REVIEW

NA DROGOVOU SCÉNU PŘICHÁZEJÍ NOVÉ SYNTETICKÉ KANABINOIDY

New synthetic cannabinoids are coming to the drug scene

Jiří Patočka¹, Kamil Kuča^{2,3}

¹Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie

²Fakulta vojenského zdravotnictví UO, centrum pokročilých studií, Hradec Králové

³Fakulta vojenského zdravotnictví UO, katedra toxikologie, Hradec Králové

Summary

On internet and in specialized shops, certain herbaceous mixtures marked “spices” or “spice drugs” have already been sold since 2004. The mixtures are advertised as exotic mixture of incense releasing rich aroma. Some users smoking these mixtures feel similar effects as after the hemp. The “spice drugs” enjoy great interest in the drug scene, since they offer a legal possibility of acquiring hemp substitutes. Forensic analyses demonstrated that in certain species of “spice drugs”, there are synthetic cannabinoids, strong agonists of cannabinoid receptors, as e.g. JWH-018, JWH-073, CP 47,497 and HU-210. These drugs are technically quite legal and are not subjected to any ban. There are only few data concerning their pharmacological characteristics in animals but not their toxicity. Nearly nothing has been yet known about pharmacology, toxicology and safety profile of these substances in humans except for opinions of consumers at internet fora. Neither herbaceous components of the “spice drugs” nor any synthetic cannabinoids present in them are subjected to international control in the sense of the UN convention on the drug control. Certain European countries recently adopted legal steps leading to a ban or control of “spice drugs” and similar substances. These cannabinoid substances are considered as new products, which should be added to the list of narcotic and psychotropic substances.

Key words: “spice drugs” – synthetic cannabinoids – JWH-018 – CP 47,497 – HU-210 – health risk

Souhrn

Na internetu a ve specializovaných obchodech jsou již od roku 2004 prodávány některé bylinné směsi pod značkou „spice” nebo „spice drugs”. Směsi jsou inzerovány jako exotická směs kadidla, která uvolňuje bohaté aroma. Když se tyto směsi kouří, někteří jejich uživatelé mají obdobné účinky jako po konopí. „Spice drugs” se těší velké pozornosti drogové scény, protože představují legální možnost, jak získat náhražku konopí. Forenzní analýzy ukázaly, že v některých druzích „spice drugs” jsou přítomny syntetické kanabinoidy, silní agonisté kanabinoidních receptorů, jako jsou např. JWH-018, JWH-073, CP 47,497 a HU-210. Technicky jsou tyto drogy zcela legální a nepodléhají zákazu. Existuje jen několik málo údajů o jejich farmakologických vlastnostech u zvířat, ale nic o jejich toxicitě. V současné době není téměř nic známo o farmakologii, toxikologii a bezpečnostním profilu těchto látek u lidí, s výjimkou názorů spotřebitelů na internetových fórech. Ani bylinné složky „spice drugs”, ani žádný ze syntetických kanabinoidů v nich

nalezených nepodléhá mezinárodní kontrole ve smyslu Konvence OSN o kontrole drog. Některé evropské země v nedávné době přijaly právní kroky vedoucí k zákazu nebo kontrole „spice drugs“ a podobných látek. Tyto kanabinoidní látky jsou považovány za nové produkty, které je žádoucí přidat do seznamu omamných a psychotropních látek.

Klíčová slova: „spice drugs“ – syntetické kanabinoidy – JWH-018 – CP 47,497 – HU-210 – zdravotní riziko

ÚVOD

Od začátku nového tisíciletí se na evropském trhu začínají objevovat syntetické kanabinoidy jako tzv. nové drogy (EMCDDA, 2009), které byly do té doby známy jen z farmakologických laboratoří a byly převážně předmětem výzkumu na laboratorních zvířatech. Odborníci na drogy byli o nebezpečí těchto látek informováni, protože informace o nich se objevovaly v odborném tisku, ale nevěnovali jim příliš pozornosti, protože možnost jejich zneužití byla pouze teoretická. O jejich uvedení na drogovou scénu téměř nikdo neuvažoval, protože šlo o nebezpečné a u člověka nevyzkoušené drogy. Ukázalo se však, že výrobci drog takto neuvažovali a že něco jako „bezpečnost drogy“ je jim zcela cizí. Nové druhy syntetických kanabinoidů se na evropské drogové scéně začínají ve větším množství objevovat od roku 2005 a v posledních asi třech letech nacházejí stále širší klientelu. Začínají se o ně proto zajímat státní orgány a protidrogové centrály (Dresen et al., 2010). Syntetické drogy se začínají objevovat také na českém trhu, zejména pak na severu Moravy a ve Slezsku, zřejmě v důsledku jejich zákazu v Polsku. V takzvaných *Amsterdam shopech* se drogy nabízely jako upomínkové předměty. Pestrá nabídka těchto produktů se také objevila v internetových obchodech. Zpravidla se jednalo o výrobky označované jako směsi exotického koření. Drogy byly a ještě stále jsou distribuovány pod názvy jako „K2“, „spice drugs“ (koření) či „scope“ (Carmichael, 2010; Vardakou et al., 2010) a jejich název nic nevypovídá o složení drogy, jejím účinku a zdravotních rizicích (Auwärter et al., 2009). Obchody s legální nabídkou syntetických narkotik se v ČR začaly objevovat na konci roku 2009. Zakládaly je polské společnosti, které byly s tímto druhem podnikání z Polska vytlačeny změnou legislativy. Policie proti prodeji nemohla zasáhnout,

protože drogy nebyly na seznamu zakázaných látek. Jejich prodej byl sice nemorální, ale legální. Poté, co i ČR přistoupila k tomu, že 33 těchto nových syntetických drog zařadila na seznam omamných a psychotropních látek, policie už není tak bezmocná. Je to však nikdy nekončící boj. Výrobci a prodejci najdou jiné způsoby, jak drogy dostat ke konečnému uživateli. Tento článek přináší stručný přehled o nejvýznamnějších syntetických drogách, jejich chemické struktuře, a pokud je to známo, také o jejich farmakologii a toxikologii.

Nabídka legálních drog je pestrá a stále se rozšiřuje

Legální drogy jsou nabízeny pod mnoha názvy jako např. Euphoria, Spice Gold, Spice Silver, Spice Diamond, Spice Tropical Synergy, Spice Arctic Synergy, Spice Egypt, Scope Wildberry, Scope Vanilla nebo Scope Sex on the Beach. Mění se i design drog, protože mnohé jsou nabízeny jako bylinné přípravky, které se dají též kouřit či používat jako vykuřovadla.

Jedná se o směs různých bylin, do kterých jsou syntetické kanabinoidy přidávány, aniž by bylo uvedeno jaké a v jakém množství. Z těch současných to jsou např. Galaxy Gold, Space Truckin, Solar Flare, Moon rocks, Blue Lotus, Yucatan Fire, Sence, ChillX, Earth Impact, Gorillaz a další (Mustata et al., 2009). Inovace v názvech je velmi rychlá. Tak rychlá, že výčet nabízených výrobků rychle zastarává a totéž se týká i účinných látek (Lindigkeit et al., 2009). Objevuje se zcela nová generace drog, jejichž mechanismus účinku je v mnohém podobný klasickým kanabinoidům (Fattore, Fratta, 2011), ale které představují pro lidské zdraví mnohem větší nebezpečí (Mir et al., 2011). Někdy se o těchto látkách hovoří jako o „nové marihuaně“ (Wells, Ott, 2011).

Na podzim 2009 byly Národní protidrogovou centrálou zachyceny vzorky tří produktů

„spice“, dostupné na českém trhu. Zkoumáním odebraných vzorků bylo zjištěno, že se jedná o směs různých bylin, ale ve všech třech vzorcích byly detekovány syntetické kanabinoidy. Nejsou však žádné důkazy o tom, že syntetické kanabinoidy jsou obsaženy ve všech výrobcích „spice“ nebo jim podobných produktech či ve všech dávkách stejného produktu. Nelze také vyloučit, že látky ze skupiny syntetických kanabinoidů mohou být v budoucnu přidávány i do dalších výrobků (Rosenbaum et al., 2012).

Byliny nalezené ve „spice drugs“

Balení „spice drugs“ obsahují směs tradičně používaných léčivých bylin, z nichž každá může přispět k farmakologickému efektu. Nejčastěji jsou na obalech uváděny nebo byly při jejich analýze nalezeny *Canavalia maritima*, *Nymphaea caerulea* (modrý leknín), *Scutellaria nana* (šišák trpasličí), *Pedicularis densiflora* (druh všivce), *Leonotis leonurus* (divoké konopí, lví tlapa), *Zornia latifolia*, *Nelumbo nucifera* (lotos indický) a *Leonurus sibiricus* (srdečník sibiřský). Všechno jsou to byliny používané v tradiční lidové medicíně a u některých byly popsány psychoaktivní účinky. Přesto je otázkou, zda za účinek „spice drugs“ jsou zodpovědné tyto byliny či přimíchané syntetické kanabinoidy nebo obojí (Zawilska, 2011). V drogách typu „spice drugs“ se totiž může objevit v podstatě cokoliv.

Syntetické kanabinoidy nalezené ve „spice drugs“. Chemie a farmakologie

Chemická struktura syntetických kanabinoidů obsažených ve „spice drugs“ je velmi pestrá. Ty nejvýznamnější lze rozdělit do tří skupin: deriváty tetrahydrobenzo[c]chromenu, deriváty naftylinolu a deriváty cyklohexylfenolu (Patočka, Kuča, 2011) (obr. 1). Farmakologie syntetických kanabinoidů je obdobná farmakologii Δ^9 -tetrahydrokanabinolu (THC) a dalších látek marihuany (Milfortová, 2010).

Tetrahydrobenzo[c]chromeny

Tetrahydrobenzo[c]chromeny jsou látky strukturně nejbližší přirozeným kanabinoidům. Byly však vyrobeny synteticky (Devane, 1994). Protože tyto látky mají slibný terapeutický

potenciál, je jim věnována velká pozornost ze strany farmakologů (Grotenhermen, 2005; Klein, Newton, 2007; Lynch, Campbell, 2011; Sagredo et al., 2012). Stejně tak se ale těší značnému zájmu drogových mafií (Hammersley, 2010; Ginsburg et al., 2012). Jako součást přípravků typu „spice drugs“ je využíván např. syntetický kanabinoid **nabilon** (1) (Ware, St Arnaud-Trempe, 2010), **pyrahexyl** (2) (King, 2009) nebo **HU-210** (3) (Mustata et al., 2009). Tento posledně jmenovaný syntetický kanabinoid je až 800krát účinnější než přírodní THA a působí mnohem déle (Devane et al., 1992).

Naftylindoly

Naftylindoly představují rozsáhlou skupinu psychoaktivních látek odvozených od 1H-indol-3-yl-(1-naftyl)-methanu (4) nebo 3-(1-naftoyl)-indolu (5) a představují v současné době nejvýznamnější syntetické drogy typu „spice“. Jedná se o syntetické látky, připravené koncem minulého století americkým chemikem Johnem W. Huffmanem a jeho spolupracovníky z Clemsonovy univerzity (Huffman, Padgett, 2005). Látky byly připraveny pro pokusné účely a když bylo zjištěno, že vykazují u zvířat podobné účinky jako THC, staly se předmětem zájmu farmakologů studujících jejich interakce s kanabinoidními receptory (Huffman, 2005). Přestože Huffmanem vyrobené látky se chemickou strukturou podstatně liší od THC, vykazují podobné farmakologické účinky a některé z nich jsou dokonce silnějšími agonisty kanabinoidních receptorů než samotný THC (Huffman, 2005a, b; Hutter et al., 2012). Dnes je známo několik desítek kanabinomimetických indolů, které se označují podle jména objevitele symbolem JWH s trojmístným číslem. Látky JWH se liší svou selektivitou a afinitou ke kanabinoidním receptorům typu CB1 a CB2 (Huffman et al., 2006a, b).

Nejnámější psychoaktivní látkou ze skupiny JWH preparátů je látka **JWH-018** (naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanon, (6) (Atwood et al., 2010). Tato látka vykazuje u pokusných zvířat silnější účinky než THC (Funada, 2010) a u konzumentů vyvolává silnou agitovanost (Vearrier, Osterhoudt, 2010) a může vyvolat psychózu (Every-Palmer, 2010). Její užívání je spojeno také s kardiotoxicitou (Young et al., 2011).

Z dalších syntetických kanabinoidů byly jako součást „spice drugs“ nalezeny látky **JWH-015** (7), **JWH-073** (8), **JWH-081**, **JWH 200** (9), **JWH-250** (10) a další (Dresen et al., 2011). Na českém trhu dostupná Euphoria obsahuje např. kanabinoidy (6) a (9). Kromě psychoaktivního účinku mohou mít syntetické kanabinoidy některé další nežádoucí efekty. Protože receptory CB1 a CB2 jsou také např. v lidských spermích, mohly by preparáty typu JWH snižovat podíl rychle pohyblivých spermií a zvyšovat podíl nepohyblivých (Agirregoitia et al., 2010) a zasahovat tak do reprodukčního cyklu. Látky jako JWH-015 a další selektivní agonisté receptorů CB2 mají na druhou stranu určitý terapeutický potenciál u rakoviny prostaty (Olea-Herrero et al., 2009) nebo Alzheimerovy nemoci, protože stimulují odstraňování beta-amylويدu z lidských makrofágů (Tolón et al., 2009).

Selektivními agonisty kanabinoidních receptorů CB1 jsou i některé piperidinové deriváty naftylindolu jako např. **AM-1220** (11) nebo jeho nitroderivát **AM-1221** (12) (Makriyannis, Deng, 2001), které se také objevují ve „spice drugs“. Z dalších látek tohoto typu je to např. **AM-1235** (1-(5-fluoropentyl)-3-(naftalen-1-yl)-6-nitroindol), **AM-1241** (1-(methylpiperidin-2-yl-methyl)-3-(2-jodo-5-nitrobenzoyl)indol) (Makriyannis, Deng, 2007) a velká skupina benzy lindolových derivátů, např. **AM-694** (13) 1-(5-fluoropentyl)-3-(2-jodobenzoyl)indol) nebo **AM-679** (14) 1-fluoropentyl)-3-(2-jodobenzoyl)indol) (Dargan et al., 2011).

Podobné farmakologické vlastnosti jako látky se základní strukturou (4) nebo (5) mají také látky odvozené od 3-(1-naftoyl)pyrrolu (15) nebo 1-(1-naftylmethyl)indenu (16) (King, 2010). Za derivát látky (5) lze považovat i látku WIN 55.212-2, ([2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morfolinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]-1-naftalenylmethanon (17), která zasahuje také do glutamátové transmise (Ferraro et al., 2009).

Cyklohexylfenoly

Základní strukturou těchto látek je 2(3-hydroxycyklohexyl)fenol (18). Látky s kanabinoidním účinkem vznikají náhradou atomu vodíku v poloze 5 fenolového jádra. Z látek

nalezených jako součást „spice drugs“ je to např. látka označená jako **CP 47,497** (19) nebo **cannabicyklohexanol** (20) (Dresen et al., 2010; Funada, 2010; Uchiyama et al., 2010; Dowling, Regan, 2011; Zuba et al., 2011). Kanabinoidní cyklohexylfenoly vykazují vyšší afinitu k receptoru CB2 (Huffman et al., 2010), v čemž se podobají naftylindolům. Bylo také zjištěno, že jsou cytotoxické a na jejich toxicitě se podílí kaspázová kaskáda (Tomiyama, Funada, 2011).

Toxikologie

O toxických účincích syntetických kanabinoidů neexistuje dostatek relevantních informací. Akutní toxicita THC při perorálním podání je u psa vyjádřena velikostí střední smrtelné dávky (LD_{50}) 525 mg/kg a u makaka 3 150 mg/kg (Thompson et al., 1973).

Klinický obraz intoxikací „spice drugs“ je zatím znám jen z několika málo zachycených případů. Tyto drogy jsou na trhu teprve krátkou dobu a publikovaných nálezů je zatím málo. Simmons se spolupracovníky (2011) publikovali výsledky vyšetření tří osob s potvrzenou detekcí metabolitů JWH-018 a/nebo JWH-073 v moči. U 25letého muže byl pozorován neklid, nepříliš výrazné křeče, tachykardie a acidóza. Symptomy ustoupily do několika hodin po podání infuze a diazepamu. Moč byla pozitivní na metabolity JWH-018 a negativní na metabolity JWH-073. Druhým případem byl 21letý muž, který byl po vykouření „spice drugs“ velmi neklidný. Měl suchou a teplou kůži, trpěl hypertenzí a agitovaností, jeho skóre ve škále Glasgow Coma Score bylo 7. Pacient byl intubován, dostal i.v. infuzi a po 24 hodinách byl z nemocnice propuštěn. Jeho moč byla pozitivní na metabolity JWH-018 a JWH-073. Třetím případem byl 19letý mladík, převezený do nemocnice hodinu poté, co vykouřil „spice“. Trpěl paranoiou a bludy, ale po několika hodinách již byl bez příznaků. Moč byla pozitivní na metabolity JWH-018 a JWH-073. Kazuistiku dvou osob intoxikovaných „spice drugs“ s prokázanou přítomností JWH-018 a JWH-073 publikovali také Schneir et al. (2011). Výrazným klinickým příznakem v obou případech byla anxieta. Poměrně častým příznakem intoxikace těmito drogami jsou křeče (Schneir, Baumbacher, 2011).

Tolerance

Podobně jako na přirozené kanabinoidy také na syntetické kanabinoidy typu „spice drugs“ vzniká tolerance a k dosažení stejného účinku je nutno dávku stále zvyšovat (Zimmermann et al., 2009). Navíc se zdá, že tolerance k těmto syntetickým kanabinoidům se může vyvíjet poměrně rychle a toto může být spojeno s relativně velkou schopností způsobit závislost. Ke spolehlivému zhodnocení těchto rizik je však nezbytné provést další odborné studie.

Legislativa

Žádný z výše uvedených syntetických kanabinoidů není mezinárodně kontrolován jako droga, přesto mnohé země, v nichž jsou „spice drugs“ a podobné substance dostupné, začaly na tuto situaci legislativně reagovat (ACMD, 2009; EMCDDA, 2009). Různá národní kontrolní opatření byla přijata v Rakousku, Německu, Francii, Lucembursku, Polsku, Švédsku aj. a v dalších členských státech EU jsou již zvažována (Measham et al., 2010).

V České republice byly tyto látky uvedeny na seznamu omamných a psychotropních látek koncem roku 2011. Otázkou zůstává, jak přistoupit k výčtu těchto látek v souvislosti s jejich kontrolou. Počet psychoaktivních syntetických kanabinoidů potenciálně zneužitelných jako droga je totiž velký a stále roste. I když se podaří seznam omamných a psychotropních látek rozšířit o nové syntetické kanabinoidy, nebude nikdy konečný a kontrolní opatření zaměřená jen na jednotlivé konkrétní substance mohou být snadno obcházena.

„Spice drugs“ vyvolaly ve všech zemích paniku. Směsi různých legálních bylin s legálními i ilegálními syntetickými drogami se většinou prodávají v třígramových sáčkích opatřených nápisem „*Not for Human Consumption*“. Oficiálně se tedy nejedná o žádnou drogu. Dá se však kouřit, dá se z ní uvařit čaj. „Spice drugs“ se tak úspěšně zařadily mezi desítky náhražek trávy, které se volně prodávají na internetu a v některých specializovaných obchodech.

„Spice drugs“ podpořily v celé Evropě diskuse o možnosti zlegalizování konopí a urychlily vypracování návrhů legislativních změn umožňujících zpřístupnění léčebného konopí pro léčbu a výzkum.

ZÁVĚR

„Spice drugs“ jsou novým fenoménem na drogové scéně a tím, že byly dlouho legální, představovaly pro uživatele menší riziko kolize se zákonem. Nabízí také řadu možností, jak je konzumovat. Mohou se kouřit, třeba i ve směsi s konopím či tabákem, může se z nich také připravovat odvar nebo výluh. Nejčastěji se kouří pomocí dýmky nebo je kouř z hoření inhalován. Tyto náhražky konopí, které jsou stále ve vší legalitě nabízeny na internetu už řadu let, mohou obsahovat látky silnější než THC. Většina syntetických kanabinoidů, které jsou součástí „spice drugs“, byla původně vyvinuta ke zcela jiným účelům. Sloužily k výzkumu, který měl objasnit, jak funguje endokanabinoidní systém. Lidské tělo produkuje své vlastní kanabinoidy a dodnes je kolem tohoto fenoménu řada nezodpovězených otázek (Tanimura et al., 2011; Gamage, Lichtman, 2012).

V souvislosti s těmito drogami vyvstává jeden znepokojující fakt: do současné doby není známo téměř nic o farmakologickém, toxikologickém a bezpečnostním profilu „spice drugs“ u lidí. Předpoklad, že rizika spojená s užíváním syntetických kanabinoidů budou srovnatelná s těmi, která souvisí s užíváním THC, není ničím podložen. Užívání syntetických kanabinoidů je sice spojeno se stejnými riziky jako užívání těch přírodních z marihuany (Vardakou et al., 2010), ale tyto drogy mohou mít větší potenciál poškodit lidské zdraví, např. navozením psychotického stavu (Every-Palmer, 2010). Jelikož syntetické kanabinoidy byly až dosud testovány v laboratořích jen jako substance určené výhradně k experimentálním účelům, zdravotní rizika z inhalování kouře s jejich pyrolytickými produkty jsou neznámá (Atwood et al., 2011). Farmakologický profil syntetických kanabinoidů se od těch přírodních liší (Seely et al., 2011).

Další zdravotní rizika plynou z faktu, že typ a množství přidávaných syntetických kanabinoidů do výrobků „spice drugs“ se mohou podstatně lišit, což nevylučuje možnost nečekaného předávkování s rizikem vážných psychiatrických komplikací, nebo dokonce ohrožení života.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru ministerstva obrany – MO0FVZ0000604

Obr. 1 Chemické strukturní vzorce syntetických kanabinoidů ze skupiny „spice drugs“

LITERATURA

1. ACMD (2009). Advisory Council on the Misuse of Drugs. Consideration of the Major Cannabinoid Agonists. London: Advisory Council on the Misuse of Drugs. [online]. [cit. 2009-11-23]. Dostupné z: <http://drugs.homeoffice.gov.uk/publication-search/acmd/acmd-report-agonists>
2. Agirregoitia E, Carracedo A, Subirán N, Valdivia A, Agirregoitia N, Peralta L, Velasco G, Irazusta J (2010). The CB(2) cannabinoid receptor regulates human sperm cell motility. *Fertil Steril*. 93/5: 1378–1387.
3. Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Mackie K (2010). JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist. *Br J Pharmacol*. 160/3: 585–593.
4. Atwood BK, Lee D, Straiker A, Widlanski TS, Mackie K (2011). CP47,497-C8 and JWH073, commonly found in 'Spice' herbal blends, are potent and efficacious CB(1) cannabinoid receptor agonists. *Eur J Pharmacol*. 659/2–3: 139–145.
5. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N (2009). Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom*. 44: 832–837.
6. Carmichael M (2010). K2: Scary Drug or Another Drug Scare? *Newsweek*. [online]. [cit. 2010-11-24]. Dostupné z: <http://www.newsweek.com/2010/03/03/fake-pot-panic.html>
7. Dargan PI, Hudson S, Ramsey J, Wood DM (2011). The impact of changes in UK classification of the synthetic cannabinoid receptor agonists in 'Spice'. *Int J Drug Policy*. 22/4: 274–277.
8. Devane WA (1994). New dawn of cannabinoid pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 15/2: 40–41.
9. Devane WA, Breuer A, Sheskin T, Järbe TU, Eisen MS, Mechoulam R (1992). A novel probe for the cannabinoid receptor. *J Med Chem*. 35/11: 2065–2069.
10. Dowling G, Regan L (2011). A method for CP 47,497 a synthetic non-traditional cannabinoid in human urine using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 879/3–4: 253–259.
11. Dresen S, Ferreirós N, Pütz M, Westphal F, Zimmermann R, Auwärter V (2010). Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J Mass Spectrom*. 45/10: 1186–1194.
12. Dresen S, Kneisel S, Weinmann W, Zimmermann R, Auwärter V (2011). Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples. *J Mass Spectrom*. 46/2: 163–171.
13. EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) (2009). Action on new drugs briefing paper: Understanding the Spice phenomenon (a report from an EMCDDA expert meeting, 6 March 2009, Lisbon). [online]. [cit. 2009-06-09]. Dostupné z: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index78154EN.html>
14. Every-Palmer S (2010). Warning: legal synthetic cannabinoid-receptor agonists such as JWH-018 may precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction*. 105/10: 1859–1860.
15. Fattore L, Fratta W (2011). Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Front Behav Neurosci*. 5: 60.
16. Ferraro L, Tomasini MC, Beggiato S, Gaetani S, Cassano T, Cuomo V, Amoroso S, Tanganelli S, Antonelli T (2009). Short- and long-term consequences of prenatal exposure to the cannabinoid agonist WIN55,212-2 on rat glutamate transmission and cognitive functions. *J Neural Transm*. 116/8: 1017–1027.
17. Funada M (2010). Pharmacological properties and dependence liabilities of synthetic cannabinoids. [Article in Japanese]. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 45/3: 167–174.
18. Gamage TF, Lichtman AH (2012). The endocannabinoid system: role in energy regulation. *Pediatric Blood Cancer*. 58/1: 144–148.
19. Ginsburg BC, McMahon LR, Sanchez JJ, Javors MA (2012). Purity of synthetic cannabinoids sold online for recreational use. *J Anal Toxicol*. 36/1: 66–68.
20. Grotenhermen F (2005). Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 4/5: 507–530.
21. Hammersley R (2010). Dangers of banning spice and the synthetic cannabinoid agonists. *Addiction*. 105/2: 373.
22. Huffman JW (2005). CB2 receptor ligands. *Mini Rev Med Chem*. 5/7: 641–649.
23. Huffman JW, Padgett LW (2005). Recent developments in the medicinal chemistry of cannabimimetic indoles, pyrroles and indenenes. *Curr Med Chem*. 12/12: 1395–1411.
24. Huffman JW, Szklennik PV, Almond A, Bushell K, Selley DE, He H, Cassidy MP, Wiley JL, Martin BR (2005a). 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett*. 15/18: 4110–4113.
25. Huffman JW, Zengin G, Wu MJ, Lu J, Hynd G, Bushell K, Thompson AL, Bushell S, Tartal C, Hurst DP, Reggio PH, Selley DE et al. (2005b). Structure-activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl)indoles at the cannabinoid CB(1) and CB(2) receptors: steric and electronic effects of

- naphthoyl substituents. New highly selective CB (2) receptor agonists. *Bioorg Med Chem.* 13/1: 89–112.
26. Huffman JW, Bushell SM, Joshi SN, Wiley JL, Martin BR (2006a). Enantioselective synthesis of 1-methoxy- and 1-deoxy-2'-methyl-delta8-tetrahydrocannabinols: new selective ligands for the CB2 receptor. *Bioorg Med Chem.* 14/1: 247–262.
 27. Huffman JW, Padgett LW, Isherwood ML, Wiley JL, Martin BR (2006b). 1-Alkyl-2-aryl-4-(1-naphthoyl)pyrroles: new high affinity ligands for the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Bioorg Med Chem Lett.* 16/20: 5432–5435.
 28. Huffman JW, Hepburn SA, Reggio PH, Hurst DP, Wiley JL, Martin BR (2010). Synthesis and pharmacology of 1-methoxy analogs of CP-47,497. *Bioorg Med Chem.* 18/15: 5475–5482.
 29. Hutter M, Broecker S, Kneisel S, Auwärter V (2012). Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *J Mass Spectrom.* 47/1: 54–65.
 30. King LA (2009). *Forensic Chemistry of Substance Misuse: A Guide to Drug Control*, RSC Publishing, Cambridge.
 31. Klein TW, Newton CA (2007). Therapeutic potential of cannabinoid-based drugs. *Adv Exp Med Biol.* 601: 395–413.
 32. Lindigkei R, Boehme A, Eiserloh I, Luebecke M, Wiggermann M, Ernst L, Beuerle T (2009). Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int.* 191/1–3: 58–63.
 33. Lynch ME, Campbell F (2011). Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 72/5: 735–744.
 34. Makriyannis A, Deng H (2001). Cannabimimetic indole derivatives, WO patent 200128557, granted 2001-06-07.
 35. Makriyannis A, Deng H (2007). Cannabimimetic indole derivatives, US patent 7241799, granted 2007-07-10.
 36. Measham F, Moore K, Newcombe R, Welch Z (2010). Tweaking, bombing, dabbing and stockpiling: the emergence of mephedrone and the perversity of prohibition. *Drug Alcohol Today.* 10/1: 14–21.
 37. Milfortová L (2010). Kanabinoidy. *Kontakt.* 12/2: 343–351.
 38. Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C (2011). Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics.* 128/6: 1622–1627.
 39. Mustata C, Torrens M, Pardo R, Pérez C; Psychonaut Web Mapping Group, Farré M (2009). Spice drugs: cannabinoids as a new designer drugs. [Article in Spanish] *Adicciones.* 21/3: 181–186.
 40. Olea-Herrero N, Vara D, Malagarie-Cazenave S, Díaz-Laviada I (2009). Inhibition of human tumour prostate PC-3 cell growth by cannabinoids R(+)-Methanandamide and JWH-015: involvement of CB2. *Br J Cancer.* 101/6: 940–950.
 41. Patočka J, Kuča J (2011). Syntetické kannabinoidy a „spice drugs“. *Psychiatrie.* 15/3: 140–144.
 42. Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM (2012). Here today, gone tomorrow...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, *Salvia divinorum*, methoxetamine, and piperazines. *J Med Toxicol.* 8/1: 15–32.
 43. Sagredo O, Pazos MR, Valdeolivas S, Fernandez-Ruiz J (2012). Cannabinoids: Novel Medicines for the Treatment of Huntington's Disease. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 7/1: 41–48.
 44. Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH (2011). Marijuana-based drugs: Innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol Interv.* 11/1: 36–51.
 45. Schneir AB, Baumbacher T (2012). Convulsions Associated with the Use of a Synthetic Cannabinoid Product. *J Med Toxicol.* 8/1: 62–64.
 46. Schneir AB, Cullen J, Ly BT (2011). "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med.* 40/3: 296–299.
 47. Simmons J, Cookman L, Kang C, Skinner C (2011). Three cases of "spice" exposure. *Clin Toxicol (Phila).* 49/5: 431–433.
 48. Tanimura A, Hashimoto-dani Y, Kano M (2011). Mechanisms of endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. [Article in Japanese] *Seikagaku.* 83/8: 704–714.
 49. Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, Braude MC (1973). Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol.* 25/3: 363–372.
 50. Tolón RM, Núñez E, Pazos MR, Benito C, Castillo AI, Martínez-Orgado JA, Romero J (2009). The activation of cannabinoid CB2 receptors stimulates in situ and in vitro beta-amyloid removal by human macrophages. *Brain Res.* 1283: 148–154.
 51. Tomiyama K, Funada M (2011). Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in "Spice" products: the role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line. *Toxicol Lett.* 207/1: 12–17.
 52. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y (2010). Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci Int.* 198/1–3: 31–38.
 53. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou Ch (2010). Spice drugs as a new trend: mode of action,

- identification and legislation. *Toxicol Lett.* 197/3: 157–162.
54. Vearrier D, Osterhoudt KC (2010). A teenager with agitation: higher than she should have climbed. *Pediatr Emerg Care.* 26/6: 462–465.
55. Ware MA, St Arnaud-Trempe E (2010). The abuse potential of the synthetic cannabinoid nabilo-
ne. *Addiction.* 105/3: 494–503.
56. Wells DL, Ott CA (2011). The “new” marijuana. *Ann Pharmacother.* 45/3: 414–417.
57. Young AC, Schwarz E, Medina G, Obafemi A, Feng SY, Kane C, Kleinschmidt K (2011). Cardio-
toxicity associated with the synthetic cannabino-
id, K9, with laboratory confirmation. *Am J Emerg Med.* [Epub ahead of print].
58. Zawilska JB (2011). “Legal highs” – new players in the old drama. *Curr Drug Abuse Rev.* 4/2: 122–130.
59. Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K (2009). Withdra-
wal phenomena and dependence syndrome after the consumption of “spice gold”. *Dtsch Arztebl Int.* 106/27: 464–467.
60. Zuba D, Byrska B, Maciow M (2011). Compari-
son of “herbal highs” composition. *Anal Bioanal Chem.* 400/1: 119–126.

✉ Kontakt:

Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc., Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie
E-mail: toxicology@toxicology.cz