

postawienia rozpoznania, jakie schorzenie jest przyczyną bólu przewlekłego. Niestety, nie zawsze jest to możliwe. Jednakże bez względu na przyczynę, głównym zadaniem lekarza jest niesienie choremu ulgi w cierpieniu. Natomiast pacjentowi należy przedstawić możliwość zastosowania leków opioidowych

w leczeniu bólu przewlekłego ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów działania tej grupy leków, zalet i wad terapii oraz potencjalnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem silnych opioidów.

Jerzy Wordliczek, Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.  
Renata Zajączkowska, Oddz. Intensywnej Terapii i Anestezjologii z Ośrodkiem Ostrożeń i Poradnią Leczenia Bólu, Szpital Wojewódzki Nr 2 w Rzeszowie.  
Jan Dobrogowski, Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.



## CO NOWEGO W ŚWIECIE „DOPALACZY”?

Jolanta B. Zawilska (Kraków)



Zacznijmy od terminologii. W języku angielskim to „legal highs”, „herbal highs”, „designer drugs”, „bath salts”, „spice”, „plant feeders”, „research chemicals”. Polska nazwa „dopalacze” jest dla większości osób myląca, albowiem sugeruje działanie psychostymulujące, amfetamino- lub ekstazopodobne. Wbrew obiegowym poglądom, że są to związki, których zażycie powoduje euforię, przyływ energii, wzrost aktywności psychofizycznej, zmniejszenie zmęczenia i senności, „dopalacze” są heterogenną grupą (Tabela 1), w której możemy wyróżnić cztery podgrupy:

1. Związki o działaniu psychostymulującym.
2. Związki naśladujące działanie marihuany, syntetyczne kannabinoidy.
3. Związki halucynogenne, najczęściej pochodzenia naturalnego.
4. Związki naśladujące działanie opioidów.

Tabela 1. Podział i przedstawiciele nowych substancji psychoaktywnych.

Grupa	Przedstawiciele	Pochodzenie
Związki o działaniu stymulującym	<b>Pochodne β-katynonu:</b> butylon, etylon, metylon, mefedron, MDPV, nafyron	Syntetyczne
	<b>Pochodne piperazyny:</b> benzylpiperazyna (BZP), trifluorometylofenylpiperazyna (TFMPP), metoksyfenylpiperazyna (MeOPP), chlorofenylpiperazyna (mCPP), fluorofenylpiperazyna (pFPP).	
	<b>Pochodne 2, 5-dimetoksyfenilo-etyloaminy (tzw. 2Cs):</b> 4-bromo-2,5-dimetoksy-β-feniloetyloamina (2C-B), 4-jodo-2,5-dimetoksy-β-feniloetyloamina (2C-I), 4-etylotio-2,5-dimetoksy-β-feniloetyloamina (2C-T-2).	

Syntetyczne kannabinoidy („Spice”)	<b>Pochodne indolowe:</b> JWH-015, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-122, JWH-200, JWH-210, JWH-250, JWH-253, JWH-387, JWH-398, AM-694, RCS-4	Syntetyczne
	<b>Pochodne cykloheksylofenolu:</b> CP 47,497 i jego analogi.	
	<b>Klasyczne kannabinoidy:</b> AM-694, RCS-4	
Związki halucynogenne	Salwinoryna A	Naturalne ( <i>Salvia divinorum</i> )
	Amid kwasu lizergowego (LSA)	Naturalne, nasiona powojników
	Dimetylotryptamina w połączeniu z pochodnymi β-karboliny (harminy, harmaliny i 1,2,3,4-tetrahydroharminy)	Syntetyczna lub naturalna: ( <i>Psychodria viridis</i> ; mimoza stepowa, niektóre gatunki traw) Naturalne ( <i>B. caapi</i> , ruta stepowa, męczennica cielista)
	Muskaryna, kwas ibotenowy, psylocyna, psylocybina	Naturalne, grzyby halucynogenne
Związki o działaniu opioidowym	Mitraginina, 7-hydroksymitraginina	Naturalne (Kratom; <i>Mitragyna speciosa</i> )

Z uwagi na wiele kontrowersji wokół obiegowego nazewnictwa, w ubiegłym roku Corazza i współpracownicy zaproponowali objęcie „legal high” jedną wspólną nazwą odzwierciedlającą ich podstawowy profil działania: nowe substancje psychoaktywne (*novel psychoactive substances*; NPS).

Wg raportu Europejskiego Centrum Badania Narkotyków i Narkomanii (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; EMCDDA), opublikowanego 15 listopada 2012 roku, w Europie w latach 2005–2011 oficjalnie zarejestrowano 164 nowe substancje psychoaktywne. Raport podkreśla alarmującą tendencję do systematycznego wzrostu liczby związków wprowadzanych na rynek europejski: w 2009 r. – 24, w 2010 r. – 41, a w 2011 r. – 49. Dwie trzecie z nich stanowią pochodne  $\beta$ -katynonu o działaniu psychostymulującym oraz syntetyczne kannabinoidy. Obie grupy zostaną omówione w niniejszym artykule.

Większość nowych substancji psychoaktywnych pojawiających się na europejskim rynku nielegalnych narkotyków jest syntetyzowana poza terytorium Europy; przede wszystkim w Chinach oraz, w mniejszym stopniu, Indiach. W różnych krajach, w tym także Polsce, produkty zawierające NPS sprzedawane są obecnie najczęściej drogą internetową. Na opakowaniach znajdujemy informacje „nie do spożycia przez ludzi” lub „nie badano w kierunku bezpieczeństwa stosowania i toksyczności”. Pomimo tych ostrzeżeń, NPS są reklamowane jako substancje wywołujące działania podobne do nielegalnych związków psychotropowych (np. kokainy, amfetaminy, ekstazy, LSD, marihuany, czy morfiny). Zwykle nazwy produktów handlowych bezpośrednio nawiązują do określonego narkotyku (np. „Coco Power”, „Crack Inside”, „EXTC”, „Xtacy”) lub do jego działania (np. „Dynamite”, „Euphoria”, „Explosion”, „Rocket Fuel”, „Sextasy”, „Torpedo”). W przypadku produktów zawierających syntetyczne kannabinoidy szata graficzna opakowania budzi jednoznaczne skojarzenia z marihuaną (Ryc. 1). Produkty zawierające NPS często nie zawierają deklarowanej substancji, a ich skład, zarówno jakościowy jak i ilościowy, może się znacznie różnić nawet w obrębie tej samej marki a nawet serii, co z kolei pociąga za sobą ryzyko poważnych zatruć.

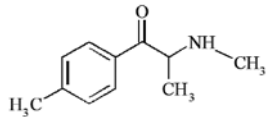
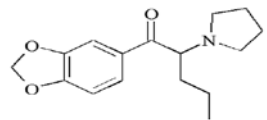
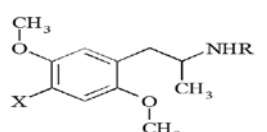
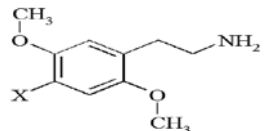
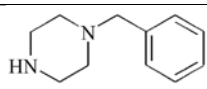
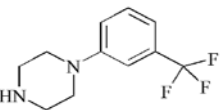


Ryc. 1. Opakowania nowych związków psychoaktywnych („dopalaczy”).

### Związki psychostymulujące

NPS o działaniu psychostymulującym kolokwialnie określane są mianem „odżywek do roślin” (Europa), czy „soli do kąpielii” (USA, Australia, Nowa

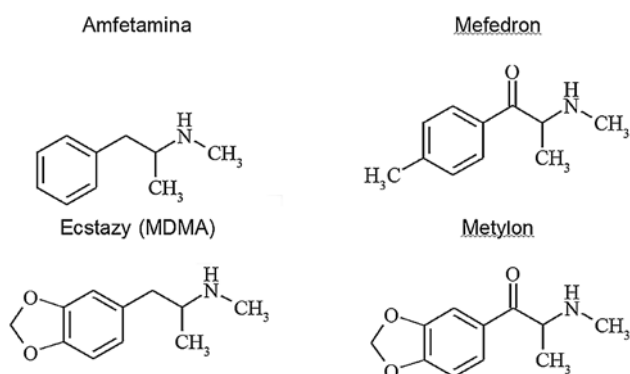
Zelandia). Produkty zawierające psychostymulujące NPS najczęściej sprzedawane są drogą internetową w formie sproszkowanej lub krystalicznej, rzadziej jako tabletki lub kapsułki. Do grupy NPS o działaniu psychostymulującym należą związki z różnych grup chemicznych (Tabela 2).

Pochodne $\beta$ -katynonu	 <p>Mefedron</p>  <p>3,4-Metylenodioksypropowaleron (MDPV)</p>
Pochodne 2,5-dimetoksyamfetaminy	
Pochodne 2,5-dimetoksyfenyletoaminy (tzw. związki 2Cs)	
Pochodne piperazyny	 <p>Benzylpiperazyna</p>  <p>Trifluorometylofenylopirozyna</p>

### Syntetyczne katynony

Syntetyczne katynony to strukturalne analogi katynonu, alkaloidu o działaniu psychostymulującym, który występuje w czuwalniczce jadalnej (khat, *Catha edulis*). Budowa chemiczna tych związków wykazuje szereg podobieństw do struktury amfetaminy i ekstazy (Ryc. 2). Najbardziej popularne syntetyczne katynony to mefedron (4-metylometykatynon, 4-MMC), nafyron (naftylopirowaleron) i MDPV (metylenodioksylopirowaleron). Pierwsza informacja o stosowaniu mefedronu pojawiła się w Internecie w 2007 roku. Związek ten ma kilka rynkowych pseudonimów, takich jak: „MMCat”, „MMC Hammer”,

„Meow/Miaow”, „Meph”, „Bubles”, „Fiskrens”, „Ronzio”, „Crab”, „Diablo XXX”, „Blow”. W Polsce przyjmuje nazwy potoczne: „mef”, „mefka”, „Melcia”, „miau miau”. Szybki wzrost popularności mefdronu w latach 2007–2010 wynikał z jednej strony ze spadku jakości i czystości ekstazy i kokainy, a z drugiej legalnego statusu związku, który pociągał za sobą konkurencyjne ceny, łatwą dostępność oraz przekonanie o niskiej szkodliwości. Wiosną 2010 roku, po zdelegalizowaniu mefdronu w Wielkiej Brytanii, na jego miejsce wprowadzono do sprzedaży nafyron („Energy-1”, „NRG-1”, „Rave”). Obecność MDPV („MAGic”, „Maddie”, „Black Rob”, „super Coke”, „PV”, „Cloud9”, „Powdered Rush”, „White Horse”) odnotowano w Niemczech w 2007 roku, w Finlandii w 2008 roku oraz w Wielkiej Brytanii i Polsce po delegalizacji mefdronu. W Polsce mefedron i nafyron zostały zaklasyfikowane do grupy I-P substancji psychotropowych, a MDPV do grupy IV-P.



Ryc. 2. Podobieństwo budowy chemicznej narkotyków (amfetaminy, ekstazy) i syntetycznych katynonów (mefdronu, metylenu).

Syntetyczne katynony najczęściej stosuje się donosowo (wciąganie sproszkowanej substancji i wchłanianie przez błony śluzowe nosa) lub doustnie (tabletki, kapsułki, roztwory). W celu jednorazowego przyjęcia dużej dawki często połyka się substancję zawiniętą w bibułkę papierosową (metoda ta nosi żargonową nazwę „bombing”). Aby osiągnąć szybkie, ale jednocześnie długo utrzymujące się działanie, pierwszą dawkę związku najpierw wciąga się do nosa, a następnie drugą, większą połyka. Należy podkreślić, że mefedron stosowany donosowo może mieć potencjał uzależniający zbliżony do potencjału kokainy. W celu zmniejszenia działań ubocznych oraz nasilenia działań pożądanых mefedron i MDPV, a także prawdopodobnie inne pochodne  $\beta$ -katynonu, stosuje się w połączeniu z alkoholem, lekami (np.  $\beta$ -blokerami, pochodnymi benzodiazepiny o działaniu anksjolitycznym, famodytyną, omeprazolem, domperidonem, ketaminą, zopiklonem) bądź narkotykami (marihuaną, kokainą, amfetaminą).

Wykazano, że syntetyczne katynony, w szczególności MDPV i mefedron, z łatwością przechodzą przez barierę krew-mózg. Związki te hamując wychwyty zwrotny neuroprzebieżników takich jak dopamina, noradrenalina, serotonina zwiększają ich stężenie w szczelinie synaptycznej. Dochodzi zatem do nasilenia transmisji monoaminergicznej, nie tylko w ośrodkowym, ale również w obwodowym układzie nerwowym, co pociąga za sobą szereg poważnych działań niepożądanych, głównie ze strony układu krążenia. Szczegółowe informacje nt. molekularnego mechanizmu działania syntetycznych katynonów zawiera artykuł doc. Krystyny Gołombiowskiej.

Zażycie syntetycznych katynonów wywołuje objawy pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), często porównywane do działania kokainy, amfetaminy i ekstazy: wzrost aktywności psychofizycznej, podwyższoną czujność, euforię, podniecenie, wzrost empatii, łatwość komunikacji interpersonalnej, nasilenie odczuć zmysłowych, bardziej intensywne odbieranie muzyki, umiarkowane pobudzenie seksualne, zakłócenia percepcji, anoreksję, bezsenność. Związki te wywołują ponadto różnorodne działania niepożądane. Oprócz nadmiernej potliwości, mogącej nawet doprowadzić do odwodnienia, występują objawy:

- Sercowo-naczyniowe – przyspieszenie akcji serca, kołatanie serca, bóle w klatce piersiowej, wzrost ciśnienia tętniczego krwi.
- Psychiczne – drażliwość, agresja (czasem objawiająca się przemocą), niepokój, napady paniki, brak motywacji, wycofanie społeczne, anhedonia, depresja, myśli samobójcze. Zaburzenia psychiczne opisywano głównie po zażyciu wysokich dawek lub wielokrotnych dawek w trakcie jednej sesji.
- Neurologiczne – koszmary nocne, bezsenność, dreszcze, drgawki, wzrost temperatury ciała powyżej 39°C, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia, zgrzytanie zębami, uczucie drętwienia/mrowienia (parestezje), mimowolne ruchy kończyn, bóle i zawroty głowy.
- Percepcyjne – urojenia paranoidalne, omamy słuchowe i wzrokowe (często w postaci osób stanowiących zagrożenie – śledzących i czyhających na życie).

Znane są także przypadki ostrych psychoz paranoidalnych wśród użytkowników syntetycznych katynonów, opisywane jako śmiertelny strach przed nieznanymi (*de facto* urojonymi) osobami, planującymi napad i morderstwo. Zażywanie wysokich dawek

syntetycznych katynonów, w szczególności MDPV i mefedronu, może doprowadzić do rozwoju tolerancji, uzależnienia psychicznego i fizycznego. Syntetyczne katynony mogą także wywołać niewydolność wielonarządową prowadzącą do śmierci. Niektóre z ostrych zatruc kończyły się zgonem w następstwie powikłań kardiologicznych prowadzących do zatrzymania akcji serca.

### Pochodne piperazyny

Pochodne piperazyny należą do popularnych NPS. Ze względu na budowę chemiczną związku te możemy podzielić na dwie podstawowe grupy:

1. Pochodne benzylopiperazyny, np. N-benzylopiperazyna (BZP) i 1-(3,4-metylenodioksybenzylo)piperazyna (MDBP).
2. Pochodne fenylopiperazyny, np. 1-(3-chlorofenylo)piperazyna (mCPP), 1-(3-trifluorometylofenylo)piperazyna (TFMPP), 1-(4-metoksyfenylo)piperazyna (MeOPP).

Pochodne piperazyny wprowadzono do lecznictwa w latach 50. XX wieku jako leki przeciwoznaczające. W latach 70. prowadzono badania nad możliwością wykorzystania benzylopiperazyny jako leku przeciwdepresyjnego. Jednakże, ze względu na obserwowane działania psychostymulujące i potencjał uzależniający, badania te zarzucono. Benzylopiperazyna prawdopodobnie pojawiła się na rynku substancji psychoaktywnych w drugiej połowie lat 90., najpierw w Stanach Zjednoczonych, a następnie w Nowej Zelandii, gdzie szybko stała się jednym z najbardziej popularnych „leków imprezowych” („party pills”). Na rynek europejski pochodne piperazyny wkroczyły około roku 2004, reklamowane jako bezpieczna i legalna alternatywa dla ekstazy („ecstasy pills”). Produkty zawierające pochodne piperazyny sprzedawane są w postaci tabletek, kapsułek lub proszku pod różnorodnymi nazwami, np. „Bliss” (100 mg BZP and 50 mg TFMPP), „Charge” (50 mg BZP and 200 mg TFMPP), „Fast and Furious”, „Frenzy”, „Devils”, „Herbal Ecstasy”, „Legal X”, „Legal E”, „Majik”, „Rapture”. Czasami tabletki posiadają logo Mitsubishi lub uśmiechniętej twarzy. W celu zażycia dużej dawki, sproszkowany związek zawija się w bibułkę papierosową i łyka (tzw. metoda „hammer”). Osoby, które chcą szybko doświadczyć efektów działania benzylopiperazyny (po zażyciu doustnym pojawiają się one dopiero po upływie 2 godzin), wstrzykują sobie dożylnie roztwór związku. Ze względu na alkaliczny charakter roztworu, wstrzyknięcia są bardzo bolesne.

BZP hamuje wychwyty zwrotny dopaminy i noradrenaliny oraz nasila uwalnianie tych monoamin z neuronów. W znacznie mniejszym stopniu wpływa na wychwyty zwrotne i uwalnianie serotoniny. Z kolei TFMPP i mCPP silnie wpływają na wychwyty zwrotne i uwalnianie serotoniny, a znacznie słabiej na neurony dopaminergiczne i noradrenergiczne. W zwierzęcych modelach doświadczalnych BZP zwiększała aktywność ruchową i wywoływała zachowania rzekomocelowe (tzw. stereotypie) oraz zwiększała poziom lęku. W przypadku TFMPP obserwowano natomiast zmniejszenie aktywności ruchowej oraz zachowania wskazujące na działanie halucynogenne związku.

Pochodne piperazyny sięgają przede wszystkim mężczyźni w wieku 18–29 lat, głównie w czasie weekendów podczas imprez towarzyskich. Benzylopiperazyna jest także stosowana przez kierowców tirów, osoby pracujące w nocy oraz przez studentów w celu przezwyciężenia senności i zwiększenia czujności. Podobnie jak w przypadku innych NPS, pochodne piperazyny często łączone są z alkoholem, papierosami i marihuaną.

Pochodne piperazyny wywołują objawy pobudzenia OUN: wzrost aktywności psychofizycznej, podwyższoną czujność, euforię, poprawę nastroju, wzrost empatii, łatwość komunikacji interpersonalnej, gadatliwość, anoreksję, bezsenność. Związki te wywołują ponadto różnorodne działania niepożądane, w tym bóle i zawroty głowy, wzmożone napięcie mięśni szkieletowych, drżenia ust, drgawki, nudności, wymioty, przyspieszenie akcji serca, kołatanie serca, bóle w klatce piersiowej. Do najczęściej opisywanych zaburzeń psychicznych należą niepokój, lęk, dezorientacja, omamy słuchowe i wzrokowe, nadwrażliwość na światło i dźwięk, zaburzenia myślenia o charakterze paranoidalnym, strach przed utratą kontroli nad swoim zachowaniem. Rzadko występowały rabdomioliza, niewydolność nerek, utrata przytomności czy zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

### Syntetyczne kannabinoidy („Spice”)

Pierwsze mieszanki ziołowe typu „Spice”, których palenie dawało efekty zbliżone do marihuany, prawdopodobnie pojawiły się na rynku europejskim w 2004 roku. Cztery lata później ich popularność zaczęła gwałtownie rosnąć, przede wszystkim w wyniku intensywnej kampanii reklamowej prowadzonej za pośrednictwem Internetu. Podobnie jak w przypadku innych grup NPS, dodatkowymi czynnikami zwiększającymi zainteresowanie produktami „Spice” wśród młodych osób była ciekawość wywołana



przez liczne artykuły w prasie, audycje radiowe i telewizyjne, a także legalny charakter produktów, łatwość ich nabycia, oraz brak możliwości wykrycia zawartych w nich związków psychoaktywnych przy użyciu standardowych testów narkotykowych. „Spice” stanowią nie tylko najliczniejszą grupę produktów zawierających NPS, ale również grupę, w której corocznie przybywa najwięcej nowych związków. Pomimo kilkuletniej obecności na rynku, dopiero pod koniec 2008 roku udało się zidentyfikować podstawowe związki psychoaktywne obecne w „Spice” i wyjaśnić tajemnicę marihuanopodobnego działania. Po wielu nieudanych próbach, że „Spice Diamond” wyizolowano dwa związki, JWH-018 i CP 47,497-C8, które opisano wcześniej jako silnych agonistów receptorów kannabinoidowych typu 1 (CB1). Receptory te występują przede wszystkim w mózgu, a ich pobudzenie przez obecny w konopiach indyjskich  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinol ( $\Delta^9$ -THC) odpowiada za psychoaktywne działania marihuany i haszyszu.

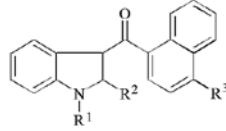
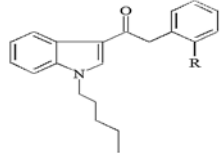
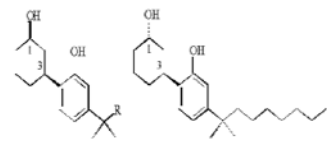
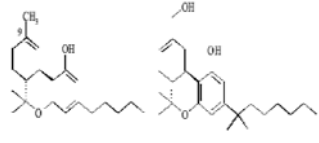
Produkty typu „Spice” są sprzedawane pod różnorodnymi nazwami handlowymi, m.in. „Aroma”, „Black Mamba”, „Blaze”, „Bombay Blue”, „Chill out”, „Chill zone”, „Dream”, „Experience Chill”, „Ex-ses”, „Fusion”, „Grilla”, „Herbal Dream”, „Herbal Incense”, „K2”, „Magic Silver”, „Mojo”, „Moon Rocks”, „Skunks”, „Scence”, „Scope”, „Sensation”, „Silent Black”, „Smoke”, „Spicey”, „Spike 99”, „Yukatan Fire”, „Zen”, „Zohar”, „Zombie 2010”. W małych saszetkach wykonanych z folii aluminiowej, opatrzonych grafiką nawiązującą do marihuany (Ryc. 1), z reguły znajduje się około 3 g rozdrobnionego, wysuszonego materiału roślinnego (liście, kwiaty, żywica) będącego *de facto* nośnikiem syntetycznego kannabinoidu. Porcja taka z reguły wystarcza do przygotowania 8 skrętów. Na opakowaniu, oprócz informacji, że jest to nienadająca się do spożycia mieszanka zapachowa, produkt kolekcjonerski, mieszanka do aromatoterapii, odświeżacz powietrza czy kadzidełko, znajdujemy czasem nazwy egzotycznych surowców roślinnych, które powinny wchodzić w skład mieszanki, ale najczęściej umieszczone są tam tylko ze względów marketingowych. Przykładowo, możemy spotkać *Pedicularis densiflora* (ang. *Indian Warrior*), *Leonotis leonurus* (serdecznik; ang. *Lion's Tail*), *Leonurus sibiricus* (serdecznik syberyjski, ang. *Siberian motherwort*), *Canavalia rosea* (ang. *Bay bean*), *Nymphaea caerulea* (niebieska lilia wodna, ang. *Blue Lotus*), *Scutellaria Nana* (jarmułka karzeł; ang. *Dwarf Skullcap*), *Zornia latifolia* (ang. *Maconha Brava*), *Pedicularis sp.* (gnidosz, ang. *Lousewort*), *Althaea officinalis* (prawoślaz lekarski, ang. *Marshmallow*), *Nelumbo nucifera* (lotos

orzechodajny, ang. *Pink Lotus*), *Trifolium pratense* (koniczyna łąkowa, ang. *Red Clover*); róża, wanilia, czy miód. Celowo wymieniono nazwy angielskie surowców roślinnych, ponieważ występują one na stronach internetowych oraz na opakowaniach „Spice”:

Syntetyczne kannabinoidy wchodzące w skład produktów typu „Spice” należą do różnych grup chemicznych (Tabela 3). Są to:

- Naftoilindole (np. JWH-015, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-122, JWH-200, JWH-210, JWH-387, JWH-398).
- Fenyloacetyloindole (np. JWH-250, JWH-253).
- Cykloheksylofenole (CP-47,497 i jego homologi).
- Benzoilindole (np. AM-694; RCS-4).
- Klasyczne kannabinoidy (np. HU-210).

Tabela 3. Budowa syntetycznych kannabinoidów występujących w produktach typu „Spice”.

Pochodne naftoilindolu	 <p>JWH-018: R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = H            JWH-073: R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = H            JWH-122: R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = CH<sub>3</sub></p>
Pochodne fenyloacetyloindolu	 <p>JWH-250: R = OCH<sub>3</sub></p>
Pochodne cykloheksylofenolu	 <p>CP-47,497: R = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub></p>
Syntetyczne analogi $\Delta^9$ -THC	 <p><math>\Delta^9</math>-THC                      HU-210</p>

Większość z tych związków została zsyntetyzowana w ramach szeroko zakrojonych badań mających na celu otrzymanie nowych leków o działaniu

kannabinomimetycznym pozbawionym środkówowych działań niepożądanych  $\Delta^9$ -THC. Nazwa JWH wywodzi się inicjałów Johna W. Hoffmana, chemika medycznego pracującego na Clemson University w Południowej Karolinie (USA), który w latach 80. XX w. otrzymał pierwsze syntetyczne kannabinoidy. Związki serii JWH stanowią najliczniejszą grupę syntetycznych kannabinoidów. HU-210 został zsyntetyzowany przez Raphaëla Mechoulama na Hebrew University, seria AM to wynik pracy zespołu Alexandrosa Makriyannisa, natomiast CP-47,497 (od cyclohexylophenol) powstał w firmie farmaceutycznej Pfizer.

Oprócz syntetycznych kannabinoidów w produktach „Spice” zidentyfikowano różnorodne związki chemiczne, w tym:

- Amidy kwasów tłuszczowych – oleinowego, stearynowego i palmitynowego. Często wykrywany oleamid posiada właściwości kannabinomimetyczne i nasenne.
- Związki prawdopodobnie pochodzące z materiału roślinnego lub zwierzęcego, takie jak m.in. eugenol, eukaliptol, tymol, persicol, skwarel, fitosterole.
- Substancje zapachowe, pochodne wanilii.
- Konserwanty – benzofenon, kwas hydroksybenzoesowy
- Benzoesan benzylu.
- O-dezmetylotramadol, silny agonista receptorów opioidowych typu  $\mu$  (zidentyfikowany jako składnik mieszanki zapachowej o nazwie „Krypton”).

Obecny w produktach w dużych ilościach  $\alpha$ -tokoferol (witamina E) ma za zadanie utrudnienie identyfikacji kannabinoidów. Należy podkreślić, że wysokie dawki witaminy E mogą antagonizować działanie witamin K, prowadząc do zmęczenia, bólów głowy, osłabienia mięśni szkieletowych, nudności, biegunki.

Syntetyczne kannabinoidy to stosunkowo niskocząsteczkowe związki łatwo rozpuszczalne w tłuszczach, które podczas palenia łatwo przechodzą w substancje lotne. W badaniach *in vitro* wykazano, że pobudzają one receptory CB1 z podobną, a częstokroć nawet większą siłą niż  $\Delta^9$ -THC. Z wyjątkiem JWH-018, JWH-073, CP-47,497 i HU-210, nie dysponujemy danymi na temat działania farmakologicznego tych związków. W przeciwieństwie do  $\Delta^9$ -THC, metabolity niektórych syntetycznych kannabinoidów (np. JWH-018) są aktywne biologicznie i wywierają działania analogiczne do związku macierzystego.

„Spice” są najczęściej przyjmowane drogą wziewną. Użytkownicy forów internetowych polecają palenie

mieszanki w fajce wodnej oraz własnoręczną produkcję skrętów. „Spice” bywają palone samodzielnie bądź też zmieszane z tytoniem lub konopiami. Odnotowano także przypadki przyjmowania syntetycznych kannabinoidów doustnie w formie naparu przyrządzonego z zakupionego produktu.

Zgodnie z oczekiwaniami zażycie syntetycznych kannabinoidów wywiera efekty zbliżone do działania marihuany: dobre samopoczucie, wzrost empatii, wzrost apetytu, zmniejszenie odczuwania bólu, ale także zaburzenia koordynacji ruchowej, zaczerwienienie spojówek, przyspieszenie akcji serca i wzrost ciśnienia tętniczego (o natężeniu znacząco wyższym niż w przypadku stosowania marihuany), niepokój, omamy. Związki te wywołują jednakże dodatkowe objawy: kaszel, drżenia mięśniowe, drgawki z utratą świadomości (w tym napady kloniczno-toniczne), oczopląs, silne pobudzenie psychomotoryczne, agresję, drażliwość, osłabienie funkcji poznawczych, obniżenie sprawności umysłowej, zaburzenia pamięci, zaburzenia poczucia czasu, zaburzenia psychiczne (niepokój, napady paniki, uczucie przytłaczającej depresji, myśli samobójcze, urojenia, omamy słuchowe i wzrokowe o charakterze prześladowczym, rozszczepienie myśli), utratę przytomności, zaburzenia metaboliczne (hypokaliemia, hiperglikemia, kwasica). Opisano także pojedyncze przypadki ostrej niewydolności nerek, zawału mięśnia sercowego (m.in. u 16-letnich, wysportowanych chłopców), utraty przytomności. W opinii badaczy często występujące napady drgawkowe są wyjątkowo nietypowe dla zakładanego profilu działania farmakologicznego syntetycznych kannabinoidów, albowiem związki pochodzenia roślinnego (tzw. fitokannabinoidy) działają przeciwdrgawkowo u ludzi oraz w zwierzęcych modelach doświadczalnych epilepsji. Stosowanie syntetycznych kannabinoidów, zwłaszcza przez dłuższy okres czasu, może doprowadzić do rozwoju tolerancji, uzależnienia z objawami zespołu odstawienia w przypadku zaprzestania zażywania. Ponadto, zwiększa ryzyko nawrotu psychozy oraz może ją wywoływać u osób predysponowanych.

Kto i dlaczego najczęściej sięga po „Spice”? Przeprowadzone dotychczas badania ankietowe wskazują na to, że głównymi użytkownikami syntetycznych kannabinoidów są osoby młode, poniżej 25 roku życia, przede wszystkim mężczyźni. Wśród użytkowników syntetycznych kannabinoidów możemy wyróżnić dwie podstawowe grupy - „eksperymentatorów” oraz osoby palące marihuanę. Produkty typu „Spice” są wówczas stosowane jako dodatek do marihuany, wymiennie z marihuaną lub zamiast marihuany w przypadku (1) trudności z jej nabyciem, (2) w celu

uniknięcia konsekwencji prawnych wynikających z jej stosowania, (3) przeciwdziałania objawom zespołu odstawienia u osób uzależnionych.

### Niebezpieczeństwa związane ze stosowaniem nowych substancji psychoaktywnych

Pomimo zaostżenia przepisów dotyczących posiadania, produkcji, przetwarzania i obrotu nowych związków psychoaktywnych, ich zażywanie w celach rekreacyjnych stale wzrasta. Związki te wywierają toksyczne działania nie tylko na OUN, ale również na układ sercowo-naczyniowy, przewód pokarmowy, nerki i mięśnie szkieletowe. Częste zażywanie wysokich dawek powoduje rozwój tolerancji, uzależnienie oraz zespół abstynencyjny. Może również wywołać ciężkie zaburzenia psychiczne i neurologiczne. Skład jakościowy i ilościowy produktu sprzedawanego jako „dopalacz” jest zmienny, co zwiększa ryzyko przedawkowania i działań toksycznych. Nigdy nie możemy mieć pewności, że „dopalacz” zadziała w takim sam sposób jak ten kupiony wcześniej, nawet wówczas, gdy jest to ta sama seria pochodząca z tego samego źródła. Przekonani, że „dopalacze” działają

słabiej od narkotyków, stosujemy wyższe dawki. Łączymy „dopalacze” z innymi związkami psychoaktywnymi. W produktach zawierających NPS wykryto obecność wielu leków, w tym m.in. kofeiny (w produktach o działaniu psychostymulującym zawartość kofeiny waha się w przedziale poniżej 2% do 96%), teobrominy, leków miejscowo znieczulających, głównie lidokainy (w mieszankach o działaniu psychostymulującym; lidokaina daje silne zdrętwienie dziąseł, co jest mylnie odbierane jako wskaźnik jakości kokainy i związków kokainopodobnych), fenfluraminy, metoklopramidu, czy zwiększającego potencję tadalafilu. W przypadku większości związków nie dysponujemy rzetelną wiedzą, opartą na wynikach badań naukowych i obserwacjach klinicznych, na temat ich właściwości farmakokinetycznych (wchłanianie, czas działania w zależności od drogi podania i dawki, metabolizm), spektrum działania farmakologicznego, toksyczności ostrej, toksyczności przewlekłej, interakcji z innymi lekami/substancjami odurzającymi. Fakty te w połączeniu z trudnościami w identyfikacji związków odpowiadają za to, że leczenie zatruc „dopalaczami” jest wyłącznie leczeniem objawowym i niestety w niektórych przypadkach nieskutecznym.

Prof. dr hab. Jolanta B. Zawilska, farmakolog, jest kierownikiem Zakładu Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i pracownikiem Instytutu Biologii Medycznej PAN w Łodzi. E-mail: jolanta.zawilska@umed.lodz.pl.



## DOPALACZE – JAK TO DZIAŁA?

Krystyna Golembiowska (Kraków)



### Dopalacze – definicje i regulacje prawne

EMCDDA (Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii) definiuje dopalacze lub tzw. nowe narkotyki jako pojęcie stosowane w odniesieniu do nieobjętych regulacjami substancji psychoaktywnych, których szczególnym przeznaczeniem jest naśladowanie działania narkotyków objętych kontrolą. Pojęcie to dotyczy szerokiej gamy substancji syntetycznych lub pochodzenia roślinnego, które są zazwyczaj sprzedawane za pośrednictwem Internetu lub w sklepach z akcesoriami narkotykowymi pod niewinną nazwą „mieszanki ziołowe”, „sole do kąpieleli” lub „nawóz do roślin”. Nowe substancje naśladują działanie konopi indyjskich, ekstazy czy kokainy, a ich opakowania sugerują, że są przeznaczone na rynek substancji rekreacyjnych. Termin „dopalacze” może więc być mylący i konsumenci mogą być nieświadomi tego, co spożywają. Czasami w preparatach

sprzedawanych jako „nawóz do roślin” stwierdzano obecność katynonów i piperazyn, pochodnych amfetaminy, syntetycznych kannabinoidów. Pojawianie się nowych i powszechnie dostępnych substancji psychoaktywnych przy braku informacji na temat zagrożeń związanych z ich używaniem spowodowało wprowadzanie zmian w ustawodawstwie. Jednakże zaostżenie przepisów antynarkotykowych zwiększyło ekspansję coraz to nowych związków naśladujących działanie znanych i podlegających kontroli substancji psychoaktywnych. Projekt „Europejska Sieć dotycząca Narkotyków Rekreacyjnych” (ang. *Recreational Drugs European Network*, ReDNet) jest wielośrodkowym badaniem naukowym mającym na celu podniesienie poziomu informacji dotyczących skutków działania nowych narkotyków rekreacyjnych oraz zrozumienie potencjalnych skutków zdrowotnych związanych z używaniem nowych substancji.