus ja ärevus, kuid kirjeldatud on ka hingamisseiskust. Narkootiliste vannisoolade toime sarnaneb amfetamiiniga ning põhilised kõrvaltoimed avalduvad südame-veresoonkonna ja närvisüsteemi häiretena. Hingamist mõjutavad kõrvaltoimed on düspnoe, harvem äge respiratoorne düstress või hingamisseiskus.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autor ja juhendajad deklareerivad, et neil pole huvide konflikti seoses artikliga, nad pole saanud artikli kirjutamiseks ei rahalist ega muud majanduslikku toetust, mis mõjutaks teema kajastamist.

SUMMARY

Novel psychoactive substances and their effect on respiration function

Minna Mari Lett¹

Intoxications with novel psychoactive substances constitute a significant part of ambulance calls and are the main reason for poisoning deaths in Estonia. The abuse of designer drugs such as phentanyl derivatives, synthetic cannabinoids and cathinones has emerged in the 21st century. Lower doses of opioids cause changes in breathing rhythm and larger doses decrease tidal volume. The most common adverse effects of the usage of cannabinoids are tachycardia, anxiety and nausea, but some cases of respiratory arrests have also been described. The effects of narcotic bath salts are similar to the effects of amphetamine, with the associated higher cardiovascular risk. Another major group of adverse effects are neurological disorders. The most common respiratory abnormality is dyspnea but respiratory distress or respiratory arrest may also occur.

KIRJANDUS

1. Ravimiamet. Narkootilised ja psühhotropseid ained ning neid sisaldavad ravimid. 2017. <https://www.ravimiamet.ee/narkootilised-ja-psuhhotroopsed-ained-ning-neid-sisaldavad-ravid#1>.

- Katz DP, Bhattacharya D, Bhattacharya S, et al. Synthetic cathinones: "a khat and mouse game". *Toxicol Lett* 2014;229:349–56.
- Gregg RA, Rawls SM. Behavioral pharmacology of designer cathinones: a review of the preclinical literature. *Life Sci* 2014;97:27–30.
- 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;211:144–9.
- German CL, Fleckenstein AE, Hanson GR. Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon. *Life Sci* 2014;97:2–8.
- Uusküla A, Raag M, Vorobjov S, et al. Non-fatal overdoses and related risk factors among people who inject drugs in St. Petersburg, Russia and Kohtla-Järve, Estonia. *BMC Public Health* 2015;15:1255.
- Paasma R, Lund K, Võrno T, Tõnisson M, Põld K, Hovda KE. Acute poisonings in Estonia – EstTox2009. (Unpublished report).
- Paasma R, Tõnisson M, Võrno T, Lund C, Hovda KE. XXXV International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) 26–29 May 2015, St Julian's, Malta. *Clin Toxicol* 2015;53:233–403.
- Hall JE, Guyton AC. 12th ed. Guyton And Hall Textbook Of Medical Physiology. Philadelphia (PA): Elsevier. Print.
- Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth* 2008;100:747–58.
- Phillips RS, Cleary DR, Nalwalk JW, Arttamangkul S, Hough LB, Heinricher MM. Pain-facilitating medullary neurons contribute to opioid-induced respiratory depression. *J Neurophysiol* 2012;108:2393–404.
- Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2010;112:226–38.
- Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008;16:405–16.
- Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage* 2009;38:409–17.
- Tervise Arengu Instituut. Euroopa narkoraport toob välja eesti süstivate narkomaanide suure arvu. <http://www.tai.ee/et/instituut/pressile/uudised/3257-euroopa-narkoraport-toob-valja-estivi-sustivate-narkomaanide-suure-arvu>.
- Kanouse AB, Compton P. The epidemic of prescription opioid abuse, the subsequent rising prevalence of heroin use, and the federal response. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2015;29:102–14.
- Boom M, Niesters M, Sarton E, Aarts L, Smith TW, Dahan A. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des* 2012;18:5994–6004.
- Kim HK, Nelson LS. Reversal of opioid-induced ventilatory depression using low-dose naloxone (0.04 mg): a case series. *J Med Toxicol* 2016;12:107–10.
- Mechoulam R, Gaoni Y. A total synthesis of dl- Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1965;87:3273–5.
- Cooper ZD. Adverse effects of synthetic cannabinoids: management of acute toxicity and withdrawal. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:52.
- Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* 2011;5:60.
- Adams AJ, Banister SD, Irizarry L, Trecki J, Schwartz M, Gerona R. "Zombie" outbreak caused by the synthetic cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *N Engl J Med* 2017;376:235–42.
- Fantegrossi WE, Moran JH, Radominska-Pandya A, Prather PL. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Δ^9 -THC: mechanism underlying greater toxicity? *Life Sci* 2014;97:45–54.
- Jinwala FN, Gupta M. Synthetic cannabis and respiratory depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22:459–62.
- Spaderna M, Addy PH, D'Souza DC. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology* 2013;228:525–40.
- Winder GS, Stern N, Hosanagar A. Are "Bath Salts" the next generation of stimulant abuse? *J Subst Abuse Treat* 2013;44:42–5.
- Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, et al. Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) with associated sympathomimetic toxicity. *J Med Toxicol* 2010;6:327–30.
- Karch S. Cathinone Neurotoxicity ("The 3Ms"). *Curr Neuropharmacol* 2015;13:21–5.
- Glennon RA. Bath salts, mephedrone, and methylenedioxypropyrolvalerone as emerging illicit drugs that will need targeted therapeutic intervention. *Adv Pharmacol* 2014;69:581–620.
- Slomski A. A trip on "bath salts" is cheaper than meth or cocaine but much more dangerous. *JAMA* 2012;308:2445–7.
- Winstock A, Mitcheson L, Ramsey J, Davies S, Puchnarewicz M, Marsden J. Mephedrone: use, subjective effects and health risks. *Addiction*. 2011;106:1991–6.
- Barrios L, Grison-Hernando H, Boels D, Bouquie R, Monteil-Ganiere C, Clement R. Death following ingestion of methylene. *Int J Legal Med* 2016;130:381–5.

¹ Student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Supervisors:
Raido Paasma¹,
Joel Starkopf² –
¹ Anaesthesiology, Operative and Intensive Care Service, Pärnu Hospital, Pärnu, Estonia,
² Anaesthesiology and Intensive Care Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Minna Mari Lett
minnamarii@gmail.com

Keywords:
respiration function,
psychoactive substances