

Nove psihoaktivne tvari

Salacan, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:548113>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Ana Salacan

Nove psihoaktivne tvari

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Toksikologija Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a izrađen je pod stručnim vodstvom nasl. doc. dr. sc. Mile Lovrić, specijalistice analitičke toksikologije.

Bogu hvala !

Zahvaljujem mentorici Mili Lovrić na pomoći, stručnim savjetima i strpljenju tijekom izrade ovog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima koji su mi omogućili bezbrižno studiranje i bili oslonac u svakom trenutku. Vaša ljubav i podrška olakšali su sve što se činilo teškim.

Hvala sekama Mariji i Ivani što su uvijek uz mene, bile blizu ili daleko.

Hvala mojim cimericama i prijateljima za sve radosne trenutke studiranja. Zbog vas ću jedino takve i pamtiti.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija i podjela novih psihoaktivnih tvari	1
1.1.1 Sintetski stimulansi	1
1.1.2 Sintetski kanabinoidi.....	2
1.1.3 Sintetski halucinogeni	3
1.1.4 Sintetski depresori.....	4
1.2 Međunarodno tržište	4
1.3 Pravni odgovor.....	5
2. OBRAZLOŽENJE TEME	7
3. MATERIJALI I METODE	7
4. REZULTATI I RASPRAVA	8
4.1 Sintetski stimulansi.....	8
4.1.1 Sintetski katinoni.....	8
4.1.2 Piperazini	13
4.1.3 Aminoindani.....	15
4.2 Sintetski kanabinoidi	18
4.3 Sintetski halucinogeni.....	25
4.3.1 Fenetilamini	25
4.3.2 Triptamini.....	27
4.3.3 Lizergamidi	29
4.3.5 Disocijativi	31
4.4.Sintetski depresori	34
4.4.1 Opioidi	34
4.4.2 Benzodiazepini.....	40
4.5 Određivanje novih psihoaktivnih tvari	44

4.5.1 Biološki uzorci	45
4.5.2 Analitičke metode u kliničkoj praksi	46
5. ZAKLJUČAK	51
6. LITERATURA.....	52
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	66
8. PRILOZI	68

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

1.1. Definicija i podjela novih psihoaktivnih tvari

Nove psihoaktivne tvari (engl. *New Psychoactive Substances*, NPS) kemijski su heterogena skupina tvari poznate i pod nazivom sintetske ili dizajnerske droge. Najčešće su analozi već postojećih skupina droga i lijekova ili novosintetizirane tvari koje imitiraju njihovo djelovanje i psihoaktivne učinke (Batisse i sur., 2020).

Ured UN-a za droge i kriminal (engl. *United Nations Office on Drugs and Crime*, UNODC) definira ih kao nove narkotike ili psihotropne droge, u čistom obliku ili preparatu, nisu regulirane Konvencijom UN-a o narkoticima iz 1961. godine, niti Konvencijom UN-a o psihotropnim tvarima iz 1971. godine, ali mogu predstavljati javnozdravstvenu prijetnju usporedivu sa tvarima popisanim u navedenim konvencijama (www.unodc.org).

Naziv „nove psihoaktivne tvari“ pravna je definicija i ne postoji općeprihvaćena kategorizacija ovih tvari. Prema Europskom centru za praćenje droga i ovisnosti o drogama (engl. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, EMCDDA) NPS su razvrstane u: aminoindane, arilalkilamine, arilcikloheksilamine, benzodiazepine, fenetilamine, triptamine, opioide, piperazine i pirolidine, sintetske kanabinoide, sintetske katinone, biljke i ekstrakte te ostalo. Funkcionalne kategorije prema kemijskoj strukturi i psihofarmakološkim učincima uključuju sintetske stimulanse, sintetske kanabinoide, sintetske halucinogene i sintetske depresore (www.emcdda.europa.eu).

1.1.1 Sintetski stimulansi

Sintetski stimulansi obuhvaćaju **sintetske katinone, piperazine i aminoindane**. Zajedničko im je svojstvo da povećavaju koncentraciju monoaminskih neurotransmitera dopamina (DA) i serotonina (5HT) te u manjoj mjeri koncentraciju noradrenalina (NE) u sinaptičkoj pukotini. Sintetski stimulansi djeluju na ova dva sustava neurotransmitera u različitoj mjeri postižući pritom različit raspon željenih i štetnih učinaka (Prosser i Nelson, 2012).

Katinon je glavni biološki aktivni alkaloid u grmu khat, lat. *Catha edulis*. Zbog psihoaktivnih svojstava, khat su od davnina žvakali stanovnici istočne Afrike i sjeveroistočnih dijelova

Arapskog poluotoka. Budući da posjeduje strukturne sličnosti s amfetaminom, katinon i njegovi analozi često se nazivaju prirodnim amfetaminima. Slično amfetaminu, katinon i njegove analoge karakteriziraju stimulirajuća, euforična i empatogena svojstva (Patel, 2015).



Slika 1. Listovi biljke khat, lat. *Catha edulis* (preuzeto s www.verywellmind.com)

Sintetski piperazini prodaju su se kao legalne tablete ili prašci. Pojavljuju se kao čiste tvari ili adulteranti u tabletama koje se prodaju kao „ecstasy“ zbog farmakološkog profila sličnog 3,4-metilenedioksi-metamfetaminu, MDMA-i, samostalno ili u kombinaciji.

Sintetski aminoindani postali su široko dostupni kada su pod zakonsku kontrolu stavljeni dizajnerski stimulansi prve generacije, uključujući mefedron. Aminoindani su analozi amfetamina koji su prvotno istraživani kao bronhodilatacijski i analgetski lijekovi te antiparkinsonici, a potom i kao lijekovi sa psihoterapeutskom vrijednošću.

Psihoaktivni učinci aminoindana uključuju euforiju, blago izobličenje vida, vremena i prostora, veći intenzitet percepcija i boja, empatiju i uzbuđenje (Pinterova i sur., 2017).

1.1.2 Sintetski kanabinoidi

Sintetski kanabinoidi dijele ograničenu strukturnu sličnost s THC-om i kemijski su proizvedeni kanabinoidi. Međusobno se značajno razlikuju u kemijskoj strukturi, dok jednako djeluju kao agonisti na CB1 receptoru. Mnoge kratice naziva tvari obično počinju inicijalima kemičara koji su ih sintetizirali (JWH ili AM) iza kojih slijede brojevi. Većina sintetskih kanabinoida proizvodi učinke i toksičnost sličnu tetrahidrokanabinolu. Željeni učinci uključuju opuštanje, euforiju i dezinhibiciju. Međutim, smatra se da su povezani s ozbiljnijom psihozom i agitacijom te s više simpatomimetičkih učinaka jer su snažni pravi agonisti receptora. Za razliku od

prirodnih proizvoda koji sadrže THC, nemaju kanabidiol koji ima anksiolitička i antipsihotička svojstva (Baumann i sur., 2014; Diao i sur., 2019).

1.1.3 Sintetski halucinogeni

Sintetski halucinogeni obuhvaćaju **halucinogene** i **disocijative**.

Tradicionalni halucinogeni, poput 3,4,5-trimetoksifenetilamina (meskalina), N,N-dimetiltriptamina (DMT), psilocibina te dietilamidalizerginske kiseline (LSD) imaju povijest korištenja za vjerske svrhe, kao terapijska sredstva i kao ilegalni lijekovi na crnom tržištu.

Iako halucinogeni međusobno djeluju s različitim farmakološkim ciljevima, njihovi učinci uglavnom su posredovani agonizmom na 5-HT_{2A} receptoru. Dostupni su dizajnerski analozi svih tradicionalnih halucinogenih droga, od kojih su neke izvorno razvili industrijski ili sveučilišni laboratoriji, ali s vremenom su pronašli svoj put na tržište ilegalnih droga. Serotonergični halucinogeni induciraju promjene percepcije i kognitivnih stanja u korisnika.



Slika 2. Meksički peyotl kaktus iz kojeg se izolira meskalin (preuzeto s www.mushroom-magazine.com)

Disocijativna sredstva cijenjena su u medicini zbog jedinstvenih farmakoloških učinaka koji su popularni i među rekreacijskim drogama. Danas je dostupno nekoliko disocijativnih dizajnerskih droga, uglavnom arilcikloheksilamini i diariletilamini. Obje skupine novih sintetskih disocijativa djeluju kao antagonisti na N-metil-d-aspartatnom receptoru (NMDAR). Korisnici opisuju osjećaj nepovezanosti između misli, identiteta, pamćenja i svijesti, kao i senzorna i taktilna iskrivljenja, euforiju i depersonalizaciju.

1.1.4 Sintetski depresori

Sintetski depresori klasificirani su u dvije glavne skupine: **opioidi i benzodiazepini**.

Većinu sintetskih opioida izvorno su sintetizirale farmaceutske tvrtke u potrazi za učinkovitim analgetskim lijekovima s manje štetnih učinaka od morfija. Međutim, zbog njihove toksičnosti ili potencijala zlouporabe, nikad nisu odobreni za medicinsku uporabu. Ti su spojevi agonisti opioidnih receptora koji su općenito potentniji od morfija. Njihovi učinci na ljude uglavnom su identični učincima opioidnog toksidroma (Armenian i sur., 2018). Posljednjih godina sve veća rasprostranjenost nefarmaceutskog fentanila, visoko potentnih dizajnerskih fentanila i drugih novih sintetskih opioida kritično je doprinijela međunarodnoj opioidnoj krizi.

Dizajnerski benzodiazepini obično se konzumiraju u nemedicinske svrhe. Primarni motivi za uporabu preklapaju se s kliničkom dobrobiti, poput hipnotičkih i anksiolitičkih učinaka, i za upravljanje akutnim učincima stimulansa te za samoliječenje simptoma odvikavanja. Izvještaji korisnika sugeriraju da uzrokuju opuštanje mišića, antikonvulzivna svojstva i amneziju.

Prodaju se na tržištu ilegalnih droga i kao krivotvoreni oblici diazepama i alprazolama, anksiolitičkih lijekova koji se daju u terapiji, što povećava rizik od nenamjernog predoziranja i intoksikacije (Zawilska i sur., 2019).

1.2 Međunarodno tržište

Nove psihoaktivne tvari namijenjene su oponašanju učinaka međunarodno kontroliranih droga i prodaju se kao „legalne“ zamjene za njih. Velik dio rasta tržišta posljedica je pomaka od proizvodnje mnoštva tvari u relativno malim ilegalnim laboratorijima prema proizvodnji u kemijskim i farmaceutskim tvrtkama koje djeluju pretežno u Kini te imaju kapacitete za masovnu proizvodnju brojnih novih tvari. Proces je vođen globalizacijom i novim tehnologijama poput Interneta, što je omogućilo proizvodnju, prodaju i isporuku novih psihoaktivnih tvari u industrijskim razmjerima.

Nakon 2015. godine primijećeno je smanjenje broja prvi put identificiranih novih tvari u godini i sveukupno smanjenje zapljene novih tvari, uglavnom potaknutih padom broja zapljena sintetskih kanabinoida i katinona, dviju najvećih skupina novih tvari koje nadzire EMCDDA. Uzroci tome vjerojatno su legalna ulična prodaja tvari u mnogim europskim zemljama, i

općenito, izmjene zakonske regulative koje su usmjerene prema ograničavanju dostupnosti novih tvari.

Od 2015. godine veći udio tvari povezanih sa zlouporabom čine novi opiodi i benzodiazepini, dok je tržište sintetskih kanabinoida počelo predstavljati ozbiljnu prijetnju zdravstvenoj sigurnosti.

Krajem 2020. godine EMCDDA pratila je sveukupno oko 830 novih psihoaktivnih tvari, od čega 46 prvi put prijavljenih u Europi te godine. Vidljivo je smanjenje s blizu 100 novih psihoaktivnih tvari godišnje u razdoblju do 2015. godine. Unatoč smanjenju broja novoidentificiranih tvari, godišnje se identificira približno 400 prethodno prijavljenih novih psihoaktivnih tvari. To sugerira da mnoge tvari ostaju u cirkulaciji, iako u različitim količinama. Sintetski katinoni i kanabinoidi pronađeni su u oko 60% zapljena, a sljedeći prema učestalosti su disocijativi s oko 10%.

Na temelju podataka iz zemalja koje su provele istraživanje u razdoblju od 2015. do 2018. godine, prevalencija uporabe novih psihoaktivnih tvari među odraslim osobama (15-64) kretala se od 0,1 % do 1,4 %, s prosjekom od 0,6 % u 15 zemalja s podacima za ovu dobnu skupinu. Među mladim odraslim osobama (15-34), prevalencija se kretala od 0,2 % do 3,2 %, s prosjekom od 1,1 % u 12 zemalja s podacima (www.emcdda.europa.eu).

1.3 Pravni odgovor

Brza pojava novih psihoaktivnih tvari i raznolikost dostupnih spojeva postale su izazov za međunarodnu legislativu. Dugogodišnja praksa većine europskih zemalja samo je pojedinačno popisivanje kontroliranih tvari. Porastom broja novootkrivenih tvari više zemalja je nastojalo pronaći zajedničke načine za kontrolu novih tvari prema skupinama pa je većina definirala skupine prema kemijskoj strukturi, a ne prema njihovim učincima.

U okviru novog zakonodavstva utvrđen je pristup za brzi odgovor na pojavu nove psihoaktivne tvari u tri koraka: rano upozoravanje, procjena rizika i mjere kontrole. Postojeći procesi ojačani su pojednostavljenim i ubrzanim postupcima prikupljanja podataka i postupcima procjene štetnosti. Kada odluka o upozorenju ili zabrani stupi na snagu, nacionalna tijela imaju rok od šest mjeseci (umjesto dvanaest) da susptancu stave pod kontrolu na području svoje države. Na području Europe navedeno novo zakonodavstvo primjenjuje se od studenoga 2018. godine.

Iako broj novih sintetskih kanabinoida koji se prijavljuju svake godine opada, oni su i dalje najveća skupina tvari koje EMCDDA nadzire, sa stalnim porastom broja smrtnih slučajeva. Tijekom 2020. godine slučajevi povezani s dva sintetska kanabinoida, MDMB-4en-PINACA i 4F-MDMB-BICA doveli su do pokretanja početnih izvješća o tvarima zbog zabrinutosti i potencijalne razine prijetnje za EU.

EMCDDA je 31. listopada 2020. godine nadzirala 30 novih benzodiazepina, od kojih je 21 identificiran u Europi od 2015. godine. Usprkos ovom relativno velikom broju, tržištem u Europi dominira samo nekoliko tvari, a trenutno najviše etizolam i flualprazolam. Obje navedene tvari sada su pod međunarodnom kontrolom pa lako može doći do promjena u sljedećim mjesecima.

Posljednjih nekoliko godina došlo je do velikog povećanja dostupnosti novih sintetskih opioida u dijelovima Europe i svijeta. U 2020. godini samo je jedan od devet novoidentificiranih opioida derivat fentanila, izobutirfentanil, što je značajno manji udio u odnosu na prethodne godine. Preostalih osam opioida kemijski su različiti od fentanila iako dovode do sličnih simptoma toksičnosti. Uzroci ovog pomaka od derivata fentanila nisu jasni, ali se podudaraju s uvođenjem generičkih mjera kontrole derivata fentanila u Kini, gdje se proizvode brojne od navedenih tvari (www.emcdda.europa.eu).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Nove psihoaktivne tvari heterogena su skupina tvari povezana s brojnim zdravstvenim i socijalnim štetnim učincima na individualnoj i društvenoj razini. Dinamično tržište ukazuje na potrebu za klasifikacijom i sustavnim praćenjem trendova pojavnosti putem zabilježenih slučajeva s ciljem što uspješnijeg identificiranja tvari, potencijalne terapije i u konačnici zakonske regulacije zlouporabe.

U radu će se usvojiti podjela NPS-a u četiri funkcionalne skupine uz napomenu da se neki novi spojevi ne uklapaju u navedenu podjelu i njihovi se učinci razlikuju od onih koji su zabilježeni. Pregled ove četiri skupine NPS-a uključuje njihovu pojavnost na tržištu i načine uporabe, povezanost kemijskih struktura i mehanizama djelovanja sa zabilježenim kliničkim slikama i farmakoterapiju akutnih stanja intoksikacije. Također se prikazuju trenutni izazovi s kojima se suočavaju laboratorijska ispitivanja u kontekstu velikog raspona trenutno dostupnih NPS-a, brzine pojave novih tvari i korištenih metoda analize u kliničkim uvjetima.

3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura korištenjem baze podataka PubMed. PubMed je slobodna dostupna tražilica koja primarno pristupa Medlineu, najpoznatijoj medicinskoj bibliografskoj bazi. Pretraživano je prema ključnim riječima i njihovim kombinacijama: *new psychoactive substances, novel drugs, designer drugs, synthetic stimulants, synthetic cathinones, synthetic cannabinoids, synthetic hallucinogens, synthetic benzodiazepines, synthetic opioids, psychopharmacology, molecular mechanism, designer drug fatalities, substances abuse, case report, pharmacotherapy, laboratory testing, analytical methods, screening, mass spectrometry.*

Pregledavane su i mrežne stranice različitih organizacija kao što je Ured za suzbijanje zlouporabe droga, Europski centar za praćenje droga i ovisnosti o drogama (EMCDDA) te Ured Ujedinjenih naroda za droge i kriminal (UNODC). Pri proučavanju literature izdvojena su najvažnija aktualna saznanja i zaključci.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1 Sintetski stimulansi

4.1.1 Sintetski katinoni

Prva sinteza 4-metilmetakatinona (mefedrona) objavljena je 1929. godine. Nekoliko drugih sintetskih katinona istraženo je zbog potencijalne medicinske primjene, uglavnom kao antidepresiva ili anoreksika, ali samo je nekolicina stavljena na tržište zbog lakše kontrole i sprečavanja zlouporabe. Derivati pirovalerona razvijeni su 1960-ih kao lijekovi za liječenje letargije, umora i pretilosti. Oko 2000. godine počeli su privlačiti pozornost kao dio šire skupine psihoaktivnih spojeva koji su se nazivali legalne ili dizajnerske droge. Dva predstavnika iz ove skupine pojavila su se na ilegalnom tržištu, mekatinon i mefedron (4-metilmetakatinon, 4-MMC), a nakon njih 3,4-metilendioksi-N-metilkatinon (metilon) i 3,4-metilendioksipirovaleron (MDPV). Ubrzo nakon pojave u brojnim su zemljama postali ilegalni. Sintetizirani su novi katinoni kao zamjenske droge, uključujući butilon, etilon, bufedron i 4-metil-N-etilkatinon (4-MEC). 2009. godine pojavili su se 4-fluorometkatinon (flefedron, 4-FMC) i njegov izomer 3-fluorometkatinon (3-FMC). Zajedno s pentedronom pojavio se i sintetski katinon druge generacije, α -pirolidinopentiofenon (α -PVP) koji pripada istoj skupini (German i sur., 2014; Katz i sur., 2014).

Tijekom proteklih 15 godina derivati katinona postupno su postali komercijalno dostupni u *smart shopovima* ili putem Interneta. Proizvodi koji sadrže aktivne sastojke iz skupine katinona oglašavaju se kao „biljne hranjive tvari“, „soli za kupanje“ ili „kemikalije za istraživanje“. Prodaju se pod različitim uličnim imenima; mefedron je poznat kao „m-cat“, „meow meow“, a metilon kao „top cat“. Ovi pripravci vrlo često sadrže kombinaciju dvaju ili više derivata katinona, zajedno s drugim vrstama novih psihoaktivnih tvari (Baumann i sur., 2013).

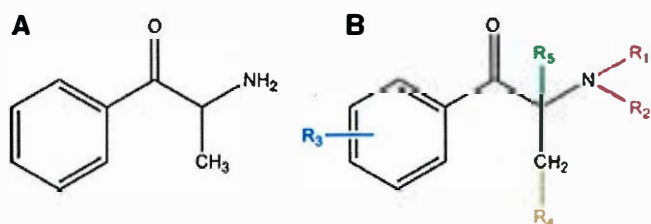
Sintetski katinoni najčešće se prodaju u obliku bijelog ili obojenog kristalnog praha, a rijetko kao tablete ili kapsule. Neki korisnici koriste mefedron ušmrkavanjem, ali većina katinona uzima se oralno. Katinoni su topivi u vodi pa se mogu uzimati u obliku injekcija, a zbog kemijske nestabilnosti kao slobodne baze vjerojatno nisu prikladne za pušenje. (www.emcdda.europa.eu).



Slika 3. Prodajni oblik sintetskog katinona mefedrona (preuzeto s www.kernbhrs.org)

Kemijske strukture sintetskih katinona

Strukture svih sintetskih katinona izvedene su od strukture prirodnog katinona, β -keto fenetilamina, a mogu se smatrati derivatima fenilalkilamina, koji strukturno podsjećaju na molekule amfetamina i metamfetamina.



Slika 4. Kemijska struktura katinona (A) i opća struktura sintetskih katinona (B) (preuzeto s www.link.springer.com)



Slika 5. Kemijska struktura amfetamina i metamfetamina (preuzeto s www.emcdda.europa.eu)

Među novim psihoaktivnim tvarima najveću skupinu čine derivati katinona koji se uglavnom klasificiraju u četiri skupine:

- N-alkilni
- 3,4-metilendioksi-N-alkilni
- N-pirolidinilni
- 3,4-metilendioksi-N-pirolidinilni

Ti se derivati aktivno podvrgavaju manjim modifikacijama na alkilnim lancima ili aromatskom prstenu kako bi se stvorili novi sintetski katinoni s ciljem zaobilaženja zakona.

Prva skupina uključuje N-alkilne spojeve ili one s alkilnim ili halogenim supstituentom na bilo kojem mogućem položaju aromatskog prstena. Većina prvih sintetskih katinona spada u ovu skupinu, a oni uključuju ekatinon, efedron, mefedron, flefedron, bufedron i pentedron. Druga skupina uključuje metilendioksi supstituirane spojeve sa supstituentima na bilo kojem zadanom položaju aromatskog prstena, poput metilona, pentilona i butilona. Po svojoj strukturi i farmakološkom učinku ovi su spojevi prilično slični 3,4-metilendioksimetamfetaminu (MDMA). Katinoni iz treće skupine analozi su prirodnog katinona s N-pirolidinilnim supstituentom, a ti se spojevi trenutno najčešće susreću na dizajnerskom tržištu lijekova. Spojevi koji uključuju i metilendioksilne i N-pirolidinilne supstituente pripadaju četvrtoj skupini sintetskih katinona (Zawilska i sur., 2013; Valente i sur., 2014).

Nove psihoaktivne tvari teško je detektirati nakon što se pojave na tržištu jer je njihova biotransformacija nepoznata i nema saznanja o očekivanim metabolitima.

U organizmu se katinoni supstituirani prstenom i bočnim lancem metaboliziraju reakcijama faze I i to redukcijom ketona u alkohole i N-dealkilacijom u N-dealkilirane alkohole. Isti metabolički put dokazan je i za metilendioksi supstituirane katinone, iako je redukcija ketona opažena u znatno manjoj mjeri, moguće zbog steričke smetnje iz metilendioksi skupine. Nepromijenjeni pirolidinofenoni otkriveni su u velikoj količini u mokraći i nisu se izravno metabolizirali redukcijom ketona; nastaju samo N-dealkilirani alkoholi zbog steričkog ometanja ketonske skupine u pirolidinskom prstenu. Glukuronidacija metabolita faze I i izlučivanje glukuronidnih konjugata mokraćom predstavlja primarne putove biotransformacije i izlučivanja katinona u ljudi (Ellefsen i sur., 2016).

Mehanizam djelovanja sintetskih katinona

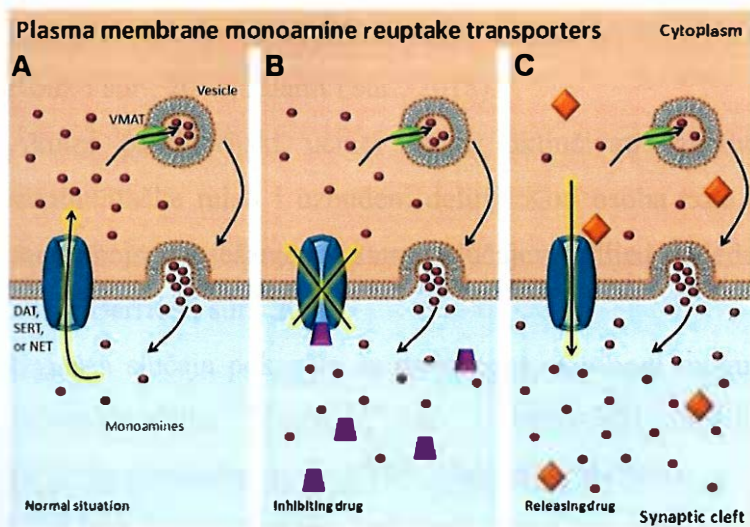
Citosolni monoamini, DA, 5-HT i NE, skladište se u vezikulama presinaptičkog neurona pomoću vezikularnog monoaminskog transportera-2 (VMAT2). Nakon neuronske stimulacije ti

se monoamini egzocitozom oslobađaju u sinaptičku pukotinu fuzijom vezikula sa staničnom membranom. Transporteri dopamina, serotonina ili noradrenalina (DAT, SERT i NET) na plazmatskoj membrani presinaptičkog neurona odgovorni su za ponovni povrat oslobođenih monoamina iz sinaptičke pukotine u presinaptički završetak nakon egzocitoze, kako bi se prekinuli učinci tog monoamina na receptor (Slika 3.A).

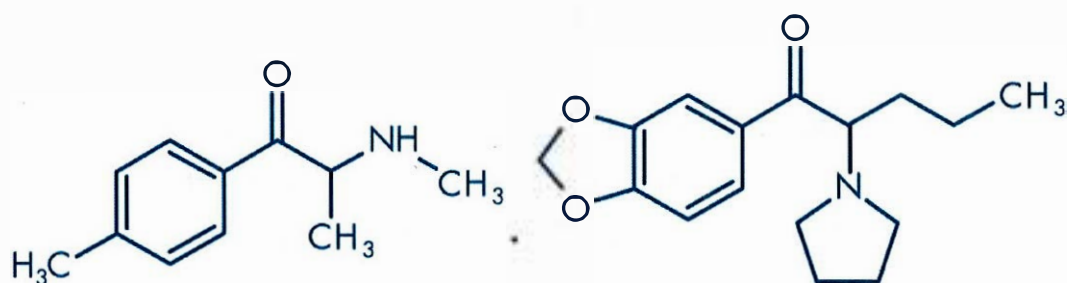
Derivati katinona mogu se klasificirati kao supstrati (na aromatskom prstenu supstituirani katinoni poput mefedrona) ili blokatori (katinoni koji sadrže pirolidin poput 3,4-metilendioksipirovalerona, MDPV) monoaminskih transportera plazmatske membrane.

Supstrati se translociraju u stanice gdje ometaju vezikularno skladištenje neurotransmitera inhibiranjem vezikularnog monoaminskog transportera-2 (VMAT2) ili preokreću normalan smjer protoka membranskih transportera (DAT, SERT i NET) stimulirajući tako oslobađanje neurotransmitera iz sinaptičkih vezikula ili iz citosola (Slika 3.C).

Blokatori su snažni inhibitori membranskih transportera koji blokiraju ponovni unos neurotransmitera iz sinaptičke pukotine (Slika 3.B). Bez obzira na molekularni mehanizam, svi sintetski katinoni povećavaju izvanstaničnu koncentraciju monoamina u mozgu. Povećanje koncentracije zatim posreduje u stimulacijskim učincima (Baumann i sur., 2012).



Slika 6. Mehanizam djelovanja sintetskih katinona (preuzeto s www.researchgate.net)



Slika 7. Kemijska struktura mefedrona i metilendiokspirovalerona (MDPV-a) (preuzeto s emcdda.europa.eu)

Toksični učinci sintetskih katinona

Klinička slika nakon uporabe sintetskih katinona u skladu s njihovim neuropsihofarmakološkim svojstvima. Nakon uzimanja, početni stimulativni učinci tipično su euforija, poboljšana psihomotorna brzina, budnost i pričljivost (Cheng i sur., 2012).

Patološke značajke povezane s uporabom sintetskih katinona nastaju zbog simpatomimetičke toksičnosti. Može se pojaviti uznemirenost, mučnina, povraćanje, glavobolja, lupanje srca, tahikardija, hipertenzija i hipertermija, a rjeđe paranoja, halucinacije i kolaps. Zabilježeni su ozbiljni štetni učinci poput značajnih oštećenja perifernih organa i rabdomioliza, dok su smrtni slučajevi povezani s hipertenzivnom krizom, hipertermijom ili serotoninским sindromom (De Roux i sur., 2017; Zaami i sur., 2018).

Akutni psihijatrijski učinci mogu uključivati: zablude, amneziju, zbunjenost, nasilje, samoubilačke misli i uzbuđeni delirij. Kod osoba koje uzimaju sintetske katinone česta su samoubojstva vješanjem i smrtni slučajevi uslijed ozljeda vatrenim oružjem (Marinetti i sur., 2013; Barrios i sur., 2016).

Izvjешća slučaja pokazala su da sintetski katinoni mogu izazvati akutna intraparenhimska i subarahnoidalna krvarenja, kao i ishemijski moždani udar. Nakon uzimanja α – pirolidinopentiofenon (α -PVP, „flakka“) zabilježen je infarkt miokarda s elevacijom ST (STEMI) i višestrukim intrakardijalnim trombima. Uporaba intravenskog metkatinona (efedron, „m-CAT“) može uzrokovati nastanak rijetkog sindroma parkinsonizma povezanog s manganom (jer priprema uključuje uporabu kalijeveg permanganata) i kognitivnih oštećenja koja se nazivaju „efedronska encefalopatija“ (Cherry i sur., 2017; Majchrzak i sur., 2018; Sanotsky i sur., 2020).

Novije *in vitro* studije na neuronima, hepatocitima i stanicama skeletnih mišića pokazale su citotoksične učinke nakon izloženosti sintetskim katinonima. Citotoksični učinci uključuju mitohondrijsku disfunkciju, smanjenje razine glutaciona, oksidativni stres i aktivaciju apoptoznog puta te se pogoršavaju u hipertermičkim uvjetima. Nisu utvrđeni dometi navedenih mehanizma djelovanja *in vivo* (Luethi i sur., 2019; Zhou i sur., 2019).

Kontroverzna su saznanja o neurotoksičnom učinku sintetskih katinona na serotonergični i dopaminergični sustav jer razlike u dizajnu studija, poput temperature i životinjskih vrsta, otežavaju usporedbu rezultata. U nekim studijama na životinjskim modelima primijećene su smanjene funkcije DAT i SERT i oštećenja dopaminergičnih i serotonergičnih završetaka u striatumu. Pretklinička otkrića ukazuju da se štetni učinci sintetskih katinona često mogu pogoršati zbog visoke temperature i u uvjetima prenapučenosti, kao što su plesni klubovi u kojima se droga konzumira. Budući da se sintetski katinoni često kombiniraju s drugim derivatima katinona ili spojevima poput alkohola, amfetamina, ekstazija i kokaina, važno je razumjeti neurotoksične učinke u slučaju uporabe više tvari (Altun i sur., 2020).

ChemSex seksualna je aktivnost više muških partnera, često bez zaštite, pod utjecajem stimulansa uz istovremenu uporabu sredstava poput gamahidroksibutirata (GHB) i srodnih analoga. Mefedron i drugi stimulansi koji se uzimaju intravenozno radi pojačavanja izdržljivosti te bržeg i jačeg postizanja željenog učinaka u odnosu na druge načine unosa (tzv. "slamming") dovode do povećanog rizika od ozljeda na mjestu ubrizgavanja, prijenosa virusa krvlju i spolno prenosivih bolesti (Trouiller i sur., 2020).

4.1.2 Piperazini

Razni terapijski lijekovi imaju piperazin u strukturi, a neki dizajnerski piperazini imaju povijest medicinske primjene. Na primjer, 1-benzilpiperazin (BZP) istraživani je kao antihelmintičko sredstvo i antidepresiv, a meta-klorofenilpiperazin (m-CPP) aktivni je metabolit različitih antidepresiva.

Piperazini su obično dostupni u obliku tableta s utisnutim logotipom, kapsula ili praha, a uglavnom se konzumiraju gutanjem. Tekući su oblici rijetki, ali je moguća je primjena u obliku injekcije, pušenjem i ušmrkavanjem (Arbo i sur., 2012).



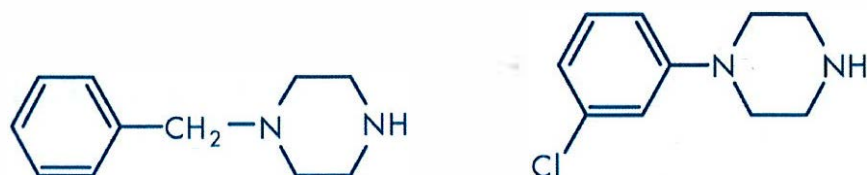
Slika 8. Oblik dizajnerskih piperazina na tržištu (preuzeto s www.unodc.org)

Kemijske strukture sintetskih piperazina

Piperazin je organski spoj koji se sastoji od šesteročlanog prstena te ima dva atoma dušika na suprotnim položajima u prstenu. Derivati piperazina su sintetske tvari koje nemaju kemijske sličnosti s ostalim najčešćim sredstvima zlouporabe.

Mogu se podijeliti u dvije skupine. Prvu čine benzilpiperazini poput N-benzilpiperazina (BZP) i njegovog metilendioksi analoga 1-(3,4-metilendioksibenzil) piperazina (MDBP), a drugu fenilpiperazini poput 1-(3-klorofenil) piperazina (mCPP), 1-(3-trifluorometilfenil) piperazina (TFMPP) i 1-(4-metoksifenil) piperazina (MeOPP) (Simmler i sur., 2014).

BZP obično se komercijalno proizvodi kao sol dihidroklorida, fosfata ili citrata, usko je povezan s brojnim difenilmetilpiperazinima, poput ciklizina koji se primjenju kao antihistaminici ili antiemetici. Postoje dva stereoizomera mCPP-a i oba su komercijalno dostupna. Slični stereoizomeri javljaju se i kod ostalih supstituiranih fenilpiperazina (www.emcdda.europa.eu).



Slika 9. Kemijska struktura BZP-a i mCPP-a (preuzeto sa www.emcdda.europa.eu)

Mehanizam djelovanja sintetskih piperazina

Sintetski piperazini djeluju mješovito na monoaminske transportere. TFMPP i m-CPP selektivni su inhibitori ponovnog unosa dopamina, a m-CPP također inhibira unos noradrenalina snagom koja je slična inhibiciji unosa serotonina. Obje se tvari vežu na nekoliko

serotonergičnih, adrenergičnih, dopaminergičnih i histaminergičnih receptora submikromolarnim ili malim mikromolarnim afinitetom. Suprotno tome, BZP je selektivni NET inhibitor s relativno slabom inhibicijom unosa dopamina i serotonina, bez ikakvog snažnog afiniteta prema monoaminskim receptorima (Simmler i sur., 2014).

Toksični učinci sintetskih piperazina

Prijavljene somatske nuspojave piperazina uključuju loš apetit, vrućice, jako znojenje, bolove u trbuhu, mučninu, glavobolje i drhtanje. Od psihičkih poteškoća prijavljeni su problemi sa spavanjem, gubitak energije, neobične misli, promjene raspoloženja, zbunjenost i razdražljivost (www.emcdda.europa.eu).

Većina farmakoloških studija piperazina usredotočila se na BZP i ukazala je da proizvodi toksične učinke slične amfetaminu i drugim simpatomimeticima. Prema studijama na životinjama njegovi su učinci slabiji od amfetamina, metamfetamina i MDMA-e. Objavljeno je da TFMPP, koji se koristi zajedno s BZP, ima neke učinke MDMA-e, ali slabije. Kod mCPP-a zabilježeni su stimulativni i halucinogeni učinci slični MDMA-i.

Također su zabilježene hipertermija, respiratorna acidoza, rabdomioliza i zatajenje bubrega i *grand mal* napadi povezani s gutanjem BZP-a. U Europi je zabilježeno nekoliko smrtnih slučajeva koji uključuju uporabu piperazina. Dva slučaja uključivala su uporabu BZP-a zajedno s TFMPP-om, a nijedan se nije odnosio samo na uporabu piperazina. Iako prijavljeni učinci mCPP-a uključuju serotoninški sindrom, do sada nisu zabilježena smrtna trovanja mCPP-om. Slično tome, toksični učinci samostalne primjene TFMPP-a nisu dokumentirani (Arbo i sur., 2012).

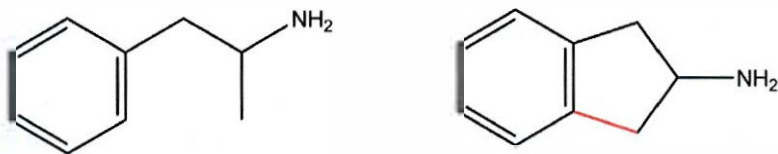
4.1.3 Aminoindani

Sintetski aminoindani postali su široko dostupni kada su dizajnerski stimulansi prve generacije, uključujući mefedron, stavljeni pod zakonsku kontrolu. Entaktogeni su nova predložena skupina terapijskih psihoaktivnih tvari koji nisu ni halucinogeni ni psihostimulansi. Umjesto toga, olakšavaju komunikaciju i introspekciju i potencijalno su moćni alati za razumijevanje neurokemije osjećaja. Objavljeno je da su neki dizajnerski aminoindani entaktogeni s nižom serotonergičnom neurotoksičnošću u odnosu na neaminoindanske entaktogene (Pinterova i sur., 2017).

Kemijske strukture sintetskih aminoindana

2-aminoindan (2-AI) analog je amfetamina krute konformacije zbog mosta između α -ugljika i aromatskog prstena. Devedesetih godina sintetizirani su i ciklički analozi 3,4-metilendioksiamfetamina (MDA), 3,4-metilendioksimetamfetamina (MDMA), 3-metoksi-4-metilamfetamina (MMA) i p-jodoamfetamina (PIA) koji sadrže spoj 2-AI.

NPS sintetizirani iz gore navedenih tvari su 5,6-metilendioksi-2-aminoindan (MDAI), 5-metoksi-6-metil-2-aminoindan (MMAI) i 5-jodoaminoindan (5-IAI). Svi su oni psihoaktivni, a njihova prisutnost na tržištu potvrđena je u zaplijenjenim uzorcima. EU sustav ranog upozoravanja (EWA) i UNODC izvijestili su o dodatnim novim psihoaktivnim tvarima sa aminoindanskom strukturom, poput NM-2AI (N-metil-2-aminoindan), 1-AI (1-aminoindan) i fenfluraminskog analoga ETAI (N-etil-5-trifluorometil-2-aminoindan), ali trenutno nema dostupnih znanstvenih podataka o tim spojevima (Sainsbury i sur., 2011).



Slika 10. Kemijske strukture amfetamina i 2-aminoindana (preuzeto s www.unodc.org)

Mehanizam djelovanja sintetskih aminoindana

Sintetski aminoindani supstrati su i inhibitori monoaminskih transportera, s relevantnim afinitetom za adrenergične, dopaminergične i serotonergične receptore.

Aminoindani supstituirani na aromatskom prstenu, kao što su MDAI, 5-IAI i MMAI, selektivni su za SERT nasuprot DAT-u. Snažna djelovanja MDAI i 5-IAI na NET rezultiraju *in vitro* farmakološkim profilom sličnim MDMA-i što ukazuje na slične entaktogene učinke, a to potkrepljuju i izvješća korisnika. MMAI djeluje kao selektivno sredstvo za oslobađanje 5-HT-a s manje izraženim djelovanjem na NET, što ukazuje da se njegovi učinci razlikuju od tipičnih entaktogena, poput MDMA-e.

Prema *in vitro* studijama, aminoindani koji nisu supstituirani na aromatskom prstenu kao 2-AI i N-metil-2-AI, selektivni su supstrati NET-a i uzrokuju oslobađanje noradrenalina, a lišeni su farmakološki relevantnih interakcija s DAT-om ili SERT-om (Simmler i sur., 2014).

Toksični učinci sintetskih aminoindana

Na temelju izvješća korisnika aminoindana opisani neželjeni učinci uključuju dehidraciju, pojačano znojenje, tjeskobu, depresiju, napade panike i tahikardiju.

U slučaju aminoindana, gdje je primarna aktivnost na 5-HT sustavu, željeni su stimulativni učinci ograničeni. Korisnici stoga češće konzumiraju aminoindane u većim dozama ili u koktelima s drugim stimulativnim drogama kao što su amfetamin, kokain ili MDMA. U tim kombinacijama, kada serotonergične tvari pojačavaju učinke dopaminergičnih tvari, može doći do neočekivane neurotoksičnosti i kardiotoksičnosti.

MDAI je povezan sa zatajenjem bubrega, akutnim respiratornim distres sindromom, zatajenjem jetre i povećanim rizikom od primarne plućne hipertenzije ili valvularne bolesti srca. Nadalje, zabilježene su smrtni slučajevi povezane s MDAI; 17-godišnjakinja je umrla od srčanog zastoja postmortalnim toksikološkim analizama dokazan je MDAI i etanol. U druga dva smrtna slučaja (muškarci u dobi od 35 i 28 godina) postmortalna toksikologija pokazala je MDAI zajedno s amfetaminom, MDMA i etanolom (Páleníček i sur., 2016).

Farmakoterapija predoziranja sintetskim stimulansima

Liječenje intoksikacija izazvanom sintetskim stimulansima prvenstveno je simptomatsko i suportivno, a može zahtijevati prijem u jedinicu intenzivne njege. Općenito se preporučuju intravenske tekućine, metode za sprečavanje napadaja, pomno praćenje bolesnika da se spriječi nanošenje štete sebi ili drugima. Ostale ključne mjere uključuju benzodiazepine za liječenje uznemirenosti i simpatomimetičke simptome, hlađenje za liječenje hipertermije, liječenje hiponatrijemije, mehaničku ventilaciju za zaštitu dišnih putova i liječenje zatajenja dišnog sustava, tekućine i infuziju kateholamina za liječenje šoka i dijalizu za liječenje teških metaboličkih poremećaja i akutnog zatajenja bubrega (Schifano i sur., 2020).

Smanjenje uznemirenosti važan je element, između ostalog, u liječenju hipertermije i povišenog krvnog tlaka kod otrovanih osoba. Preporuča se korištenje benzodiazepina u sve većim dozama, no takva primjena može pogoršati simptome već postojećeg respiratornog zatajenja. Važno je pripremiti se za mehaničku ventilaciju i endotrahealnu intubaciju tijekom sedacije. Osim što benzodiazepini imaju sedativno, anksiolitičko i hipnotičko djelovanje, djeluju i kao antikonvulzivi što je važno jer su napadaji čest simptom kod uzimanja sintetskih stimulansa (Ordak i sur., 2021).

Trenutno ne postoje učinkoviti farmakološki tretmani za ovisnost o sintetskim stimulansima i sindrom ustezanja. Za bolesnike koji redovito uzimaju sintetske stimulanse, simptomatsko liječenje treba kombinirati sa psihoterapijom.

4.2 Sintetski kanabinoidi

Kanabinoidi se mogu podijeliti u tri klase: endokanabinoidi, fitokanabinoidi i sintetski kanabinoidi. Endogeni kanabinoidni sustav uključuje neurotransmitere ili endogene kanabinoide, kanabinoidne receptore CB1 i CB2 te sintetske i razgradne putove. Ligandi kanabinoidnih receptora nalaze se i u fitokanabinoidima, posebno Δ^9 -tetrahidrokanabinolu (THC), primarnom psihoaktivnom sastojku u biljci kanabisa.

Sintetski kanabinoidi nedavno su se pojavili na tržištu, ali trenutno su strukturno najraznolikija skupina NPS-a i, pored katinona, jedna od najbrže rastućih. U početku su razvijeni kao farmakološke sonde za istraživanje endogenog kanabinoidnog sustava s potencijalnim liječenjem upalnih bolesti i boli od raka, ali nisu uspjeli prijeći u kliničku uporabu. Osim sintetskog THC-a (dronabinol), jedini sintetski agonist kanabinoidnih receptora koji je pronašao kliničku uporabu je nabilon, derivat THC-a i sastojak registriranog pripravka Cesamet® koji ima ograničenu uporabu za liječenje mučnine u kemoterapiji karcinoma (Castaneto i sur., 2014).

Sintetski kanabinoidi se na tržištu pronalaze kao osvježivači prostora, egzotične arome u praškastim ili oblicima sličnim čajevima u tekućem, uljastom ili kristalastom stanju. Prodaju se pod nazivima „Spice“, „K2“, „Yucatan Fire“, „Chill X“, „Smoke“ i drugi. Uzimaju se pušenjem, slično korištenju kanabisa ili se nakon otapanja u otapalu nanose na inertnu biljnu smjesu. Smjese za pušenje obično se prodaju u vrećicama od metalne folije koje najčešće sadrže oko 0.5-3g suhe biljne tvari kojoj je dodan jedan ili više kanabinoida. Isporučuju se i kao male bočice otopljene smjese za korištenje pomoću e-cigareta. Brojne su biljke često navedene na pakiranju, ali čini se da mnoge nisu prisutne. Međutim, otkrivene su velike količine tokoferola (vitamina E), vjerojatno da se prikriju aktivni kanabinoidi. Prisutnost nekoliko kanabinoida u nekim uzorcima također može biti namijenjena otežavanju analitičke detekcije (www.emcdda.europa.eu).



Slika 11. Prodajni oblik biljnih mješavina sintetskih kanabinoida (preuzeto s www.researchgate.net)

Kemijske strukture sintetskih kanabinoida

Cikloheksilfenoli (CP) sintetizirani su 1970-ih, prvotno za lokalizaciju kanabinoidnih receptora. HU-210 stvoren je na Hebrejskom sveučilištu (engl. *Hebrew university*, HU), a strukturno je sličan THC-u, i vrlo potentan agonist CB1 i CB2. U 1990-ima aminoalkilindoli su istraživani zbog potencijalno sigurnijeg psihotropnog učinka. John W. Huffman stvorio je JWH, najveću seriju s kemijskim strukturama koje se razlikuju od klasičnog dibenzopirana, ali izazivaju kanabimimetičke učinke kod životinja. Ostali spojevi koji su razvijeni u posljednja dva desetljeća bili su AM-serija (prema Alexandrosu Makriyannisu) i derivati indazolkarboksamida, npr. AB-FUBINACA (Castaneto i sur., 2014).

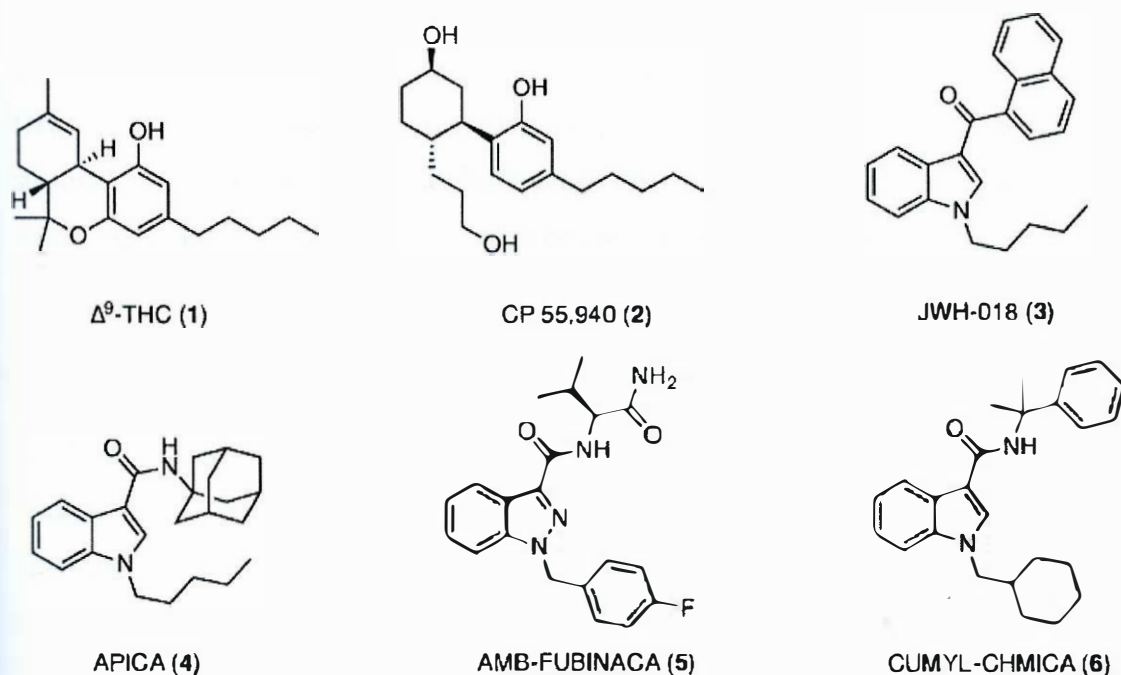
Trenutno su sintetski kanabinoidi klasificirani prema svojoj kemijskoj strukturi u sedam skupina:

- naftoilindoli (npr. JWH-018)
- naftilmetilindoli (npr. JWH-185)
- naftoilpiroli (npr. JWH-030)
- naftilmetilindeni (npr. JWH- 176)
- fenilacetilindoli (npr. JWH-250)
- cikloheksilfenoli (npr. CP 47,497)
- dibenzopirani ili klasični kanabinoidi (npr. HU-210)

(www.emcdda.europa.eu)

Iako se često nazivaju jednostavno sintetskim kanabinoidima, mnoge tvari strukturno nisu povezane s takozvanim klasičnim kanabinoidima, tj. spojevima poput THC-a, na bazi dibenzopirana. Postupna identifikacija i sinteza novih spojeva doveli su do uporabe novih izraza i klasifikacija. Posljednjih godina u mnogim publikacijama sintetski se kanabinoidi nazivaju sintetskim agonistima kanabinoidnih receptora (engl. *Synthetic cannabinoid receptor agonist*, SCRA), s obzirom na njihovo djelovanje kao agonisti ili djelomični agonisti na kanabinoidnim receptorima, iako mogu postojati i drugi mehanizmi djelovanja.

SCRA su se u početku klasificirali u prvu (JHW-018), drugu (AM-2201, UR-1448) i treću generaciju (BB-22, 5F-PB-22, 5F-AKB-48 i STS-135). Kasnije su se pojavili i drugi poput APINACA, MDMB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, AB-CHMINACA i 5F-MDMB-PINACA, UR-144 (Papaseit i sur., 2018).



Slika 12. Kemijske strukture THC-a i predstavnika novih sintetskih kanabinoida (preuzeto s www.link.springer.com)

JWH-018, JWH-073, JWH-250 i drugi slični kanabinoidi intenzivno se metaboliziraju oksidacijom, karboksilacijom i glukuronidacijom, a neki i demetilacijom. Dostupne studije o metabolizmu za aminoalkilindola i cikloheksilfenola zasnivaju su na *in vitro* pokusima na mikrosomima jetre i na analizi mokraće korisnika ovih proizvoda. U mokraći korisnika nije

pronađen izvorni oblik droge. Glavni metaboliti aminoalkilindola su monohidrati i konjugati. Dealkilacijom, hidroksilacijom i oksidacijom terminalne alkil grupe također nastaje veliki broj metabolita. Oksidacijom arena stvaraju se dihidrodiol oblici. Fenilacetilindoli se metaboliziraju reakcijama konjugacije s glukuronskom kiselinom i sulfatacija. Izlučuju se mokraćom i fecesom. Veliki broj hidroksi i karboksi metabolita može biti pronaći u mokraći do 72 sata (Wintermeyer i sur., 2010).

Mehanizam djelovanja sintetskih kanabinoida

Kanabinoidni receptori pripadaju velikoj obitelji receptora spregnutih s G-proteinima (engl. *G protein-coupled receptor*, GPCR) klase A. CB1 receptor pretežno se nalazi u stanicama središnjeg živčanog sustava i posreduje u glavnim psihoaktivnim učincima Δ^9 -THC-a. Vežanje kanabinoida za CB1 receptor uzrokuje specifične psihotropne učinke, koji uključuju euforiju, pojačano osjetilno opažanje, antinocicepciju, pojačan apetit i oštećenje pamćenja.

Drugi kanabinoidni receptor, CB2, otkriven je kasnije i pretežno je izražen u imunološkom sustavu, npr. u tonzilama i slezeni. Nedavno je opisano da je prisutan i u mozgu, i to uglavnom u mikrogliji. Postoje dokazi da su CB2 receptori uključeni u upalne procese, pa se smatra da u budućnosti može imati ulogu u liječenju upalnih bolesti (Pertwee i sur., 2010; O'Keefe i sur., 2014; Hess i sur., 2016).

Aktivacija G-proteina smatra se temeljnom funkcijom receptora spregnutih s G-proteinima, ali to je samo jedan od načina prijenosa signala kroz membrane u stanicu. Direktno interakcije s drugim proteinima kao što su arrestini i protein kinaze vjerojatno su važni posrednici u djelovanju tvari na GPCR-ove, što uključuje CB1 i CB2.

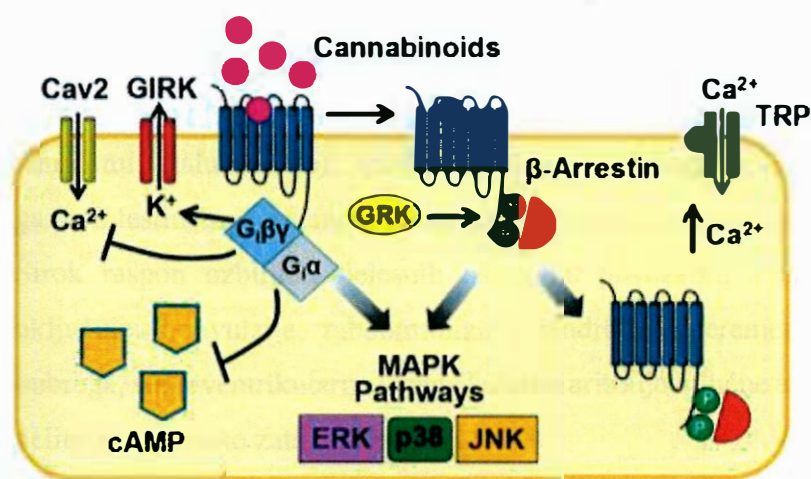
CB1 receptor je jedan od najzastupljenijih GPCR-ova u mozgu i zastupljen je u mnogo većim koncentracijama od ostalih. Sintetski kanabinoidi pravi su agonisti CB1 receptora, stoga se vežu na kanabinoidne receptore većim afinitetom od Δ^9 -THC-a koji je djelomični agonist. Receptor sadrži sedam transmembranskih domena i unutarstaničnu domenu koja komunicira s heterotrimernim G-proteinom sastavljenim od α i $\beta\gamma$ funkcionalnih podjedinica. Postoje četiri glavne obitelji G proteina: Gi/o, Gq, Gs i G12 /13.

CB1 se najčešće veže za Gai/o podjedinicu kako bi blokirao nizvodne kaskade inhibicijom adenilat ciklaze (AC) i protein kinaze A (PKA). Na taj način Gi inhibira proizvodnju cAMP-a i otvaranje kalcijevih kanala (N& P / Q tipa) te sprječava ulazak kalcija, a aktivira G-protein-spregnuti unutrašnje-ispravljački kalijev kanal, GIRK, koji uzrokuje izlazak kalija iz stanice.

Fosforilacija receptora, posredovana kinazama G-proteinskih receptora (GRK), promovira translokaciju β -arestinal i β -arestina 2 što može dovesti do desenzibilizacije receptora, internalizacije ili aktivacije različitih signalnih kaskada. $\beta\gamma$ podjedinica G-proteina stimulira mitogenom aktiviranu protein kinazu (MAPK) i ranu aktivaciju izvanstanične kinaze 1 i 2 (ERK1/2) što dovodi do dodatnih staničnih učinaka.

Modulacija signalnih kaskada zajednička je većini GPCR-ova, a specifični učinci pojedinog receptora određuju se smještajem receptora unutar različitih staničnih odjeljaka. Uglavnom prevladava sprega CB1 s G_i/o tipom što znači da je primarni učinak aktiviranja receptora inhibicija oslobađanja neurotransmitera iz presinaptičkih neurona (Patel i sur., 2020; Walsh i sur., 2020).

Inhibicija oslobađanja neurotransmitera ne znači nužno da je aktivnost neurona potisnuta jer je CB1 smješten na glutamatergičnim (ekscitacijskim) i GABA-nergičnim (inhibitornim) neuronima. Aktivacija kanabinoidnih receptora može modulirati neurotransmisiju na različite načine što rezultira inhibicijom ili stimulacijom, ovisno o mjestu njihove ekspresije.



Slika 13. Vežanje sintetskih kanabinoida na CB1 receptor stimulira i neuronske G_i/o i β -arestinske signalne putove (preuzeto s www.link.springer.com)

Zbirni dokazi sugeriraju da sintetski kanabinoidi djeluju kao pristrani (engl. *biased*) ligandi na CB1 receptorima. Koncept pristranog agonizma receptora ili funkcionalne selektivnosti predložen je kao mehanizam za objašnjenje kako ligandi koji se vežu na isti GPCR mogu imati različita farmakološka djelovanja. Pretpostavlja se da pristrani agonisti receptora mogu stabilizirati konformacije GPCR-a koje se spajaju s nekim signalnim putovima, ali ne i s drugima. Naj snažnija podrška pristranom modelu agonizma došla je iz studija s μ -opioidnim

receptorom gdje ligandi koji stimuliraju putove ovisne o G-proteinima imaju blagotvorno analgetičko djelovanje, dok ligandi koji koriste β -arestine imaju štetna djelovanja poput depresije disanja (Reiter i sur., 2012).

Sintetski se kanabinoidi mogu i nespecifično vezati za stanične membrane i djelovati na opioidne i benzodiazepinske receptore, sintetske puteve prostaglandina i metabolizam proteina. Ove interakcije imaju potencijal za složene učinke koji vjerojatno doprinose toksičnosti (Wiley i sur., 2016).

Toksični učinci sintetskih kanabinoida

Općeniti profil toksičnosti sličan je kanabisu visoke potencije koji pokazuje snažniji i dugotrajniji učinak. Ozbiljnije nuspojave i smrtonosne intoksikacije puno su češće nego kod kanabisa što je vjerojatno povezano s visokom potencijom i nenamjerno korištenim visokim dozama (Bonnet i sur., 2015).

Najčešće prijavljeni blaži simptomi su uznemirenost, mučnina, tahikardija, pospanost ili letargija, povraćanje i zbunjenost, koji obično imaju ograničeno trajanje i zahtijevaju samo suportivno liječenje. Ti se podaci podudaraju sa slučajevima akutnog trovanja bolesnika u hitnoj službi, koji obično imaju psihijatrijske (uznemirenost, tjeskoba, napadi panike, psihotični simptomi, halucinacije), kardiovaskularne (tahikardija, hipertenzija i bolovi u prsima), gastrointestinalne (mučnina, povraćanje) i neurološke simptome (smanjena razina svijesti).

Širok raspon ozbiljnih tjelesnih oštećenja povezanih s uporabom sintetskih kanabinoida uključuje: konvulzije, rabdomiolizu i sindrom hiperemeze, akutno oštećenje i zatajenje bubrega, supraventrikularne i ventrikularne aritmije, plućne embolije, intrakranijalna krvarenja, delirij i višestruko zatajenje organa.

Dokumentirane srčane komplikacije, u rasponu su od bolova u prsima do infarkta miokarda i srčanog zastoja. Također su zabilježeni dispneja, pojačano znojenje, hipokalemija, respiratorna depresija, a uz kroničnu uporabu i plućne komplikacije i upala pluća. Sve je više dokaza da je bubrežno oštećenje povezano s izravnim toksičnim učinkom na bubrege, a ne neizravnim učinkom zbog dehidracije uzrokovane povraćanjem kao što se ranije mislilo (Weinstein i sur., 2017; Pacher i sur., 2018; Armstrong i sur., 2019).

Kanabidiol (CBD) u biljci kanabisa antagonizira psihotropne učinke THC-a, iako mehanizmi u osnovi njegovog terapijskog učinka još uvijek nisu jasni. Opisani sintetski kanabinoidi ne sadrže CBD te u usporedbi s kanabisom imaju visok rizik od razvoja psihoze, posebno u mladih

osoba. Izvješća o slučajevima dokumentirala su psihozu, maniju i suicidalne misli (D'Souza i sur., 2016; Papaseit i sur., 2018).

Učinci na središnji živčani sustav kreću se od glavobolje do kome, a uključuju mioklonus, katatoničnu omamljenost, cerebralnu ishemiju i encefalopatiju (Cohen i sur., 2017).

Uporaba sintetskih kanabinoida povezana je s abnormalnostima bijele tvari u mozgu adolescenata i mladih odraslih. Promjene mozga snimljene MR-om pokazuju različita otkrića, uključujući embolijski moždani udar, globalno hipoksično-ishemijsko oštećenje mozga i demijelinizirajuća oštećenja. Slikovni nalazi pokazuju različita djelovanja endokanabinoidnog sustava, uključujući njegovu ulogu u regulaciji cerebralne perfuzije, upalnih odgovora i funkcije mitohondrija (Lubman i sur., 2015; Creagh i sur., 2018).

Istaknuti novi javnozdravstveni problem uporaba je sintetskih kanabinoida u uređajima za pušenje e-cigareta ili lulama i mogući kasniji razvoj ozbiljnih oštećenja pluća kao što su akutni respiratorni distres sindrom i difuzno alveolarno krvarenje. Nedavni izvještaji ističu sve veću povezanost s lipoidnom upalom pluća, kemijskim pneumonitisom i upalom pluća koja dovodi do respiratornih komplikacija, uključujući smrt (Duffy i sur., 2020).

Dugotrajna uobičajena uporaba sintetskih kanabinoida rezultirala je sindromom ustezanja u opisanim studijama slučaja. Simptomi su bili slični simptomima ustezanja THC-a, uključujući anksioznost, mijalgiju, zimicu, anoreksiju, promjene raspoloženja i tahikardiju, ali bili su ozbiljniji i nije pokazano poboljšanje primjenom THC-a. Razlike u kliničkoj slici mogu odražavati uključivanje drugih spojeva kao što su stimulansi slični amfetaminu (Macfarlane i sur., 2015).

Primijećen je trend toksičnosti sintetskih kanabinoida, pri čemu spojevi prve generacije pretežno imaju neželjene učinke slične kanabisu, spojevi druge generacije pokazuju kardiovaskularnu toksičnost sličnu stimulansima i spojevi treće generacije pokazuju neurološku toksičnost povezanu s depresijom središnjeg živčanog sustava.

Farmakoterapija predoziranja sintetskim kanabinoidima

Liječenje akutne intoksikacije sintetskim kanabinoidima uključuje promatranje i suportivnu terapiju. Uobičajena intervencija uključuje intravensku primjenu rehidracijskih tekućina za povećanje volumena, kalija i kisika. Sedacija benzodiazepinima može smanjiti psihomotornu agitaciju. Gastrointestinalna dekontaminacija s prisilnim povraćanjem ili želučanim ispiranjem može se koristiti ako se unese velika količina tvari. Ako je potrebno, mogu se koristiti

antipsihotici, poput haloperidola za akutnu psihozu, a protiv mučnina mogu se koristiti antiemetici (Mills i sur., 2015).

Antipsihotici, prema literaturi, mogu produljiti QT-interval i ometati sposobnost tijela da se hladi. Kliničke studije pokazuju da povremena primjena antipsihotika poput haloperidola kontrolira uznemirenost i psihozu ako se primjenjuju visoke doze benzodiazepina. Uz to, kombinacija haloperidola i benzodiazepina pomaže u učinkovitom smirivanju bolesnika (Armenian i sur., 2018).

Bolesnici mogu zahtijevati hospitalizaciju radi promatranja, a rijetko je nužna intubacija i mehanička ventilacija. Hipertenzija i tahikardija mogu se tretirati kombinacijom blokatora alfa-adrenergičkih receptora i neselektivnog beta-blokatora, kao što je labetalol. U slučajevima akutnog oštećenja bubrega, povećanje volumena 0,9% natrijevim kloridom ili izotoničnim natrijevim bikarbonatom obično je prvi korak u njezi (Klega i sur., 2018).

U slučaju bolova u prsima, preporučuje praćenje elektrokardiograma za isključivanje ishemije i aritmija miokarda. Kod ishemije miokarda preporučuje se primjena antitrombocitnih lijekova poput klopogrela, aspirina ili nitroglicerina (Mehta i sur., 2017).

Na kliničkoj razini neophodan je razvoj kombiniranih i integriranih farmakoloških i psiholoških pristupa za liječenje simptoma nakon uzimanja NPS-a. Trenutno dostupne protokole liječenja za poznatije roditeljske lijekove treba prilagoditi sve većem broju intoksikacija zabilježenih nakon uporabe sintetskih kanabinoida.

4.3 Sintetski halucinogeni

Sintetski halucinogeni uključuju dvije glavne kategorije: **halucinogene i disocijative**.

Halucinogeni su prema kemijskoj strukturi podijeljeni u tri skupine: **fenetilamini, triptamini i lizergamidi**.

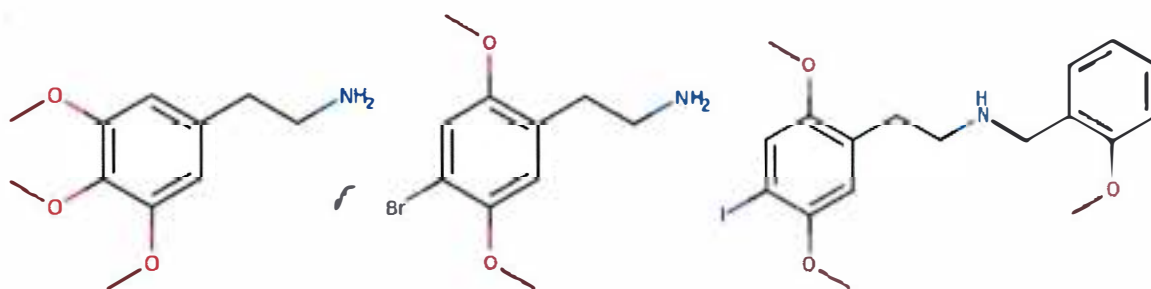
4.3.1 Fenetilamini

Kemijske strukture sintetskih fenetilamina

Najveća skupina sintetskih halucinogena derivati su meskalina koji se u prirodi nalazi u meksičkom pejotl kaktusu. Najčešće su derivati 2,5-dimetoksifenetilamina i sadrže mali lipofilni supstituent na položaju 4, poznati kao serija 2C, jer posjeduju dva atoma ugljika između benzenskog prstena i amino skupine.

Ugrađivanje 2'- i 5'-metoksi skupina u krute prstenove rezultiralo je analogima tetrahydrobenzodifurana i benzodifurana koji se nazivaju analogima „FLY“, odnosno „Dragon FLY“, zbog oblika njihove kemijske strukture. Daljnji derivati su uglavnom, ali ne i isključivo, kemijski modificirani na fenilnom prstenu.

Dodavanjem N-metoksibenzilne skupine fenetilaminskim halucinogenima dolazi do značajnog povećanja afiniteta za vezanje 5-HT_{2A} receptora i povećane potencije nove skupine, tzv. NBOMe derivata (Dean i sur., 2013; Eshleman i sur., 2018).



Slika 14. Kemijske strukture meskalina, predstavnika 2C skupine (2C-B) i NBOMe skupine (25I-NBOMe) (preuzeto s www.psychonautwiki.org)

Mehanizam djelovanja sintetskih fenetilamina

Sintetski fenetilamini uglavnom ulaze u interakcije s kortikalnim serotoninским receptorima, s najvećim afinitetom za receptore 5-HT_{2A}. Derivati NBOMe imaju veći afinitet za receptore 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} i niži afinitet za receptore 5-HT_{1A} u usporedbi s njihovim 2C analogima.

U skladu s nalazima *in vitro*, pokazano je da novi dizajnerski fenetilamini *in vivo* induciraju ponašanje ovisno o 5-HT_{2A}, poput drhtanja, kontrakcija mišića leđa i trzanja glave. Uz interakcije sa serotoninским receptorima, pokazano je da djeluju i na adrenergične, dopaminерgične i histaminерgične receptore, monoaminske transportere i monoaminooksidaze. Međutim, većina tih interakcija slaba je u usporedbi s jakim interakcijama sa serotoninским receptorima stoga oni najvjerojatnije imaju malu ili nikakvu farmakološku važnost za fenetilamine (Rickli i sur., 2015; Luethi i sur., 2018).

Toksični učinci sintetskih fenetilamina

Ozbiljni štetni učinci povezani s uporabom psihodeličnih fenetilamina uključuju akutnu psihozu, napadaje, komu, cerebralni edem, dugotrajno ozbiljno neurološko oštećenje, serotoniniski sindrom, produljeno respiratorno zatajenje, zatajenje bubrega, zatajenje više organa, metaboličku acidozu i rabdomiolizu.

Neželjeni učinci različitih dizajnerskih fenetilamina uglavnom su usporedivi. Međutim, veća je učestalost halucinacija, zabluda i jednoepizodnih napadaja za derivate NBOMe u usporedbi s derivatima 2C (Srisuma i sur., 2015).

N-metoksibenzilfenetilamini (NBOMe) pokazuju subnanomolarni afinitet za 5-HT_{2A} receptor i vrlo su snažni u ljudi. Na temelju pregleda slučajeva toksičnosti zabilježenih u literaturi, čini se da je rabdomioliza relativno česta komplikacija koja se može povezati s napadajima izazvanim NBOMe, hipertermijom i vazokonstrikcijom (Halberstadt i sur., 2017).

Nadalje, „Bromo-DragonFLY“ povezan je s jakom vazokonstrikcijom, ishemijskom i nekrozom tkiva u bolesnika. Uzrok može biti aktivacija serotoninergičkih i adrenergičkih receptora u kombinaciji s metaboličkom stabilnošću i dugotrajnim učincima (Noble i sur., 2018).

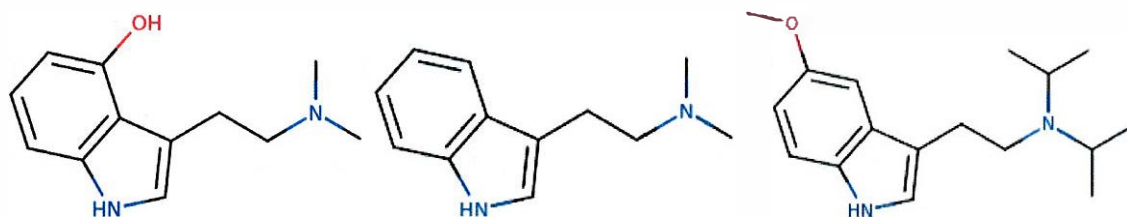
4.3.2 Triptamini

Kemijske strukture sintetskih triptamina

DMT kao sastojak psihoaktivnog napitka *ayahuasca* i psilocin koji se nalazi u gljivama *Psilocybe spp.* prirodni su triptamini koji su se koristili u sociokulturnom i ritualnom kontekstu od davnina. Nedavno se vratio interes za njihovu terapijsku uporabu.

Sintetski triptamini skupina su monoaminskih alkaloida koji se sintetiziraju dekarboksilacijom aminokiseline triptofana, a uključuju spojeve kao što su alfa-metiltriptamin (AMT), N, N-dialil-5-metoksitriptamin (5-MeO-DALT) i 5-metoksi-N,N-diizopropiltriptamin (5-MeO-DiPT).

Jezgra strukture sintetskih triptamina sadrži indolski prsten, bicikličku kombinaciju benzenskog prstena i pirolnog prstena, koji je povezan s amino skupinom etilnim bočnim lancem, strukturnim obilježjem koje dijeli s 5-HT (Tittarelli i sur., 2015).



Slika 15. Kemijske strukture psilocina, DMT-a i sintetskog triptamina 5-MeO-DiPT-a (preuzeto s www.psychonautwiki.org)

Mehanizam djelovanja sintetskih triptamina

Derivati triptamina imaju afinitet za receptore 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, a mogu inhibirati ponovni povrat i povećati oslobađanje serotonina.

Agonizam na 5-HT_{2A} receptorima igra ključnu ulogu u posredovanju halucinogenih učinaka. Iako posreduje suprotstavljene funkcionalne učinke na 5-HT_{2A} receptore, sugerira se da istodobna aktivacija 5-HT_{1A} receptora doprinosi kvalitativnim učincima triptamina, razlikujući ih od fenetilamina.

Većina tradicionalnih i novih triptaminskih psihodelika veže se za receptore 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} sličnim afinitetom. Međutim, funkcionalnim testovima zabilježeno je da su različiti psihodelični triptamini neaktivni na 5-HT_{1A} receptoru u relevantnim koncentracijama ili djeluju kao uglavnom djelomični agonisti u usporedbi s pravim agonizmom na 5-HT_{2A} receptorima. Pokazalo se da se derivati triptamina vežu i na 5-HT_{2C} receptore, ali s nešto nižim afinitetom u usporedbi s 5-HT_{2A} receptorima.

Uz svoje primarne učinke na serotonergične receptore, triptamini se *in vitro* vežu na različite ciljeve uključujući adrenergične, dopaminergične i histaminergične receptore. Nadalje, za razliku od fenetilamina ili lizergamida mnogi triptamini u farmakološki relevantnim koncentracijama komuniciraju s transmembranskim prijenosnicima monoamina. Uz interakcije nekih spojeva s DAT-om i NET-om triptamini imaju najjače interakcije sa SERT-om te mogu inhibirati ponovni povrat i povećati oslobađanje serotonina.

Triptamini su dokazani i kao supstrati VMAT transportera. Skloni su metabolizmu MAO-ima, a nakon oralne primjene inhibitori MAO suzbijaju njihovu opsežnu razgradnju (Blough i sur., 2014; Rickli i sur., 2016).

Toksični učinci sintetskih triptamina

Slično ostalim skupinama, triptaminski psihodelici mijenjaju percepciju i mogu izazvati psihološke poremećaje kod korisnika, uključujući akutnu psihozu. Štetni učinci uključuju nemir, dezorijentaciju, zamućenje svijesti, zbunjenost, halucinacije, amneziju, katalepsiju, midrijazu, hipertenziju i tahikardiju.

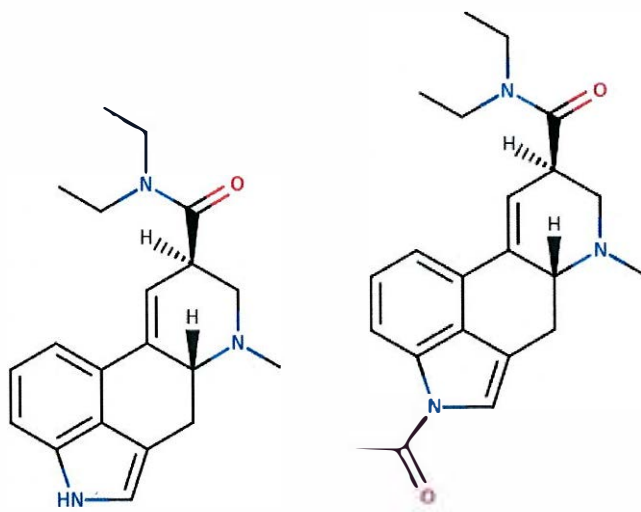
Uporaba 5-metoksi-N,N-diizopropiltriptamina (5-MeO-DiPT) povezana je s poremećajem percepcije i produljenim stanjem deluzije izazvanim ponovnom ingestijom. Psihijatri bi trebali razmotriti mogućnost senzitivacije 5-MeO-DiPT-a prilikom procjene bolesnika s akutnim psihozama (Fuse-Nagase i sur., 2013).

U težim slučajevima, uporaba dizajnerskih triptamina rezultirala je akutnim zatajenjem bubrega i rabdomiolizom, a u literaturi je zabilježeno i nekoliko smrtnih slučajeva (Tittarelli i sur., 2015).

4.3.3 Lizergamidi

Kemijske strukture sintetskih lizergamida

LSD je otkriven 1938. godine i proizvodi se iz lizerginske kiseline, tvari dobivene hidrolizom alkaloida ražene gljivice, lat. *Claviceps purpurea*, gljive koja raste na raži i drugim žitaricama. Nekoliko je derivata LSD-a opisano u znanstvenoj literaturi te se sve više pojavljuju kao dizajnerske droge. Pokazalo se da se dizajnerske droge izvedene iz LSD-a kao 1-acetil-LSD (ALD-52), 1-propionil-LSD (1P-LSD) i 1-butiril-LSD (1B-LSD) metaboliziraju u LSD *in vitro*, stoga se smatraju njegovim pretečama. Ipak, mogu imati vrlo različite farmakološke profile i značajno se razlikovati po svojim učincima (Wagmann i sur., 2019).



Slika 16. Kemijske strukture LSD-a i sintetskog lizergamida ALD-52 (preuzeto s www.psychonautwiki.org)

Mehanizam djelovanja sintetskih lizergamida

LSD analozi aktiviraju 5-HT_{2A} i 5-HT_{1A} receptore. Aktivacija 5-HT_{2A} receptora uzrokuje oslobađanje glutamata i aktivaciju AMPA glutamatergičnih receptora, povećavajući tako kortikalnu aktivnost i obradu informacija.

Nekoliko spojeva izvedenih iz LSD-a inducira odgovor trzanja glave kod miševa, a predtretman selektivnim antagonistom 5-HT_{2A} receptora ga ukida. To pokazuje da, slično LSD-u, aktivacija 5-HT_{2A} receptora posreduje u učincima LSD analoga.

Uz to, aktivacija receptora 5-HT_{1A} vjerojatno doprinosi kvalitativnim učincima. Uz razlike u afinitetu, analozi LSD-a mogu aktivirati 5-HT_{2A} receptore s nižom relativnom snagom u usporedbi s LSD-om (Brandt i sur., 2017; Kraehenmann i sur., 2017).

Toksični učinci sintetskih lizergamida

Akutni fiziološki štetni učinci LSD-a uključuju poteškoće u koncentraciji, neravnotežu, osjećaj iscrpljenosti, vrtoglavicu, glavobolju, suha usta, nedostatak apetita, mučninu, oštećenu termoregulaciju i kardiovaskularnu nestabilnost.

Nekoliko slučajeva smrtnog ishoda koji su pripisani LSD toksičnosti bili su povezani s masovnim predoziranje, fizičkim ograničenjima ili su potencijalno uzrokovani lijekovima koji su ostali neotkriveni u toksikološkoj analizi. Trenutno nema dokaza da je bilo koji od trenutno dostupnih dizajnerskih lizergamida znatno toksičniji od LSD-a (Nichols i Grob, 2018).

Farmakoterapija predoziranja sintetskim halucinogenima

Serotoninski sindrom može biti nuspojava uzimanja serotonergičnih fenetilamina. Njegov blagi oblik obično prolazi spontano ili zahtijeva održavanje, dok je u težim slučajevima potrebna hospitalizacija. Benzodiazepini u pravilu uklanjaju uznemirenost i podrhtavanje. U umjerenom slučaju serotoninskog sindroma treba spriječiti razvoj prekomjerno visoke temperature, a u težim slučajevima koriste se antagonisti 5-HT_{2A} receptora, npr. ciproheptadin i klopromazin (Smith i sur., 2014).

Simptomi psihoze uzrokovani kroničnom uporabom ove vrste tvari nestaju nakon primjene antipsihotika, ali ne jamče da se psihoza neće ponoviti. Kliničari ne preporučuju uporabu antipsihotika za akutnu psihozu zbog smanjenja praga napadaja i rizika od ekstrapiramidnih simptoma. Nova generacija olanzapina važna je zbog povećane sigurnosti uporabe (Valeriani i sur., 2015).

4.3.5 Disocijativi

Ketamin je sintetiziran 1962. godine kao kratkotrajni anestetik s nižom snagom u stvaranju delirija u usporedbi sa strukturno sličnim fenciklidinom (PCP). PCP je razvijen prije ketamina kao obećavajući disocijativni anestetik, ali njegova uporaba na ljudima i životinjama prekinuta je zbog nepovoljnih nuspojava i potencijala zlouporabe.

Ketamin stvara analgeziju bez kardiovaskularne ili respiratorne depresije u dozama koje proizvode anesteziju, što je svojstvo koje ne dijele drugi uobičajeni anestetici. Nadalje, inducira brzo i kontinuirano antidepresivno djelovanje. Oba su postala široko zlouporabljivana kao rekreacijski lijekovi zbog svojih disocijativnih učinaka, uključujući osjetilna i taktilna iskrivljenja, euforiju i depersonalizaciju (Li i Vlisides, 2016).

Počevši s prvom disocijativnom istraživačkom kemikalijom, 4-MeO-PCP u 2008. godini, tržište se brzo razvilo i trenutno obuhvaća najmanje 12 disocijativa, od kojih je gotovo polovica bila nepoznata u znanstvenoj literaturi prije njihovog uvođenja. Nekoliko je njih, uključujući metoksetamin, široko rasprostranjeno u međunarodnoj uporabi.

Obično se prodaju u obliku praška, ponekad i tekućina. Načini uporabe uključuju udisanje, nazalnu insuficijenciju, oralno uzimanje i intravensko ubrizgavanje. U tijeku su istraživanja

uporabe disocijativa u liječenju brojnih stanja, uključujući depresiju, liječenje boli i palijativnu skrb (Wallach i sur., 2018).



Slika 17. Prodajni oblik dizajnerskog disocijativa metoksetamina (preuzeto s psychedelicsbestonlineshop.com)

Kemijske strukture sintetskih disocijativa

Svi su disocijativi prve generacije arilcikloheksilamini. Struktura sadrži aromatski prsten, supstituirani cikloheksanski prsten i osnovnu aminsku funkciju. Prva generacija disocijativa uključivala je supstituciju arila ili amina, bez izmjene cikloheksanskog prstena. Zadržavanje cikloheksanskog prstena osigurava afinitet prema NMDAR, a time i jačinu djelovanja. Prvoj generaciji pripadaju derivati PCP-a poput 3-hidroksifenciklidina (3-HO-PCP), 4-metoksifenciklidina (4-MeO-PCP), etciklidina (PCE), kao i derivati ketamina poput metoksetamina (MXE), deskloroketamina i drugih.

Novija generacija disocijativa su diariletilamini koji uključuju difenidin, 2-MeO-difenidin, efenidin, 2-kloro-efenidin, fluoronlantan i druge, također po strukturi slične PCP-u (Wallach i sur., 2016).

Mehanizam djelovanja sintetskih disocijativa

Slično ketaminu i PCP-u, disocijativni arilcikloheksilamini i diariletilamini djeluju kao relativno selektivni nekompetitivni antagonisti na ionotropnom glutamatergičnom NMDA receptoru. Njihov afinitet prema NMDA receptoru u snažnoj je korelaciji s kliničkom snagom u stvaranju disocijativnih učinaka. NMDA receptori igraju važnu ulogu u sinaptičkoj

plastičnosti u osnovi pamćenja, učenja i stvaranja neuronskih mreža tijekom razvoja u središnjem živčanom sustavu. Ketamin i njegovi analozi pretežno djeluju na NMDA receptore, dok PCP, metoksetamin, 3-MeO-PCP, 4-MeO-PCP i 3-MeO-PCE djeluju i na serotoninске receptore što može objasniti neke od njihovih dodatnih toksičnosti (Roth i sur., 2013).

Toksični učinci sintetskih disocijativa

Uobičajeni štetni učinci disocijativa uključuju mučninu, pojačano znojenje, hipertenziju, tahikardiju, bubrežno oštećenje, agitaciju, dezorijentaciju, zbunjenost, nekontrolirano trzanje očiju, nerazgovjetan govor, halucinacije, amneziju, ataksiju i ukočenost mišića (Wallach i sur., 2018).

Teški štetni učinci povezani s udisanjem novog analoga ketamina metoksetamina (MXE) uključuju napadaje, hiponatrijemiju i sinusnu bradikardiju. Istraživanje *in vitro* pokazalo je da su ponovljene parenteralne primjene MXE inducirale stanja slična anksioznosti i ometale pamćenje te je MXE inducirao trajno oštećenje dopaminergičnih neurona u nigrostrijatalnom i mezokortikolimbicnom sustavu kao i serotoninergičnih neurona u nucleus accumbensu. Uporaba MXE kod ljudi povezana je s akutnim neurološkim oštećenjima, uključujući psihomotornu agitaciju i promijenjenu motoričku koordinaciju (Costa i sur., 2019).

Zabilježeni su i drugi ozbiljni štetni učinci poput rabdmiolize, ozbiljnih oštećenja bubrega i mokraćnog mjehura, neuroloških oštećenja sa značajnom cerebelarnom toksičnošću i brojnih smrtnih slučajeva povezanih s intoksikacijom (Shields i sur., 2012; Lam i sur., 2016).

Farmakoterapija predoziranja sintetskim disocijativima

Zbog nedostatka specifičnih metoda liječenja, liječenje trovanja disocijativima je simptomatsko. Neki od pacijenata zahtijevaju intenzivnu njegu. Kao što pokazuju izvješća, glavni režimi liječenja uključuju primjenu benzodiazepina (midazolam) i intravenske tekućine (Ordak i sur., 2020).

4.4.Sintetski depresori

4.4.1 Opioidi

Opioidi uključuju endogene opioidne peptide, opijate, polusintetske opioide i sintetske opioide. Endogeni peptidi endorfini, enkefalini i dinorfini unutarjni su analgezijski sustav. Opijati su prirodni alkaloidi koji se nalaze u smoli opijumskog maka, lat. *Papaver somniferum*, a sadrže više od 20 različitih podtipova. Dva od njih, morfij i kodein, najčešće su propisivani lijekovi protiv bolova. Polusintetski opioidi poput heroina i oksikodona derivati su opijata, a sintetski opioidi imaju drukčiju strukturu. Svi se vežu na opioidne receptore u mozgu i proizvode slične učinke poput euforije, anksiolize, osjećaja opuštenosti i pospanosti (Bodnar, 2017).

Fentanil je sintetizirao Paul Janssen i njegov istraživački tim 1960. godine kao opioidno analgetsko sredstvo. U medicinsku je praksu uveden kao intravenski anestetik. Lijek je moćan agonist μ -opioidnih receptora, s aktivnošću 50-100 puta većom od morfija. Fentanil brzo prelazi krvno-moždanu barijeru zbog svoje visoke topljivosti u lipidima, ima brz početak i kratko trajanje djelovanja. Koristi se kao opojni analgetski dodatak u općoj i regionalnoj anesteziji, kao i u liječenju teške kronične boli i postoperativne boli. Fentanilski farmaceutski proizvodi dostupni su u obliku oralnih transmukoznih pastila, bukalnih tableta, sublingvalnih tableta, sublingvalnih sprejeva, nazalnih sprejeva, transdermalnih flastera i formulacije za injekcije (Stanley i sur., 2014).

Transdermalni flasteri koji sadrže fentanil koriste se za liječenje bolesnika s kroničnom boli kojima je potrebna kontinuirana opioidna analgezija. Ovi flasteri mogu se zloupotrijebiti na razne načine, a njihovo žvakanje može brzo smanjiti razinu svijesti korisnika i rezultirati intrabronhijalnom aspiracijom flastera, kliničke značajke koja pojačava probleme disanja izazvane fentanilom (Carson i sur., 2010).



Slika 18. Transdermalni fentanilski flaster (preuzeto s www.commons.wikimedia.org)

Mnogi dizajnerski opioidi derivati su terapijski korištenih lijekova, npr. fentanila. Međutim, pojavili su se i novi sintetski opioidi poput AH-7921, MT-45 i U-47700 sa strukturama koje se razlikuju od onih poznatih terapijskih ili rekreacijskih lijekova. Koriste se samostalno ili češće u kombinaciji s heroinom ili drugim opioidima.

AH-7921 novi je, strukturno atipični sintetički opioidni analgetik koji se na Internetu prodaje kao „istraživačka kemikalija“ ili „legalni opioid“ od 2012. godine. Sintetizirala ga je tvrtka Allen & Hanburys Ltd. 1970-ih kao potencijalni analgetik, međutim, njegov je razvoj napušten zbog potencijala zlorabe i toksičnosti. AH-7921 može se naći kao AH-7921 hidroklorid poznat i kao doksilam koji je 0,8 puta snažniji od morfija (Katselou i sur., 2015).

U-47700 („U4“, „pink“, „pinky“) vrlo je moćan sintetički opioid koji izgleda poput bijelog ili svijetloružičastog praha jer nečistoće u njegovoj sintezi uzrokuju obojenje. Strukturni je izomer AH-7921 koji je 1970-ih razvio kemičar Jacob Szmuszkovicz iz tvrtke Upjohn u potrazi za analgeticima koji ne izazivaju ovisnost. Pretkliničke studije utvrdile su da je U-47700 otprilike 7,5 puta snažniji od morfija i oko 10 puta slabiji od fentanila (Nikolaou i sur., 2017).

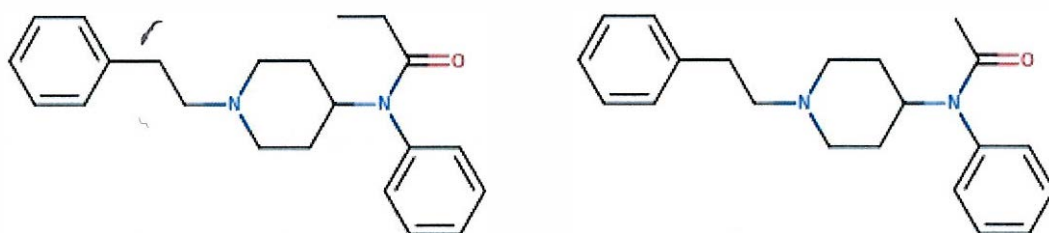
MT-45 razvio je Dainippon Pharmaceuticals Co. 1970. godine u Japanu kao alternativu morfiju za analgeziju. Slobodni amin MT-45 je bezbojna krutina, dok je dihidrokloridna sol prljavo bijela krutina. Obično se prodaje u obliku bijelog ili prljavobijelog praha. Farmakološka aktivnost MT-45 složena je i uključuje stimulaciju δ - i κ -opioidnih receptora, ali i interakcije s neopioidnim molekularnim ciljevima koji trenutno nisu u potpunosti razumljivi (Papsun i sur., 2016).

Uobičajeni način uporabe je oralno, pušenjem, nazalnom insuflacijom, sublingvalnom primjenom i rjeđe intravenskom injekcijom, kombinacijom insuflacije i oralne konzumacije ili rektalnom primjenom (Zawilska, 2017).

Kemijske strukture sintetskih opioida

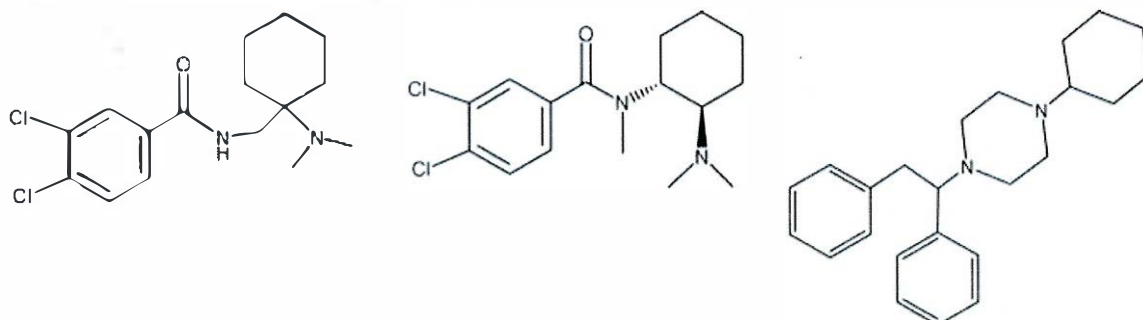
Sintetski opiodi uključuju fentanil, njegove analoge koji se koriste u medicinskoj terapiji (npr. sufentanil, alfentanil i remifentanil) te nove nefarmaceutske fentanile koji nisu odobreni za medicinsku uporabu (npr. acetilfentanil, akrilolfentanil, karfentanil, α -metilfentanil furanilfentanil, 4-fluorobutirilfentanil, metilalfentanil-centanil, oksentalfentanil).

Ti su spojevi razvijeni modifikacijom ili zamjenom propionilnog lanca fentanila ili zamjenom njegovog etilfenilnog dijela. Dobiveni analozi su dalje modificirani supstitucijom s fluoro-, kloro- ili metoksi-skupinama na N-fenilnom prstenu (Suzuki i sur., 2017).



Slika 19. Kemijske strukture fentanila i nefarmaceutskog fentanila (acetilfentanil) (preuzeto s www.psychonautwiki.org)

Od 2010. godine na tržištu rekreativnih droga pojavili su se novi sintetski opiodi s kemijskom strukturom koja se razlikuje od fentanila, npr. AH-7921 (benzamid), U-47700 (N-metilbenzamid) i MT-45 (piperazin).



Slika 20. Kemijske strukture AH-7921, U-47700 i MT-45 (preuzeto s www.ncbi.nlm.nih.gov)

Fentanil se metabolizira oksidativnom N-dealkilacijom putem CYP3A4 u jetri uglavnom u norfentanil i neaktivne metabolite hidroksifentanil i hidroksinorfentanil. Mokraćom se izlučuju neaktivni metaboliti i nepromijenjeni fentanil (približno 10%). Ozbiljne interakcije mogu se pojaviti s heroinom, kokainom, alkoholom, benzodiazepinima i drugim depresorima središnjeg živčanog sustava (CNS -a). Zabilježeno je da inhibitori CYP3A4, poput ritonavira, povećavaju razinu fentanila u plazmi.

Metaboliti butirilfentanila uključuju karboksibutirfentanil, hidroksibutirfentanil, norbutirfentanil i desbutirfentanil. Pokazalo se da su CYP2D6 i 3A4 posebno uključeni u primarne metaboličke korake.

AH-7921 može se biotransformirati u ukupno 12 različitih metabolita. Metabolički koraci uključuju demetilaciju, hidroksilaciju i kombinacije različitih biotransformacija. Dva najzastupljenija metabolita su desmetil i didesmetil AH-7921 i zajedno s konjugatima glukuronida važni su za forenzičku identifikaciju unosa AH-7921 (Ventura i sur., 2018).

Mehanizam djelovanja sintetskih opioida

Novi analozi fentanila i drugi sintetski opioidi komuniciraju s opioidnim receptorima povezanim s G-proteinima u perifernom i središnjem živčanom sustavu kao djelomični do pravi agonisti podtipova μ -, δ - i κ -opioidnih receptora, uz selektivnost za μ -opioidni receptor.

Aktivacija μ -opioidnih receptora inhibira provodljivost kalcijevih i povećava provodljivost kalijevih ionskih kanala. Ti molekularni događaji uzrokuju hiperpolarizaciju stanične membrane i smanjenu neuronsku podražljivost s posljedičnim smanjenjem otpuštanja nekoliko neurotransmitera poput tvari P, GABA-e, dopamina, acetilkolina i noradrenalina (Al-Hasani i sur., 2011).

μ -opioidni receptori nalaze se u mozgu i gastrointestinalnom traktu, a njihova stimulacija dovodi do anksiolize, opuštanja, sedacije, antinocicepcije, euforije i respiratorne depresije. Ostali učinci uključuju hipotermiju, miozu, mučninu i inhibiciju gastrointestinalnog trakta. Aktivacija κ i δ -receptora također dovodi do halucinacije, osjećaja disforije i disocijacije. Osobiti profil agonizma opioidnih receptora mogao bi objasniti i neobičnu toksičnost, npr. duboku razinu nesvijesti za MT-45 (Giorgetti i sur., 2021).

Sintetski opioidi mogu inhibirati i druge proteine, poput transportera NET-a i SERT-a. Interakcija fentanila s 5HT1A i 2A receptorima mogu dovesti do dodatne toksičnosti zbog opasnosti od serotoninskog sindroma, posebno u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na serotoninski sustav. To bi moglo objasniti zašto terapija naloksonom (antagonistom receptora) nije učinkovita ili je manje učinkovita od očekivane (Rickli i sur., 2018).

Fentanil i karfentanil također su pokazali relevantan afinitet za α -1-adrenoreceptore, što možda objašnjava ozbiljnu ukočenost mišića u miškulaturi larinksa, dušnika i prsnog koša te zatvaranje glasnica, kao i afinitet za dopaminske receptore D1 i D4 (Barann i sur., 2015).

Čini se da je *in vitro* farmakološko profiliranje samo ograničeni prediktor kliničke snage opioida. Studije su pokazale da je snaga fentanila 50 do 200 puta veća od morfija, a snaga karfentanila približno 10 000 puta veća od morfija (Baumann i sur., 2018).

Toksični učinci sintetskih opioida

Tipično, akutnu intoksikaciju izazvanu „klasičnim“ i novim sintetskim opioidima karakterizira mučnina, vrtoglavica, zatvor, povraćanje, mioza, smanjena razina svijesti, respiratorna depresija, hipoksija, acidoza, hipotenzija, bradikardija, šok, želučana hipomotilnost, plućni edem, letargija, koma, pa čak i smrt. Intoksikacija sintetskim opioidima povezana je i s nekardiogenim plućnim edemom, akutnom ozljedom pluća, difuznim alveolarnim krvarenjem i rabdomiolizom (Helander i sur., 2017).

Zbog uskog terapijskog indeksa fentanila, a pretpostavljeno i njegovih analoga, rekreacijska je uporaba vrlo opasna. Visoke doze mogu brzo uzrokovati smrt uslijed zastoja disanja i plućnog edema. Nadalje, mogu uzrokovati ukočenost stijenki prsnog koša i apneju, posebno brзом intravenskom primjenom. Glavni patološki nalazi su plućna kongestija i plućni edem, koji su zajednički svim istraženim analogima. Među analogima fentanila, karfentanil se smatra jednim od najsmrtonosnijih opioida, pokazujući izuzetno visoku kliničku snagu. Koristi se u istraživanjima, a u nekim zemljama i kao veterinarski lijek za imobilizaciju velikih životinja (Frisoni i sur., 2018).

Moždani edem zabilježen je za nekoliko fentanila i novih opioida kao i fatalno cerebralno krvarenje izazvano acetilfentanilom (Cunningham i sur., 2016; Fels i sur., 2017).

MT-45 pokazao je posebne učinke, poput parestezije udova, slabosti ruku, poremećaja ravnoteže, oštećenja vida i oštećenja ili gubitka sluha. U tri slučaja zabilježene su neobične

nuspojave, poput gubitka i depigmentacije kose, folikulitisa i dermatitisa, bolnog intertriginoznog dermatitisa i povišenih jetrenih enzima (Helander i sur., 2017).

Promjene jetrenog parenhima, poput ciroze jetre, kroničnog aktivnog hepatitisa, masne degeneracije i hepatomegalije česte su, ali zbog već postojećih stanja ili kronične zlouporabe opojnih droga .

Istodobna primjena benzodiazepina i opioida povezana je s pojavom predoziranja opioidima. Ova je pojava vrlo česta, a istodobna uporaba mogla bi biti usmjerena na pojačavanje subjektivnih učinaka opioida.

Smrtonosne intoksikacije koje uključuju opioide često su povezane s uzimanjem benzodiazepina, alkohola i heroina, a vjerojatno su posljedica kombiniranih učinaka depresije CNS-a i respiratornog sustava. Često je uporaba sintetskog opioida slučajna zbog nepoznate kontaminacije korištenog sredstva ovisnosti (Haukka i sur., 2018).

Ponovljena uporaba sintetskih opioida dovodi do razvoja tolerancije i ovisnosti. Slično tradicionalnim opioidima, tipični simptomi odvikavanja uključuju znojenje, tjeskobu, proljev, bolove u kostima, grčeve u trbuhu i drhtavicu (Siddiqi i sur., 2015).

Farmakoterapija predoziranja sintetskim opioidima

Bolesnike sa sumnjom na predoziranje opioidima treba liječiti ako je brzina disanja <12 udisaja u minuti ili ako im je zasićenje kisikom manje od 90%. Početno liječenje hipoksičnih pacijenata je pružanje kisika i prema potrebi pomoćne ventilacije. Općenito se predoziranje opioidima poništava intravenskom primjenom naloksona. Nalokson je neselektivni antagonist opioidnih receptora kratkotrajnog djelovanja s utvrđenim uspjehom u liječenju predoziranja kratkotrajnim opijatima, poput heroina i lijekova iz skupine opijata i opioida, ali može kontrolirati i predoziranje novim sintetskim opioidima.

Nalokson se može primijeniti bilo kojim putem: intravenozno, intramuskularno, intranazalno, potkožno, intratrahealno, inhalacijski i sublingvalno. Oralno primijenjeni nalokson ima intenzivan metabolizam prvog prolaska, što je povezano s njegovom niskom bioraspoloživošću, pa se češće odabire parenteralni put (Lovrecic i sur., 2019).

Alternativa primjeni naloksona je orotrahealna intubacija, postupak koji osigurava oksigenaciju i ventilaciju. Gastrointestinalna dekontaminacija aktivnim ugljenom trebala bi se koristiti za bolesnike koji se pojave unutar jednog sata nakon uzimanja opioida. Aktivni ugljen nema koristi

izvan ovog vremenskog okvira i otežava vizualizaciju anatomije dišnih putova tijekom orotrahealne intubacije (Boyer, 2012).

Jednom kada je stanje bolesnika stabilno, kliničar bi trebao potražiti fentanilne flastere na bolesniku, čak i kada se ne sumnja na zlouporabu fentanila. Fentanilni flasteri povezani su s odgodom toksičnosti nakon letimičnog fizičkog pregleda. Sve flastere treba ukloniti i kožu dekontaminirati sapunom i hladnom vodom. Bolesnik koji je progutao fentanilni flaster može imati koristi od ispiranja cijelog crijeva polietilen glikolom kako bi se ubrzalo uklanjanje flastera (Prosser i sur., 2010).

Specijalizirani opioidni antagonisti mogu se koristiti za poništavanje neželjenih opioidnih učinaka, poput zatvora u bolesnika s kroničnom boli na dugotrajnim opioidima. Ta su sredstva (naldemedin, naloksegol) općenito modificirana tako da ne prolaze kroz krvno-moždanu barijeru i ne poništavaju učinke opijata na središnji živčani sustav (Pergolizzi i sur., 2020).

Općenito, liječenje ovisnosti o opioidima najbolji je način za smanjenje rizika od predoziranja opioidima. Primarni farmakološki pristup upravljanju ovisnošću o opioidima uključuje agonistički tretman održavanja opioida. On podrazumijeva zamjenu ilegalnog lijeka propisanim opioidom koji ima dobru aktivnost μ -receptora i dulji poluživot i s ciljem izbjegavanja ili barem smanjenja euforičnih simptoma, simptoma žudnje za drogom i ustezanja. Najčešće korišteni lijekovi su metadon i buprenorfin (Srivastava i sur., 2017).

4.4.2 Benzodiazepini

Klordiazepoksid je 1960. godine postao prvi od nekoliko medicinski odobrenih benzodiazepina koji danas predstavljaju široko propisanu klasu lijekova za liječenje psihijatrijskih i neuroloških stanja.

Benzodiazepini imaju ograničen potencijal kao euforijanti kada se daju sami. Međutim, kada se uzimaju u kombinaciji s opioidima, pojačavaju euforične učinke uporabe opioida. Od 2007. godine postalo je dostupno nekoliko dizajnerskih benzodiazepina od kojih su neki preteče ili metaboliti benzodiazepina i odobreni su za medicinsku uporabu u drugim zemljama. U internetskim trgovinama sredinom 2012. godine pojavio se pirazolama, prvi spoj koji nije bio licenciran niti u jednom dijelu svijeta i nije bio na listi zabranjenih tvari. Od tada se na tržištu godišnje pojavljivao sve veći broj različitih novih spojeva (Moosmann i sur., 2018).

Dostupni su u obliku tableta, pilula, kapsula, praha, blotera, a nedavno i tekućine pod vlastitim imenima. Uobičajeni je put primjene oralni unos u obliku tableta ili praha u gel kapsulama ili

otopljenih u etanolu ili propilen glikolu, a alternativno i pripravci za rektalnu primjenu. Mogu se koristiti sublingvalno, intravenski ili intranazalnim putem, kao i udisanjem i pušenjem (Abouhedid i sur., 2018).

Kemijske strukture sintetskih benzodiazepina

Osnovna je struktura nastala fuzijom benzenskog prstena i diazepinskog prstena. Moguće je čitav niz derivata koji su klasificirani u navedene kategorije:

- *1,4-benzodiazepini*
- *1,5-benzodiazepini*
- imidazobenzodiazepini
- *tienodiazepini*
- *tienotriazolodiazepini*
- *triazolobenzodiazepini*
- oksazolobenzodiazepini
- *2,3-benzodiazepini*

Najčešći benzodiazepini su 1,4-benzodiazepini (npr. diazepam), ali postoje i 1,5-benzodiazepini (npr. klobazam). Moguće je dodavanje drugog cikličkog sustava molekuli, poput triazolnog prstena (npr. alprazolam), imidazolskog prstena (npr. midazolam) ili oksazolni prsten (npr. kloksazolam). Drugi uključuju zamjenu benzenskog prstena tiofenskim (npr. etizolam) ili piridinskim prstenom. Tienotriazolodiazepini (npr. brotizolam) imaju triazol koji je spojen sa diazepinskim prstenom, slično kao i triazolobenzodiazepini. 2,3-benzodiazepini (npr. tofisopam) imaju benzodiazepinsku strukturu prstena, ali pokazuju različita farmakološka svojstva u usporedbi s drugim benzodiazepinima jer djeluju putem AMPA glutamantnih receptora. Ipak, imaju anksiolitička svojstva, a zlouporaba nije zabilježena (Manchester i sur., 2017).

Dosad je zabilježena pojava samo *pet* od osam navedenih skupina u literaturi i prijavljena Europskom centru za praćenje droga i ovisnosti o drogama (EMCDDA).

Novi benzodiazepini prema EMCDDA definirani su kao nove psihoaktivne tvari koje sadrže benzodiazepinsku jezgru, uključujući strukturno usko srodne spojeve (npr. tienodiazepini) i one koji nisu pod međunarodnom kontrolom. Također uključuju fenazepam, etizolam i flualprazolam koji su ranije bili klasificirani kao NPS, ali od nedavno su pod nadzorom međunarodnog sustava kontrole droga (www.emcdda.europa.eu)

Dva glavna puta biotransformacije benzodiazepina su oksidacija i glukuronidacija. Faza I metabolizma dizajnerskih benzodiazepina uključuje hidroksilaciju, N-dealkiliranje, a u slučaju nitrobenzodiazepina nitro redukciju do 7-amino spoja. Spojevi koji u svojoj strukturi sadrže atom broma također se mogu podvrgnuti debrominaciji. Reakcije faze II uključuju glukuronidaciju matičnog spoja i/ili njegovih metabolita faze I i acetilaciju 7-amino metabolita nitrobenzodiazepina. Treba naglasiti da se neki aktivni metaboliti registriranih benzodiazepina i dizajnerskih benzodiazepina prodaju kao NPS. Dizajnerski BZD se značajno razlikuju u smislu učinkovitih doza i trajanja djelovanja. Odgođeni početak djelovanja može dovesti korisnike do ponovne komnzumacije prije nego što se osjete učinci prve doze, što potencijalno dovodi do predoziranja. Lijekovi s dugim poluvrijeme eliminacije vjerojatno će se nakupiti u organizmu i povećati rizik od trovanja (Zawilska i sur., 2019).

Mehanizam djelovanja sintetskih benzodiazepina

Trenutno je nedovoljno proučen mehanizam djelovanja većine dizajnerskih benzodiazepina. U *in silico* računalnim eksperimentima sugerira se da djeluju na GABA-A receptorima kao i prije poznati benzodiazepini propisani za liječenje (Waters i sur., 2018).

Benzodiazepini djeluju kao pozitivni alosterički modulatori na ionotropnom GABA-A receptoru vezanjem na mjesto receptora koje se razlikuje od mjesta vezanja GABA-e. GABA predstavlja glavni inhibitorski neurotransmiter u mozgu i igra važnu ulogu u modulaciji aktivnosti mnogih neurona. GABA-A receptor o ligandu je ovisan kanal za kloridne ione. Sastoji se od pet podjedinica: dvije α , dvije β (mjesto vezanja za endogeni neurotransmiter) i jedna γ . Benzodiazepini se vežu za džep stvoren od α i γ podjedinica i induciraju konformacijsku promjenu u GABA-A receptoru. Ova izmjena povećava prividni afinitet za kanal reguliran GABA-om na oba mjesta vezivanja agonista. Kao rezultat, maksimalne struje negativnih kloridnih iona koje izaziva vezanje GABA-e ostaju nepromijenjene, a dovoljna je niža koncentracija GABA-e za otvaranje kloridnih kanala. Ulazak kloridnih iona hiperpolarizira stanicu i objašnjava inhibicijski učinak GABA-e u središnjem živčanom sustavu (Tan i sur., 2011).

Te složene farmakološke aktivnosti objašnjavaju različite kliničke učinke benzodiazepina (anksiolitički, hipnotički, antikonvulzivni, amnestički i mišićni relaksant). Farmakološka aktivnost benzodiazepina određena je vrstom α -podjedinice GABA-A receptora na koju se

vežu. Dakle, sedativno, anterogradno amnezijsko i antikonvulzivno djelovanje, kao i potencijal ovisnosti ovih lijekova, zahtijevaju prisutnost $\alpha 1$ -podjedinice GABA-A receptora, dok anksiolitički učinci posreduju GABA-A receptori koji sadrže $\alpha 2$ podjedinice, a miorelaksantna djelovanja GABA-A receptori koji sadrže $\alpha 2$, $\alpha 3$ i $\alpha 5$ podjedinice (Orsolini i sur., 2020).

Za sada nema objavljenih podataka o specifičnosti dizajnerskih benzodiazepina prema određenim podjedinicama stoga učinci novonastalih spojeva ne mogu biti sa sigurnošću predviđeni.

Toksični učinci sintetskih benzodiazepina

Prijavljeni štetni učinci dizajnerskih benzodiazepina tipični su za sedativno-hipnotički toksidrom i uključuju umor, otežano razmišljanje, zbunjenost, vrtoglavicu, pospanost, letargiju, amneziju, zamagljen vid, nejasan govor, lupanje srca i slabost mišića, kao i slušne i vidne halucinacije, delirij, napadaje, duboki san i komu u velikim dozama. U nekim slučajevima mogu uključivati atipične simptome, poput agitacije, hipertermije i tahikardije (Zawilska i sur., 2019).

Korisnici flubromazolama opisali su neugodne noćne snove, paralizu spavanja i mjesečarenje koji su trajali nekoliko dana. Trajno nehotično zatvaranje kapaka primijećeno je u bolesnika koji su etizolam koristili barem jedan mjesec dana (Andersson i sur., 2017).

Dizajnerski benzodiazepini značajno variraju u rasponu učinkovitih doza i trajanja učinaka. Kratkodjelujući npr. etizolam i adinazolam imaju poluvrijeme eliminacije otprilike 3 h, a dugodjelujući diklazepam oko 42 h, fenazepam oko 15 h nakon intravenske injekcije i 103 h nakon oralne primjene i flubromazepama oko 106 h.

Unatoč djelovanju kao depresorima središnjeg živčanog sustava i disanja izolirana uporaba benzodiazepina rijetko je kobna. Međutim, u prijavljenim slučajevima intoksikacije, dizajnerski benzodiazepini uglavnom su otkriveni u kombinaciji s drugim psihoaktivnim tvarima, poput stimulansa ili depresiva. Istodobna primjena benzodiazepina i drugih depresiva, poput opioida i alkohola, može proizvesti dugotrajnu i potencijalno fatalnu depresiju disanja (Bäckberg i sur., 2019).

U nekoliko slučajeva uzrok smrti isključivo se pripisivao fenazepamu ili etizolamu (Crichton i sur., 2015; Shearer i sur., 2015; Carpenter i sur., 2019).

Tolerancija i ovisnost mogu pojaviti samo nekoliko tjedana nakon početka uporabe. Znakovi i simptomi ustezanja uključuju tjeskobu, nesanicu i noćne more, poremećaje percepcije, psihozu, hiperpireksiju i po život opasne konvulzije (Andersson i sur., 2017).

Farmakoterapija predoziranja sintetskim benzodiazepinima

Glavni akutni problemi koji se javljaju nakon visokih doza benzodiazepina su gubitak svijesti i respiratorna depresija. Monointoksikacije benzodiazepinima često uzrokuju nesvjesticu, ali respiratorna depresija je mnogo manje izražena nego kod opioida, a smrtnost je relativno niska. Postoje specifični protuotrovi koji kompetitivno i reverzibilno blokiraju mjesto vezanja na GABA-A receptore, npr. flumazenil. On se često koristi za dijagnostičke razloge u hitnim slučajevima sa sumnjama na benzodiazepinsku toksičnost jer je spontani prestanak simptoma nakon primjene protuotrova jasan pokazatelj vrste opojnog sredstva. Međutim, primjena flumazenila u liječenju bolesnika intoksiciranim benzodiazepinima kontroverzna je zbog nastanka štetnih učinaka (najčešće supraventrikularna aritmija i konvulzije) o kojima se više puta izvještavalo (Penninga i sur., 2016).

Obično se kliničko upravljanje predoziranje benzodiazepinima može postići mehaničkim putem, ventilacijom uz nadzor i, ako je potrebno, stabilizacijom kardiovaskularne funkcije (Carpenter i sur., 2019).

4.5 Određivanje novih psihoaktivnih tvari

U analitičkoj toksikologiji sustavna toksikološka analiza daje identitet i u većini slučajeva koncentracije spojeva prisutnih u biološkim uzorcima. Za kliničku toksikologiju ove su analize obično kvalitativne i cilj im je pružiti kliničarima informacije za izradu odgovarajućih planova liječenja za bolesnike sa sumnjom na intoksikaciju određenim tvarima. Za razliku od kliničke toksikologije, forenzički se toksikološki uzorci obično podvrgavaju koraku potvrde nakon probirnih postupaka i zahtijevaju potvrdne kvantitativne postupke.

Stalni porast broja novih psihoaktivnih tvari, kao i pojedinačna fizikalno-kemijska raznolikost tvari ove kategorije, čini njihovo određivanje u biološkim uzorcima zahtjevnim izazovom u forenzičkoj i kliničkoj toksikologiji. Obično se ne poduzimaju rutinske analize takvih spojeva kod osoba koje su pozitivne na standardna sredstva ovisnosti. Treba naglasiti da valjanost i pouzdanost dostupnih testnih paketa značajno varira u otkrivanju brojnih novih sredstava. U

kliničkoj praksi bolesnici se liječe na temelju prezentirane kliničke slike, a vrijeme potrebno za standardni i sveobuhvatni panel pretraga za NPS onemogućilo bi da rezultati budu dostupni u vremenu potrebnom za kliničko zbrinjavanje bolesnika. Treba uzeti u obzir dizajn i dostupnost testova, ali i da korisnici NPS-a vjerojatno koriste dodatne lijekove bez recepta, zatim druge nedopuštene lijekove, kontaminacije i otapala pripravaka NPS-a (Chung i sur., 2016).

4.5.1 Biološki uzorci

Razvoj analitičkih metoda za određivanje NPS-a u standardnim i ostalim dostupnim uzorcima od velike je važnosti za istraživanje metabolizma lijekova i povezivanje unosa s kliničkim ishodima i eventualnim simptomima intoksikacije.

Obično se mokraća koristi za ispitivanje u kliničkim uvjetima jer je uzorkovanje neinvazivno, lako je dostupno i ima duži prozor otkrivanja u odnosu na krv. U nekim odjelima za hitne slučajeve uzorkovanje krvi može biti češće jer je potrebno i za druge pretrage ili bolesnici nisu u mogućnosti dati mokraću. U mokraći je obično veća koncentraciju analita i metabolita u odnosu na krv, ali na nju može utjecati količina unesene tekućine. Zbog metabolizma moguće je prisutnost samo proizvoda biotransformacije, a ne i izvorni spojevi, pa su zbog toga metaboliti često uključeni u metode potvrde. Prednost je krvi što se uzorcima ne može lako manipulirati, a analitički rezultati bolje odražavaju spojeve koji su trenutno prisutni u tijelu.

Iako su NPS određivani u različitim alternativnim uzorcima uključujući sadržaj želuca, očne vodice, mekonija, mozga, srca, pluća, jetre, bubrega, slezene i gušterače, velika većina literature usredotočuje se na dvije vrste uzoraka: kosu i oralnu tekućinu. Jedino se oralna tekućina može uspješno koristiti kao zamjena za krv u terapijskom praćenju lijekova, dok se povijest uzimanja tvari u pojedinca može utvrditi analizom kose ili noktiju (Pichini i sur., 1996; Nunes i sur., 2015).

Oralna je tekućina uzorak koji je stekao popularnost tijekom posljednjih 20 godina kao alternativni uzorak za analizu lijekova. Iako se izrazi oralna tekućina i slina često koriste naizmjenično, fiziološki su različiti. Slina je tekućina koja se izlučuje iz granula u acinusima slinovnica, vrećicama obloženim sekretornim stanicama slinovnica. Oralna tekućina obuhvaća ne samo slinu već i gingivalnu krevikularnu, nazalnu i bronhijalnu sekreciju i druge komponente kao što su bakterije, stanični elementi, elektroliti, imunoglobulini, proteini i ostaci hrane. Nekoliko uređaja komercijalno je dostupno za prikupljanje oralne tekućine. Pri

tumačenju rezultata treba uzeti u obzir medicinska stanja koja utječu na protok ili sastav oralne tekućine i prijenos analita u oralnu tekućinu, stabilnost analita tijekom skladištenja, onečišćenje usne šupljine i vremena otkrivanja analita u oralnoj tekućini (Truver i sur., 2019).

Testiranje kose uspješno se primjenjuje za utvrđivanje prethodne konzumacije klasičnih droga i koristi se za praćenje uporabe droga tijekom programa rehabilitacije i odvikavanja od droga, u *postmortem* slučajevima i u analizi droga na radnom mjestu. Dekontaminacija uzorka smatra se jednim od glavnih ograničenja za analizu kose. Smjernice Društva za ispitivanje kose (SoHT, engl. *Society of Hair Testing*, SoHT) navode da se prilikom tumačenja nalaza mora uzeti u obzir vanjska kontaminacija, a laboratoriji bi trebali procijeniti učinkovitost svojih postupaka pranja. Kao i s objavljenim postupcima za uobičajene psihotropne droge, poteškoća je u procjeni stvarne izvedbe postupka ekstrakcije zbog nedostatka certificiranih referentnih uzoraka kose s poznatim sadržajem lijekova. Naglašava se potreba za utvrđivanjem graničnih vrijednosti radi razlikovanja između kronične konzumacije i povremene uporabe ili vanjske kontaminacije jer je malo studija temeljenih na analizi kose na NPS i različiti su rasponi koncentracije za različite tipove uzoraka (Kyriakou i sur., 2017).

Alternativni uzorci uključuju isušene krvne mrlje s kapilarnom krvlju koje se također koriste za probir metaboličkih bolesti novorođenčadi, a sada im se pridaje i više pozornosti u kliničkoj i forenzičkoj toksikologiji i za druge primjene (Stove i sur., 2012).

Da bi se zaštitili instrumenti i postigli bolji rezultati, često je potrebna priprema uzorka prije same analize. Tehnika pripreme ovisi o uzorku, fizikalnim i kemijskim svojstvima istraživanih analita te o razini osjetljivosti i specifičnosti potrebne za određenu analizu. Uzorci krvi mogu se ekstrahirati metodama poput taloženja proteina, ekstrakcije tekuće-tekuće, isoljavanja uz pomoć ekstrakcije tekuće-tekuće, ekstrakcije na čvrstoj fazi ili ekstrakcije uz pomoć mikrovalne pećnice. Priprema uzoraka mokraćne može se izvršiti ekstrakcijom u čvrstoj fazi ili ekstrakcije tekuće-tekuće, ali i jednostavnim razrjeđivanjem uzoraka (Pasin i sur., 2015; Montesano i sur., 2016; Backberg i sur., 2017).

4.5.2 Analitičke metode u kliničkoj praksi

Pristup otkrivanju i identificiranju psihoaktivnih tvari uglavnom se sastoji od dva analitička koraka, probira i testa potvrde. Budući da nije moguće izravno testirati sve uzorke ograničenim dostupnim metodama potvrde, koriste se metode probira za filtriranje mogućih pozitivnih uzoraka te tako određuju koju vrstu metode potvrde treba koristiti za daljnju identifikaciju.

Metode probira novih psihoaktivnih tvari

Kvalitativni imunotestovi

Probir psihoaktivnih lijekova temeljen na imunotestovima koristi selektivno vezanje antigen-antitijelo kako bi se uglavnom kvalitativno utvrdilo prisustvo spoja. Imunotestovi se mogu klasificirati u nekompetitivne i kompetitivne. Primjer nekompetitivnog testa je sendvič test, u kojem dva različita antitijela stvaraju sendvič oko antigena. Drugo antitijelo je označeno i njegova je količina izravno proporcionalna količini antigena u uzorku. U kompetitivnom testu, poznata količina obilježenog antigena natječe se za ograničeni broj mjesta vezivanja, stoga je količina vezanog obilježenog antigena obrnuto proporcionalna količini antigena prisutnog u uzorku.

Kvalitativni imunotestovi imaju određenu graničnu vrijednost kao granicu detekcije, koja može varirati ovisno o cilju istraživanja, npr. klinička ili forenzička postavka, i daju u većini slučajeva pozitivan ili negativan rezultat. Testovi su polukvantitativni. U slučaju niskih koncentracija prisutnih u uzorku postavljena granica detekcije može dovesti do lažno negativnih rezultata. Imunotestovi nisu vrlo specifični pa je moguća unakrsna reaktivnost s drugim spojevima slične strukture, što rezultira lažno pozitivnim rezultatima. Za većinu tvari tipični imunotestovi otkrivaju kemijsku klasu (npr. benzodiazepini, opijati, amfetamini itd.), a ne određenu tvar (Reschly-Krasowski i sur., 2018).

Budući da NPS imaju visoku strukturnu raznolikost, imunotestovi ih obično ne mogu otkriti ili su previše nespecifični. Dakle, iako su SCRA agonisti kanabinoidnih receptora poput THC-a, većina imunoloških testova ih ne otkriva. Nadalje, iako se katinoni se od amfetamina razlikuju samo dodatkom keto-skupine na β -ugljiku, imunotestovima se obično ne otkrivaju. Suprotno tome, neki novi benzodiazepini mogu dati pozitivan rezultat probirnog testa klase benzodiazepina. Da bi se imunotestom moglo otkriti ili isključiti NPS, potrebno je razviti daljnja antitijela koja se specifično vežu za nove strukture što je dugotrajno, skupo i rezultira kašnjenjima za dinamičnim tržištem NPS-a. Iako su posljednjih godina razvijeni imunotestovi za otkrivanje često korištenih NPS-a kao što su neki od SCRA-a, trenutno nisu dio kliničke rutine (Franz i sur., 2017).

Imunotestovi temeljeni na aktivnosti

Nedavno je zabilježen test zasnovan na aktivnosti za probir SCRA u biološkim uzorcima. Jednom kada se aktivira bilo koji kanabinoidni receptor koji je spojen s jednim dijelom luciferaze, regrutiran je β -arestin 2 vezan s drugim dijelom. Arestini su mala obitelj proteina važna za regulaciju transdukcije signala na receptorima vezanim s G-proteinom. Rezultirajuća obnova aktivnosti luciferaze dovodi do mjerljive bioluminiscencije. Stoga bi se SCRA mogli farmakološki otkriti na temelju njihove kanabinoidne aktivnosti i nisu potrebna prethodna znanja o njihovoj strukturi. Međutim, budući da fitokanabinoidi, iako manje snažni, mogu također dati pozitivan rezultat, mogu biti potrebne dodatne analize za razlikovanje sintetskih i prirodnih spojeva u slučaju pozitivnih uzoraka. Isti mehanizam korišten je prilikom ciljanja na opioidnu aktivnost aktiviranjem μ -receptora, a ovaj je test uspješno primijenjen na postmortalne uzorke krvi za otkrivanje opijata i sintetskih opioida (Cannaert i sur., 2018; Cannaert i sur., 2019).

Metode potvrde novih psihoaktivnih tvari

Masena spektrometrija

Kromatografija spregnuta s masenom spektrometrijom moćan je alat za analizu kada je riječ o uzorcima pune krvi, seruma i mokraće. Ovisno o molekularnim svojstvima i željenoj snazi razdvajanja, mogu se odabrati različite metode. Trenutno su tekućinska kromatografija-tandemska masena spektrometrija (LC-MS /MS) ili plinska kromatografija- masena spektrometrija (GC-MS) najčešće korištene tehnike razdvajanja u kliničkim laboratorijima. Korištenjem stacionarne i mobilne faze, kromatografske tehnike razdvajaju spojeve na osnovi različitog afiniteta za stacionarnu, odnosno mobilnu fazu, što rezultira različitim vremenom zadržavanja i brzinom elucije iz kolone. Dolaskom u maseni spektrometar svaka komponenta podliježe ionizaciji i fragmentaciji. Korištenu tehniku ionizacije odredit će vrsta uzorka (tekući ili plinoviti) koji se može analizirati na određenom instrumentu. Uobičajene tehnike ionizacije koje koristi GC-MS za analizu hlapljivih i toplinski stabilnih spojeva uključuju ionizaciju elektronima (EI) i kemijsku ionizaciju (CI). Kod LC-MS-a, tehnike ionizacije pri atmosferskom tlaku (API) kao što su ionizacija elektrosprejom (ESI) i kemijska ionizacija pri atmosferskom tlaku (APCI), koriste se za nehlapljive i toplinski labilne spojeve. Komponente uzorka specifično se pretvaraju u pozitivne ili negativne ione koji se potom odjeljuju u analizatorima na temelju različitog omjera mase i naboja (m/z) te se identificiraju i kvantificiraju. Analizatori

imase koji se obično koriste u toksikologiji uključuju kvadrupol, ionske zamke i vrijeme preleta (TOF). Kvadrupolni analizatori koriste četiri paralelne metalne šipke za stvaranje promjenjivog elektromagnetskog polja koje omogućava ionima unutar određenog raspona m/z da dođu do detektora kako bi zabilježili maseni spektar (Mbughuni i sur., 2016).

Opći probir

U novije vrijeme porasla je popularnost masene spektrometrije visoke rezolucije. HRMS svestrana je analitička tehnika koja se može primijeniti u različitim konfiguracijama s izmjenjivim izvorima ionizacije i sofisticiranim mogućnostima prikupljanja podataka. Akvizicija neovisna o podacima (engl. *Data Independent Acquisition*, DIA) relativno je nov pristup akviziciji u masenoj spektrometriji. Tradicionalno prikupljanje ovisno o podacima (engl. *Data Dependent Acquisition*, DDA) uzima samo određene ionske signale radi fragmentacije u prvom stupnju, a zatim ih podudara s unaprijed definiranom bazom podataka u drugom stupnju tandemске MS/MS. Suprotno tome, DIA fragmentira svaki pojedini ion u uzorku. Instrument se za svaki ciklus fokusira na uski maseni prozor prekursora i dobiva podatke iz svih prekursora otkrivenih u tom prozoru. Zatim se kroz ovaj maseni prozor prelazi preko cijelog raspona mase, sustavno prikupljajući podatke MS-a iz svake mase i svih otkrivenih prekursora. Ova tehnika akvizicije pruža sveobuhvatno cjelovito skeniranje MS i MS/MS koje se mogu retrospektivno ispitati za nove analite od interesa bez potrebe za ponovnom ekstrakcijom i ponovnom analizom u primjeni neciljanog probira. Osim toga, nije potrebno imati certificirani referentni materijal ni knjižnicu spektara masa i knjižnice čime se prevladava problem dostupnosti NPS referentnih standarda. Primjene se mogu kretati od stvaranja molekularnih formula od točnih masa do razvoja probira i kvantitativnih metoda te do neciljanih pristupa probiranju. Ipak, ova je tehnika specijalizirana, dugotrajna i skupa, stoga nije rutinski dostupna u većini kliničkih okruženja. Uz to, ciljni analiti moraju biti prisutni u dovoljno visokoj koncentraciji da bi se pokrenula akvizicija (Hu i sur., 2016; Pasin i sur., 2017).

Ciljani probir

Ciljani probir, često kombiniran s kvantifikacijom, usredotočuje se na unaprijed definirani skup analita i tradicionalno se izvodi na uređajima tandemске masene spektrometrije niske razlučivosti pomoću odabranog nadzora reakcija (engl. *Selected reaction monitoring*, SRM) koji pruža visoku selektivnost i osjetljivost. SRM metoda je koja se koristi u tandemskoj masenoj spektrometriji u kojoj je ion određene mase odabran u prvom stupnju tandemskog

masenog spektrometra, a ionski produkt reakcije fragmentacije iona prekursora za detekciju odabran je u drugom stupnju.

Tekućinska kromatografija (LC) povezana s tandemskom masenom spektrometrijom (MS/MS) dobro je uspostavljena i široko korištena tehnika u kliničkoj i forenzičkoj toksikologiji, posebno za kvantitativnu analizu. Posljednjih godina razvijene su mnoge aplikacije LC-MS/MS za višeciljni probir i kvantifikaciju tvari i njihovih metabolita.

Korištenje multianalitnih LC-MS/MS pristupa kao što je odabrani nadzor reakcija (SRM) omogućuje otkrivanje i kvantificiranje nekoliko stotina analita u jednom kromatografskom ciklusu. Selektivnost i broj praćenih prijelaza definiraju snagu identifikacije. Pregledi se tradicionalno izvode pomoću MS /MS uređaja niske razlučivosti koji su obično rutinski prisutni u kliničkim laboratorijima. Međutim, SRM metode ciljaju samo analite implementirane u metodi i stoga nisu sposobne otkriti neočekivane ili nepoznate spojeve. Nadalje, za razvoj metode potrebni su certificirani referentni standardi, što može predstavljati problem u kontekstu dinamičnog tržišta NPS-a (Meyer i sur., 2016; Remane i sur., 2016).

GC-MS ima nekoliko prednosti u usporedbi s LC-MS/MS koji uključuju učinkovito GC odvajanje s većom kromatografskom rezolucijom, homogenu plinsku mobilnu fazu (obično helij ili vodik), optimizaciju uvjeta odvajanja i sposobnost pretraživanja podataka za identifikaciju toksičnih spojeva na temelju knjižnice. Stoga se u kliničkoj toksikologiji GC-MS obično koristi za provjeru krvi i mokraće na akutno predoziranje lijekovima u akutnim intoksikacijama. Također se često koristi za provođenje panela pretraga tvari za identifikaciju i kvantifikaciju u kliničkoj procjeni toksindroma .

Podaci GC-MS pogodni su za međulaboratorijske spektralne usporedbe i generirane su opsežne GC-MS knjižnice za identifikaciju na temelju spektralnog podudaranja koje povećavaju sposobnost identificiranja nepoznatih spojeva pomoću GC-MS. Ova analitička prednost učinila ga je vodećim alatom za neciljano otkrivanje i kvantifikaciju novih malih molekula. GC-MS i dalje se koristi za općenito nepoznate programe probira koristeći gotovo bilo koji tip uzorka. Jedno od ključnih ograničenja potreba je za hlapljivim i toplinski stabilnim analitima, što ograničava širenje GC-MS na analizu mnogih novih tvari i zahtijeva dodatne korake i troškove tijekom uzorkovanja (Chauhan i sur., 2014; Yuan i sur., 2015).

5. ZAKLJUČAK

Pregledom i analizom dostupne znanstvene literature može se zaključiti da su nove psihoaktivne tvari globalni javnozdravstveni problem s obzirom na trend porasta prevalencije korištenja, intoksikacija i smrtnih slučajeva kao posljedica istih. Laka dostupnost, atraktivna pakiranja, niske cijene i još uvijek legalan status u većini država doprinose širenju tržišta posebice orijentiranog na mlađe dobne skupine. Male promjene kemijske strukture dovoljne su za stvaranje potentnijih analoga već postojećih tvari koji uzrokuju nepredviđene kliničke slike unatoč pokušajima uspostavljanja toksindroma i protokola liječenja. Ipak, izvješća kliničkih slučajeva omogućila su stvaranje farmakoterapijskih smjernica koje uglavnom uključuju praćenje bolesnika i suportivno liječenje. Analitičke metode probira poznatih sredstava ovisnosti dio su rutinske kliničke prakse, no u slučaju NPS-a još nisu dovoljno specifične da bi u kratkom vremenskom roku utjecale na postupanje s bolesnikom. Metode potvrde u kliničkom okruženju oslanjaju se na već poznate analite što je ograničenje u kontekstu promjenjivog tržišta novih tvari. Otkrivanje specifičnih spojeva NPS-a često je više znanstveni i epidemiološki nego neposredni klinički praktični interes.

Velika razlika između zlouporabe klasičnih droga i NPS-a u tome je što:

- novi NPS ulaze i izlaze s tržišta toliko brzo da nema vremena za praćenje neurofarmakoloških učinaka i nuspojava
- brza sinteza i izmjena novih NPS-a ne omogućuje postavljanje odgovarajuće analitičke metode za identifikaciju i kvantifikaciju u zaplijenjenim pakiranjima i biološkim uzorcima korisnika.
- uključivanje NPS-a u zakon o zabrani događa se kasno, kad je novi sintetizirani analog već zamijenio prethodni.

Imajući u vidu sva znanstvena saznanja navedena u radu, može se zaključiti da je ipak primarno potrebno neprestano praćenje tržišta, zahtjeva i profila korisnika te aktualnih trendova kako bi zdravstveni sustav uspio pravovremeno i kvalitetno reagirati na postavljene izazove.

6. LITERATURA

- Abouchedid R, Gilks T, Dargan PI, Archer, JRH, Wood DM. Assessment of the availability, cost, and motivations for use over time of the new psychoactive substances – benzodiazepines diclazepam, flubromazepam, and pyrazolam – in the UK. *J Med Toxicol*, 2018, 14, 2, 134-143.
- Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*, 2011, 115, 6, 1363-1381.
- Altun B, Çok İ. Psychoactive Bath Salts and Neurotoxicity Risk. *Turk J Pharm Sci*, 2020, 17(2), 235-241.
- Andersson M, Kjellgren A. The slippery slope of flubromazolam: experiences of a novel psychoactive benzodiazepine as discussed on a Swedish online forum. *Nord Stud Alcohol Drugs*, 2017, 34, 3, 217-229.
- Arbo MD, Bastos ML, Carmo HF. Piperazine compounds as drugs of abuse. *Drug Alcohol Depend*. 2012, 122, 3, 174-185.
- Armenian P, Darracq M, Gevorkyan J, Clark S, Kaye B, Brandenhoff NP. Intoxication from the novel synthetic cannabinoids AB-PINACA and ADB-PINACA: a case series and review of the literature. *Neuropharmacology*, 2018, 134, 82-91.
- Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*, 2018, 134, 121-132.
- Armstrong F, McCurdy MT, Heavner MS. Synthetic Cannabinoid-Associated Multiple Organ Failure: Case Series and Literature Review. *Pharmacotherapy*, 2019, 39, 4, 508-513.
- Bäckberg M, Pettersson Bergstrand M, Beck O, Helander A. Occurrence and time course of NPS benzodiazepines in Sweden—results from intoxication cases in the STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)*, 2019, 57, 3, 203-212.
- Bäckberg M, Tworek L, Beck O, Helander A. Analytically confirmed intoxications involving MDMB-CHMICA from the STRIDA project. *J Med Toxicol*, 2017, 13, 52-60.
- Barann M., Stamer U.M., Lyutenska M., Stüber F., Bönisch H., Urban B. Effects of opioids on human serotonin transporters. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*, 2015, 388, 43-49.

- Barrios L, Grison-Hernando H, Boels D, Bouquie R, Monteil-Ganiere C, Clement R. Death following ingestion of methylone. *Int J Legal Medicine*, 2016, 130, 381-385.
- Batisse A, Eiden C, Peyriere H, et al. Use of new psychoactive substances to mimic prescription drugs: the trend in France. *Neurotoxicology*, 2020, 79, 20-24.
- Baumann MH, Ayestas MA Jr, Partilla JS, Sink JR, Shulgin AT, Daley PF, Brandt SD, Rothman RB, Ruoho AE, Cozzi NV. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(5), 1192-203.
- Baumann MH, Majumdar S, Le Rouzic V, Hunkele A, Uprety R, Huang XP, Xu J, Roth BL, Pan YX, Pasternak GW. Pharmacological characterization of novel synthetic opioids (NSO) found in the recreational drug marketplace. *Neuropharmacology*, 2018, 134, 101-107.
- Baumann MH, Partilla JS, Lehner KR. Psychoactive "bath salts": not so soothing. *Eur J Pharmacol*, 2013, 698, 1-5.
- Baumann MH, Solis E Jr, Watterson LR, Marusich JA, Fantegrossi WE, Wiley JL. Baths salts, spice, and related designer drugs: the science behind the headlines. *J Neurosci*, 2014, 34, 46, 15150-15158.
- Blough BE, Landavazo A, Decker AM, Partilla JS, Baumann MH, Rothman RB. Interaction of psychoactive tryptamines with biogenic amine transporters and serotonin receptor subtypes. *Psychopharmacology*, 2014, 231, 21, 4135-4144.
- Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior: 2017. *Peptides*, 2020, 124, 170223.
- Bonnet U, Mahler H. Synthetic cannabinoids: spread, addiction biology & current perspective of personal health hazard. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2015, 83, 4, 221-231.
- Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*, 2012, 367, 2, 146-155.
- Brandt SD, Kavanagh PV, Westphal F, Elliott SP, Wallach J, Colestock T, Burrow TE, Chapman SJ, Stratford A, Nichols DE, Halberstadt AL. Return of the lysergamides. Part II: Analytical and behavioural characterization of N6-allyl-6-norlysergic acid diethylamide (AL-LAD) and (2'S,4'S)-lysergic acid 2,4-dimethylazetidide (LSZ) *Drug Test Anal*, 2017, 9, 1, 38-50.

Cannaert A, Vandeputte M, Hudson S, Wood DM, Dargan PI, Stove CP. Validation of Activity-Based Screening for Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in a Large Set of Serum Samples. *Clin Chem*, 2019, 65, 2, 347-349.

Cannaert A, Vasudevan L, Friscia M, Mohr ALA, Wille SMR, Stove CP. Activity-based concept to screen biological matrices for opiates and (synthetic) opioids. *Clin Chem*, 2018, 64, 8, 1221-1229.

Carpenter JE, Murray BP, Dunkley C, Kazzi ZN, Gittinger MH. Designer benzodiazepines: a report of exposures recorded in the National Poison Data System, 2014–2017. *Clin Toxicol (Phila)*, 2019, 57, 4, 282-286.

Carpenter JE, Murray BP, Dunkley C, Kazzi ZN, Gittinger MH. Designer benzodiazepines: a report of exposures recorded in the National Poison Data System, 2014-2017. *Clin Toxicol (Phila)*, 2019, 57, 4, 282-286.

Carson HJ, Knight LD, Dudley MH, Garg U. A fatality involving an unusual route of fentanyl delivery: Chewing and aspirating the transdermal patch. *Leg Med*, 2010, 12, 3, 157-159.

Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend*, 2014, 144, 12-41.

Chauhan A., Goyal M. K., Chauhan P. GC-MS Technique and its Analytical Applications in Science and Technology, *J. Anal. Bioanal. Tech*, 2014, 5, 222.

Cheng S, Yeo J, Brown E, Regan A. Bath salts and synthetic cannabinoids: a review. *Am Acad Emerg Med*, 2012, 19, 19-22.

Cherry SV, Rodriguez YF. Synthetic stimulant reaching epidemic proportions: flakka-induced ST-elevation myocardial infarction with intracardiac thrombi. *J Cardiothorac Vasc Anaesth*, 2017, 31, 13-14.

Chung H, Lee J, Kim E. Trends of novel psychoactive substances (NPSs) and their fatal cases. *Forensic Toxicol*, 2016, 34, 1-11.

Cohen K, Kapitány-Fövény M, Mama Y, et al. The effects of synthetic cannabinoids on executive function. *Psychopharmacology*, 2017, 234, 1121-1134.

Costa G, Porceddu PF, Serra M, et al. Lack of Rhes increases MDMA-induced neuroinflammation and dopamine neuron degeneration: role of gender and age. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 1556.

Creagh S, Warden D, Latif MA, Paydar A. The New Classes of Synthetic Illicit Drugs Can Significantly Harm the Brain: A Neuro Imaging Perspective with Full Review of MRI Findings. *Clin Radiol Imaging J*, 2018, 2, 1, 000116.

Crichton ML, Shenton CF, Drummond G, Beer LJ, Seetohul LN, Maskell PD. Analysis of phenazepam and 3-hydroxyphenazepam in post-mortem fluids and tissues. *Drug Test Anal*, 2015, 7, 10, 926-936.

Cunningham S.M., Haikal N.A., Kraner J.C. Fatal intoxication with acetyl fentanyl. *J Forensic Sci*, 2016, 61, 276-280.

Dean BV, Stellpflug SJ, Burnett AM, Engebretsen KM. 2C or not 2C: phenethylamine designer drug review. *J Med Toxicol*, 2013, 172-178.

DeRoux SJ, Dunn WA. "Bath Salts" the New York City medical examiner experience: a 3-year retrospective review. *J Forensic Sci*, 2017, 62, 3, 695-699.

Diao X, Huestis MA. New Synthetic Cannabinoids Metabolism and Strategies to Best Identify Optimal Marker Metabolites. *Front Chem*, 2019, 7, 109.

Dos Santos RG, Hallak JEC. Therapeutic use of serotonergic hallucinogens: a review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 108, 423-434.

D'Souza DC, Radhakrishnan R, Sherif M, Cortes-Briones J, Cahill J, Gupta S, Skosnik PD, Ranganathan M. Cannabinoids and Psychosis. *Curr Pharm Des*, 2016, 22, 42, 6380-6391.

Duffy B, Li L, Lu S, Durocher L, Dittmar M, Delaney-Baldwin E, Panawennage D, LeMaster D, Navarette K, Spink D. Analysis of Cannabinoid-Containing Fluids in Illicit Vaping Cartridges Recovered from Pulmonary Injury Patients: Identification of Vitamin E Acetate as a Major Diluent. *Toxics*, 2020, 8, 1, 8.

Ellefsen KN, Concheiro M, Huestis MA. Synthetic cathinone pharmacokinetics, analytical methods, and toxicological findings from human performance and postmortem cases. *Drug Metab Rev*, 2016, 237-65.

Eshleman AJ, Wolfrum KM, Reed JF, Kim SO, Johnson RA, Janowsky A. Neurochemical pharmacology of psychoactive substituted *N*-benzylphenethylamines: high potency agonists at 5-HT_{2A} receptors. *Biochem Pharmacol*, 2018, 158, 27-34.

European Drug Report 2019: Trends and Developments, www.emcdda.europa.eu, pristupljeno 5.6.2021.

European Drug Report 2020: Trends and Developments, www.emcdda.europa.eu, pristupljeno 20.8.2021.

European Drug Report 2021: Trends and Developments, www.emcdda.europa.eu, pristupljeno 20.8.2021.

Fels H., Krueger J., Sachs H., Mussho F., Graw M., Roider G., Stoeber A. Two fatalities associated with synthetic opioids: AH-7921 and MT-45. *Forensic Sci Int*, 2017, 77, 30-35.

Franz F, Angerer V, Jechle H, et al. Immunoassay screening in urine for synthetic cannabinoids - an evaluation of the diagnostic efficiency. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55, 9, 1375-1384.

Frisoni P, Bacchio E, Bilel S, et al. Novel Synthetic Opioids: The Pathologist's Point of View. *Brain Sci*, 2018, 8, 9, 170.

Fuse-Nagase Y, Nishikawa T. Prolonged delusional state triggered by repeated ingestion of aromatic liquid in a past 5-methoxy-N, N-diisopropyltryptamine abuser. *Addict Sci Clin Pract*, 2013, 8, 1, 9.

German CL, Fleckenstein AE, Hanson GR. Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon. *Life Sci*, 2014, 97, 1, 2-8.

Giorgetti A, Pascali JP, Fais P, et al. Molecular Mechanisms of Action of Novel Psychoactive Substances (NPS). A New Threat for Young Drug Users with Forensic-Toxicological Implications. *Life (Basel)*, 2021, 11, 5, 440.

Halberstadt AL. Pharmacology and Toxicology of N-Benzylphenethylamine ("NBOMe") Hallucinogens. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 32, 283-311.

Haukka J, Kriikku P, Mariottini C, Partonen T, Ojanperä I. Non-medical use of psychoactive prescription drugs is associated with fatal poisoning. *Addiction*, 2018, 113, 3, 464-472.

Helander A, Bäckberg M, Signell P, Beck O. Intoxications involving acrylfentanyl and other novel designer fentanyls - results from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)*, 2017, 55,6, 589-599.

Helander A, Bradley M, Hasselblad A, Norlén L, Vassilaki I, Bäckberg M, Lapins J. Acute skin and hair symptoms followed by severe, delayed eye complications in subjects using the synthetic opioid MT-45. *Br J Dermatol*, 2017, 176, 4, 1021-1027.

Hess C, Schoeder CT, Pillaiyar T, Madea B, Müller CE. Pharmacological evaluation of synthetic cannabinoids identified as constituents of spice. *Forensic Toxicol*, 2016, 34, 329-343.

Hu A, Noble WS, Wolf-Yadlin A. Technical advances in proteomics: new developments in data-independent acquisition. *F1000Res*, 2016, 5, 419.

Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, Spiliopoulou C, Athanaselis S. AH-7921: the list of new psychoactive opioids is expanded. *Forensic Toxicol*, 2015, 33, 2, 195-201.

Katz DP, Bhattacharya D, Bhattacharya S, Deruiter J, Clark CR, Suppiramaniam V, Dhanasekaran M. Synthetic cathinones: a khat and mouse game. *Toxicol Lett*, 2014, 229, 349-356.

Klega AE, Keehbauch JT. Stimulant and Designer Drug Use: Primary Care Management. *Am Fam Physician*, 2018, 98, 2, 85-92.

Kraehenmann R, Pokorny D, Vollenweider L, Preller KH, Pokorny T, Seifritz E, Vollenweider FX. Dreamlike effects of LSD on waking imagery in humans depend on serotonin 2A receptor activation. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234, 13, 2031-2046.

Kyriakou C, Pellegrini M, García-Algar O, Marinelli E, Zaami S. Recent Trends in Analytical Methods to Determine New Psychoactive Substances in Hair. *Curr Neuropharmacol*, 2017,15, 5, 663-681.

Lam RP, Yip WL, Tsui MS, Ng SW, Ching CK, Mak TW. Severe rhabdomyolysis and acute kidney injury associated with methoxphenidine. *Clin Toxicol (Phila)*, 2016, 54, 5, 464-465.

Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10, 612.

- Lovrecic B, Lovrecic M, Gabrovec B, Carli M, Pacini M, Maremmanni AG, et al. . Non-medical use of novel synthetic opioids: a new challenge to public health. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16, 177.
- Lubman DI, Cheetham A, Yücel M. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther*, 2015, 148, 1-16.
- Luethi D, Liechti ME. Monoamine transporter and receptor interaction profiles in vitro predict reported human doses of novel psychoactive stimulants and psychedelics. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21, 10, 926-931.
- Luethi D, Trachsel D, Hoener MC, Liechti ME. Monoamine receptor interaction profiles of 4-thio-substituted phenethylamines (2C-T drugs) *Neuropharmacology*, 2018, 134, 141-148.
- Luethi D, Walter M, Zhou X i sur. Para-Halogenation Affects Monoamine Transporter Inhibition Properties and Hepatocellular Toxicity of Amphetamines and Methcathinones. *Front Pharmacol* , 2019, 10, 438.
- Macfarlane V, Christie G. Synthetic cannabinoid withdrawal: a new demand on detoxification services. *Drug Alcohol Rev*, 2015, 34, 2, 147-53.
- Majchrzak M, Celiński R, Kowalska T, et al. Fatal case of poisoning with a new cathinone derivative: α -propylaminopentiophenone (N-PP). *Forensic Toxicol*, 2018, 36, 525-533.
- Manchester KR, Lomas, EC, Waters L, Dempsey FC, Maskell PD. The emergence of new psychoactive substance (NPS) benzodiazepines: A review. *Drug Test Anal*, 2017, 10, 1, 37-53.
- 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, 97, 135-146.
- Mbughuni MM, Jannetto PJ, Langman LJ. Mass Spectrometry Applications for Toxicology. *EJIFCC*, 2016, 27,4, 272-287.
- Mehta JJ, Mahendran AK, Bajaj RK, Doshi AR. Myocardial Ischemia with Cannabinoid Use in an Adolescent. *Cureus*, 2017, 9, 11, 1899.
- Meyer MR, Maurer HH. Review: LC coupled to low- and high-resolution mass spectrometry for new psychoactive substance screening in biological matrices - Where do we stand today? *Anal Chim Acta*, 2016, 13, 927, 13-20.

Mills, B., Yepes, A., & Nugent, K. Synthetic Cannabinoids. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2015,350, 1, 59-62.

Montesano C, Vannutelli G, Gregori A, Ripani L, Compagnone D, Curini R, et al. Broad screening and identification of novel psychoactive substances in plasma by high-performance liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry and post-run library matching. *J Anal Toxicol*, 2016, 40, 519-28.

Moosmann B, Auwärter V. Designer Benzodiazepines: Another Class of New Psychoactive Substances. *Handb Exp Pharmacol*, 2018, 252, 383-410.

New benzodiazepines in Europe – a review, 2021, www.emcdda.europa.eu, pristupljeno 1.7.2021.

New psychoactive substances: global markets, global threats and the COVID-19 pandemic, www.emcdda.europa.eu, pristupljeno 20.8. 2021.

Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic? *Forensic Sci Int*, 2018, 284, 141-145.

Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev*, 2016, 68, 2, 264-355.

Nikolaou P, Katselou M, Papoutsis I, Spiliopoulou C, Athanaselis S. U-47700. An old opioid becomes a recent danger. *Forensic Toxicol*, 2017, 35, 1, 11-19.

Noble C, Holm NB, Mardal M, Linnet K. Bromo-dragonfly, a psychoactive benzodifuran, is resistant to hepatic metabolism and potently inhibits monoamine oxidase A. *Toxicol Lett*, 2018, 295, 397-407.

Nunes LA, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochem Med*, 2015, 25, 2, 177-92.

O'Keefe L, Simcocks AC, Hryciw DH, Mathai ML, McAinch AJ. The cannabinoid receptor 1 and its role in influencing peripheral metabolism. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16, 294-304.

Ordak M, Zmysłowska A, Bielski M, et al. Pharmacotherapy of Patients Taking New Psychoactive Substances: A Systematic Review and Analysis of Case Reports. *Front Psychiatry*, 2021, 12, 669921.

Ordak M, Zmysłowska A, Bielski M, et al. Pharmacotherapy of Patients Taking New Psychoactive Substances: A Systematic Review and Analysis of Case Reports. *Front Psychiatry*, 2021, 12, 669921.

Orsolini L, Corkery JM, Chiappini S, et al. 'New/Designer Benzodiazepines': An Analysis of the Literature and Psychonauts' Trip Reports. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18, 9, 809-837.

P Charbogne P, Kieffer BL, Befort K. 15 years of genetic approaches in vivo for addiction research: opioid receptor and peptide gene knockout in mouse models of drug abuse. *Neuropharmacology*, 2014, 76, 204-217.

Pacher P, Steffens S, Haskó G, Schindler TH, Kunos G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15, 3, 151-166.

Páleníček T, Lhotková E, Žídková M, Balíková M, Kuchař M, Himl M, Mikšátková P, Čegan M, Valeš K, Tylš F, Horsley RR. Emerging toxicity of 5,6-methylenedioxy-2-aminoindane (MDAI): Pharmacokinetics, behaviour, thermoregulation and LD50 in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 69, 49-59.

Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, et al. Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci*. 2018, 15,12, 1286-1295.

Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, et al. Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci*, 2018, 15, 12, 1286-1295.

Papsun D, Krywaczyk A, Vose JC, Bundock EA, Logan BK. Analysis of MT-45, a Novel Synthetic Opioid, in Human Whole Blood by LC-MS-MS and its Identification in a Drug-Related Death. *J Anal Toxicol*, 2016, 40, 4, 313-317.

Pasin D, Bidny S, Fu S. Analysis of new designer drugs in post-mortem blood using high-resolution mass spectrometry, *J Anal Toxicol*, 2015, 39, 163-71.

Pasin, D., Cawley, A., Bidny, S. et al. Current applications of high-resolution mass spectrometry for the analysis of new psychoactive substances: a critical review. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409, 5821-5836.

Patel M, Manning JJ, Finlay DB, Javitch JA, Banister SD, Grimsey NL, Glass M. Signalling profiles of a structurally diverse panel of synthetic cannabinoid receptor agonists. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175, 113871.

Patel NB. "Natural amphetamine" khat: a cultural tradition or a drug of abuse? *Int Rev Neurobiol*, 2015, 120, 235-255.

- Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication--A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 118, 1, 37-44.
- Pergolizzi JV Jr, Christo PJ, LeQuang JA, Magnusson P. The Use of Peripheral μ -Opioid Receptor Antagonists (PAMORA) in the Management of Opioid-Induced Constipation: An Update on Their Efficacy and Safety. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14, 1009-1025.
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SPH, Di Marzo V, Elphick MR, Greasley PJ, Hansen HS, Kunos G, Mackie K, Mechoulam R, Ross RA. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev*, 2010, 62, 588-631.
- Pichini S, Altieri I, Zuccaro P, Pacifici R. Drug monitoring in nonconventional biological fluids and matrices. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 30, 3, 211-28.
- Pinterova N, Horsley RR, Palenicek T. Synthetic Aminoindanes: A Summary of Existing Knowledge. *Front Psychiatry*, 2017, 8, 236.
- Prosser JM, Jones BE, Nelson L. Complications of oral exposure to fentanyl transdermal delivery system patches. *J Med Toxicol*, 2010, 6, 443-447.
- Prosser JM, Nelson LS. The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones. *J Med Toxicol*, 2012, 8, 33-42.
- Reiter E, Ahn S, Shukla AK, Lefkowitz RJ. Molecular mechanism of β -arrestin-biased agonism at seven-transmembrane receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2012, 52, 179-197.
- Remane D, Wissenbach DK, Peters, FT. Recent advances of liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry in clinical and forensic toxicology :An update. *Clinical Biochemistry*, 2016, 49, (13-14), 1051-1071.
- Reschly-Krasowski JM, Krasowski MD. A Difficult Challenge for the Clinical Laboratory: Accessing and Interpreting Manufacturer Cross-Reactivity Data for Immunoassays Used in Urine Drug Testing. *Acad Pathol*, 2018, 5, 2374289518811797.
- Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, Liechti ME. Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *Br J Pharmacol*, 2018, 175, 3, 532-543.

- Rickli A, Luethi D, Reinisch J, Buchy D, Hoener MC, Liechti ME. Receptor interaction profiles of novel *N*-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs) *Neuropharmacology*, 2015, 99, 546-553.
- Rickli A, Moning OD, Hoener MC, Liechti ME. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26, 8, 1327-1337.
- 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, 3, 59334.
- Sainsbury PD, Kicman AT, Archer RP, King LA, Braithwaite RA. Aminoindanes-the next wave of 'legal highs'? *Drug Test Anal*, 2011, 3, 479-482.
- Sanotsky Y, Selikhova M, Fedoryshyn L, Kuzyk P, Matviyenko Y, Semeryak O, Dziewulska D, Holton JL, Lees AJ. Neuropathological Findings in Ephedrone Encephalopathy. *Mov Disord*, 2020, 35,10, 1858-1863.
- Schifano F, Napoletano F, Arillotta D, et al. The clinical challenges of synthetic cathinones. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(3), 410-419.
- Shearer K, Bryce C, Parsons M, Torrance H. Phenazepam: A review of medico-legal deaths in South Scotland between 2010 and 2014. *Forensic Sci Int*, 2015, 254, 197-204.
- 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, 50, 5, 438-440.
- Siddiqi S, Verney C, Dargan P, Wood DM. Understanding the availability, prevalence of use, desired effects, acute toxicity and dependence potential of the novel opioid MT-45. *Clin Toxicol (Phila)*, 2015, 53, 1, 54-59.
- Simmler LD, Rickli A, Schramm Y, Hoener MC, Liechti ME. Pharmacological profiles of aminoindanes, piperazines, and pipradrol derivatives. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88, 2, 237-244.
- Smith CD, Robert S. 'Designer drugs': update on the management of novel psychoactive substance misuse in the acute care setting. *Clin Med (Lond)*, 2014, 14, 4, 409-15.

Srisuma S, Bronstein AC, Hoyte CO. NBOMe and 2C substitute phenylethylamine exposures reported to the National Poison Data System. *Clin Toxicol (Phila)*, 2015, 53, 7, 624-628.

Srivastava A, Kahan M, Nader M. Primary care management of opioid use disorders: Abstinence, methadone, or buprenorphine-naloxone? *Can Fam Physician*, 2017, 63, 3, 200-205.

Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain*, 2014, 15, 12, 1215-1226.

Stove CP, Ingels AS, De Kesel PM, Lambert WE. Dried blood spots in toxicology: from the cradle to the grave? *Crit Rev Toxicol*, 2012, 42, 3, 230-243.

Suzuki J, El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend*, 2017, 171, 107-116.

Synthetic cannabinoids drug profile, www.emcdda.europa.eu, pristupljeno 15.6.2021.

Synthetic cannabinoids drug profile, www.emcdda.europa.eu, pristupljeno 1.7.2021.

Tan K.R., Rudolph U., Lüscher C. Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci*, 2011, 34, 4, 188-197.

Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F, et al. Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Curr Neuropharmacol* 2015, 13, 26-46.

Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F, Romolo FS. Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13, 1, 26-46.

Trouiller P, Velter A, Saboni L, Sommen C, Sauvage C, Vaux S, Barin F, Chevaliez S, Lot F, Jauffret-Roustide M, Prevagay group. Injecting drug use during sex (known as "slamming") among men who have sex with men: Results from a time-location sampling survey conducted in five cities, France. *Int J Drug Policy*, 2020, 7, 102703.

Truver MT, Palmquist KB, Swortwood MJ. Oral Fluid and Drug Impairment: Pairing Toxicology with Drug Recognition Expert Observations. *J Anal Toxicol*, 2019, 43, 8, 637-643.

Valente MJ, Guedes de Pinho P, De Lourdes BM, Carvalho F, Carvalho M. Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch Toxicol*, 2014, 88, 1, 15-45.

Valeriani G, Corazza O, Bersani FS, et al. Olanzapine as the ideal 'trip terminator'? Analysis of online reports relating to antipsychotics' use and misuse following the occurrence of novel

psychoactive substance-related psychotic symptoms. *Human Psychopharmacol Clin Exp*, 2015, 30, 249-254.

Ventura L, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Opioids in the Frame of New Psychoactive Substances Network: A Complex Pharmacological and Toxicological Issue. *Curr Mol Pharmacol*. 2018, 11, 2, 97-108.

Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11, 9, 642-651.

Wagmann L, Richter LHJ, Kehl T, Wack F, Bergstrand MP, Brandt SD, Stratford A, Maurer HH, Meyer MR. In vitro metabolic fate of nine LSD-based new psychoactive substances and their analytical detectability in different urinary screening procedures. *Anal Bioanal Chem*. 2019, 411, 19, 4751-4763.

Wallach J, Brandt SD. 1,2-diarylethylamine- and ketamine-based new psychoactive substances. *Handb Exp Pharmacol*, 2018, 252, 305-352.

Wallach J, Brandt SD. Phencyclidine-based new psychoactive substances. *Handb Exp Pharmacol*. 2018, 252, 261-303.

Wallach J, Kang H, Colestock T, Morris H, Bortolotto ZA, Collingridge GL, Lodge D, Halberstadt AL, Brandt SD, Adejare A. Pharmacological Investigations of the Dissociative 'Legal Highs' Diphenidine, Methoxphenidine and Analogues. *PLoS One*, 2016, 17,11, 6, 0157021.

Walsh KB, Andersen HK. Molecular Pharmacology of Synthetic Cannabinoids: Delineating CB1 Receptor-Mediated Cell Signaling. *Int J Mol Sci*, 2020, 21, 17, 6115.

Waters L, Manchester KR, Maskell PD, Haegeman C, Haider S. The use of a quantitative structure-activity relationship (QSAR) model to predict GABA-A receptor binding of newly emerging benzodiazepines. *Sci Justice*, 2018, 58, 3, 219-225.

Weinstein AM, Rosca P, Fattore L, London ED. Synthetic Cathinone and Cannabinoid Designer Drugs Pose a Major Risk for Public Health. *Front Psychiatry*, 2017, 8, 156.

Wiley JL, Lefever TW, Marusich JA, Grabenauer M, Moore KN, Huffman JW, Thomas BF. Evaluation of first generation synthetic cannabinoids on binding at non-cannabinoid receptors and in a battery of in vivo assays in mice. *Neuropharmacology*, 2016, 110, 143-153.

Wintermeyer A, Möller I, Thevis M, Jübner M, Beike J, Rothschild MA, Bender K. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. *Anal Bioanal Chem*, 2010 Nov;398, 5, 2141-2153.

Yuan C, Chen D, Wang S. Drug confirmation by mass spectrometry: Identification criteria and complicating factors. *Clin Chim Acta*, 2015, 438, 119-125.

Zaami S, Giorgetti R, Pichini S, Pantano F, Marinelli E, Busardo FP. Synthetic cathinones related fatalities: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22,1, 268-274.

Zawilska JB, Kacela M, Adamowicz P. NBOMes-Highly Potent and Toxic Alternatives of LSD. *Front Neurosci*, 2020, 14, 78.

Zawilska JB, Wojcieszak J. An expanding world of new psychoactive substances-designer benzodiazepines. *Neurotoxicology*, 2019, 73, 8-16.

Zawilska JB, Wojcieszak J. An expanding world of new psychoactive substances-designer benzodiazepines. *Neurotoxicology*, 2019, 73, 8-16.

Zawilska JB, Wojcieszak J. Designer cathinones—an emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Sci Int*, 2013, 231, 42-53.

Zawilska JB. An Expanding World of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Front Psychiatry*, 2017, 8, 110.

Zhou X, Luethi D, Sanvee GM, Bouitbir J, Liechti ME, Krähenbühl S. Molecular Toxicological Mechanisms of Synthetic Cathinones on C2C12 Myoblasts. *Int J Mol Sci*, 2019, 20,7, 1561.

7. SAŽETAK/SUMMARY

NPS čine raznoliku i sve veću skupinu novih spojeva. Obično su derivati ili analozi otprije poznatih rekreacijskih droga koji su proizvedeni za postizanje istog učinka, a zaobišli su zakonske propise. Unatoč općem smanjenju broja novoidentificiranih tvari, godišnje se potvrđi približno 400 prethodno prijavljenih NPS-a. Navedeno saznanje sugerira da mnoge tvari nakon pojavljivanja duže ostaju na tržištu i potrebno je njihovo sustavno praćenje. U ovom radu usvojena je podjela NPS-a na četiri skupine: sintetske stimulanse, sintetske kanabinoide, sintetske halucinogene i sintetske depresore. Pregledane su dosad zabilježene kemijske strukture i mehanizmi djelovanja. Male promjene strukture imaju utjecaj na njihova farmakološka svojstva, čak i unutar iste skupine, što otežava predviđanje učinaka, potencije i toksičnosti. Dostupni radovi o učincima NPS-a i smjernicama za terapiju proizašli su iz manjih studija pojedinih slučajeva. Liječenje uglavnom uključuje praćenje kliničke slike bolesnika te simptomatsku i suportivnu terapiju. Dostupne imunokemijske analitičke metode ciljanog probira nisu dovoljno osjetljive zbog velike strukturne raznolikosti samih NPS-a, niti specifične zbog unakrsne reaktivnosti s drugim tvarima. U kliničkoj praksi najčešće su potrebne specifičnije metode potvrde kao što su kromatografije spregnute s masenom spektrometrijom. Zaključno se može reći da su glavna pitanja oko NPS-a nepoznati i nepredvidivi učinci na zdravlje ljudi, nedostatak brzog analitičkog otkrivanja i brzina stavljanja novijih analoga na tržište kako bi se izbjeglo zakonsko ograničavanje.

SUMMARY

NPSs make up a diverse and growing group of new compounds. They are usually derivatives or analogues of previously known recreational drugs that have been produced to achieve the same effect and have circumvented legal regulations. Despite a general decrease in the number of newly identified substances, approximately 400 previously notified NPSs are confirmed annually. This finding suggests that many substances remain on the market longer after they appear and need to be monitored systematically. In this paper, the division of NPSs into four groups was adopted: synthetic stimulants, synthetic cannabinoids, synthetic hallucinogens, and synthetic depressants. The chemical structures and mechanisms of action recorded so far have

been reviewed. Small changes in structure have an impact on their pharmacological properties, even within the same group, making it difficult to predict effects, potency, and toxicity. Available papers on the effects of NPSs and guidelines for therapy have emerged from smaller case studies. Treatment mainly includes monitoring of the patient's clinical picture and symptomatic and supportive therapy. The available immunochemical analytical methods of targeted screening are not sufficiently sensitive due to the great structural diversity of the NPSs themselves, nor specific due to cross-reactivity with other substances. In clinical practice, more specific confirmation methods such as mass spectrometry coupled chromatography are most often required. In conclusion, the main issues surrounding NPSs are the unknown and unpredictable effects on human health, the lack of rapid analytical detection and the speed of placing newer analogues on the market to avoid legal restrictions.

8. PRILOZI

POPIS KRATICA

NPS	engl. <i>New Psychoactive Substances</i>
UNODC	engl. <i>United Nations Office on Drugs and Crime</i>
EMCDDA	engl. <i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i>
DA	dopamin
5-HT	serotonin
NE	noradrenalin
THC	tetrahidrokanabinol
MDMA	3,4-metilendioksimetamfetamin
DMT	N,N- dimetiltriptamin
LSD	dietilamid lizerginske kiseline
NMDAR	N-metil-d-aspartatni receptor
4-MMC	4-metilmetakatinon
MDPV	3,4-metilendioksiptirovaleron
4-MEC	4-metil-N-etilkatinon
4-FMC	4-fluorometkatinon
3-FMC	3-fluorometkatinon
α -PVP	α -pirolidinopentiofenon
VMAT2	vezikularni monoaminski transporter 2
DAT	dopaminski transporter
SERT	serotoninski transporter
NET	norepinefrinski transporter
STEMI	infarkt miokarda s elevacijom ST
GHB	gamahidroksibutirat
BZP	1-benzilpiperazin
m-CPP	meta-klorofenilpiperazin
MDBP	1-(3,4-metilendioksibenzil) piperazin
mCPP	1-(3-klorofenil) piperazin
TFMP	1-(3-trifluorometilfenil) piperazin
MeOPP	1- (4-metoksifenil) piperazin
2-AI	2-aminoindan

MDA	3,4-metilendioksiamfetamin
MMA	3-metoksi-4-metilamfetamin
PIA	p-jodoamfetamin
MDAI	5,6-metilendioksi-2-aminoindan
MMAI	5-metoksi-6-metil-2-aminoindan
5-IAI	5-jodoaminoindan
EWA	engl. <i>Early Warning Advisory</i>
NM-2-AI	N-metil-2-aminoindan
ETAI	N-etil-5-trifluorometil-2-aminoindan
CB1	kanabinoidni receptor 1
CB2	kanabinoidni receptor 2
CP	cikloheksilfenol
SCRA	engl. <i>Synthetic cannabinoid receptor agonist</i>
GPCR	engl. <i>G-protein-coupled receptor</i>
GIRK	engl. <i>G-protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel</i>
GRK	engl. <i>G-protein-coupled receptor kinase</i>
MAPK	engl. <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
CBD	kanabidiol
MR	magnetska rezonancija
NBOMe	N-benzilfenetilamini
ANT	alfa-metiltriptamin
5-MeO-DALT	N,N-dialil-5-metoksitriptamin
5-MeO-DIPT	5-metoksi-N,N-diizopropiltriptamin
ALD-52	1-acetil-LSD
1P-LSD	1-propionil-LSD
1B-LSD	1-butiril-LSD
AMPA	alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina
PCP	fenciklidin
3-HO-PCP	3-hidroksifenciklidin
4-MeO-PCP	4-metoksifenciklidin
PCE	etciklidin
MXE	metoksetamin
GTP	gvanozin trifosfat

GDP	gvanozin difosfat
cAMP	ciklički adenzin monofosfat
GABA	gama-aminomaslačna kiselina
SOHT	engl. <i>Society of Hair Testing</i>
LC-MS/MS	engl. <i>Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry</i> (tekućinska kromatorafija - dvojna masena spektrometrija)
GC-MS	engl. <i>Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry</i> (plinska kromatografija-masena spektrometrija)
EI	engl. <i>Electron Ionisation</i> (ionizacija elektronima)
CI	engl. <i>Chemical Ionisation</i> (kemijska ionizacija)
API	engl. <i>Airpressure Ionisation</i> (ionizacija pri atmosferskom tlaku)
ESI	engl. <i>Electrospray Ionisation</i> (elektrosprej ionizacija)
TOF	engl. <i>Time of flight</i> (vrijeme preleta)
HRMS	engl. <i>High Resolution Mass Spectrometry</i> (masena spektrometrija visoke rezolucije)
DIA	engl. <i>Data Independent Acquisition</i>
DDA	engl. <i>Data Dependent Acquisition</i>
SRM	engl. <i>Selected Reaction Monitoring</i>

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Medicinska biokemija
Kolegij: Analitička toksikologija
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Nove psihoaktivne tvari

Ana Salacan

SAŽETAK

NPS čine raznoliku i sve veću skupinu novih spojeva. Obično su derivati ili analozi otprije poznatih rekreacijskih droga koji su proizvedeni za postizanje istog učinka, a zaobišli su zakonske propise. Unatoč općem smanjenju broja novoidentificiranih tvari, godišnje se potvrdi približno 400 prethodno prijavljenih NPS-a. Navedeno saznanje sugerira da mnoge tvari nakon pojavljivanja duže ostaju na tržištu i potrebno je njihovo sustavno praćenje. U ovom radu usvojena je podjela NPS-a na četiri skupine: sintetske stimulanse, sintetske kanabinoide, sintetske halucinogene i sintetske depresore. Pregledane su dosad zabilježene kemijske strukture i mehanizmi djelovanja. Male promjene strukture imaju utjecaj na njihova farmakološka svojstva, čak i unutar iste skupine, što otežava predviđanje učinaka, potencije i toksičnosti. Dostupni radovi o učincima NPS-a i smjernicama za terapiju proizašli su iz manjih studija pojedinih slučajeva. Liječenje uglavnom uključuje praćenje kliničke slike bolesnika te simptomatsku i suportivnu terapiju. Dostupne imunokemijske analitičke metode ciljanog probiranja nisu dovoljno osjetljive zbog velike strukturne raznolikosti samih NPS-a, niti specifične zbog unakrsne reaktivnosti s drugim tvarima. U kliničkoj praksi najčešće su potrebne specifičnije metode potvrde kao što su kromatografije spregnute s masenom spektrometrijom. Zaključno se može reći da su glavna pitanja oko NPS-a nepoznati i nepredvidivi učinci na zdravlje ljudi, nedostatak brzog analitičkog otkrivanja i brzina stavljanja novijih analoga na tržište kako bi se izbjeglo zakonsko ograničavanje.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 70 stranica, 20 grafičkih prikaza i 159 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: NPS, dizajnerske droge, katinoni, SCRA, sintetski halucinogeni, sintetski opiodi, analitičke metode

Mentor: **Dr. sc. Mila Lovrić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Mila Lovrić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Lidija Bach Rojceky, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Andrea Hulina Tomašković, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2021.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Medical biochemistry
Department of Analytical toxicology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

New psychoactive substances

Ana Salacan

SUMMARY

NPSs make up a diverse and growing group of new compounds. They are usually derivatives or analogues of previously known recreational drugs that have been produced to achieve the same effect and have circumvented legal regulations. Despite a general decrease in the number of newly identified substances, approximately 400 previously notified NPS are confirmed annually. This finding suggests that many substances remain on the market longer after they appear and need to be monitored systematically. In this paper, the division of NPSs into four groups was adopted: synthetic stimulants, synthetic cannabinoids, synthetic hallucinogens, and synthetic depressants. The chemical structures and mechanisms of action recorded so far have been reviewed. Small changes in structure have an impact on their pharmacological properties, even within the same group, making it difficult to predict effects, potency, and toxicity. Available papers on the effects of NPSs and guidelines for therapy have emerged from smaller case studies. Treatment mainly includes monitoring of the patient's clinical picture and symptomatic and supportive therapy. The available immunochemical analytical methods of targeted screening are not sufficiently sensitive due to the great structural diversity of the NPSs themselves, nor specific due to cross-reactivity with other substances. In clinical practice, more specific confirmation methods such as mass spectrometry coupled chromatography are most often required. In conclusion, the main issues surrounding NPSs are the unknown and unpredictable effects on human health, the lack of rapid analytical detection and the speed of placing newer analogues on the market to avoid legal restrictions.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 70 pages, 20 figures and 159 references. Original is in Croatian language.

Keywords: NPS, designer drugs, cathinones, SCRA, synthetic hallucinogens, synthetic opioids, analytical methods

Mentor: **Mila Lovrić, Ph.D. Assistant Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Mila Lovrić, Ph.D. Assistant Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach Rojecky, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Andrea Hulina Tomašković, Ph.D. Senior Assistant, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2021.