

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE

TOXIKOLOGIE NOVÝCH PSYCHOTROPNÍCH DROG
DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Hradec Králové 2012

Hana Štěpánová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

.....

V Hradci Králové dne

.....

Podpis autora diplomové práce

Ráda bych touto cestou poděkovala PharmDr. Marii Vopršalové, CSc. za odborné vedení, rady a inspiraci při zpracování diplomové práce.

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Hana Štěpánová

Školitel: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Název diplomové práce: Toxikologie nových psychotropních drog

Předložená diplomová práce se zabývá toxikologickými aspekty psychotropních drog, které byly zařazeny do novely Zákona o návykových látkách č. 106/2011 Sb..

Psychotropní látky, které se nově dostávají na drogovou scénu (zejména prostřednictvím internetových obchodů), představují rozmanitou skupinu převážně sloučenin syntetického původu. Mnohé z nich jsou výsledkem vědeckého výzkumu na cestě při hledání nových léčiv (carfentanil, ketamin). Avšak pro riziko návykového potenciálu většina těchto perspektivních sloučenin nakonec v medicíně uplatnění nenašla (MDPV, bromo-dragonfly). U řady těchto látek je známo velmi málo o jejich farmakologických a toxikologických účincích na člověka, není dostatečně prověřen jejich osud v organismu. Psychotropní účinek je zpravidla podmíněn vlivem na receptory v centrálním nervovém systému (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, CB₁) nebo uvolňováním neurotransmiterů (např. noradrenalinu, serotoninu). Akutní či chronické užívání však s sebou přináší zdravotní rizika, včetně případů úmrtí, často po kombinaci drogy s alkoholem či jinými psychoaktivními látkami.

ABSTRACT

Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Pharmacology and Toxicology

Student: Hana Štěpánová

Supervisor: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Title of diploma thesis: Toxicology of new psychotropic drugs

This diploma thesis deals with the aspects of the psychotropic drugs, which were classed in a novella of a law about addictive substances Nr. 106/2011 of statute book.

Psychotropic drugs, which come on drugs trade (especially thanks the webstores), represent various group of substances mainly synthetic origin. Many of them are products of scientific research on the way of discovery of new medication (Carfentanil, Ketamine). Because of a danger of an addictive potentiality, most of them don't use in medicine (e.g. MDPV, Bromo-DragonFLY). Only a bit is known about pharmacological and toxicological effects on human body of those substances, we don't know exactly their destiny in a human organism. The psychotropic effect is mediated by effect on receptors of central nervous system (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, CB₁) or on release of neurotransmitters (e.g. noradrenaline, serotonin). Acute or chronic use means danger for health, combination with alcohol or with another psychoactive substances often leads to death.

OBSAH

1. SEZNAM ZKRATEK	9
2. ÚVOD	11
3. CÍL PRÁCE	12
4. HISTORIE DROG	13
5. SOUČASNÁ DROGOVÁ SITUACE V EVROPĚ	15
6. EVROPSKÁ STRATEGIE PROTIDROGOVÉ POLITIKY	16
7. NÁRODNÍ STRATEGIE PROTIDROGOVÉ POLITIKY	18
8. EVROPSKÁ LEGISLATIVA	19
9. LEGISLATIVA ČR	21
10. DOSTUPNOST NÁVYKOVÝCH LÁTEK	23
11. CARFENTANIL	24
12. KETAMIN	25
13. TAPENTADOL	28
14. SALVINORIN A	30
15. NAFYRON	33
16. SYNTETICKÉ CATHINONY	34
16.1. βk PMA	35
[1-(4-methoxyfenyl)-aminopropan-1-on]	
16.2. βk PMMA	36
[1-(4-methoxyfenyl)-2-(methylaminopropan)-1-on]	
16.3. MEFEDRON	37
16.4. FEFEDRON	39
16.5. 4-MEC	40
[2-(ethylamino)-1-(4-methylfenyl)-propan-1-on]	
16.6. 4-FMP	42
[1-(4-fluorfenyl)-N-methyl-2-aminopropan]	
16.7. BROMO-DRAGONFLY	43
16.8. MDAI	46
[5,6-methylendioxy-2-aminoindan]	
16.9. METHYLON	47

16.10.	MDPV	49
	[1-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-pentan-1-on]	
16.11.	BUTYLON	51
17. DERIVÁTY PIPERAZINU		53
17.1.	DBZP	53
	[1,4-dibenzylpiperazin]	
17.2.	MBZP	55
	[1-benzyl-4-methylpiperazin]	
17.3.	mCPP	56
	[1-(3-chlorfenyl)piperazin]	
17.4.	pFPP	58
	[1-(4-fluorfenyl)piperazin]	
17.5.	TFMPP	59
	[1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-piperazin]	
18. DOx		61
18.1.	DOC	61
	[1-(4-chlorfenyl-2,5-dimethoxy)-2-aminopropan]	
18.2.	DOI	62
	[1-(4-jodfenyl-2,5-dimethoxy)-2-aminopropan]	
19. SYNTETICKÉ KANABINOIDY		65
19.1.	AM-2201	66
	[1-[(5-fluorpentyl)-1H-indol-3-yl]-(naftalen-1-yl)methanon]	
19.2.	CP-47,497	68
	[2-[(1R,3S)-3-hydroxycyklohexyl]-5-(2-methyloktan-2-yl)fenol]	
19.3.	CRA-13	69
	[naftalen-1-yl-(4-pentyloxynaftalen-1-yl)methanon]	
19.4.	JWH-018	72
	[(naftalen-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanon]	
19.5.	JWH-073	74
	[(naftalen-1-yl)(1-butyl-1H-indol-3-yl)methanon]	

19.6.	JWH-081	75
	[(4-methoxynaftalen-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanon]	
19.7.	JWH-122	76
	[(4-methylnaftalen-1-yl)-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanon]	
19.8.	JWH-200	77
	[1-(2-(morfolin-4-yl)ethyl)-1H-indol-3-yl]-(naftalen-1-yl)methanon]	
19.9.	JWH-250	78
	[2-(2-methoxyfenyl)-1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)ethanon]	
19.10.	JWH-398	79
	[(4-chlornaftalen-1-yl)-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanon]	
20.	DISKUSE	80
21.	ZÁVĚR	81
22.	INFORMAČNÍ ZDROJE	82

1. SEZNAM ZKRATEK

5-HT	Serotonin
AIDS	Syndrom získaného selhání imunity
ACTH	Adrenokortikotropní hormon
BZP	Benzyloperazin
CB ₁ , CB ₂	Kanabioidní receptory
CNS	Centrální nervový systém
COMT	Catechol-O-methyltransferasa
CYP	Cytochrom P450
EMCDDA	Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost (<i>The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i>)
EU	Evropská unie
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	γ-aminomáselná kyselina
GIT	Gastrointestinální trakt
HDP	Hrubý domácí produkt
HIV	Virus lidské imunodeficiency
HU-210	Látka ze skupiny syntetických kanabinoidů
ICAM	Adhezní molekuly
IL	Interleukin
I.M.	Intramuskulární
IR	<i>Immediate release</i> – léčivý přípravek s okamžitým uvolňováním
LSD	Diethylamid kyseliny lysergové
MBDB	<i>N</i> -methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butamin
MDMA	Extáze

MeO-	Methoxy-skupina
NMDA	<i>N</i> -methyl- <i>D</i> -aspartátové receptory
NO-synthasa	Synthasa oxidu dusnatého
OH-	Hydroxy-skupina
OSN	Organizace spojených národů
PET	Pozitronová emisní tomografie
PMA	<i>para</i> -methoxyamfetamin
PMMA	<i>para</i> -methoxymethamfetamin
P.O.	Per os
THC	delta-9-tetrahydrocannabinol
TNF α	Tumor necrosis faktor α
UDP	Uridindifosfát
UGT	UDP-glukuronosyltransferasa
VCAM	Adhezní molekuly
VEGF	Vaskulární endoteliální růstový faktor
VLDL	Lipoproteiny o velmi nízké hustotě

2. ÚVOD

Psychoaktivní látky, označované též jako drogy, provázejí člověka od nepaměti, ať už byly využívány jako prostředky k rituálním účelům či jako „zázračná“ léčiva různých onemocnění. Díky těmto výrazným vlastnostem se brzy staly předmětem bádání, za což nejeden vědecký pracovník při pokusech prováděných na sobě samém, zaplatil vlastním životem. Současný vědecký výzkum se však poučil z předchozích chyb a přistupuje k testování nových léků mnohem více obezřetněji a z hlediska bezpečnosti přísněji.

I přestože výzkum odhalil návykový potenciál celé řady látek a umožnil tak učinit různá ochranná opatření před nimi, dochází stále často k jejich zneužívání. To ohrožuje základy moderní společnosti, neboť užívání drog je spojeno s rizikem rozvoje psychických chorob, smrtelných infekčních onemocnění a samozřejmě s překročením hranice zákona. Tento problém se neomezuje jen na určitou společenskou vrstvu, ale probíhá napříč sociálními skupinami a nezná ani geografická omezení.

Syntetické drogy představují novou skupinu mezi návykovými látkami zaznamenávající v posledních letech rapidní nárůst uživatelů. Často bývají vydávány za náhražky jiných oblíbených drog, např. extáze, ale na rozdíl od parentních struktur, jež se staly předlohou pro syntézu, řada z nich vykazuje opožděný nástup účinků a dlouhodobější působení. Je třeba si také uvědomit, že u většiny z těchto substancí nejsou zcela známy dopady na lidský organismus a jejich bezpečnostní profil, což s sebou přináší vyšší riziko úmrtí, zvláště při kombinaci s alkoholem či jinými psychotropními látkami. [42, 104, 110, 141]

3. CÍL PRÁCE

Cílem diplomové práce je shrnutí informací o farmakologických a toxikologických účincích psychotropních látek, které v posledních letech nově pronikají na drogovou scénu a které byly zařazeny do novely Zákona o návykových látkách č. 106/2011 Sb..

4. HISTORIE DROG

Drogy provázejí lidstvo od jeho nejranějších počátků. První písemné doklady o pěstování máku a získávání opia pocházejí ze sumerských hliněných tabulek z 3. tisíciletí př. n. l. O šťávě z makovic se zmiňují i egyptské hieroglyfy jako o prostředku s analgetickými a sedativními účinky a právě thébské opium bylo považováno za nejkvalitnější. Díky své proslulosti se dostalo i do textu jednoho z nejznámějších eposů všech dob – Homérovy Odyssey.

Naproti tomu první zmínky o pěstování konopí se datují do roku 4000 př. n. l. v Číně. Starověké čínské lékařské prameny popisují stavy levitace a mluvení s duchy po požití nadměrného množství konopí či jeho dlouhodobém užívání. V Indii se traduje pověst o spadnutí kapek božské ambrózie z nebe na zem, kdy v místech dopadu vyrostlo právě konopí. Rostlina byla využívána k léčbě zánětu oka, nespavosti, úplavice či suchého kašle. Buddhismus si ji cenil jako významný prostředek pro meditaci, v Mezopotámii se využívalo jako obřadní kadidlo, kmeny Skytů házeli hrsti hašišu na rozpálené kameny v uzavřené místnosti.

S čarodějnými praktikami byly spojovány rostliny z čeledi Solanaceae – blín, mandragora, durman či rulík, známé svými vysoce toxickými účinky. Druidové používali tyto rostliny k obřadům, ale dokonce se naučili je používat i v léčitelství a připravovali z nich různé lektvary.

Řecký lékař Hippokratés a později i jeho následovník Galénos označovali termínem droga, řecky *phármakon*, látku schopnou vyvolat v lidském těle výrazné fyzické i duševní změny a to i ve velmi nízkých dávkách. Nahradíme-li ve slově *phármakon* písmeno N písmenem S, získáme slovo *pharmakós*, což v překladu znamená obětní beránek. Blízká podobnost těchto slov není náhodná, je dokladem vzájemné provázanosti drog, lékařství, náboženství a magie od jejich prvopočátků. Hippokratés odmítá vliv náboženství a magie na vyléčení nemoci. Dle jeho učení již není třeba jakákoli oběť k terapii choroby, nepotřebuje tedy *pharmakós*, ale nemoc i její léčba je chápána jako výsledek přirozených procesů vyžadující odpovídající drogu ve správném množství, neboť jen velikost podané dávky odlišuje lék od jedu. Řeční lékaři si též všimli

vzniku tolerance na některé drogy. Theofrastos tvrdí, že návyk zbaví látky jedovatosti, protože je lidské tělo přijme a dokáže si s nimi poradit.

Posuneme-li se v dějinách o větší kus dále, do doby objevení Ameriky, zjistíme, že i tato událost s sebou přinesla obrovskou revoluci v oblasti lékařství. Ze zemí Nového světa proudily do Evropy informace o indiánském léčitelském umění a o nepřeborném bohatství tamější flóry. Na Starý kontinent se tak dostávají peyolt, řada psilocybinových hub, *Anadenanthera peregrina* obsahující dimethyltriptamin, ale také kakao, káva, maté, koka či tabák. Právě tabák se stal mezi lidmi velmi oblíbený a rychle se rozšířil po Evropě, Asii i Africe.

V 19. století došlo k významnému rozvoji v oblasti chemie, byly objeveny účinné látky rostlinných drog – morfin (v roce 1806), atropin (1833), meskalin (1896), aj. Morfin byl považován za jeden z nejvýznamnějších léků, především pro své analgetické účinky využívané v tehdy probíhajících válkách (americká občanská, prusko-francouzská). I když stále častěji byly zaznamenávány případy morfinismu, tedy závislosti na morfiu, někteří odborníci je považovali za projev slabosti povahy daného člověka. Ještě výraznější problém závislosti s sebou přinesl objev diacetylderivátu morfinu – heroin. Ten byl vyvinut v roce 1883 německou firmou Bayer jako zázračný lék k terapii všech druhů kašle včetně tuberkulotického, k terapii strachu i závislosti na morfiu.

O několik desetiletí později, konkrétně ve 30. letech 20. století, se na trhu objevily zcela nové drogy – amfetaminy. Byly prodávány volně v lékárnách jako léky určené k terapii zánětu nosohltanu, nevolnosti, obezité, depresi. Velké obliby se jim dostalo především během druhé světové války. Tyto látky byly ve velkém množství podávány vojákům, neboť vykazovaly snížení chuti k jídlu až na několik dní, snížení ospalosti a sklíčenosti. Po válce měly za následek rapidní nárůst sebevražd, osob s trvalým poškozením mozku a schizofreniků. Amfetaminy předznamenaly i počátek dopingů ve sportu a je s nimi spojena i řada úmrtí sportovců.

Od poválečného období do dnešních dnů byla nasyntetizována ještě celá řada sloučenin s návykovými vlastnostmi. Mnohé z těchto látek pomohly v terapii nespavosti, deprese, bolesti, avšak jsou také příčinou rozkladů osobnosti, sociálního úpadku i nejedné smrtelné příhody. Potvrzují se tak Hippokratova slova o tenké hranici mezi jedem a lékem. [42]

5. SOUČASNÁ DROGOVÁ SITUACE V EVROPĚ

Podle poslední výroční zprávy Evropského monitorovacího centra pro drogy a drogovou závislost (EMCDDA) z listopadu 2011 je současná situace na drogové scéně v evropských zemích, co se týče nárůstu uživatelů, poměrně stabilní. I přes to je ale počet osob užívajících návykové látky stále vysoký. Standardní vzorek populace uživatelů drog pro posouzení drogové situace se nachází ve věkovém rozmezí 15 – 64 let.

Zpráva poukazuje na možné snížení oblíbenosti kokainu, který se během posledního desetiletí těšil v Evropě výslunní jako nejčastěji užívaná stimulační droga, podtrhující image majetného a módního životního stylu. Z pohledu objemu zadržené drogy došlo od roku 2006 k jistému poklesu, nikoli však v četnosti případů zadržení této látky. K poklesu oblíbenosti kokainu přispěly jednak jeho nežádoucí účinky často vyžadující hospitalizaci i četné případy úmrtí v důsledku požívání této drogy a jednak jeho vysoká cena. Přesto ale kokain zůstává druhou nejčastěji užívanou drogou v Evropě.

Naopak se na opětovný vzestup v žebříčku uživatelů dostává droga jiná – extáze. V posledních letech byly tablety obsahující MDMA na drogových trzích stále vzácnější. Často se na ilegálním trhu pod označením „extáze“ prodávaly náhražky obsahující především piperaziny, neboť díky protidrogovým opatřením bylo obtížné získat její prekurzor 3,4-methylenedioxypropan-2-on (PMK). Ze současných informací ale vyplývá, že se dostupnost MDMA v poslední době značně zvýšila, a to díky náhradě již zmíněného prekurzoru pre-prekurzorem, jež představuje safrol. I když safrol sám podléhá kontrole, je součástí řady olejů a používá se i při výrobě parfémů a insekticidů, které již kontrolovány nejsou. K potvrzení této skutečnosti přispívají i zprávy o zadržení tablet s vysokou čistotou a vysokým obsahem extáze.

Znepokojivým se jeví trh s novými syntetickými látkami. Během roku 2010 bylo zaznamenáno 41 nových látek na drogových trzích a zdá se, že i rok 2011 byl na nové psychoaktivní sloučeniny velmi bohatý. Nejčastěji jsou těmito novými látkami syntetické cathinony nebo sloučeniny spadající do rodiny syntetických kanabinoidů.

Další hrozbu pro Evropu předznamenala hospodářská krize. Díky politickému a hospodářskému vývoji poslední doby dochází ke zvýšené migraci osob ze zemí mimo eurozónu, což s sebou přináší riziko lokálních epidemií HIV. Alarmující je rovněž nový nešvar mezi uživateli, a to současná kombinace několika drog či kombinace s alkoholem nebo léky a jinými látkami nepodléhajícími kontrole. I když se díky substituční terapii podařilo snížit počet předávkovaných osob, počet úmrtí v důsledku předávkování se drží stabilních hodnot. Provedené studie ukázaly, že celá 1/3 až 2/3 těchto úmrtí je způsobeno právě nadměrnými dávkami. K dalším nejčastějším příčinám smrti bezprostředně souvisejícími s návykovými látkami patří AIDS, spáchání sebevraždy či úrazy. [143]

6. EVROPSKÁ STRATEGIE PROTIDROGOVÉ POLITIKY

Cílem evropského protidrogového modelu je snížení nabídky a poptávky po drogách při současném respektování lidských práv a respektování obecné bezpečnosti. Díky tomuto modelu je možná spolupráce při prosazování právních předpisů, provádění kontrol na hranicích jednotlivých států s cílem omezení distribuce a nabídky návykových látek a jednotně postupovat při řešení drogové problematiky.

Protidrogová politika Evropské unie je založena na dlouhodobé spolupráci a výměně informací na nadnárodní úrovni. Většina členských států se drží jednotného modelu strategie protidrogové politiky, avšak mezi jednotlivými zeměmi existují značné rozdíly v oblasti investice do intervencí vedoucí ke snižování poptávky po návykových látkách.

Mnoho členských států EU využívá pro plánování a hodnocení realizace protidrogové politiky údaje o veřejných výdajích. Podíl HDP věnovaného drogové problematice se v jednotlivých zemích Evropy různí a jeho velikost se odvíjí podle toho, jak země bohatnou. Dle odhadů EMCDDA se podíl HDP pohybuje v rozmezí od 0,04 % do 0,48 %, ale pro následující roky se

předpokládá určitý pokles těchto výdajů způsobený ještě dopady hospodářské recese z roku 2008 na veřejné finance.

Strategie protidrogové politiky v Evropě se opírá o několik hlavních bodů, kterými jsou prevence, léčba, sociální reintegrace, minimalizace škod, zajišťování kvality intervencí a prosazování protidrogových právních předpisů. Prevence je rozdělena do několika úrovní:

1. Prevence prostředí se zaměřuje na společnost jako celek. Jejím úkolem je změnit prostředí, v němž se lidé rozhodují drogy užívat. Ke změně využívá nástroje jako je zákaz kouření, zvyšování ceny alkoholu vedoucí k jeho snížené dostupnosti, podpora veřejného zdraví, výchova společnosti ke zdravému životnímu stylu.
2. Prevence všeobecná je opět zaměřena na celou společnost, především však na mladé lidi. Snaží se zabránit nebo alespoň zpozdít nástup užívání návykových látek prostřednictvím poskytování informací o následcích a dopadech tohoto užívání.
3. Prevence selektivní se soustřeďuje na ohrožené skupiny, rodiny či komunity, u nichž je zvýšená pravděpodobnost vzniku závislosti na drogách. Selektivní prevenci zprostředkovávají terénní pracovníci nebo stacionární zařízení, důraz je kladen na osvětu a poradenství.
4. Prevence indikovaná má za úkol rozpoznat psychicky zranitelného jedince, u kterého v pozdějším věku hrozí uchýlení se k návykovým látkám. Tento typ prevence není v Evropě dostatečně využíván.

Léčebná strategie evropské protidrogové politiky zahrnuje intervenci psychosociální, substituční terapii a detoxifikaci. Během posledních let se evropský přístup k terapii závislosti na návykových látkách mění. Ustupuje se od názoru, že léčba závislosti na drogách je úkolem několika specializovaných oborů, ale závislost je chápána jako chronické onemocnění charakterizované stavy zklidnění, relapsu a postižení a vyžaduje multidisciplinární dlouhodobý přístup.

Sociální reintegrace je klíčová součást protidrogové strategie. Jejím úkolem je zlepšit sociální dovednosti, podpořit vzdělání a zaměstnanost, řešit otázku bydlení. Zabezpečení všech těchto bodů snižuje riziko relapsů.

Minimalizace škod související s drogami spočívá v substituční léčbě závislých na opioidech, v prevenci vzniku a šíření infekčních onemocnění,

prevenci úmrtí v důsledku předávkování. Využívá různé programy, např. výměny jehel a stříkaček, informace o bezpečnějším způsobu užívání, očkování proti hepatitidě, poradenská činnost, aj.

Pro zajištění kvality intervencí je nezbytné vypracování terapeutických postupů, pravidelné školení personálu a porovnávání poskytovaných služeb.

Posledním významným bodem strategie prosazování protidrogových právních předpisů, kterou zabezpečuje policie či celní správa.

Součástí evropské agendy je i výzkumná činnost zabývající se drogovou problematikou. Studie z let 2008 – 2010 se zaměřují především na řešení problému užívání drog, na prevalenci, incidenci a důsledky užívání těchto látek. V současnosti probíhá projekt ALICE RAP (*Addictions and lifestyles in contemporary Europe – Reframing Addictions Project*), jehož úkolem je sledování a analyzování problémů spjatých s drogovou a jinou závislostí v evropské populaci. Projektu se účastní odborníci z 25 evropských zemí.

K monitorování prevalence užívání drog ve společnosti se využívá nový vědní obor, kterým je analýza odpadních vod. Tato metoda umožňuje identifikovat ilegální drogy a jejich metabolity i ve velmi nízkých koncentracích, výpočtem pak lze odhadnout množství spotřebované látky v populaci. [143]

7. NÁRODNÍ STRATEGIE PROTIDROGOVÉ POLITIKY

10. května 2010 byla schválena nová strategie protidrogové politiky na období od roku 2010 až do roku 2018 jako v pořadí již 5. dokument od vzniku samostatné České republiky. Tento dokument určuje směr pro řešení problematiky užívání návykových látek.

Úkolem protidrogové politiky státu je ochránit společnost i jedince před dopady bezprostředně souvisejícími s užíváním drog, ochránit veřejné zdraví, majetek před trestnou činností spojenou s drogami, zastavit nárůst uživatelů a snížit jejich počet na minimum.

Protidrogová politika ČR je založena na 4 základních pilířích:

1. Primární prevence
2. Léčba a sociální začleňování
3. Snižování rizik spojených s užíváním drog
4. Snižování dostupnosti drog

ad 1.: Primární prevence spočívá v zabezpečení dostatečné informovanosti veřejnosti o následcích užívání návykových látek, má motivovat k životnímu stylu s absencí těchto substancí. Jejím cílem je dosažení snížení experimentálního i příležitostného užití drog.

ad 2.: Tento bod má za úkol navrátit osoby závislé a dlouhodobě užívající návykové látky k životu bez drog, zlepšit celkový zdravotní stav, snížit negativní důsledky spojené s užíváním drog. Klade si za cíl snížení míry problémového a intenzivního užívání návykových látek.

ad 3.: Třetí pilíř se snaží o snížení negativních sociálních a zdravotních dopadů, zaměřuje se hlavně na rizika předávkování, přidružených infekčních a psychiatrických chorob, úmrtí v důsledku užití drog.

ad 4.: Snížení dostupnosti drog je založeno na regulaci a kontrole trhu s návykovými látkami, včetně jejich prekurzorů, potírání trestné činnosti spojenou s ilegální výrobou a distribucí drog. [98]

8. EVROPSKÁ LEGISLATIVA

Základ právních norem řešících drogovou problematiku v zemích EU vychází z mezinárodní úmluvy OSN z let 1961, 1971 a 1988. Tyto úmluvy rozdělují omamné a psychotropní látky do čtyř seznamů dle jejich zdravotního rizika, rizika zneužití a dle terapeutické hodnoty. Úmluva z roku 1988 byla vytvořena v reakci na mezinárodní obchod s drogami, obsahuje seznam prekurzorů těchto látek rozdělený do 3 skupin dle požadavků na jejich kontrolu. [141]

Tabulka. 1.: Rozdělení prekurzorů do skupin dle Úmluvy OSN z roku 1988 [110]

Skupina 1	Skupina 2	Skupina 3
Efedrin	Acetanhydrid	Aceton
Ergometrin	Kyselina anthranilová	Ethylether
Ergotamin	Kyselina fenylloctová	Methylethylketon
1-fenylpropan-2-on	Piperidin	Toluen
Pseudoefedrin	Isosafrol	Manganistan draselný
N-acetylanthranilová kyselina	Piperonal	Kyselina sírová
3,4- methyldioxyfenylpropan- 2-on	Safrol	Kyselina chlorovodíková
Kyselina lysergová		
GBL (γ -butyrolakton)		

Aby se v zemích evropského společenství zajistila rychlá výměna informací o nových drogách a dopadech jejich zneužívání, bylo v roce 1993 založeno Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost. EMCDDA poskytuje členským státům data nezbytná pro vypracování strategií a zavedení potřebných legislativních opatření chránící obyvatele EU před zneužíváním návykových látek. [1, 110]

Evropská unie v problematice drogového práva nemá široké kompetence, proto se konkrétní legislativní normy a praxe se v jednotlivých členských státech různí. Současným trendem je odlišení trestního postihu případů, kdy je s drogami nakládáno za účelem vlastní potřeby, od případů ostatních – např. výroba drog, pašování, obchodování s nimi. Cílem je nekriminalizování uživatelů drog jako takových, proto v jejich případě jsou sankce nižší případně je až ustoupeno od trestního stíhání. Naopak držení drog i pro osobní potřebu je ve všech zemích EU zakázáno. V závislosti na množství zadržené látky jsou pak ukládány i příslušné tresty – od pokuty až po odnětí svobody. V ČR při držení drogy v množství menším než odpovídající

10 dávkám je pachateli při neprokázaném úmyslu dalšího prodeje uložena pokuta nebo varování. Držení většího než malého množství je pak pokládáno za trestní čin sankcionovaný odnětím svobody až na 2 roky. V jiných zemích, např. v Itálii hrozí za držení drog pro osobní potřebu odebrání řidičského průkazu na 1 – 3 měsíce v případě konopí a na 2 – 4 měsíce v případě ostatních drog. Tento trest se týká osob, které byly v této souvislosti zadrženy více než jedenkrát. Při prvním provinění je pachatel pouze varován. V Lucembursku je za držení i užívání konopí uložen vysoký peněžité trest, avšak v případě užívání nebezpečného pro jiné osoby hrozí proviněnému trest odnětí svobody od 8 dnů do 6 měsíců nebo až 2 let v případě užívání drogy v přítomnosti nezletilé osoby. Legislativa Litvy, Lotyšska a Estonska považuje držení malého množství jakékoliv drogy pouze za správní delikt, i když i ten může být v těchto státech sankcionován odnětím svobody v tzv. vazebních domech. Litva navíc může považovat držení drogy pro osobní potřebu v množství „větším než malém“ za trestní čin.

Další trend evropské legislativy spočívá v rozlišování drog podle jejich zdravotní a sociální nebezpečnosti a od toho se pak odvíjí výše sankcí. Nejčastěji se můžeme setkat s odlišením konopných drog od drog ostatních, ale některé země mají i vícero kategorií. Příkladem může být Spojené království Velké Británie a Severního Irska, kde jsou drogy rozděleny do 3 kategorií označených písmeny A, B a C. Do kategorie A byly zařazeny látky jako je methadon, morfium, LSD, MDMA, heroin, atd., do skupiny B se řadí např. kodein, amfetaminy, a do kategorie C benzodiazepiny, anabolické steroidy, konopí. [141]

9. LEGISLATIVA ČR

Zacházení s omamnými a psychotropními látkami, přípravky obsahujícími tyto látky a prekursory a pomocnými látkami, používanými při výrobě nebo zpracování návykových látek upravuje v České republice Zákon č. 167/1998 Sb. o návykových látkách. Tento zákon zařazuje návykové látky do

příloh č. 1 až č. 7. V přílohách č. 3 a č. 4 jsou uvedeny sloučeniny, na které se vztahují nejpřísnější omezení. [148, 150]

Příloha č. 1 – Omamné látky zařazené do seznamu I

Příloha č. 2 – Omamné látky zařazené do seznamu II

Příloha č. 3 – Omamné látky zařazené do seznamu IV

Příloha č. 4 – Psychotropní látky zařazené do seznamu I

Příloha č. 5 – Psychotropní látky zařazené do seznamu II

Příloha č. 6 – Psychotropní látky zařazené do seznamu III

Příloha č. 7 – Psychotropní látky zařazené do seznamu IV

Na začátku roku 2011 se v České republice začaly objevovat tzv. Amsterdam shopy, které se k nám přesunuly ze sousedního Polska. V těchto obchodech byly prodávány „sběratelské předměty“ obsahující nové syntetické drogy. Díky neuvedení těchto drog v seznamu návykových látek byl celý prodej legální a obchodníkům tak nehrozil žádný trest. Avšak vzhledem k nárůstu případů intoxikace novými látkami jak v zahraničních zemích, tak i na našem území, bylo nezbytné, aby zákonodárci na stávající situaci reagovali. Proto v dubnu roku 2011 vešla v platnost novela Zákona o návykových látkách č. 106/2011 Sb., na jejímž seznamu se objevilo dalších 33 převážně syntetických látek. Tyto látky byly vybrány na základě informací získaných od Celní správy a Národní protidrogové centrály a s ohledem na jejich zdravotní a sociální rizikovost. U 30 z těchto sloučenin není známo potenciální využití v medicíně, což vedlo k jejich zařazení do přílohy č. 4 Zákona o návykových látkách. Zbylé tři látky mohou být použity k terapeutickým účelům. Carfentanil a tapentadol byly zařazeny do přílohy č. 1, ketamin do přílohy č. 7. [132, 121]

Problematikou nedovoleného nakládání s drogami se v České republice zabývá trestní zákoník, platný od 1. ledna 2010. Trestným činem je chápáno neoprávněné přechovávání některé z omamných a psychotropních látek uvedených v přílohách č. 1 až č. 7 a to i pro vlastní potřebu. Osobám, které nedovoleně přechovávají konopné drogy pro vlastní potřebu v množství větším než malém, hrozí trest odnětí svobody až na 1 rok, u ostatních drog až na 2 roky. V případě nedovolené výroby a jiného nakládání s těmito látkami hrozí provinilci, který byl z tohoto důvodu opakovaně zadržen, trest odnětí svobody

v rozmezí od 2 do 10 let. Přechovávání malého množství omamných a psychotropních látek nebo pěstování rostlin či hub obsahující tyto látky je zákoníkem považováno za přestupek, jenž je sankcionovaný peněžitou pokutou ve výši až 15 000 Kč, napomenutím či propadnutím drogy. Hodnoty pro větší množství než malé je pro jednotlivé látky uvedeno v platném trestním zákoníku. [99]

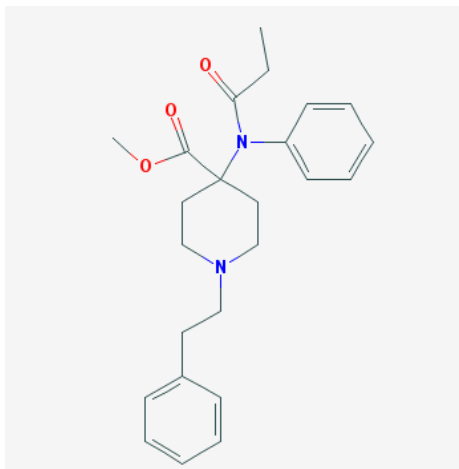
10. DOSTUPNOST NÁVYKOVÝCH LÁTEK

I přes veškeré snahy a opatření není dostupnost omamných a psychotropních látek nijak složitá. Nové syntetické návykové látky bývají často skryty v přípravcích prodávaných jako koupelové soli, rostlinná hnojiva či research chemicals. Získání těchto látek bylo možné jednak jejich koupí v Amsterdam shopech, ty byly ale po nabytí platnosti vyhlášky č. 106/2011 Sb. na území České republiky uzavřeny. Dalším zdrojem jsou tradičně drogoví dealeři na diskotékách či různých festivalových i jiných shromáždění, internetové obchody, především zahraniční. Také výsledky průzkumu EMCDDA ukazují, že počet internetových obchodů s psychoaktivními látkami roste, v krátkodobé studii internetu bylo objeveno 314 stránek prodávajících tzv. legální opojení.

Neopomenutelným faktem, který nahrává trhu se syntetickými drogami, je možnost snadné chemické obměny základní struktury návykové látky. Není tedy výjimkou, že se po zákazu „mateřské“ sloučeniny může během několika málo dní objevit na trhu její nový derivát s podobnými psychoaktivními účinky, na který ještě legislativa daného státu nestačila zareagovat. [104, 121, 143, 151]

Psychoaktivními látkami, uvedenými v novele Zákona o návykových látkách č. 106/2011 Sb., se zabývá podrobněji následující část diplomové práce.

11. CARFENTANIL



Obr. 1.: Látka carfentanil [18]

Synonyma:

carfentanyl, R-33799 [19]

Všeobecné informace:

Poprvé byl syntetizován v roce 1974 týmem chemiků okolo Dr. Paula Janssen. Řadí se mezi deriváty fentanylu, což je syntetické analgetikum opioidního typu.

V roce 1986 zaveden do veterinární medicíny pod obchodním názvem WILDNIL[®]. [125]

Chemická data:

Chemický název: methyl-4-[(1-oxopropyl)fenylamino]-
1-(2-fenylethyl)piperidin-4-karboxylát

Sumární vzorec: C₂₄H₃₀N₂O₃

Molekulová hmotnost: 394, 506600 g/mol [18]

Dávkování:

Látka se podává ve formě i.m. injekce v koncentraci 3 mg na 1 ml – toto nebo menší množství se inkorporuje do maloobjemové šipky a ze vzdálenosti se zvíře nastřelí do svalů v oblasti krku, zad či pánve. [20]

Účinky:

Carfentanil není určen k humánnímu podání, při náhodné expozici hrozí závažná deprese dechového centra.

Carfentanil citrát rychle navozuje analgezií a znehybnění. Imobilizace nastává obvykle do 2 – 10 min.

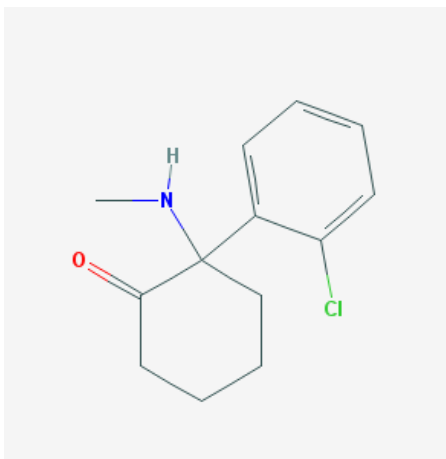
V důsledku hypertermie či akutní myopatie může dojít ke smrti zvířete.

Jako antidotum, které zvrátí účinky carfentanilu, se využívá naltrexon hydrochlorid [20, 21]

Látka působí velice silně a selektivně na μ receptorech, je testována jako možný prostředek pro PET neinvazivní studie μ receptorů v mozku. [137]

Klinická účinnost carfentanil citrátu je 10 000× vyšší než morfinu. [20]

12. KETAMIN



Obr. 2.: Látka ketamin [77]

Synonyma:

Droga se někdy označuje termínem „K“ („Káčko“), Speciální K, Cat tranquilizer. [76]

Všeobecné informace:

Ketamin byl vyvinut v roce 1962 Calvinem Stevensem v laboratořích firmy Park Davis jako náhrada za fencyklidin.

Jedná se o disociativní anestetikum primárně používané k veterinárním účelům, v humánní medicíně se s ním můžeme setkat pouze ojediněle pro jeho halucinogenní účinky, avšak na druhou stranu výhodná je nízká schopnost tlumit respiraci a cirkulaci. Látka je také používána při výzkumu psychóz. [55, 76]

Chemická data:

Chemický název: (RS)-2-(2-chlorfenyl)-2-(methylamino)cyklohexan-1-on

Sumární vzorec: C₁₃H₁₆ClNO

Molekulová hmotnost: 237,72524 g/mol [77]

Dávkování:

Droga je distribuována ve formě bílého prášku, který se pro rekreační účely šňupe, v případě terapeutických záměrů se podává intramuskulárně či intravenózně ve formě roztoku. Velikost dávky se odvíjí od formy, koncentrace a způsobu aplikace.



Obr. 3.: Roztok ketamin-hydrochloridu [76]

Účinky:

Ketamin je antagonistou NMDA receptorů. Na účinku se rovněž podílí stimulace dopaminových D₂ a serotoninových 5-HT₂ receptorů a zvýšené

vyplavování serotoninu a dopaminu v různých oblastech mozku. Interaguje přímo i s GABA-ergním systémem. [57]

Látka navozuje v závislosti na dávce stavy charakterizované mírným opojením, euforií, pocity klidu a vyrovnanosti, analgesií, nemotorností, klopýtáním, závratěmi, zvýšenou družností, zvýšenou srdeční frekvencí až stavy s výraznými pohybovými obtížemi, nauzeou, pocitem ocitnutí se v jiné realitě, zážitky mimo tělo, paranoia, depersonalizace. Kombinace ketaminu s tlumícími látkami, např. benzodiazepiny, barbituráty či alkoholem, zvyšují riziko respirační a cirkulační deprese. Vyznačuje se rovněž vysokým potenciálem psychické závislosti. [76]

Látka má i protizánětlivé účinky, působí na několika úrovních zánětlivé odpovědi – ovlivňuje produkci cytokinů a podílí se i na regulaci zánětlivých mediátorů. Výsledkem je omezení zhoršení systémového zánětu bez vlivu na lokální hojivé procesy. [79]

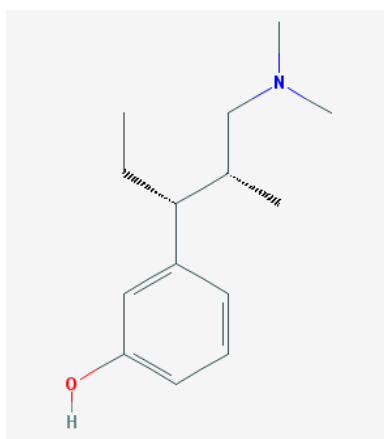
Ve studiích ketamin rychle zlepšoval depresivní symptomy u pacientů s rezistentní depresivní poruchou, což by mohlo předznamenávat jeho potenciální užití v léčbě deprese. [61]

Nástup účinku se v případě i.m. podání dostavuje za 1 – 5 minut, účinky trvají zhruba 30 – 45 min. Při insuflaci se nástup prodlužuje na 5 – 15 min a délka trvání na 45 – 60 min, u perorální aplikace nástup závisí na náplni žaludku a pohybuje se od 5 do 30 minut, účinky pak přetrvávají 1 – 2 h. [76]

Toxikokinetika:

Ketamin v organismu podléhá *N*-demethylaci za vzniku norketaminu. Tento pochod je katalyzován jaterním mikrosomálním systémem CYP450 – CYP3A4, CYP2A6, CYP2C19, CYP2B6 a CYP2C9. Malé množství je vyloučeno v nezměněné podobě močí. [75, 94]

13. TAPENTADOL



Obr. 4.: Látka tapentadol [165]

Synonyma:

Látka je rovněž známa pod obchodními názvy NUCYNTA[®] a PALEXIA[®].
[83, 102]

Všeobecné informace:

Jedná se o centrálně působící syntetické analgetikum, které bylo v roce 2008 schváleno FDA pro krátkodobou léčbu středně silné až silné akutní bolesti. [46]

Chemická data:

Chemický název: 3-[(1R,2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]fenol

Sumární vzorec: C₁₄H₂₃NO

Molekulová hmotnost: 221,338520 g/mol [165]

Dávkování:

Léčivo se používá ve formě perorálních tablet o síle 50 mg, 75 mg a 100 mg. [46]

Účinky:

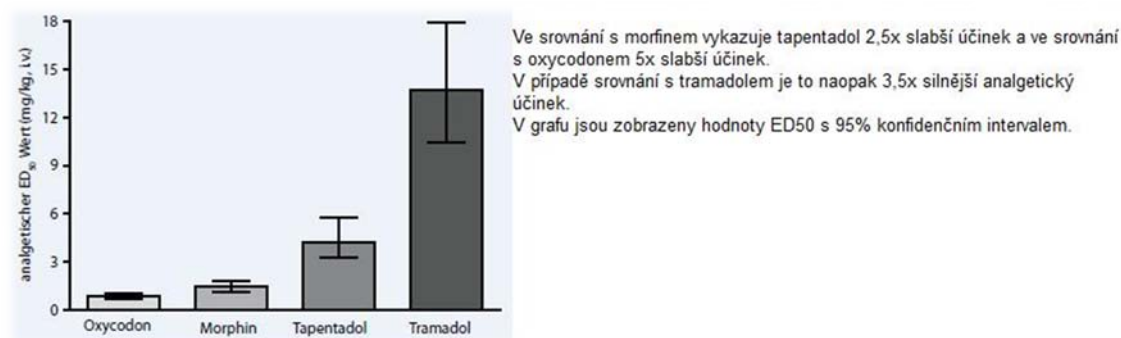
Jsou podobné jako u ostatních opioidů. Vedle již výše zmíněného analgetického efektu se může objevit nevolnost, závratě, zvracení, bolesti

hlavy, zácpa, svědění, potíže s močením a bolest při močení, závislost, útlum dechového centra, aj. [46]

Ve srovnání 50 mg a 75 mg tapentadolu IR (s okamžitým uvolňováním) s 10 mg oxycodonu IR vykazuje tapentadol lepší GIT snášenlivost [59, 142]

Tapentadol má duální mechanismus účinku – působí jako agonista μ receptorů (opioidní analgetický účinek), ale současně se vyznačuje i inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu (neopioidní analgetický účinek) = MOR-NRI. [62, 109]

V různých modelech bolesti prováděných na zvířatech vykazuje silný účinek jak u akutní-nociceptivní, akutní- a chronické-zánětlivé bolesti, tak i u chronické neuropatické bolesti. [138]



Obr. 5.: Srovnání síly účinku tapentadolu, oxycodonu, morfinu a tramadolu v terapii akutní bolesti [138]

Kontraindikace:

Osoby mladší 18 let

Astma bronchiale

Paralytický ileus

Pacient s anamnézou epilepsie

Terapie serotonergními léky – riziko serotoninového syndromu

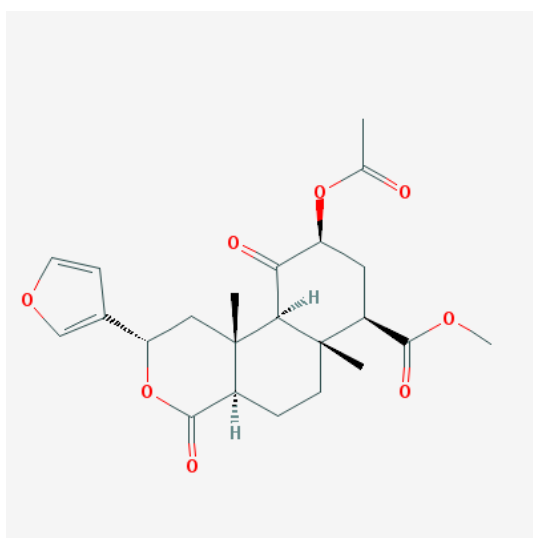
Terapie inhibitory monoaminoxidasy a 14 dní po ukončení léčby těmito léky [83]

Toxikokinetika:

Biologická dostupnost je po perorálním podání 32% až 42%, poločas 4,5 h.

Látka je až z 97 % metabolizována v játrech, kde podléhá glukuronidaci. Metabolity jsou inaktivní (nejedná se tedy o proléčivo) a jsou eliminovány močí. Nejsou známy interakce s CYP. [112]

14. SALVINORIN A



Obr. 6.: Látka salvinorin A [117]

Synonyma:

Odborná literatura také označuje látku názvem divinorin A. [117]

Všeobecné informace:

Salvinorin A je hlavní účinnou látkou šalvěje divotvorné (*Salvia divinorum*, *Lamiaceae*), jejíž efekty jsou srovnatelné s LSD. Tento bicyklický diterpen, v čistém stavu vzhledu bezbarvých krystalů s teplotou tání 242 – 244 °C, byl poprvé identifikován začátkem 80. let vědci Ortegem a Valdésem.

Salvinorin A se nachází v pryskyřici vylučované trichomy, které se nejhodněji nachází na listech šalvěje. Čerstvé nebo sušené listy této psychoaktivní rostliny byly používány mexickými indiány k rituálním a medicínským účelům.

Od konce 90. let došlo k nárůstu počtu uživatelů této drogy, k čemuž přispěla její snadná dostupnost. [115]

Poslední studie ukazují, že látky, jejichž struktura je založena právě na salvinorinu A, mají potenciál stát se významnými protizánětlivými a analgeticky působícími léčivy pro terapii gastrointestinálních onemocnění. [47]

Salvia divinorum, Lamiaceae

Šalvěj divotvorná byla objevena v roce 1962 botanikem Robertem G. Wassonem. Je to víceletá bylina s čtyřhrannou málo větvenou lodyhou a dorůstající až 15 cm. Listy mají vejčitý tvar a pilovitý okraj, obsah salvinorinu A kolísá v závislosti na ročním období, nejvyšší je v letních měsících. Kvetě světlými modrofialovými květy. Její domovinou jsou pralesy mexické vysočiny

Sierra Mazateca v provincii Oaxaca. Pravděpodobně byla vyšlechtěna indiánskými kmeny Aztéků či Mazatéků. [131]



Obr. 7.: *Salvia divinorum, Lamiaceae* [130]

Chemická data:

Chemický název: methyl-(2S,4aR,6aR,7R,9S,10aS,10bR)-9-acetoxy-2-(furan-3-yl)-6a,10b-dimethyl-4,10-dioxododekahydro-2H-benzo[f]isochromen-7-karboxylát

Sumární vzorec: C₂₃H₂₈O₈

Molekulová hmotnost: 432,46362 g/mol [117]

Dávkování:

Tradiční aplikace spočívá ve žvýkání čerstvých listů šalvěje. Při tomto způsobu podání se volí dávka 10 – 50 g čerstvých listů, což početně odpovídá 6 – 30 listům, případně je možné použít 2 – 10 g sušených listů, které je ale nutno před aplikací rehydratovat. Pro kouření se používá dávka 0,2 – 0,5 g sušených listů. Drogu je možné podat i ve formě nápoje nebo ji inhalovat. [116, 129]

Účinky:

Droga je silným a selektivním agonistou μ -opioidních receptorů. Tato vlastnost je příčinou halucinogenních účinků. Ve studiích na myších vykazovala silný inhibiční účinek na gastrointestinální motilitu a transport iontů zprostředkovanou rovněž bloádou κ -receptorů. [47]

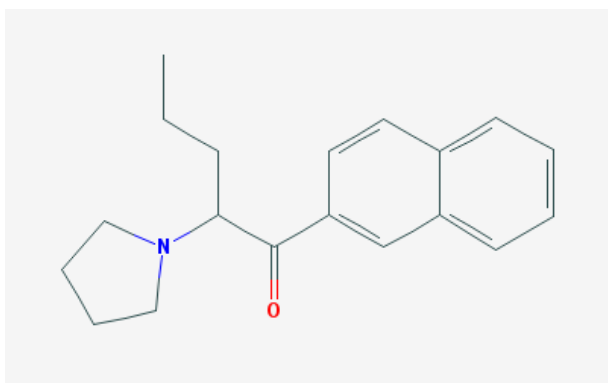
U člověka vyvolává krátké a silné halucinace, ztrátu kontroly nad fyzickým pohybem – hrozí pády, nekontrolovaný smích, ovlivňuje vnímání barev, času, uživatel má pocit, že je na několika místech současně. Z vedlejších účinků se dostavuje únava, závratě, ztráta paměti, bolesti hlavy, zvýšené pocení. U predisponovaných jedinců hrozí rozvoj trvalé psychózy. [115]

Nástup účinků je velmi rychlý, při kouření se dostaví již během 20 – 60 s. Maximální účinek je mezi 1. – 2. minutou po aplikaci. Efekt trvá zhruba 5 až 15 minut a odeznívá dalších 20 – 40 min. V případě sublinguálního podání účinky nastupují za 10 – 20 min, přetrvávají 30 – 90 min a odeznívají 30 – 120 min. [116]

Toxikokinetika:

Dosud není zcela objasněn přesný metabolismus salvinorinu A. Studie na myších ukazují, že látka může být substrátem p-glykoproteinu, CYP2D6, CYP1A1, CYP2C18, CYP2E1 a UDP-glukuronosyltransferasy, konkrétně isoenzymu UGT2B7 a karboxylesterasu. Byla prokázána rychlá eliminace látky s poločasem 75 min a rozsáhlá distribuce látky v organismu ($V_d = 47,1$ l/kg). [134]

15. NAFYRON



Obr. 8.: Látka nafyron [114]

Synonyma:

Odborné publikace označují látku také jako naftylpyrovaleron nebo O-2482. [16]

Všeobecné informace:

Jedná se o syntetickou látku se stimulačními účinky odvozenou od pyrovaleronu. [84]

Chemická data:

Chemický název: 1-(naftalen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on

Sumární vzorec: C₁₉H₂₃NO

Molekulová hmotnost: 281,39202 g/mol [114]

Dávkování:

Z dostupných informací od uživatelů vyplývá, že se látka aplikuje perorálně v dávkách okolo 50 mg, v případě šňupání okolo 10 – 20 mg. [133]

Účinky:

Naftylpyrovaleron je silným inhibítozem transportérů pro dopamin (DAT) a noradrenalin (NET) a slabým inhibítozem serotoninového transportéru (SERT), s nanomolární potencí brání i zpětnému vychytávání těchto monoaminů. [84]

Užití nafyronu má za následek mírnou euforii, zvýšenou hovornost a pohybovou aktivitu. Dále vede ke snížení chuti k jídlu, bruxismu, pocitu sucha v ústech, zvýšení tělesné teploty, zvýšení srdeční frekvence, poruchám spánku.

Akutní toxicita se projevuje neklidem, insomnií, anxiétou, halucinacemi. Tyto účinky přetrvávají až 2 dny. [34, 133]

16. SYNTETICKÉ CATHINONY

16.1. β k-PMA

16.2. β k-PMMA

Jedná se o ketony PMA a PMMA. V obou případech těchto „mateřských“ látek se jedná o velmi silné a nebezpečné drogy, které stojí za mnoha úmrtími v Severní Americe, Evropě i Austrálii. Krátce byly tyto látky užívány v 70. letech ve Spojených státech a Kanadě, návrat pak zaznamenaly opět v letech devadesátých. β k-PMA i β k-PMMA jsou z hlediska chemického složení i efektů na lidský organismus téměř totožné látky, účinkují jako centrální stimulanty. [108]

Obecně platí, že methyl-cathinony jsou hydrofilnější než methyl-amfetaminy, což má za následek potřebu vyšších dávek k dosažení srovnatelných efektů. Přítomnost ketonické skupiny v postraní řetězci rovněž přispívá ke zvýšení toxicity. [54]

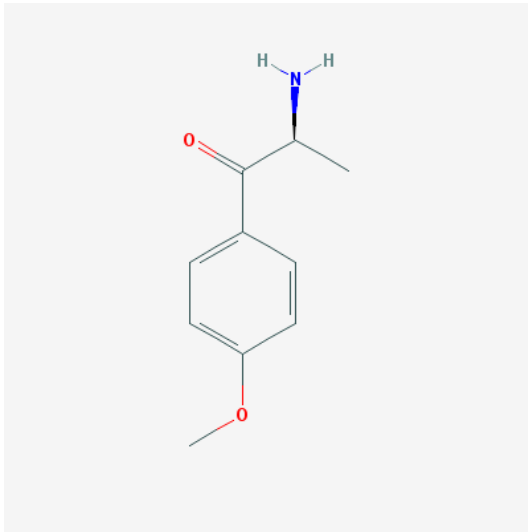
Syntetické cathinony se na drogovém trhu objevují nejčastěji jako bílé až

hnědé amorfni nebo krystalické prášky, ojediněle je možné setkat se i s tabletovou formou, která pravděpodobně představuje náhražku MDMA. [128]



Obr. 9.: Droga β k-PMMA ve formě krystalického prášku [181]

16.1. βk-PMA



Obr. 10.: Látka βk-PMA [23]

Všeobecné informace:

Tato substance představuje syntetický halucinogen odvozený od cathinonu.

Chemická data:

Chemický název: 1-(4-methoxyfenyl)-aminopropan-1-on

Strukturní vzorec: C₁₀H₁₃NO₂

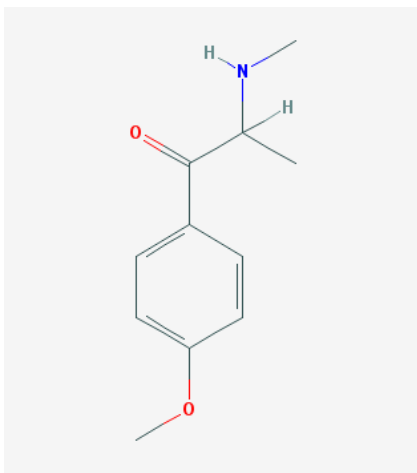
Molekulová hmotnost: 179,21572 g/mol [23]

Účinky:

Po aplikaci látky uživatelé popisují stavy euforie, vyšší komunikativnost, zvýšení energie.

Při předávkování se objevuje nauzea, zvracení, zvýšení krevního tlaku, hypertermie a svalové křeče, následně může nastat bezvědomí až smrt. [108]

16.2. β k-PMMA



Obr. 11.: Látka β k-PMMA [172]

Synonyma:

Tato látka je rovněž známa pod označením methedron, 4-methoxymethcathinon, *p*-methoxymethcathinon či PMMC. [87]

Všeobecné informace:

Jedná se o syntetický derivát cathinonu, podle chemické struktury se řadí do rodiny beta-keetonů. [87]

Chemická data:

Chemický název: 1-(4-methoxyfenyl)-2-(methylaminopropan)-1-on

Strukturní vzorec: C₁₁H₁₅NO₂

Molekulová hmotnost: 193,242300 g/mol [172]

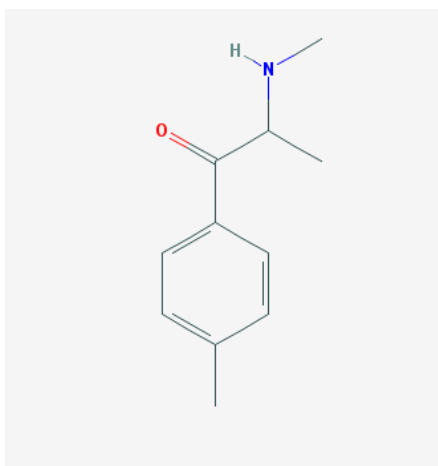
Účinky:

Droga vykazuje stimulační a euforizující účinky podobné účinkům MDMA a amfetaminům. Dále je po jejím požití přítomna mydriáza, hypertermie a zvýšené pocení. Při předávkování hrozí smrt v důsledku kardiorepiračního selhání. [88, 108]

Tato látka inhibuje monoaminoxidasu (MAO), avšak dosud není zcela znám přesný mechanismus působení.

O velikosti aktivní dávky a bezpečnostním profilu prakticky neexistují žádné informace. Vzhledem k příbuznosti ke struktuře 4-methoxymethamfetaminu, jehož účinek způsobil několik úmrtí, je iβk -PMMA podezříván z podobného rizika akutní toxicity. Rovněž i výzkum této drogy poukazuje na úzkou terapeutickou šíři a tedy i vysoké nebezpečí jejího užití k rekreačním účelům. [87, 145]

16.3. Mefedron



Obr. 12.: Látka mefedron [173]

Synonyma:

4-MMC (4-methylmethcathinon), MMCAT, M-Cat, mňau-mňau [103]

Všeobecné informace:

Syntetická stimulační droga, řadí se do rodiny cathinonů. Je dostupná v internetových obchodech a prodává se jako hnojivo pro rostliny či jako research chemical. [103]

Chemická data:

Chemický název: 2-(methylamino)-1-(4-methylfenyl)propan-1-on

Sumární vzorec: C₁₁H₁₅NO

Molekulová hmotnost: 177,2429 g/mol [173]

Dávkování:

Nejčastěji se setkáme s formou bílého krystalického prášku, existují však i tablety a kapsle. [113]

Mefedron se podává perorálně, intravenózně nebo intranasálně. Pro perorální podání se užívá dávka 25 – 250 mg, pro intranasální podání 15 – 125 mg, pro podání intravenózní je udáváno velmi široké rozmezí dávek 40 – 500 mg. [56, 85, 103]

Účinky:

Podobají se ostatním drogám z této skupiny. Po aplikaci se dostavuje euforie, zvýšení energie, komunikativnost, afrodiziakální účinky, zvýšení vnímání zvuků, snížení chuti k jídlu, craving, někdy se mohou objevit halucinace.

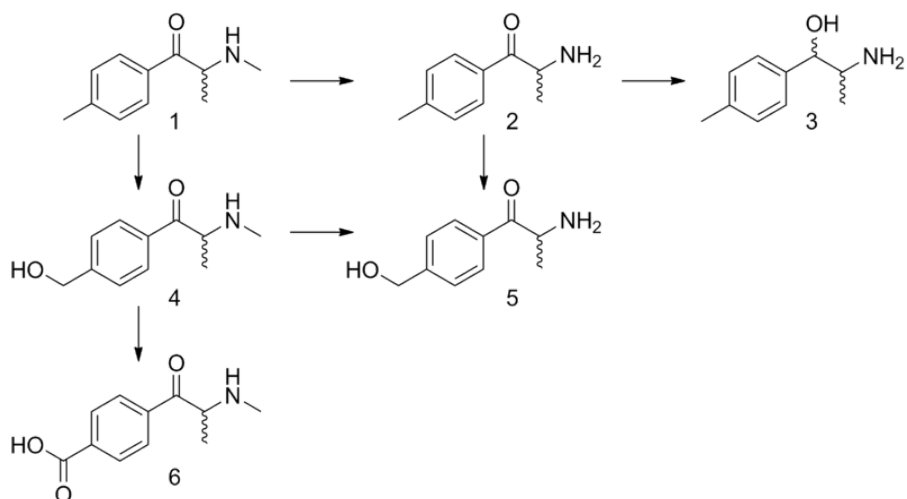
Z nežádoucích účinků jsou hlášeny poruchy koncentrace a paměti, úzkost, deprese, paranoia, zvýšená srdeční frekvence, hypertenze, palpitace, suchost v ústech, mydriáza, bruxismus, bolesti hlavy, nauzea, podráždění sliznice v místě aplikace. Těžcí uživatelé uvádí neurologické a vazokonstrikční příznaky, které mohou přetrvávat dny až týdny. [103, 175]

Látka je inhibitorem zpětného vychytávání monoaminů, zejména dopaminu. [56]

Po perorálním podání se první účinky dostavují za 15 – 45 min, u insuflace během několika minut. V obou případech trvají zhruba 2 – 3 h s vrcholem okolo 30. minuty. V případě intravenózní aplikace se vrchol dostaví kolem 15. minuty a celkový efekt trvá do 30 minut. [103]

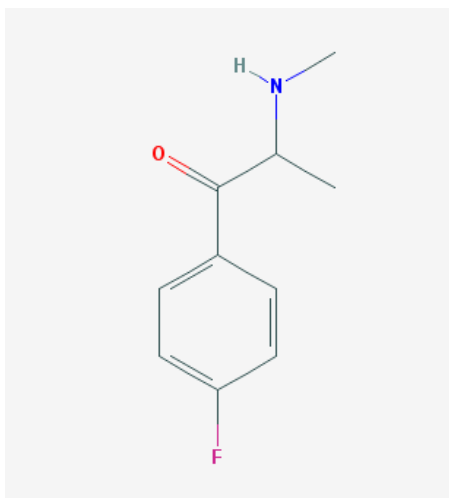
Toxikokinetika:

V organismu mefedron podléhá *N*-demethylaci na primární amin, redukcí keto- skupiny na alkohol a oxidací tolylu za vzniku příslušného alkoholu a karboxylové kyseliny. Metabolity jsou z těla vyloučeny močí. [93]



Obr. 13.: Metabolismus mefedronu [56]

16.4. Flefedron



Obr. 14.: Látka flefedron [60]

Synonyma:

V literatuře se můžeme též setkat s označením fluoromethcathinon (4-FMC). [50]

Všeobecné informace:

Sloučenina 4-FMC je strukturálním isomerem 3-fluoromethcathinonu a řadí se do třídy fenylethylaminu. [50]

Chemická data:

Chemický název: 1-(4-fluorfenyl)-2-(methylamino)propan-1-on

Sumární vzorec: C₁₀H₁₂FNO

Molekulová hmotnost: 181,206783 g/mol [60]

Dávkování:

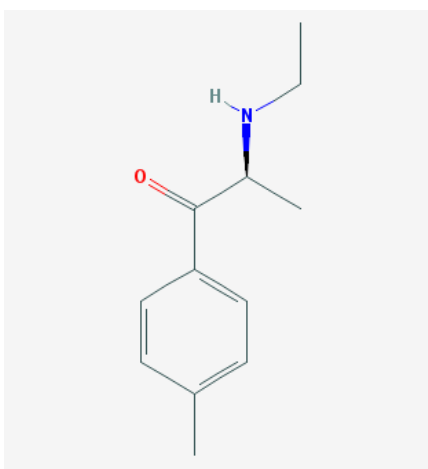
Droga se na trhu prodává ve formě prášku nebo kapslí, aplikuje perorálně nebo šňupáním.

Běžná dávka se pohybuje mezi 100 – 200 mg, avšak dávka potřebná k dosažení euforického stavu je mnohem vyšší, mezi 400 – 700 mg. [49]

Účinky:

Účinky se podobá mefedronu, uživatelé ale uvádějí, že flefedron má vyšší stimulační aktivitu a menší euforizující efekt.

Z vedlejších účinků užití drogy navozuje úzkost, podrážděnost, paranoiu, agresivitu, nespavost, dilataci pupil, nystagmus, ztrátu chuti k jídlu, bolesti hlavy, palpitace, vazokonstrikci, zvyšuje srdeční frekvenci a krevní tlak, může vést až k oběhovému selhání. Účinky jsou zprostředkovány inhibicí reuptake noradrenalinu a dopaminu. [49, 51]

16.5. 4-MEC

Obr. 15 .: Látka 4-MEC [25]

Synonyma:

4-methylethylcathinon [174]

Všeobecné informace:

Syntetická droga strukturně vycházející z methylcathinonu. Jeho užívání člověkem má velmi krátkou historii. Na trhu se poprvé objevil v roce 2010 a byl prodáván jako náhrada za mefedron. Nejčastěji je ve formě prášku, ale existuje i v podobě lisovaných tablet. [174]

Chemická data:

Chemický název: 2-(ethylamino)-1-(4-methylfenyl)-propan-1-on

Sumární vzorec: C₁₂H₁₇NO

Molekulová hmotnost: 191,26948 g/mol [25]

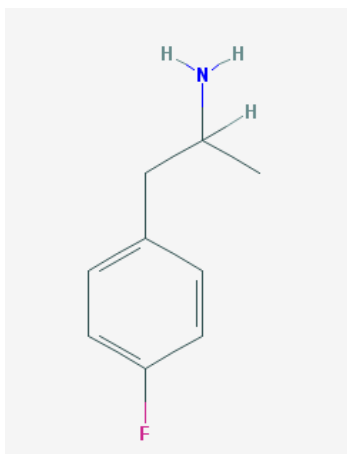
Dávkování:

Možné je perorální podání či insuflace, někteří uživatelé obě cesty kombinují. Pro perorální aplikaci uvádějí neoficiální zdroje jako prahovou dávku 15 mg, běžná dávka se pohybuje v rozmezí 100 – 200 mg. Pro šňupání představuje prahová dávka hodnotu 5 mg, běžně se aplikuje 40 – 100 mg. [174]

Účinky:

Jedná se o stimulační a psychotropní látku, která u člověka navozuje euforii (nižší než u mefedronu), pocity empatie, komunikativnost, otevřenost, uvolněnost, zvyšuje vnímání zvuků, snižuje chuť k jídlu. Uživatel má po požití látky rozšířené zornice, může se objevit zčervenání v obličeji, zimnice, husí kůže. Dochází ke změnám v regulaci tělesné teploty, zvýšenému pocení, zvyšuje se srdeční frekvence a krevní tlak. K vedlejším účinkům se dále řadí nespavost, porucha paměti, točení hlavy, závratě, nystagmus, svalové záškuby. [174]

16.6. 4-FMP



Obr. 16.: Látka 4-FMP [167]

Všeobecné informace:

4-fluoroamfetamin (4-FMP) je stimulační droga strukturně vycházející z rodiny amfetaminu. Vzhledem ke krátké historii jejího užití jako rekreační drogy je známo jen velmi málo o dlouhodobějším efektu na lidský organismus. [169]

Chemická data:

Chemický název: 1-(4-fluorfenyl)-N-methyl-2-aminopropan

Sumární vzorec: C₉H₁₂FN

Molekulová hmotnost: 153,196683 g/mol [167]

Dávkování:

Látka se běžně aplikuje perorálně, ale je možná i insuflace. Velikost dávky závisí na toleranci jedince, a proto se pohybuje v širokém rozmezí 50 – 250 mg, v případě insuflace jsou dávky poloviční. [169]

Účinky:

Nástup účinku se v případě perorálního podání dostaví za 30 – 60 min a trvá přibližně 4 – 5 h (při podání střední dávky). U insuflace je nástup mnohem kratší a rovněž i délka trvání je zkrácena na polovinu.

4-fluoramfetamin má silný inhibiční efekt na zpětné vychytávání serotoninu, dopaminu a norepinefrinu a současně zvyšuje i uvolňování těchto tří monoaminů. Na rozdíl od podobných sloučenin, vykazuje tato látka nižší neurotoxicitu.

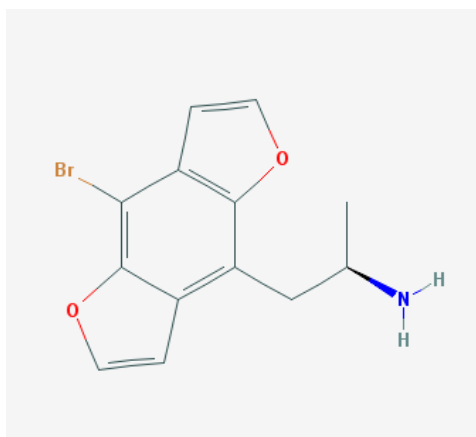
Z účinků se po podání dostavuje zlepšení nálady, komunikativnost, zvýšení energie. Ve srovnání s amfetaminem není nástup tak rychlý a bouřlivý.

Mezi nežádoucí účinky se řadí nauzea, vomitus – ty lze minimalizovat užitím drogy na lačný žaludek.

Předávkování může vést k pocení, úzkosti, panice až paranoie. U vysokých dávek hrozí rovněž hypertermie a neurotoxicita. V případě šňupání se objevují drobná poranění v nose a defekty nosní sliznice.

Při odeznívání účinků může uživatel pociťovat únavu, ale nehrozí zde depresivní stavy jako u amfetaminu. V případě požití vysokých dávek mohou účinky doznívat ještě následující den, avšak ty je možné snadno eliminovat dietní stravou a dostatečným zavodněním. Ve spojení s 4-FMP nebyly dosud hlášeny smrtelné případy nebo hospitalizace, avšak nebezpečí představuje kombinace s jinými látkami. [95, 169]

16.7. BROMO-DRAGONFLY



Obr. 17.: Látka Bromo-Dragonfly [22]

Všeobecné informace:

Poprvé byla tato látka syntetizována v roce 1998 jako substance určená k výzkumu struktury a činnosti serotoninových receptorů v mozku. [9, 10]

Jedná se o extrémně silnou, dlouhopůsobící halucinogenní drogu vzhledu bílého prášku, účinkem připomínající LSD, řadící se do rodiny fenethylaminů. Zapříčinila řadu akutních intoxikací a úmrtí v mnoha zemích světa. [30]

Chemická data:

Chemický název: 1-(8-brombenzo[1,2-b;4,5-b]difuran-4-yl)-
2-aminopropan

Sumární vzorec: C₁₃H₁₂BrNO₂

Molekulová hmotnost: 294,14388 g/mol [22]

Dávkování:

Droga se na trhu vyskytuje ve formě lisovaných tablet nebo častěji jako papírek či ve formě prášku, aplikuje se perorálně.

Existují informace, že se na drogovém trhu látka vyskytuje ve 2 šaržích, lišících se silou účinku – 1. silnější evropská šarže z roku 2005, 2. slabší americká šarže z roku 2006. Informační zdroje rovněž poukazují na pravděpodobnost chemické odlišnosti těchto dvou šarží.

Vzhledem nízké dostupnosti informací jsou uvedené dávky pouze orientační:
[11]

Šarže z roku 2005 - evropská

Prahová dávka: 100 µg

Běžná dávka: 200 – 400 µg

Silná dávka: 500 – 800 µg

Velmi silná dávka: 800 µg a vyšší

Šarže z roku 2006 - americká

Prahová dávka: 500 µg

Běžná dávka: 800 – 1300 µg

Silná dávka: 1200 – 1800 µg

Velmi silná dávka: 1800 µg a vyšší

Účinky:

Účinky se dostavují v závislosti na náplni žaludku zhruba za 20 – 90 min po podání a trvají 10 – 24 h, při předávkování až 2 – 4 dny. Doba odeznívání účinků může činit až 36 h.

Bromo-Dragonfly je neselektivním agonistou 5-HT receptorů. Váže se silně na 5-HT_{2B} i 5-HT_{2C}. Halucinogenní účinky jsou pak spojeny s vazbou na 5-HT_{2A} receptory. Tato látka je nejsilnějším známým ligandem 5-HT_{2A} receptoru a první sloučeninou obsahující jiné aromatické jádro než benzen nebo indol, vykazující aktivitu podobnou LSD, odborná literatura rovněž poukazuje na vyšší účinnost R-izomeru. [9, 106]

Podání látky vyvolává akutní psychózu, hyperpyrexii, tachykardii, tachypnoi, hypertenzi.

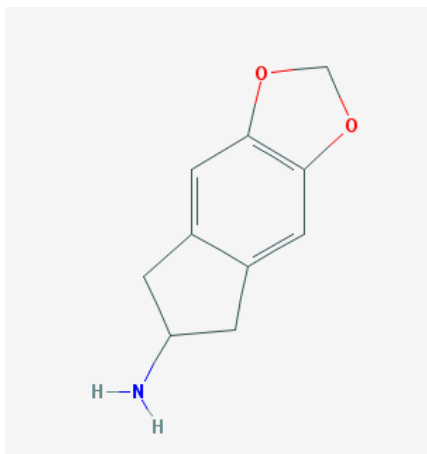
Při předávkování se objevuje zrudnutí kůže, ztráta ega, bolesti hlavy, byly popsány i případy silné vasokonstrikce a následného vzniku nekrózy po masivním předávkování. [11]

Symptomatická terapie spočívá v podání vysokých dávek benzodiazepinů, v případě vasokonstrikce podání tolazolinu. [101]



Obr. 18.: Zrudnutí kůže při předávkování [8]

16.8. MDAI



Obr. 19.: Látka MDAI [176]

Všeobecné informace:

První vědecká práce o této sloučenině byla vydána v roce 1990 týmem Davida Nicholse. Na drogový trh se dostala prostřednictvím internetu až v srpnu 2009. [80]

MDAI je strukturním analogem extáze (MDMA) a řadí se do rodiny amfetaminů. [63]

Chemická data:

Chemický název: 5,6-methylenedioxy-2-aminoindan

Sumární vzorec: C₁₀H₁₁NO₂

Molekulová hmotnost: 177,19984 g/mol [176]

Dávkování:

Droga je aplikována nejčastěji perorálně ve formě bílého až hnědého krystalického prášku nebo ve formě tobolek, případně je možné setkat se i s insulfací drogy. Rozmezí dávek se obvykle pohybuje okolo 150 – 250 mg, v případě šňupání okolo 100 mg. [80]

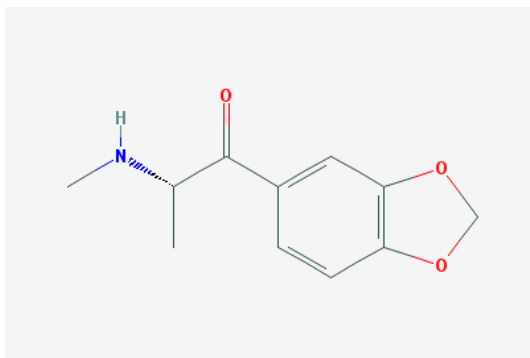
Účinky:

MDAI působí uvolnění monoaminů (dopaminu, noradrenalinu a serotoninu), avšak na rozdíl od extáze vykazuje vysokou selektivitu pro uvolnění serotoninu.

Má stimulační účinky, ve srovnání s MDMA látka není neurotoxická.

Po podání se dostavuje pocit radosti, empatie, relaxace, zvyšuje se vnímání barev a zvuků. Z vedlejších účinků uživatelé hlásí bolesti hlavy, nauzeu, zimnici následně návaly horka, únavu. [63, 80]

16.9. METHYLON



Obr. 20.: Látka methylon [24]

Synonyma:

Droga může rovněž nést označení bk-MDMA, MDMCAT či MDMC. [103]

Všeobecné informace:

Jedná se o sloučeninu z rodiny cathinonů, poprvé syntetizovanou Alexandrem Shulginem. V Nizozemsku byl v roce 2004 legálně prodáván odorant pod názvem „Explosions“ obsahující právě methylon.[103]

Chemická data:

Chemický název: 2-(methylamino)-1-(3,4-methylenedioxyfenyl)propan-1-on

Sumární vzorec: C₁₁H₁₃NO₃

Molekulová hmotnost: 207,22582 g/mol [24]

Dávkování:

Látka je nejčastěji distribuována ve formě prášku, zřídka je možné se setkat s formou lisovaných tablet. [91]

Podle informací získaných od uživatelů se velikost dávky pohybuje v rozmezí od 50 do 200 mg, tyto dávky platí pro perorální aplikaci. U případné insuflace se pohybují u nižších hodnot (20 – 80 mg). [91, 103]

Účinky:

Nastupují za 15 – 60 min po podání a vrchol přetrvává 2 – 3,5 h, následujících 6 – 24 h efekt odeznívá.

Požítí drogy se projevuje výrazným zlepšením nálady, pocitem pohody, empatií, zvýšenou hovorností, mydriázou, mírným zvýšením tělesné teploty a srdeční frekvence. Objevují se potíže s koncentrací, mění se vnímání času.

U vysokých dávek jsou popisovány stavy spojené s napětím a bolestí svalů, palpitací, pocením, gastrointestinálními potížemi, závratěmi, nadměrnou citlivostí ke hluku, strach, paranoia. [91]

Sloučenina působí jako neselektivní inhibitor transportu monoaminů - norepinefrinu, dopaminu a serotoninu (potence inhibice v tomto pořadí). Ve srovnání s MDMA je až 3x méně účinný v inhibici transportéru pro serotonin, ale stejně účinný je v blokování transportérů pro dopamin a noradrenalin. Slabě inhibuje vesikulární transport monoaminů.

Cytotoxicita methylonu se projevuje jen při vysokých koncentracích nebo v kombinaci s methamfetaminem. Základem cytotoxicity je doprava methylonu přes monoaminové transportéry a z toho plynoucí poškození transportní funkce. Akumulace monoaminů nebo methamfetaminu v cytosolu vede k oxidačnímu stresu a následné smrti buňky. Zdá se tedy, že methylon moduluje toxické účinky jiných monoaminergních látek jako je methamfetamin nebo MDMA. [122]

Toxikokinetika:

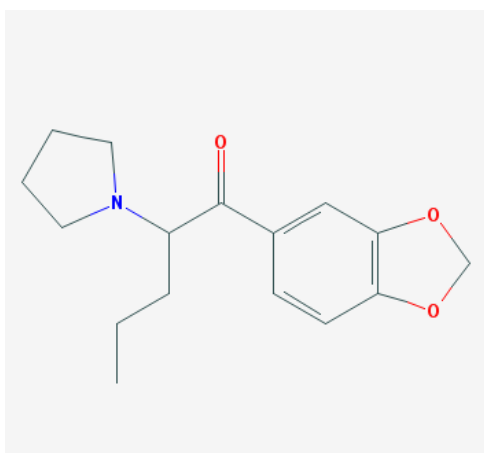
Degradace methylonu v organismu probíhá dvěma hlavními cestami:

1. N-demethylace vedlejšího řetězce na primární amin, kterým je methyldioxycathinon (MDC), ten je pak následně částečně konjugován.
2. Demethylenace následovaná O-methylací 3- nebo 4-hydroxy skupiny benzenového jádra za vzniku 3-hydroxy-4-methoxycathinonu či 4-hydroxy-3-methoxycathinonu, které opět

následně podléhají konjugaci a ty jsou pak z těla vyloučeny močí.
[72]

Látka má díky přítomnosti methylenedioxy- skupiny relativně vysokou tendenci se ukládat ve struktuře vlasu, což může být výhodné pro průkaz užívání této drogy. [74]

16.10. MDPV



Obr. 21.: Látka MDPV [177]

Synonyma:

Koupelová sůl, Pee Vee, PV [81, 82]

Všeobecné informace:

Poprvé byl syntetizován firmou Boehringer Ingelheim a patentován v roce 1969 jako lék proti chronické únavě a anorektikum, nikdy se však nedočkal uvedení na trh. Jako rekreační droga se objevil v roce 2005. [82]

Jedná se o syntetickou sloučeninu ze skupiny cathinonů, nalezenou v produktech prodávaných jako koupelová sůl. Látka je spojována s řadou závažných i fatálních intoxikací. [29]

MDPV sůl má vzhled bílého až světle hnědého krystalického prášku, častější je bílá verze. I když není znám rozdíl mezi oběma verzemi, uživatelé uvádějí, že tmavší forma vykazuje vyšší účinky. [82]

Chemická data:

Chemický název: 1-(3,4-methyldioxyfenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-pentan-1-on

Sumární vzorec: C₁₆H₂₃NO₃

Molekulová hmotnost: 275,34284 g/mol [177]

Dávkování:

Nejčastější cestou podání je insuflace, ale existují zprávy i o perorálním, sublinguálním, rektálním, intramuskulárním i intravenózním podání. Velikost dávky se pohybuje okolo 1 - 5 mg, v závislosti na způsobu aplikace. Maximální denní dávka by neměla přesáhnout hodnotu 30 mg. [81, 82]

Účinky:

Droga působí inhibici reuptake noradrenalinu a dopaminu (NDRI) má silné stimulační účinky, navozuje euforii, pocity empatie, sexuální vzrušení, zvyšuje kreativitu, produktivitu a motivaci. [81]

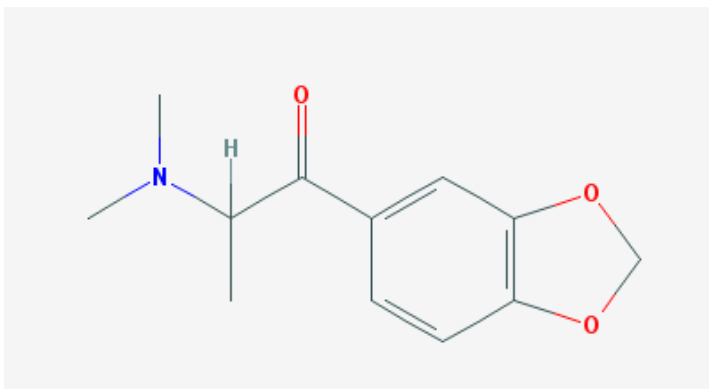
MDPV na sebe strhl mezinárodní pozornost pro svou kardiovaskulární a neurologickou toxicitu. Po požití drogy byl u člověka pozorován neklid, agresivita, zmatenost, halucinace, paranoia, poruchy spánku, tachykardie, nárůst krevního tlaku, bolest na hrudi, svalové záškuby, hypokalémie, smrt. [29, 124]

Terapie těchto vedlejších efektů spočívá v podání benzodiazepinů, antipsychotik a propofolu. [124]

Toxikokinetika:

V organismu MDPV podléhá v 1. fázi metabolismu demethylenaci, jež je následována methylací, hydroxylací aromatického kruhu i postranního řetězce a oxidací pyrrolidinového kruhu na odpovídající laktam či otevření kruhu za vzniku karboxylové kyseliny. Na metabolismu se podílí jaterní mikrosomální systém CYP – CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 1A2. Hlavními metabolity jsou katechol- a methylkatechol- pyrovaleron. V 2. fázi metabolismu podléhají takto vzniklé meziprodukty glukuronidaci nebo sulfataci za přítomnosti UDP-glukuronosyltransferasy (UGT) a sulfotransferasy a jsou vyloučeny močí. [92, 126]

16.11. BUTYLON



Obr. 22.: Látka butylon [26]

Synonyma:

V různých informačních zdrojích se můžeme setkat s označením bk-MBDB či B1. [12]

Všeobecné informace:

Sloučenina byla poprvé syntetizována v roce 1967, poté se na ni pozapomnělo a až v roce 2005 se stala cílem chemického výzkumu. První oficiální studie této látky proběhly v roce 2009. [13]

Butylon představuje β -keto derivát MBDB a řadí se do skupiny fenylethylaminu. [14]

Chemická data:

Chemický název: 1-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-(methylamino)butan-1-on

Sumární vzorec: $C_{12}H_{15}NO_3$

Molekulová hmotnost: 221,2524 g/mol [26]

Dávkování:

Velikost dávky se pohybuje přibližně v rozmezí 100 – 200 mg. [13]

Účinky:

Vzhledem ke krátké historii užívání této látky je známo jen velmi málo o efektech na lidský organismus. Díky strukturální podobnosti se předpokládá

srovnatelný charakter s methylonem, o němž je známo, že zvyšuje koncentraci serotoninu a dopaminu v synapsích prostřednictvím inhibice zpětného vychytávání těchto monoaminů. [149]

Na trhu je butylon k dostání v práškové formě, případně v želatinových tobolkách. Droga se podává perorálně nebo intranasálně. Po perorálním podání se účinek dostavuje pomalu, zhruba až za 45 min a převládá 3 – 4 h. [13]

Na drogových fórech uživatelé přirovnávají účinky k efektům MDMA, avšak ve srovnání s extází pravděpodobně nejsou tak silné. Droga tedy vykazuje entaktogenní účinky – příjemná nálada, pocity empatie a sounáležitosti s okolím. Dále potlačuje chuť k jídlu, má stimulační účinky, navozuje pocit zvýšené energie. Stav opojení není konstantní, přichází ve vlnách.

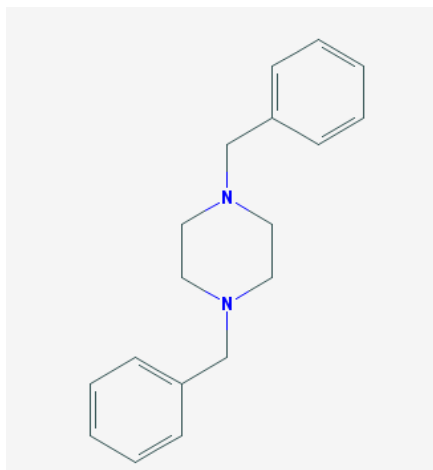
Vedlejší účinky a rizika plynoucí z dlouhodobého užívání nejsou zcela známy. Z nežádoucích účinků se objevuje mydriáza, zvýšená tělesná teplota, zvýšení srdeční frekvence, bolesti hlavy a nevolnost. Nežádoucí účinky jsou výraznější po intranasální aplikaci butylonu. [12, 13]

Toxikokinetika:

Butylon podléhá *N*-dealkylaci, demethylenaci kruhu následovanou *O*-methylací účinkem COMT na 4-hydroxy-3-methoxy nebo 3-hydroxy-4-methoxy metabolit, a redukci β -keto skupiny. Vzhledem k tomu, že je demethylenace následovaná *O*-methylací nadřazena *N*-dealkylaci, je 4-hydroxy-3-methoxy (popř. 3-hydroxy-4methoxy) metabolit hlavním degradačním produktem. Po hydrolýze došlo ke zvýšení koncentrace 4-OH-3-MeO a 3-OH-4-MeO metabolitů, což nasvědčuje tomu, že metabolity existují jako jejich konjugáty. Degradční produkty jsou vylučovány močí, kde je možné je detekovat. [149]

17. DERIVÁTY PIPERAZINU

17.1. DBZP



Obr. 23.: Látka DBZP [156]

Všeobecné informace:

Derivát piperazinu, který můžeme najít jako příměs v rekreační droze BZP. DBZP vzniká jako nežádoucí produkt při syntéze BZP v důsledku působení vysoké teploty při reakci nebo použití nadměrného množství benzylochloridu. Přítomnost DBZP poukazuje na nízkou kvalitu či špatnou výrobu BZP. [34]

Chemická data:

Chemický název: 1,4-dibenzylpiperazin

Sumární vzorec: C₁₈H₂₂N₂

Molekulová hmotnost: 266,380680 g/mol [156]

Účinky:

Benzylpiperazin byl vyvinut jako potenciální antidepresivum, ale nikdy nebyl vyráběn komerčně pro jeho aktivitu podobnou d-amfetaminu. Látka je zneužívána jako rekreační droga ve formě pilulek. Navozuje euforii, má stimulační účinky. [78, 120]

Látka působí uvolňování a inhibici reupatke dopaminu, serotoninu a noradrenalinu. [100]

Při testování účinku BZP a jemu příbuzných látek na lidech byla zaznamenána řada nežádoucích účinků – zvýšení tepové frekvence, hypertenze, dilatace pupil, nechutenství, návaly horka/zimy, bolesti žaludku, nevolnost, bolesti hlavy, třes, poruchy spánku, ztráta energie, podrážděnost, pocity úzkosti.

I když se uživatelé domnívají o bezpečnosti BZP, laboratorní testy dokazují, že BZP a všechny další příměsi obsažené v této droze jsou zvláště toxické pro játra a ledviny a stojí za případy selhání těchto eliminačních orgánů. Riziko nežádoucích účinků je potencováno při současném podání s alkoholem. [28]

Některé deriváty piperazinu představují novou skupinu smíšených antagonistů D_2/D_4 receptorů, disubstituované deriváty vykazují účinek proti amébám, filáriím i spermicidní aktivitu. [152]

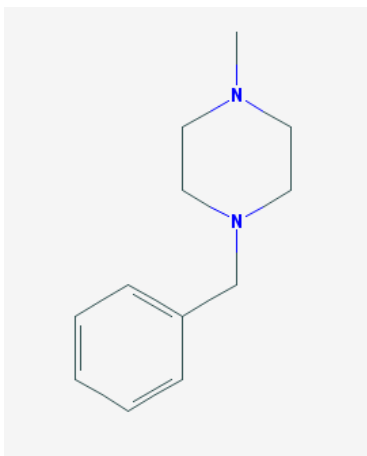
O analogu DBZP toho není příliš známo. Neví se ani, zda má vlastní povzbuzující účinky jako výše uvedená droga BZP. Poslední studie ale varují před zvláště vysokou toxicitou DBZP pro tkáň ledvin. [28, 34]

Toxikokinetika:

Maximální koncentrace v plazmě je dosažena asi za 60 – 90 min po požití.

Metabolizace probíhá přes jaterní cytochrom P450, pravděpodobně se jedná o isoenzymy CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, a přes COMT. Vzhledem k polymorfismu těchto enzymatických systémů se mohou vyskytnout interindividuální rozdíly v metabolismu. Rovněž zde hrozí i interakce s léky metabolizovanými těmito enzymy. Hlavními metabolity jsou 4-hydroxy-BZP, 3-hydroxy-BZP a 4-hydroxy-3-methoxy-BZP. Tyto degradační produkty podléhají dále glukuronidaci nebo sulfataci a poté jsou vyloučeny močí. [4, 15]

17.2. MBZP



Obr. 24.: Látka MBZP [155]

Synonyma:

Methylbenzylpiperazin. [89]

Všeobecné informace:

Sloučenina představuje derivát stimulačního benzylpiperazinu a je prodávána jako rekreační droga známá jako „Party pills“. [89]

Chemická data:

Chemický název: 1-benzyl-4-methylpiperazin

Sumární vzorec: C₁₂H₁₈N₂

Molekulová hmotnost: 190,28472 g/mol [155]

Dávkování:

Na neoficiálních stránkách se uvádí dávka v rozmezí 50 – 200 mg. [90]

Účinky:

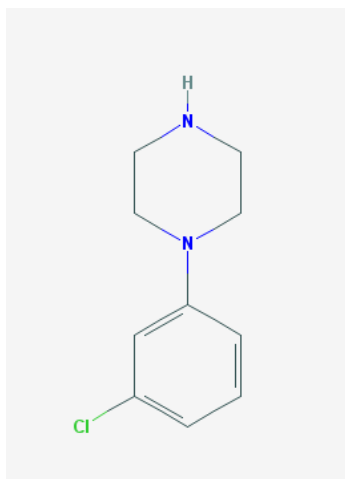
Podobně jako výchozí struktura BZP má i methylbenzylpiperazin stimulační účinky. Z neoficiálních zdrojů na drogových fórech však vyplývá, že stimulační efekt je nižší a nižší je také tendence vyvolávat účinky nežádoucí.

Po aplikaci drogy osoba pociťuje zlepšení nálady, euforii, radost, snižuje se chuť k jídlu a naopak se zvyšuje chuť k pohybu. Dále se objevuje bolest hlavy, nespavost, nauzea, tachykardie, dilatují pupily. [90]

Toxikokinetika:

Studie prokázaly, že deriváty benzylpiperazinu, včetně MBZP, znatelně inhibují izoenzymy cytochromu P450, konkrétně CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 a CYP2C9, což může vést k významným lékovým interakcím při souběžném podání léků, metabolizovaných těmito enzymovými systémy. [5]

17.3. mCPP



Obr. 25.: Látka mCPP [158]

Synonyma:

Na ilegálním trhu se můžeme setkat s označením „duhovka“, což je odvozeno od barevných skvrn přítomných na tabletách obsahujících mCPP. [157]



Obr. 26.: Vzhled tablety obsahující mCPP [157]

Všeobecné informace:

Jedná se o další derivát z rodiny piperazinu zachycený v roce 2005 v zemích Evropského společenství jako nová taneční droga, často falešně vydávaná za extázi. Legálně se používá ke studiu serotoninových receptorů a jako výchozí látka pro výrobu antidepresiva trazodonu.

Sloučenina je vzhledu bílého prášku, případně je možné setkat se i s formou bezbarvého až nažloutlého roztoku. [157]

Chemická data:

Chemický název: 1-(3-chlorfenyl)piperazin

Sumární vzorec: C₁₀H₁₃ClN₂

Molekulová hmotnost: 196,67662 g/mol [158]

Dávkování:

Droga se aplikuje perorálně, ve formě tablet či tobolek.

Množství mCPP v tabletách je velmi proměnlivé, kolísá v rozmezí 8 – 80 mg a často jsou přítomny i další psychoaktivní látky jako je MDMA. [44, 157]

Účinky:

mCPP působí na centrální nervový systém, interaguje se serotoninovými receptory. Je agonistou 5-HT_{2C} receptorů a antagonistou 5-HT_{2A} receptorů, současně působí uvolnění 5-hydroxytryptaminu z nervových zakončení.

Bylo prokázáno, že mCPP ovlivňuje i uvolňování ACTH, kortizolu, prolaktinu a somatotropinu. Nárůst hladiny těchto hormonů je pravděpodobně odrazem citlivosti serotoninových receptorů k mCPP a může přispívat ke změnám v chování jakými jsou úzkost, deprese, panické stavy.

Sloučenina má stimulační účinky, navozuje halucinace, euforii, dysforii, anxiету, sedaci, bolesti hlavy, nauzeu, zvracení, neklid, zmatenost, migrénu, změny nálady, pocit pronásledování, citlivost na hluk a světlo, mohou se objevit potíže s dýcháním. Interakce s některými léky může vést k rozvoji serotoninového syndromu.

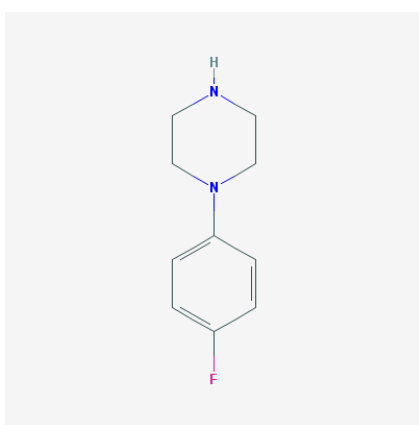
mCPP neprokázal sympatomimetickou aktivitu - nezvyšuje srdeční frekvenci ani krevní tlak. Vliv na kognitivní funkce není znám. [44, 157]

Toxikokinetika:

mCPP je aktivním metabolitem trazodonu, který v játrech podléhá hydroxylaci, dealkylaci a N-oxidaci. mCPP pak vzniká N-dealkylací piperazinového kruhu a pravděpodobně přispívá k antidepresivnímu účinku trazodonu. [44]

Látka se jako ostatní deriváty piperazinu rovněž vyznačuje inhibičním účinkem enzymatického systému cytochromu P450. [5]

17.4. pFPP



Obr. 27.: Látka pFPP [168]

Synonyma:

V některých zdrojích droga bývá označována názvem flipiperazin. [107]

Všeobecné informace:

pFPP představuje syntetickou sloučeninou ze skupiny piperazinu. Byla objevena v roce 1982 jako metabolit antihistaminika niaprazinu, avšak poté upadla na několik let v zapomnění. Druhého objevu se dočkala až v roce 2003, kdy se začala užívat jako tzv. taneční droga. [73, 103, 105]

Chemická data:

Chemický název: 1-(4-fluorfenyl)piperazin

Sumární vzorec: C₁₀H₁₃FN₂

Molekulová hmotnost: 180,222023 g/mol [168]

Dávkování:

Látka se podává perorálně ve formě kapslí nebo tablet, běžná dávka se pohybuje okolo 20 – 50 mg. [107]

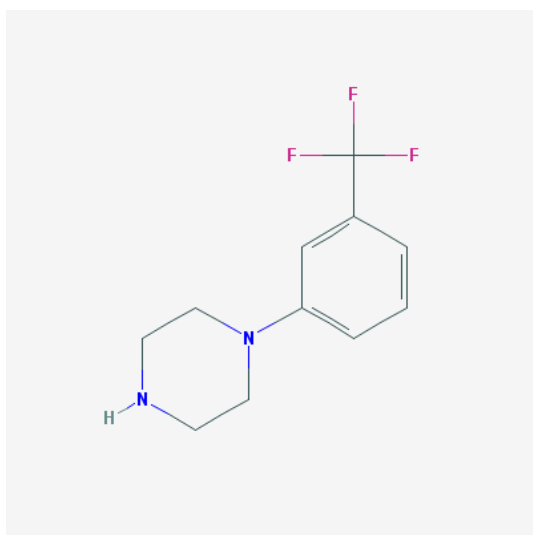
Účinky:

Droga je agonistou serotoninových receptorů 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C}. Dále inhibuje reuptake serotoninu a norepinefrinu. [73, 105]

pFPP má stimulační účinky, vyvolává halucinace, zvýšenou chuť k pohybu, vyšší komunikativnost, nevolnost, nespavost, bolesti hlavy, migrénu, tachykardii, návaly horka, ztrátu chuti k jídlu, mydriázu, svalové bolesti. [105]

Toxikokinetika:

Stejně jako ostatní piperazinová analoga má i pFPP silný inhibiční účinek na CYP450, konkrétně na isoenzymy CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 a CYP2C9. [5]

17.5. TFMPP

Obr. 28.: Látka TFMPP [159]

Všeobecné informace:

Látka je dalším zástupcem syntetických piperazinů se stimulačními účinky, velmi často je kombinována s další drogou z této skupiny, benzylpiperazinem. [136]

Chemická data:

Chemický název: 1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-piperazin

Sumární vzorec: C₁₁H₁₃F₃N₂

Molekulová hmotnost: 230,22953 g/mol [159]

Dávkování:

TFMPP je podáván perorálně, obvyklá dávka je mezi 25 – 100 mg. [136]

Účinky:

Droga působí jako neselektivní agonista na serotoninových receptorech, při kombinaci s BZP dochází i k uvolnění dopaminu. Má vlastní halucinogenní účinky. Kombinace TFMPP s BZP vyvolává pocity euforie, energie, socializace, podobně jako je tomu při požití extáze. Z vedlejších účinků jsou hlášeny úzkost, záchvaty paniky, palpitace, hypertenze, retence moči, hyponatrémie, suchost v ústech, zčervenání v obličeji, ztráta chuti k jídlu, bolesti hlavy, nauzea, poruchy spánku. [6, 111]

Toxikokinetika:

Po požití je maximální koncentrace v plazmě dosažena za 60 – 90 min. Předpokládá se, že látka prochází přes hematoencefalickou bariéru, podléhá hydroxylaci a N-dealkylaci katalyzované CYP450 a katechol-O-methyltransferasou, pouze malé množství látky je vyloučeno močí. Kompletní eliminace z organismu je dosažena za 24 h. [120]

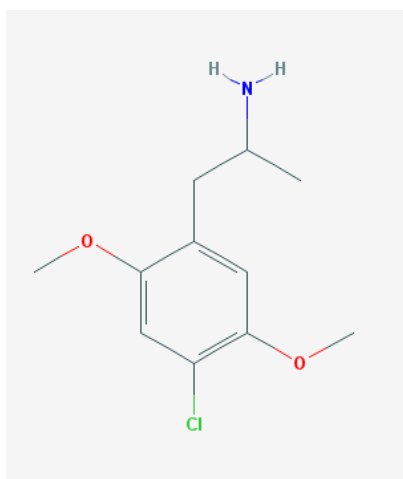
18. DOx

Toto označení se používá pro skupinu látek řadících se do chemické třídy substituovaných derivátů amfetaminu. Charakteristickým rysem je přítomnost methoxy- skupiny v poloze 2- a 5- fenylového kruhu a v pozici 4- substituce alkylem případně halogenem.

Sloučeniny působí selektivně na serotoninové receptory a vyznačují se silným a dlouhotrvajícím psychedelickým efektem.

Tyto látky jsou používány v chemickém výzkumu a nejsou určeny pro lidskou spotřebu z důvodu nedostačujících informací o jejich nežádoucích účincích a závislostním potenciálu. [39]

18.1. DOC



Obr. 29.: Látka DOC [170]

Všeobecné informace:

DOC je psychedelická droga ze třídy amfetaminů, pravděpodobně poprvé syntetizována americkým chemikem a farmakologem Alexandrem Shulginem. [163]

Chemická data:

Chemický název: 1-(4-chlorfenyl-2,5-dimethoxy)-2-aminopropan

Sumární vzorec: C₁₁H₁₆ClNO₂

Molekulová hmotnost: 229,703240 g/mol [170]

Dávkování:

DOC se podává perorálně ve formě prášku, roztoku, kapek (v ethanolu) či ve formě papírku. Látka může být podána i rektálně, intramuskulárně popř. intravenózně. V případě těchto tří cest podání jsou účinné dávky nižší než u aplikace perorální.

Pro p.o. podání:

Prahová: 0,5 – 1,0 mg

Nízká: 1,0 – 1,5 mg

Střední: 2,0 – 3,0 mg

Vysoká: 4,0 – 5,0 mg a vyšší [36]

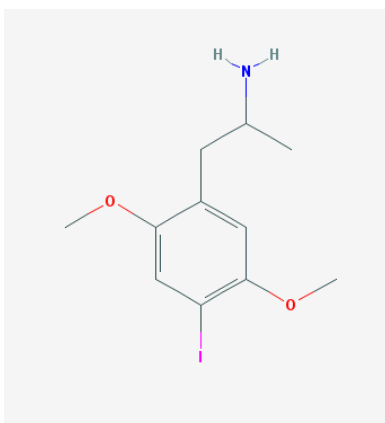
Účinky:

Nástup účinku se pohybuje v rozmezí 0,5 – 2,5 h. Délka trvání účinku se odvíjí od velikosti podané dávky, obvykle v intervalu 12 – 24 h. [35, 118]

Profil účinku je podobný dalším halucinogenům jako je LSD či meskalin. Droga navozuje euforii, zrakové halucinace, změny v percepci. Z nežádoucích účinků byla hlášena nauzea a kardiovaskulární potíže – bolest na hrudi, vasokonstrikce. [163]

DOC představuje selektivního parciálního agonistu 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} a 5-HT_{2C} receptorů, přičemž psychedelický účinek je zprostředkován působením na 5-HT_{2A} receptor. [163]

18.2. DOI



Obr. 30.: Látka DOI [171]

Všeobecné informace:

Sloučenina představuje další derivát vzniklý substitucí amfetaminu. Stejně jako DOC i DOI byl poprvé připraven chemickou syntézou Američanem Alexanderem Shulginem. [164]

Chemická data

Chemický název: 1-(4-jodfenyl-2,5-dimethoxy)-2-aminopropan

Sumární vzorec: C₁₁H₁₆INO₂

Molekulová hmotnost: 321,154710 g/mol [171]

Dávkování:

Pro p.o. aplikaci se volí množství DOI v rozmezí 1,5 – 3,0 mg. [37]

Účinky:

Spektrum účinku se opět podobá diethylamidu kyseliny lysergové, avšak jsou znatelné i odlišnosti od LSD. Vedle delší doby trvání účinku vyvolává u uživatelů i vyšší pocit energie s vyšším fyzickým zatížením.

DOI může být na trhu s drogami prodáván jako náhražka LSD, případně vydáván falešně za LSD. To představuje velké nebezpečí, neboť obě drogy nevykazují stejný bezpečnostní profil. Na rozdíl od LSD mohou být psychedelické amfetaminy škodlivé a potenciálně smrtelné při předávkování.

Odeznívání účinků závisí na dávce a projevuje se zbytkovou stimulací a obtížným spánkem, může přetrvávat i několik dní. [37]

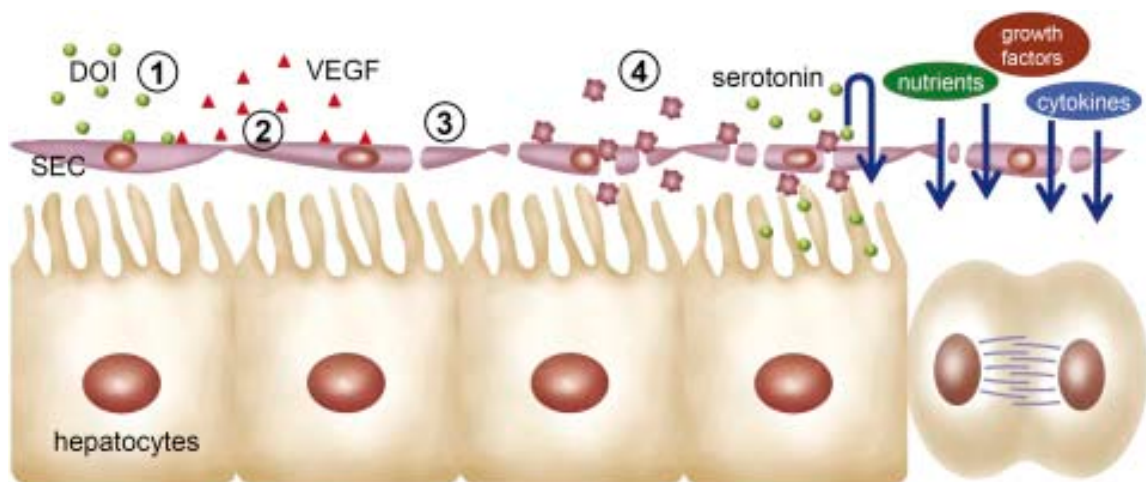
Po perorálním podání látky účinky přetrvávají 16 – 30 h, což je dvojnásobná délka ve srovnání s LSD.

Jako všechny DOx je i DOI rovněž selektivním parciálním agonistou 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} i 5-HT_{2C} receptorů. Jeho radioaktivní forma DOI¹²⁵ se využívá ve vědeckém výzkumu při studiu 5-HT_{2A} receptoru. [38]

Studie prokázaly protizánětlivý účinek daný stimulací 5-HT_{2A} receptorů. Vazbou DOI na 5-HT_{2A} receptory má za následek inhibici TNF α a tedy iinj zprostředkovaného zánětu. Jsou blokovány i další prozánětlivé markery jako ICAM-1, VCAM-1, genová exprese IL-1 a aktivita NO-synthasy . Tento efekt přetrvává i po několik hodin.

Vzhledem k tomu, že je TNF α zprostředkovaný zánět zapleten do řady onemocnění, např. aterosklerózy, revmatoidní artritidy, diabetu II. typu, deprese, schizofrenie nebo Alzheimerovy choroby, představuje stimulace 5-HT $_{2A}$ receptorů nový potenciál v léčbě těchto chorob. [147]

DOI se uplatnil i ve studiích zabývajících se sníženou regenerační schopností jater v závislosti na věku. Během těchto výzkumů bylo zjištěno, že snížená regenerační schopnost jater je způsobena nedostatkem fenestrací jaterních sinusoid. DOI a další serotoninoví agonisté mohou tento defekt zlepšit prostřednictvím VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor), který reguluje otevření endoteliálních fenestrací. Zvyšuje tak mikrocirkulaci a umožňuje normální regenerační odezvu po poškození jater. [52]



Obr. 31.: Znárodnění účinku DOI pro zlepšení regenerace jater [52]

DOI stimuluje endoteliální buňky k uvolnění VEGF (1). Ten se pak váže na své endoteliální receptory (2), otevírá fenestrace a zvyšuje jaterní perfúzi. (3) Otevřené fenestrace umožňují adhezi trombocytů na poraněné jaterní sinusoidy. Aktivované destičky zvyšují endogenní serotonin k zahájení regenerační odpovědi. Zlepšení propustnosti krevního průtoku zvyšuje dostupnost dalších aditivních faktorů a živin potřebných pro iniciaci a dokončení regenerace jater.(4)

19. SYNTETICKÉ KANABINOIDY

Jedná se o skupinu látek, které se svými účinky podobají Δ^9 -THC. Původně byly vyvinuty jako léčiva určená k terapii bolesti. Avšak při vývoji těchto látek bylo velmi obtížné oddělit požadované vlastnosti od nežádoucích psychoaktivních účinků.

Látky z této skupiny se od sebe liší afinitou k CB_1 a CB_2 receptorům. Výsledkem stimulace CB_1 receptorů jsou euforické a psychoaktivní účinky. CB_2 receptory se nachází především v imunitním systému, mohou hrát roli v regulaci bolesti a chování. [48]

Agonisté kanabinoidních receptorů tvoří různorodou skupinu látek, avšak pro většinu z nich je společná rozpustnost v tucích a nepolární charakter. Jsou tvořeny 22 až 26 uhlíky, díky čemuž lze očekávat jejich snadné vypařování během kouření. Pro optimální účinnost je nezbytná přítomnost postranního řetězce, tvořeného minimálně ze 4 a maximálně z 9 nasycených atomů uhlíku.

Syntetické kanabinoidy se dělí do 7 hlavních strukturálních skupin:

1. Naftoylindoly (např. JWH-018, JWH-073 a JWH-398)
2. Naftylmethylindoly
3. Naftoylpyrroly
4. Naftylmethylindeny
5. Fenylacetylindoly (tzn. benzoylindoly, např. JWH-250)
6. Cyklohexylfenoly (CP-47,497 a jeho homology)
7. Klasické kanabinoidy

Tyto látky bývají přidávány do směsi sušených bylinných drog známé pod označením „Spice“ či „K2“. Složení těchto směsí není přesně určeno, a proto se může značně lišit poměr i koncentrace jednotlivých substancí.

Směsi obsahují sušený rostlinný materiál, obvykle v množství 3 g, a velké množství tokoferolu určeného k maskování přítomnosti aktivních kanabinoidů při analýze. [127]

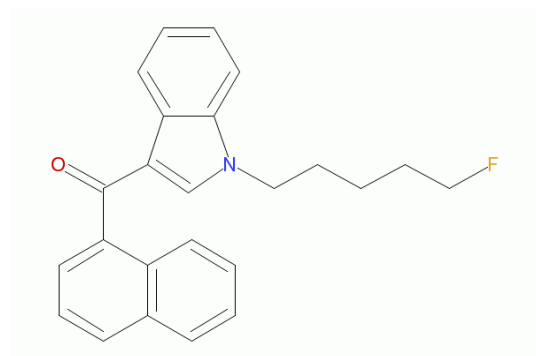
Z rostlinných drog se ve Spice nachází *Canavalia maritima* (Fabaceae), *Nymphaea alba* a *Nymphaea cerulaea* (Nymphaeaceae), *Scutellaria nana* (Lamiaceae), *Pedicularis densiflora* (Orobanchaceae), *Leonotis leonurus*

(Lamiaceae), *Zornia latifolia* či *Zornia diphylla* (Fabaceae), *Nelumbo nucifera* (Nelumbonaceae), *Leonurus sibiricus* (Lamiaceae), *Althaea officinalis* (Malvaceae) a *Rosa canina* (Roseaceae). Některé z těchto rostlin byly záměrně vybrány, neboť se tradičně používaly jako náhražky marihuany a mohou mít i psychoaktivní účinek.

Přítomnost syntetických kanabinoidů (v Evropě je to nejčastěji HU-210, CP-47,497 a jeho homology, JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250) ve směsi vyvolává účinky podobné THC, avšak protože směs THC neobsahuje, je osoba poživší „Spice“ v laboratorních výsledcích THC negativní. [43]

Na rozdíl od marihuany mají syntetické kanabinoidy mnohem vyšší a dlouhodobější účinky a mohou tedy vést i k závažnějšímu poškození zdraví - vedle trvalého poškození mozku hrozí při odbourávání těchto látek v organismu vznik kancerogenů. Další odlišnost od přírodního konopí představuje i smrtelné riziko při předávkování. [123]

19.1. AM-2201



Obr. 32.: Látka AM-2201 [2]

Všeobecné informace:

Jedná se o synteticky připravenou látku vzhledu bílého prášku řadící se do skupiny kanabinoidů. [3]

Chemická data:

Chemický název: 1-[(5-fluorpentyl)-1H-indol-3-yl]-(naftalen-1-yl)methanon

Sumární vzorec: C₂₄H₂₂FNO

Molekulová hmotnost: 359,436 g/mol [2]

Dávkování:

Velikost dávky se liší v závislosti na toleranci jedince k droze. Nejnižší dávky se pohybují od 250 µg, střední 500 – 1000 µg a nejvyšší dávky mohou činit až 1 – 2 mg, popř. ještě vyšší. [3]

Účinky:

Cesty podání:

- a) kouření, inhalace par
- b) per os

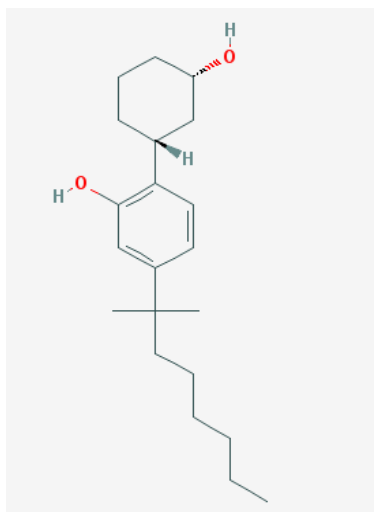
Účinek nastupuje ihned po podání, vrchol se dostaví zhruba za 3 – 5 min a trvá 20 – 90 min. Tyto časové intervaly se týkají kouření nebo inhalace par. V případě perorálního podání se informace o rychlosti nástupu účinku značně liší – nástup se objevuje cca za 60 min, za 120 min se dostaví vrchol, jenž trvá 1 – 1,5 h a účinek pak odeznívá dalších 60 – 120 min.

Působí silně agonisticky ale neselektivně na kanabinoidní receptory CB₁ a CB₂.

Droga navozuje euforii, smích, zvýšení sebevědomí, duševní relaxaci. Z nežádoucích účinků byla popsána fotosenzitivita, hlad, sucho v ústech; po podání vysokých dávek může účinek vyústit v extrémní úzkost, zvracení, ztrátu paměti a křeče.

AM-2201 se vyznačuje vysokým návykovým potenciálem, po vysazení se objevuje abstinenční syndrom, rychle se dostavuje tolerance. Uvádí se, že tato tolerance také rychle odeznívá, proto po určité přestávce užívání drogy hrozí jedinci při aplikaci původní vysoké dávky předávkování. [3, 96]

19.2. CP-47,497



Obr. 33.: Látka CP-47,497 [32]

Všeobecné informace:

Substance byla poprvé objevena v 80. letech firmou Pfizer. Ve vědeckém výzkumu je využívána ke studiu cannabinoidních receptorů. [31]

Chemická data:

Chemický název: 2-[(1R,3S)-3-hydroxycyklohexyl]-5-(2-methyloktan-2-yl)fenol

Sumární vzorec: C₂₁H₃₄O₂

Molekulová hmotnost: 318,493460 g/mol [32]

Dávkování:

Průměrná dávka se pohybuje okolo 5 – 10 mg. [31]

Účinky:

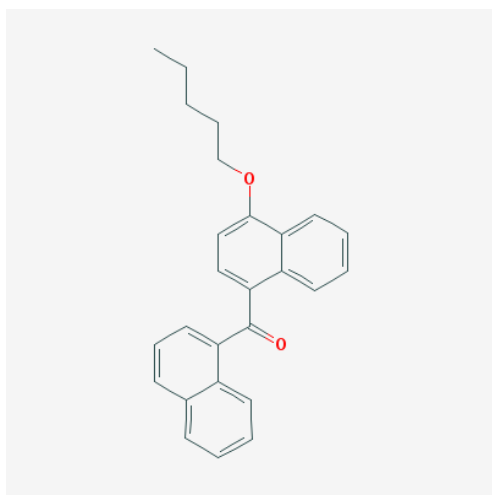
Obvyklou formou aplikace je kouření. Délka účinku se při této cestě podání pohybuje okolo 4 – 6 h.

Látka je silným agonistou cannabinoidních CB₁ receptorů, vyznačující se 3× až 28× vyšší účinností než delta-9-tetrahydrocannabinol.

CP-47,797 vykazuje analgetické účinky, působí antikonvulzivně, snižuje tělesnou teplotu. Ve studiích na psech substance vyvolala ataxii. [144]

Jak je již uvedeno výše, látka je obsažena v rostlinné směsi drog „Spice“. Při dlouhodobém užívání „Spice“ se dostavuje tolerance, která vede ke zvýšení dávky až na 3 g denně, a typický syndrom závislosti, charakterizovaný zanedbáváním povinností, neustálou touhou po droze, požíváním drogy i přes viditelný negativní vliv na zdraví. Po vysazení nastupuje syndrom abstinence, který se projevuje jako vnitřní neklid, profúzní pocení, třes, bolest hlavy, nočními sny, vysokým krevním tlakem a zvýšenou srdeční frekvencí. Tyto účinky jsou vedle CP-47,497 ještě připisovány rovněž přítomnému JWH-018. [40]

19.3. CRA-13



Obr. 34.: Látka CRA-13 [166]

Synonyma:

SAB 378 [27]

Všeobecné informace:

Cannabinoid receptor agonist 13 (CRA-13) je nová syntetická látka s vysokou afinitou ke kanabinoidním receptorům CB₁ i CB₂, vyvinutá farmaceutickou firmou Novartis. [135]

Chemická data:

Chemický název: naftalen-1-yl-(4-pentyloxynaftalen-1-yl)methanon

Sumární vzorec: C₂₆H₂₄O₂

Molekulová hmotnost: 368,467560 g/mol [166]

Dávkování:

Ve studiích se užitá množství látky pohybovala v rozmezí 1 – 80 mg. [53]

Účinky:

Na zvířecích modelech chronické bolesti vykazoval CRA-13 analgetickou aktivitu po lokální injekční aplikaci i po perorálním podání především prostřednictvím působení na periferní senzory nervy. Účinky na CNS se v behaviorálních testech na potkanech dostavily až v dávkách 20× vyšších než perorální dávky potřebné k analgetickému účinku. [53]

Další z účinků je inhibice gastrointestinální motility, zprostředkovaná působením na periferní CB₁ receptor. Avšak ve studii na myších se neprokázal vliv na experimentálně navozenou kolitidu, což může naznačovat, že samotná stimulace periferních kanabinoidních receptorů nemusí být dostačující ke zprostředkování protizánětlivého efektu kanabinoidů. [27]

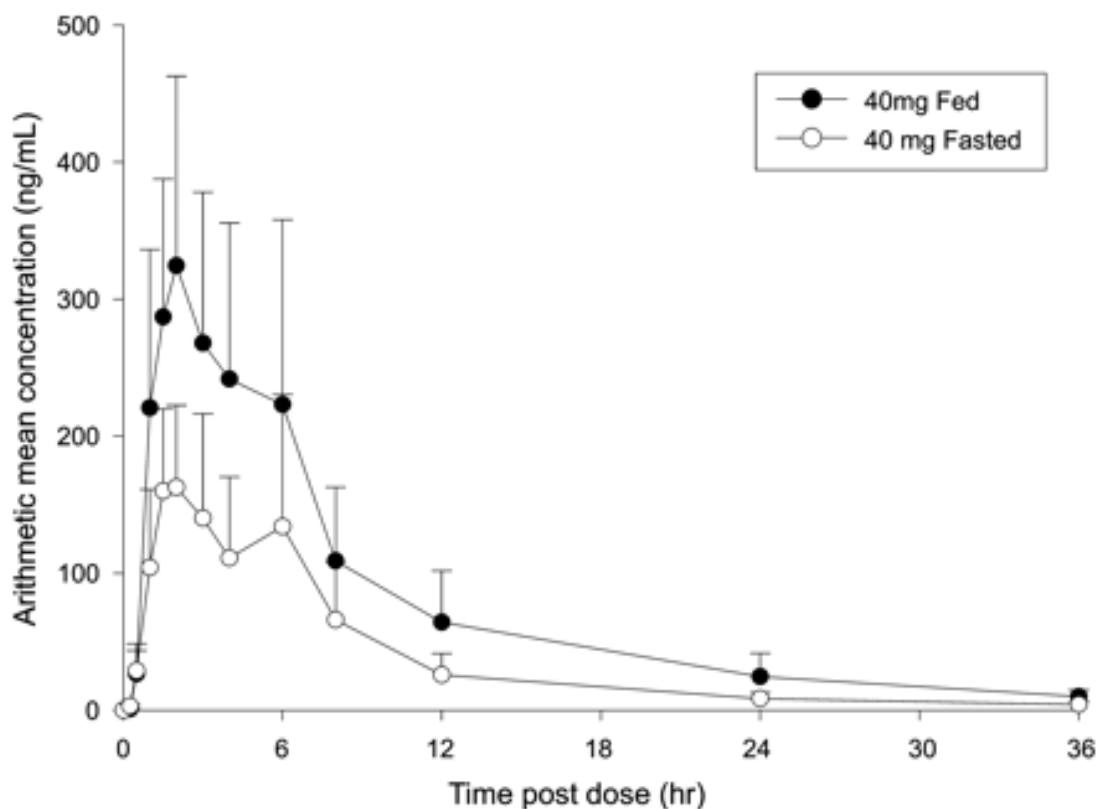
Vedlejší účinky jsou závislé na velikosti dávky. Ve studiích se nežádoucí účinky objevily v rozmezí dávek 40 – 80 mg, a to závratě, bolesti hlavy, nevolnost. U potkanů a psů pak byla pozorována ataxie, somnolence, snížená pohybová aktivita. Při opakovaném podání zvířatům se závažnost a výskyt nežádoucích účinků snížil.

Látka nemá genotoxický potenciál. [82]

Toxikokinetika:

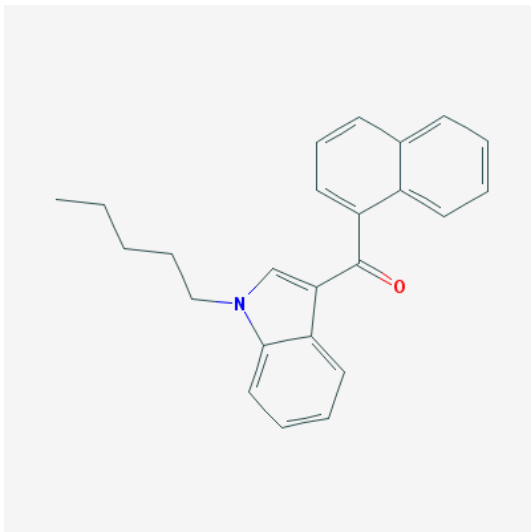
Tato látka je vysoce lipofilní, dle biofarmaceutického klasifikačního systému se řadí mezi sloučeniny málo rozpustné (vztaženo k vodnému pufru pH 1 – 7,5) s vysokou permeabilitou. V důsledku této špatné rozpustnosti a disoluci v trávicím traktu je vstřebávání neúplné, proto zvýšený obsah lipidů v potravě či zvýšené vylučování žlučových kyselin, ke kterému dochází po jídle, může solubilitu zlepšit. Pokud je tedy tato látka podána současně s jídlem, zvláště bohatým na tuky, zdvojnásobuje se její biologická dostupnost.

Absorpce drogy je velmi rychlá, látku lze detekovat v krevní plazmě již 15 min po aplikaci. Maximální koncentrace v krvi je 2 h po perorálním požití substance. In vitro studie ukázaly, že z 80 % koluje tato látka v krvi ve vazbě na VLDL díky čemuž je omezen průchod látky přes hematoencefalickou bariéru. [53]



Obr. 35.: Časový profil plazmatické koncentrace CRA-13 po jednorázovém perorálním podání 40 mg zdravým dobrovolníkům na lačno a po jídle [53]

19.4. JWH-018



Obr. 36.: Látka JWH-018 [160]

Všeobecné informace:

Sloučenina představuje syntetický kanabinoid z rodiny aminoalkylindolů, který byl poprvé identifikován v roce 2008 jako účinná látka v různých bylinných směsích „Spice“ či „K2“. [7]

Chemická data:

Chemický název: (naftalen-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanon

Sumární vzorec: C₂₄H₂₃NO

Molekulová hmotnost: 341,445520 g/mol [160]

Dávka:

Droga se používá ve formě prášku nebo se rozpustí ve vhodném rozpouštědle (obvykle acetonu) a nastříká se na rostlinný materiál. [119]

Obvyklá dávka se pohybuje v rozmezí 2 – 5 mg. [64]

Účinky:

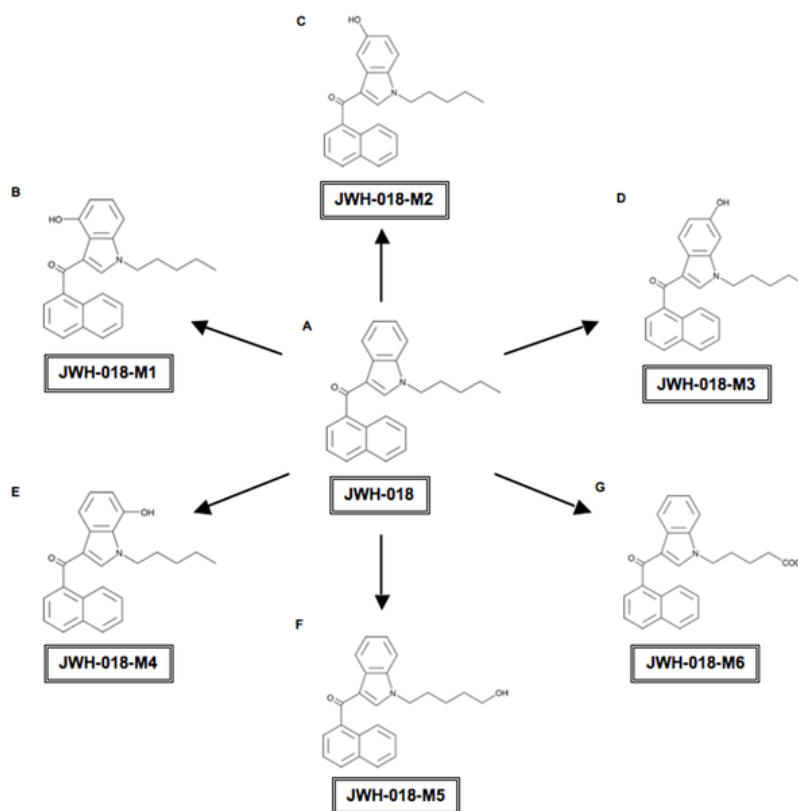
JWH-018 je silným agonistou kanabinoidních receptorů. Užití drogy má za následek extrémní agitovanost, zrakové a sluchové halucinace, tachykardii, synkopu, úzkostnost. U predisponovaných jedinců se může urychlit nástup

psychózy. Někteří uživatelé uvádějí vývoj určité tolerance, což je pravděpodobně zapříčiněno down-regulací receptorů. [45, 48]

Toxikokinetika:

Doposud je nedostatek informací o klinických, farmakologických a metabolických vlastnostech této látky. Poslední studie však ukazují, že JWH-018 je v 1. fázi metabolismu přeměněn účinkem jaterního systému CYP450 na hydroxymetabolity, které jsou v 2. fázi metabolismu transformovány především na konjugáty s kyselinou glukuronovou. Ke konjugaci dochází účinkem jaterní a střevní mikrosomální UDP-glukuronosyltransferasy a konjugáty jsou následně rychle vyloučeny močí z organismu. [58]

Stejně jako parentní látka, tak i její hydroxylované deriváty vykazují aktivitu na kanabinoidních receptorech. [17]

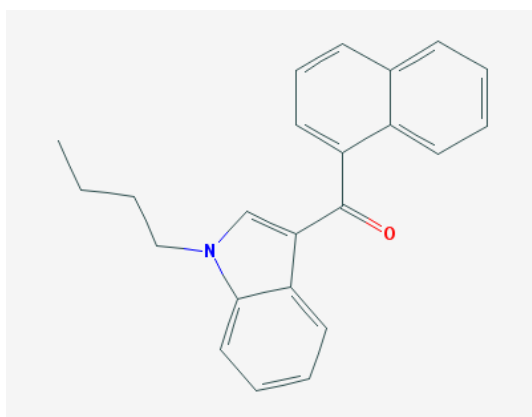


Obr. 37.: Látka JWH-018 – 1. fáze metabolismu [17]

Metabolity M2 a M3 (hydroxylace v pozici 5 a 6) vykazují vyšší aktivitu při téměř stejné afinitě ve srovnání s metabolity M1 a M4 (hydroxylace v pozici 4 a 7).

Významnou roli hraje i substituce na konci pentylového řetězce. Přítomnost karboxylové skupiny v této pozici (M6) zcela eliminuje afinitu metabolitu k receptoru CB1. To ale neplatí o metabolitu M5, v jehož případě se na konci pentylového řetězce nachází hydroxy- skupina.

19.5. JWH-073



Obr. 38.: Látka JWH-073 [162]

Všeobecné informace:

Látka se opět řadí mezi agonisty kanabinoidních receptorů z rodiny aminoalkylindolů. [65]

Chemická data:

Chemický název: (naftalen-1-yl)(1-butyl-1H-indol-3-yl)methanon

Sumární vzorec: C₂₃H₂₁NO

Molekulová hmotnost: 327,41894 g/mol [162]

Dávkování:

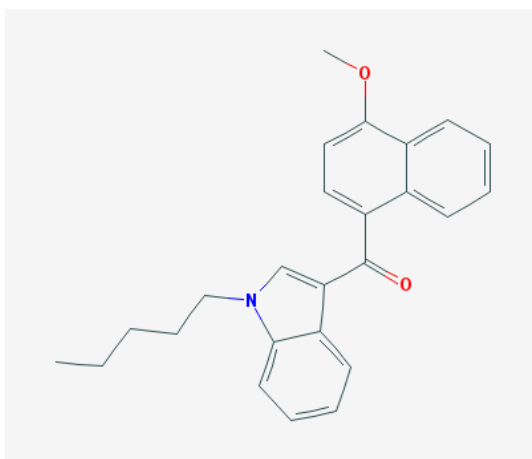
Průměrně 4 – 10 mg [65]

Účinky:

Jsou shodné s JWH-018, nevyjímaje riziko aktivace psychotické příhody u citlivých osob. Délka trvání při průměrné dávce se pohybuje mezi 1 – 2 h. [58, 64]

Syntetické kanabinoidy, vč. JWH-073 vykazují kardiotoxickou aktivitu. Po kouření směsi „K2“ byla pozorována bolest na hrudi, tachykardie a následná bradykardie. [146]

19.6. JWH-081



Obr. 39.: Látka JWH-081 [161]

Obecné informace:

Pevná krystalická sloučenina ze skupiny syntetických kanabinoidů aminoalkylindolového typu, objevená jako příměs v rostlinných směsích „Spice“. [66, 140]

Chemická data:

Chemický název: (4-methoxynaftalen-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanon

Sumární vzorec: C₂₅H₂₅NO₂

Molekulová hmotnost: 371,471500 g/mol [161]

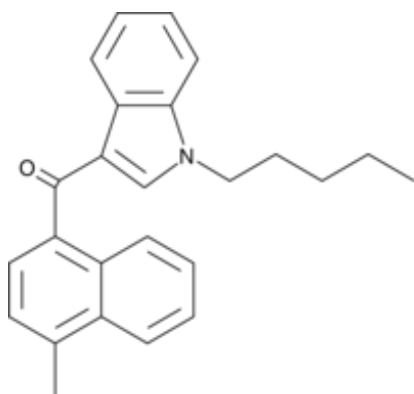
Dávkování:

Průměrná dávka se pohybuje mezi 3 – 8 mg [67]

Účinky:

Při kouření průměrné dávky účinky trvají 2 – 3 h.

Látka je agonistou kanabinoidních receptorů s vysokou afinitou k centrálním CB₁ receptorům a s 10× nižší afinitou k periferním CB₂ receptorům. Spektrum účinků se neliší od ostatních syntetických kanabimimetik. [67]

19.7. JWH-122

Obr. 40.: Látka JWH-122 [68]

Všeobecné informace:

Syntetický krystalický kanabinoid z rodiny naftoylindolů. [68]

Chemická data:

Chemický název: (4-methylnaftalen-1-yl)-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanon

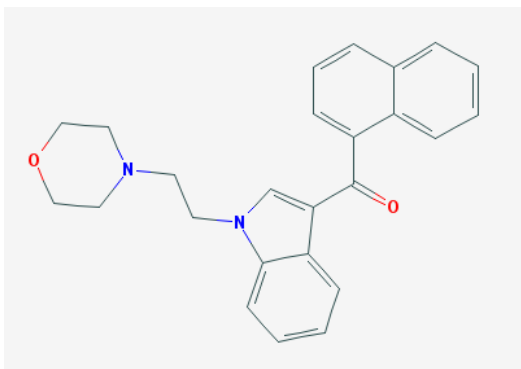
Sumární vzorec: C₂₅H₂₅NO

Molekulová hmotnost: 355,5 g/mol [68]

Účinky:

Látka disponuje kanabimimetickými účinky s vysokou afinitou k oběma kanabinoidním receptorům. [68]

19.8. JWH-200



Obr. 41.: Látka JWH-200 [153]

Synonyma:

WIN 55, 225 [41]

Všeobecné informace:

Další zástupce syntetických kanabimimetik ze skupiny naftoylindolů. [69]

Chemická data:

Chemický název: [1-(2-(morfolin-4-yl)ethyl)-1H-indol-3-yl]-(naftalen-1-yl)methanon

Sumární vzorec: C₂₅H₂₄N₂O₂

Molekulová hmotnost: 384,470260 g/mol [153]

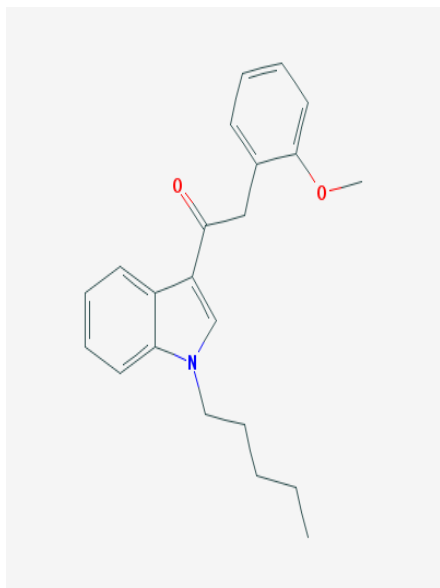
Dávka:

Průměrná dávka pro kouření je okolo 5 – 10 mg. [69]

Účinky:

Sloučenina se vyznačuje selektivní afinitou ke kanabinoidnímu receptoru CB₁. Efekt trvá 1 – 2,5 h. [69, 139]

19.9. JWH-250



Obr. 42.: Látka JWH-250 [154]

Všeobecné informace:

Toto kanabimimetikum ze skupiny fenylacetylindolů bylo poprvé zadrženo německou policií v květnu roku 2009 jako součást směsí „Spice“.

Analýza rostlinných směsí prokázala, že množství této látky v jednotlivých baleních se značně liší – v 5 testovaných produktech se obsah látky pohyboval v rozmezí 77, 4 – 165 mg. [43, 97]

Chemická data:

Chemický název: 2-(2-methoxyfenyl)-1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)ethanon

Sumární vzorec: C₂₂H₂₅NO₂

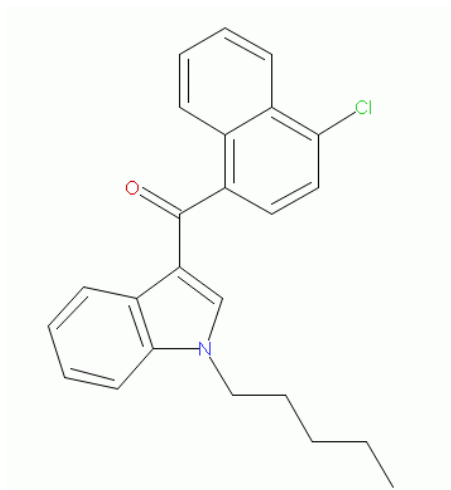
Molekulová hmotnost: 335,4394 g/mol [154]

Účinky:

Látka působí jako silný agonista převážně na kanabinoidním CB₁ receptoru, ale má i slabé agonistické účinky na receptoru CB₂.

Profil účinků je podobný ostatním látkám z této skupiny. Uživatelé uvádějí, že efekt je ve srovnání s JWH-018 silnější, ale má kratší trvání. I zde dochází v případě opakovaného podávání k rozvoji tachyfylaxe. [43, 70]

19.10. JWH-398



Obr. 43.: Látka JWH-398 [71]

Všeobecné informace:

Sloučenina z rodiny naftoylindolů byla poprvé identifikována v Německu a Velké Británii v roce 2009 jako příměs ve vonných tyčinkách prodávaných v internetových obchodech. [43]

Chemická data:

Chemický název: (4-chlornaftalen-1-yl)-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanon

Sumární vzorec: C₂₄H₂₂ClNO

Molekulová hmotnost: 375,8910 g/mol [71]

Účinky:

Sloučenina působí jako agonista na obou kanabinoidních receptorech s mírnou selektivitou pro CB₁ receptor. [43]

20. DISKUSE

Ačkoliv mnohé z látek popisovaných v této práci byly objeveny již před mnoha lety, jejich návykový potenciál je uvrhl na dlouhá léta v zapomnění. Tomuto faktu odpovídá i množství dostupných informací. Substance představují poměrně nedostatečně probádanou kapitolu. U řady z nich není vůbec znám metabolismus ani typ receptorů, na něž působí a jenž zodpovídá za vlastní efekt. O jejich účincích na lidský organismus je možné se dozvědět často jen z neoficiálních zdrojů, kde se mnohdy setkáme s různými výpověďmi uživatelů. Můžeme se dohadovat, zda důsledek těchto odlišných tvrzení tkví v individualitě jedince (např. polymorfismy), působení dalších faktorů (např. příjem potravy) či v záměrně falešně poskytnuté informaci.

Přes to se ale současní uživatelé těchto drog tak trochu zasloužili o jejich znovuobjevení, neboť se některé z nich staly opětovně objektem pro výzkum a některé představují potenciál pro využití v oblasti léčby či diagnostiky. Pravděpodobně můžeme do budoucna očekávat podobný vývoj i u ostatních uváděných látek a možná se řada z nich dočká své „revitalizace“ a obohatí tak pole s humánními případně veterinárními léčivy.

21. ZÁVĚR

Syntetické drogy představují širokou skupinu látek těšící se mezi uživateli stále větší oblibě. Jejich struktury jsou výsledkem výzkumné činnosti zaměřené na hledání nových léčiv, ale vzhledem k jejich psychoaktivním účinkům většinou nenašly, až na několik výjimek, terapeutického využití.

Poté, co pronikly informace o efektech a způsobu syntézy těchto sloučenin k nepovolaným osobám, došlo k jejich zneužití. Z látek původně zamýšlených k léčbě se tak rázem staly destruktory lidského zdraví ohrožující celou společnost, ať už hovoříme o hrozbě infekčních onemocnění nebo o riziku trestní činnosti bezprostředně související s drogami. Jejich užívání má však dopad nejen na zdravotní stav, ale i na ekonomické výdaje státu spojené s léčbou závislých, uskutečňováním drogových protipatření či náklady vynaložené na potírání trestné činnosti.

Snadná obměna základního skeletu těchto sloučenin umožňuje vznik nových a nových substancí, což vyžaduje rychlou adaptaci legislativy na tuto skutečnost. I když se vlády jednotlivých zemí snaží prostřednictvím všemožných strategií a legislativních úprav ochránit své občany, je trh s těmito látkami stále důmyslnější a boj proti němu vyžaduje spolupráci odborníků i politiků na mezinárodní úrovni.

22. INFORMAČNÍ ZDROJE:

1. **About EMCDDA: Mission** – EMCDDA [online], [cit. 2011 – 12 – 03]. Dostupné z: <<http://www.emcdda.europa.eu/about/mission>>.
2. **AM-2201** – eMolecules [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <<http://www.emolecules.com/cgi-bin/more?vid=36009250&loc=%2Fcgi-bin%2Fsearch%3Ft%3Dex%26q%3Dc1ccc2c%2528c1%2529cccc2C%2528%3DO%2529c3cn%2528c4c3cccc4%2529CCCCCF>>.
3. **AM-2201** – *Drugs-Forum* [online], [cit. 2011 – 11 - 06]. Dostupné z: <<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=AM-2201>>.
4. ANTIA, U.; TINGLE, M.D.; RUSSELL, B.R.: ***In vivo interactions between BZP and FMPP (party pill drugs)***. *The New Zealand Medical Journal*, September 2009; 122 (1303): p. 29-38.
5. ANTIA, U.; TINGLE, M.D.; RUSSELL, B.R.: ***Metabolic interactions with piperazine-based 'party pill' drugs***. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, July 2009; 61 (7): p. 877-882.
6. BAUMANN, H.M.; CLARK, R.D.; BUDZYNSKI, A.G.; PARTILLA, J.S.; BLOUGH, B.E.; ROTHMAN, R.B.: ***N-Substituted Piperazines Abused by Humans Mimic the Molecular Mechanism of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy')***. *Neuropsychopharmacology*, March 2005; 30 (3): p. 550-560.
7. BEUCK, S.; MOELLER, I.; THOMAS, A.; KLOSE, A.; SCHLOERER, N.; SCHAEZNER, W.; THEVIS, M.: ***Structure characterisation of urinary metabolites of the cannabimimetic JWH-018 using chemically synthesised reference material for the support of LC-MS/MS-based drug testing***. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, August 2011; 401 (2): p. 493-505.
8. **Bromo-Dragonfly** – *Drugs-Forum* [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=Bromo-Dragonfly>>.
9. **Bromo-Dragonfly** - *Wikipedia* [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <<http://en.wikipedia.org/wiki/Bromo-DragonFLY>>.
10. **Bromo-Dragonfly Bits & Pieces by Erowid** [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <http://www.erowid.org/chemicals/bromo_dragonfly/bromo_dragonfly_bits.shtml>.

11. **Bromo-Dragonfly Dosage by Erowid** [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <http://www.erowid.org/chemicals/bromo_dragonfly/bromo_dragonfly_dose.shtml>.
12. **Butylon** [online], [cit. 2011 – 10 - 29]. Dostupné z: <<http://drugscouts.de/de/lexikon/butylon>>.
13. **Butylone – Drugs-Forum** [online], [cit. 2011 – 10 - 29]. Dostupné z: <<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=Butylone&redirect=no>>.
14. **Butylone – Wikipedia** [online], [cit. 2011 – 10 – 29]. Dostupné z: <<http://en.wikipedia.org/wiki/Butylone>>.
15. **BZP and other piperazines – EMCDDA** [online], [cit. 2011 – 10 – 29]. Dostupné z: <<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp>>.
16. BRANDT, S.D.; WOOTTON, R.C.; DE PAOLI, G.; FREEMAN, S.: **The naphyrone story: The alpha of beta naphthyl-isomer? Drug Testing and Analysis**, October 2010; 2 (10): p. 496-502.
17. BRENTS, L.K.; REICHARD, E.E.; ZIMMERMAN, S.M.; MORAN, J.H.; FANTEGROSSI, W.E.; PRATHER, P.L.: **Phase I Hydroxylated Metabolites of the K2 Synthetic Cannabinoid JWH-018 Retain In Vitro and In Vivo Cannabinoid 1 Receptor Affinity and Activity. PLoS One**, Epub July 2011; 6 (7): e21917
[cit. 2011 – 11 – 19]. Dostupné z : <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0021917>>.
18. **Carfentanil – PubChem** [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=62156&loc=ec_rcs>.
19. **Carfentanil – Wikipedia** [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <<http://en.wikipedia.org/wiki/Carfentanil>>.
20. **Carfentanil citrate** [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <<http://www.wildpharm.com/common/pdf/Carfentanil%20citrate%20Data%20Sheet.pdf>>.
21. **Carfentanil citrate** [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <<http://www.zoopharm.net/drugs/carfentanil.php>> .
22. **CID 10544447 – PubChem** [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=10544447&loc=ec_rcs>.

23. **CID 11148617** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=11148617&loc=ec_rcs>.
24. **CID 27281604** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 12]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=27281604&loc=ec_rcs>.
25. **CID 52161145** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=52161145&loc=ec_rcs>.
26. **CID 9794472** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 10 – 29]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=9794472&loc=ec_rcs>.
27. CLUNY, N.L.; KEENAN, C.M.; DUNCAN, M.; FOX, A.; LUTZ, B.; SHARKEY, K.A.: ***Naphtalen-1-yl-(4-pentyloxynaphtalen-1-yl)methanone (SAB378), a peripherally restricted cannabinoid CB1/CB2 receptor agonist, inhibits gastrointestinal motility but has no effect on experimental colitis in mice.*** *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, September 2010; 334 (3): p. 973-80.
28. COLE, M.: ***Poison in party pills is too much to swallow*** [online], [cit. 2011 – 10 – 29]. Dostupné z: <<http://www.nature.com/news/2011/110615/full/474253a.html>>.
29. COPPOLA, M.; MONDOLA, R.: ***3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV): chemistry, pharmacology and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online.*** *Toxicology Letters*, January 2012; 208 (1): p. 12-5.
30. CORAZZA, O.; SCHIFANO, F.; FARRE, M.; DELUCA, P.; DAVEY, Z.; TORRENS, M.; DEMETROVICS, Z.; DI FURIA, L.; FLESLAND, L.; SIEMANN, H.; SKUTLE, A.; VAN DER KREEFT, P.; SCHERBAUM, N.: ***Designer drugs on the internet: a phenomenon out-of-control? the emergence of hallucinogenic drug Bromo-Dragonfly.*** *Current Clinical Pharmacology*, May 2011; 6 (2): p. 125-129.
31. **CP 47,497** – *Neurosoup* [online], [cit. 2011 – 11 – 12]. Dostupné z: <<http://www.neurosoup.com/cp47497.htm>> .
32. **CP 47497** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 12]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=125835&loc=ec_rcs>.

33. DERUNGS, A.; SCHIETZEL, S.; MEYER, M.R.; MAURER, H.H.; KRÄHENBÜHL, S.; LIECHTI, M.E.: **Sympathomimetic toxicity in a case of analytically confirmed recreational use of naphyrone (naphthylpyrovalerone)**. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, August 2011; 49 (7): p. 691-3.
34. **Dibenzylpiperazine** - *Wikipedia* [online], [cit. 2011 – 10 – 29]. Dostupné z: <<http://en.wikipedia.org/wiki/Dibenzylpiperazine>>.
35. **DOC Dosage by Erowid** [online], [cit. 2011 – 11 – 05]. Dostupné z: <http://www.erowid.org/chemicals/doc/doc_dose.shtml>.
36. **DOC psychedelic** – *Drugs-Forum* [online], [cit. 2011 – 11 - 05]. Dostupné z: <<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=DOC>>.
37. **DOI** - *Neurosoup* [online], [cit. 2011 – 11 – 05]. Dostupné z: <<http://www.neurosoup.com/doi.htm>>.
38. **DOI (2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine)** – *Drugs-Forum* [online], [cit. 2011 – 11 – 05]. Dostupné z: <<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=896>> .
39. **DOx** - *Wikipedia* [online], [cit. 2011 – 11 – 05]. Dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/2,5-Dimethoxy-4-Substituted_Amphetamine>.
40. DOWLING, G.; REGAN, L.: **A method for CP 47, 497 a synthetic non-traditional cannabinoid in human urine using liquid chromatography tandem mass spectrometry**. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in The Biomedical and Life Sciences*, February 2011; 879 (3-4): p. 253 – 259.
41. DUTTA, A.K.; RYAN, W.; THOMAS, B.F.; SINGER, M.; COMPTON, D.R.; MARTIN, B.R.; RAZDAN, R.K.: **Synthesis, pharmacology, and molecular modeling of novel 4-alkoxy indole derivatives related to cannabimimetic aminoalkyl indoles (AAIs)**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, August 1997; 5 (8): p.1591-1600.
42. ESCOHOTADO, A.: **Stručné dějiny drog**. 1. vydání. Praha: VOLVOX GLOBATOR, 2003, 173 stran.
43. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: **EMCDDA 2009 – Thematic paper - Understanding the „Spice“ phenomenon**. November 2009; ISSN 1725-5767. [online dokument ve formátu PDF], [cit. 2011 – 11 – 05]. Dostupné z: <<http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/spice>>.

44. **Europol–EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP)**. December 2005; [online dokument ve formátu PDF], [cit. 2011 – 10 – 30]. Dostupné z: <<http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index132212EN.html>>.
45. EVERY-PALMER, S.: **Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: An explorative study**. *Drug and Alcohol Dependence*, September 2011; 117 (2-3): p. 152-7.
46. **FDA Approves New Drug to Alleviate Moderate to Severe Pain** [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116981.htm>>.
47. FICHNA, J.; DICAY, M.; LEWELLYN, K.; JANECKA, A.; ZJAWIONY, J.K.; MACNAUGHTON, W.K.; STORR, M.A.: **Salvinorin A has antiinflammatory and antinociceptive effects in experimental models of colitis in mice mediated by KOR and CB1 receptors**. *Inflammatory Bowel Diseases*, September 2011; [Epub ahead of print].
48. **Final decisions & reasons for decisions by delegates of the secretary to the department of health and ageing – Australian Government** [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <<http://www.tga.gov.au/pdf/scheduling/scheduling-decisions-1107-final.pdf>>.
49. **Flefedrona** [online], [cit. 2011 – 10 - 29]. Dostupné z: <<http://energycontrol.org/infodrogas/otras/rcs-legal-highs-nuevas-sustancias-de-sintesis/listado-rcs/421-flefedrona.html>>.
50. **Flephedrone – Wikipedia** [online], [cit. 2011 – 10 – 29]. Dostupné z: <<http://en.wikipedia.org/wiki/Flephedrone>>.
51. **Flephedrone – Drugs-Forum** [online], [cit. 2011 – 10 - 29]. Dostupné z: <<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=Flephedrone>>.
52. FURRER, K.; RICKENBACHER, A.; TIAN, Y.; JOCHUM, W.; BITTERMANN, A.G.; KÄCH, A.; HUMAR, B.; GRAF, R.; MORITZ, W.; CLAVIEN, P.A.: **Serotonin reverts age-related capillarization and failure of regeneration in the liver through a VEGF-dependent pathway**. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, February 2011; 108 (7): p. 2945-2950.
53. GARDIN, A.; KUCHER, K.; KIESE, B.; APPEL-DINGEMANSE, S.: **Cannabinoid Receptor Agonist 13, a Novel Cannabinoid Agonist: First in Human Pharmacokinetics and Safety**. *Drug Metabolism and Disposition*, April 2009; 37 (4): 827-833.

54. GIBBON, S.; ZLOH, M.: **An analysis of the 'legal high' mephedrone.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, July 2010; 20 (14): p. 4135-4139.
55. GLIMOUR, G.; DIX, S.; FELLINI, L.; GASTAMBIDE, F.; PLATH, N.; STECKLER, T., TALPOS, J.; TRICKLEBANK, M.: **NMDA receptors, cognition and schizophrenia - Testing the validity of the NMDA receptor hypofunction hypothesis.** *Neuropharmacology*, March 2012; 62 (3): p. 1401-12.
56. HILL, S.L.; THOMAS, S.H.: **Clinical toxicology of newer recreational drugs.** *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, October 2011; 49 (8): p. 705-19.
57. HORÁČEK, J.; BUBENÍKOVÁ-VALEŠOVÁ, V.; FUJÁKOVÁ, M.; PÁLENÍČEK, T.: **Lze modelovat schizofrenii u člověka? NMDA antagonist ketamin ve výzkumu psychóz.** *Zdravotnické noviny – příloha Lékařské listy 10/2010* [online], [cit. 2011 – 11 – 19]. Dostupné z: <<http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/lze-modelovat-schizofrenii-u-cloveka-nmda-antagonista-ketamin-ve-vyzkumu-psychoz-451800>>.
58. CHIMALAKONDA, K.C.; BRATTON, S.M.; LE VI-HUYEN, YIEW, K. H.; DINEVA, A.; MORAN, C.L.; JAMES, L.P.; MORAN, J.H.; RADOMINSKA-PANDYA, A.: **In Conjugation of Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073, Metabolites by Human UDP-Glucuronosyltransferases.** *Drug Metabolism and Disposition*, October 2011; 39 (10): p. 1967-76.
59. CHRISTOPH, T.; DE VRY, J.; SCHIENE, K.; TALLARIDA, R.J.; TZCHENTKE, T.M.: **Synergistic antihypersensitive effects of pregabalin and tapentadol in a rat model of neuropathic pain.** *European Journal of Pharmacology*, September 2011; 666 (1-3): p. 72-79.
60. **101-8944** – PubChem [online], [cit. 2011 – 10 – 29]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=49853406&loc=ec_rcs#x27>.
61. IBRAHIM, L.; DIAZGRANADOS, N.; LUCKENBAUGH, D.A.; MACHADO-VIEIRA, R.; BAUMANN, J.; MALLINGER, A.G.; ZARATE, C.A.Jr.: **Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-d-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression.** *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, June 2011; 35 (4): p. 1155-9.
62. JEFFREY, S.: **FDA Approvers Tapentadol for Moderate to Severe Acute Pain** [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <<http://www.medscape.com/viewarticle/584149>>.

63. JOHNSON, M.P.; HUANG, X.; NICHOLS, D.E.: **Serotonin neurotoxicity in rats after combined treatment with a dopaminergic agent followed by a nonneurotoxic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) analogue.** *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, December 1991; 40 (4): p. 915-922.
64. **JWH-018** - *Neurosoup* [online], [cit. 2011 – 11 – 19]. Dostupné z: <<http://www.neurosoup.com/jwh018.htm>>.
65. **JWH-073** - *Neurosoup* [online], [cit. 2011 – 11 – 20]. Dostupné z: <<http://www.neurosoup.com/jwh073.htm>>.
66. **JWH-081** – *Cayman Chemical* [online], [cit. 2011 – 11 – 26]. Dostupné z: <<http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10579>>.
67. **JWH-081** – *Neurosoup* [online], [cit. 2010 – 11- 26]. Dostupné z: <<http://www.neurosoup.com/jwh081.htm>>.
68. **JWH-122** – *Cayman Chemical* [online], [cit. 2011 – 11 – 26]. Dostupné z: <<http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10591>>.
69. **JWH-200** – *Neurosoup* [online], [cit. 2011 – 11 – 26]. Dostupné z: <<http://www.neurosoup.com/jwh200.htm>>.
70. **JWH-250** – *Drugs-Forum* [online], [cit. 2011 – 11 – 26]. Dostupné z: <<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=JWH-250>>.
71. **JWH-398** – *eMolecules* [online], [cit. 2011 – 11 – 27]. Dostupné z: <<http://www.emolecules.com/cgi-bin/more?vid=36725679>>.
72. KAMATA, H.T.; SHIMA, N.; ZAITSU, K.; KAMATA, T.; MIKI, A.; NISHIKAWA, M.; KATAGI, M.; TSUCHIHASHI, H.: **Metabolism of the recently encountered designer drug, methylone, in humans and rats.** *Xenobiotica, the fate of foreign compounds in biological systems*, August 2006; 36 (8): p. 709-23.
73. KEANE, P.E.; STROLIN BENEDETTI, M.; DOW, J.: **The effect of niaprazine on the turnover of 5-hydroxytryptamine in the rat brain.** *Neuropharmacology*, February 1982; 21 (2): p. 163-9.

74. KIKUKURA-HANAJIRI, R.; KAWAMURA, M.; SAISHO, K.; KODAMA, Y.; GODA, Y.: **The disposition into hair of new designer drugs; methyldone, MBDB and methcathinone.** *Journal of Chromatography B, Analytical technologies in the Biomedical and Life Sciences*, August 2007; 855 (2): p. 121-6.
75. **Ketamin** [online dokument ve formátu PDF], [cit. 2011 – 11 – 19]. Dostupné z: <http://owa.kubick.cz/LNX_/ketamin.pdf>.
76. **Ketamine** – *Erowid* [online], [cit. 2011 – 11 – 19]. Dostupné z: <<http://www.erowid.org/chemicals/ketamine/>>.
77. **Ketamine** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 19]. Dostupné z: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3821>>.
78. LIN, J.C.; JAN, R.K.; KYDD, R.R.; RUSSELL, B.R.: **Subjective effects in humans following administration of party pill drugs BZP and TFMP alone and in combination.** *Drug Testing and Analytics*, April 2011; 3 (9): p. 582-5.
79. LOIX, S.; DE KOCK, M.; HENIN, P.: **The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art.** *Acta Anaesthesiologica Belgica*, August 2011; 62 (1): p. 47-58.
80. **MDAI** – *Erowid* [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <<http://www.erowid.org/chemicals/mdai/mdai.shtml>>.
81. **MDPV** – *Erowid* [online], [cit. 2011 – 11 – 05]. Dostupné z: <<http://www.erowid.org/chemicals/mdpv/>>.
82. **MDPV** – *Drugs-Forum* [online], [cit. 2011 – 11 – 05]. Dostupné z: <<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=MDPV>>.
83. **Medication Guide Nucynta®** [online]. Reference ID: 2858116. [cit. 2011 – 10 - 28], Dostupné z: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM176364.pdf>>.
84. MELZER, P.C.; BUTLER, D.; DESCHAMPS, J.R.; MADRAS, B.K.: **1-(4-Methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one (Pyrovalerone) analogs. A promising class of monoamine uptake inhibitors.** *Journal of Medicinal Chemistry*, February 2006; 49 (4): p. 1420-32.
85. **Mephedrone** – *Drugs-Forum* [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=Mephedrone#footnote_ref3>.

86. **Methedrone** – *Ethnospirit* [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z:
<<http://www.ethnospirit.com/2010/10/mephedrone-4-methylmethcathinone-4-mmc.html>>.
87. **Methedrone** – *Drugs-Forum* [online], [cit. 2011 – 10 - 28]. Dostupné z:
<<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=Methedrone&redirect=no>>.
88. **Methedrone** - *Wikipedia* [online], [cit. 2011 – 12 – 12]. Dostupné z:
<<http://en.wikipedia.org/wiki/Methedrone>>.
89. **Methylbenzylpiperazine** – *Wikipedia* [online], [cit. 2011 – 10 – 30]. Dostupné z:
<<http://en.wikipedia.org/wiki/Methylbenzylpiperazine>>.
90. **Methylbenzylpiperazine MBZP** [online], [cit. 2011 – 10 – 30]. Dostupné z:
<http://www.party-pill.biz/html/mbzp__methylbenzylpiperazine_.html>.
91. **Methylone** – *Erowid* [online], [cit. 2011 – 11 – 12]. Dostupné z:
<<http://www.erowid.org/chemicals/methylone/>>.
92. MEYER, M.R.; DU, P.; SCHUSTER, F.; MAURER, H.H.: **Studies on the metabolism of the α -pyrrolidinophenone designer drug methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV) in rat and human urine and human liver microsomes using GC-MS and LC-high-resolution MS and its detectability in urine by GC-MS.** *Journal of Mass Spectrometry*, December 2010; 45 (12): p. 1426-42.
93. MEYER, M.R.; WILHELM, J., PETERS, F.T.; MAURER, H.H.: **Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry.** *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, June 2010; 397 (3): p. 1225-33.
94. MÖSSNER, L.D.; SCHMITZ, A.; THEURILLANT, R.; THORMANN, W.; MEVISSSEN, M.: **Inhibition of cytochrome P450 enzymes involved in ketamine metabolism by use of liver microsomes and specific cytochrome P450 enzymes from horses, dogs, and humans.** *American Journal of Veterinary Research*, November 2011; 72 (11): p. 1505-13.
95. NAGAI, F.; NONAKA, R.; SATOH HISASHI KAMIMURA K.: **The effects non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain.** *European Journal of Pharmacology*, March 2007; 559 (2-3): p. 132-7.

96. NAKAJIMA, J.; TAKAHASHI, M.; NONAKA, R.; SETO, T.; SUZUKI, J.; YOSHIDA, M.; KANAI, C.; HAMANO, T.: **Identification and quantitation of a benzoylindole (2-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone and a naphthoylindole 1-(5-fluoropentyl-1H-indol-3-yl)-(naphthalene-1-yl)methanone (AM-2201) found in illegal products obtained via the Internet and their cannabimimetic effects evaluated by in vitro [(35)S]GTP gamma S binding assays.** *Forensic Toxicology*, July 2011; 29 (2): p. 132-4.
97. NAKAJIMA, J.; TAKAHASHI, M.; SETO, T.; SUZUKI, J.: **Identification and quantitation of cannabimimetic compound JWH-250 as an adulterant in products obtained via the Internet.** *Forensic Toxicology*, Januar 2011; 29 (1): p. 51-55.
98. **Národní strategie protidrogové politiky na období 2010 až 2018**, 1. vydání. Úřad vlády ČR, 2011. ISBN 978-80-7440-045-2. [online dokument ve formátu PDF], [cit. 2011 – 11 – 27]. Dostupné z: <http://www.drogy-info.cz/index.php/pomoc_a_podpora/protidrogova_politika/strategie_akcni_plany/narodni_strategie_protidrogove_politiky_na_obdobi_2010_az_2018>.
99. **Nedovolené nakládání s drogami – právní úprava od 1.1.2010 – Drogy-info** [online], [cit. 2011 – 12 – 03]. Dostupné z: <http://www.drogy-info.cz/index.php/info/press_centrum/nedovolene_nakladani_s_drogami_pravni_uprava_od_1_1_2010>.
100. **Neuropharmacology BZP – Erowid** [online], [cit. 2011 – 10 – 29]. Dostupné z: <http://www.erowid.org/chemicals/bzp/bzp_article1.shtml>.
101. NIELSEN, V.T.; HOGBERG, L.C.; BEHRENS, J.K.: **[Bromo-Dragonfly poisoning of 18-year –old male].** *Ugeskrift for Laeger*, May 2010; 172 (19): p. 1461-2.
102. **Palexia (tapentadol): Novel opioid analgesic** [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <<http://www.mims.co.uk/news/1067647/palexia-tapentadol-novel-opioid-analgesic/>>.
103. PÁLENÍČEK, T.: **Zaostřeno na drogy 4/2010 – Taneční drogy**. 8. ročník. Praha: Úřad vlády ČR, 2010. ISSN 1214-1089. [online dokument ve formátu PDF], [cit. 2011 – 11 – 30]. Dostupné z: <http://www.drogy-info.cz/index.php/publikace/zaostreno_na_drogy/2010_zaostreno_na_drogy/zaostreno_na_drogy_2010_04>.

104. PÁLENÍČEK, T.; KUBŮ, P.; MRAVČÍK, V.: **Nové syntetické drogy: Charakteristika a hlavní rizika**. 1. vydání. Praha: Úřad vlády ČR, 2004, 40 stran. ISBN 80-86734-26-9. [online dokument ve formátu PDF], [cit. 2011 – 11 – 30]. Dostupné z: <http://www.drogy-info.cz/index.php/publikace/monografie/nove_synteticke_drogy_charakteristika_a_hlavni_rizik>.
105. **Parafluorophenylpiperazine (flippiperazine, fluoperazine, pFPP, 4FPP)**. [online], [cit. 2011 – 11 – 13]. Dostupné z: <http://www.party-pill.biz/html/pfpp__parafluorophenylpiperazi.html>.
106. PARKER, M.A.; MARONA-LEWICKA, D.; LUCAITES, V.L.; NELSON, D.L.; NICHOLS, D.E.: **A novel (benzodifuranyl)aminoalkane with extremely potent activity at the 5-HT_{2A} receptor**. *Journal of Medicinal Chemistry*, December 1998; 41 (26): 5148-5149.
107. **Piperazines – pFPP Reports** – Erowid [online], [cit. 2011 – 11 – 13]. Dostupné z: <http://www.erowid.org/experiences/subs/exp_Piperazines_pFPP.shtml>.
108. **PMA and PMMA** [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <<http://www.enotes.com/pma-pmma-reference/pma-pmma> >.
109. POWER, L.: **An update on analgesics**. *British Journal of Anaesthesia*, July 2011; 107 (1): p. 19-24.
110. PROKEŠ, J. et al.: **Základy toxikologie: Obecná toxikologie a ekotoxikologie**. 1. vydání. Praha: Galén a Karolinum, 2005, 248 stran.
111. **Report for the ministry of health – The benzylpiperazine (BZP)/trifluoromethylphenylpiperazine (TFMPP) and alcohol safety study**, November 2006, [online dokument ve formátu PDF], [cit. 2011 – 11 – 19]. Dostupné z: <[http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/indexcm/ndp-publications-bzp-tfmpp-alcohol-safety-study/\\$File/bzp-report-08.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/indexcm/ndp-publications-bzp-tfmpp-alcohol-safety-study/$File/bzp-report-08.pdf)>.
112. ROHTESH, S. M.; ROBERT, M.A.: **# 228 Tapentadol** [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z : <<http://www.eperc.mcw.edu/FileLibrary/User/jrehm/fastfactpdfs/Concept228.pdf>>.
113. **Rozhodnutí Rady 2010/759/EU ze dne 2.prosince 2010 o podrobení 4-methylmethkatinonu (mefedronu) kontrolním opatřením** [online dokument ve formě PDF], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:322:0044:0045:CS:PDF>>.

114. **S1546_Selleck** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 12]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=11243002&loc=ec_rcs>.
115. **Salvia divinorum** – *EMCDDA* [online], [cit. 2011 – 11 – 13]. Dostupné z: <<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/salvia>>.
116. **Salvia divinorum** – *Erowid* [online], [cit. 2011 – 11 – 13]. Dostupné z: <<http://www.erowid.org/plants/salvia/>>.
117. **Salvinorin A** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 13]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=128563&loc=ec_rcs>.
118. SHULGIN A.: **PIHKAL - A Chemical love story** – hosted by *Erowid* [online], [cit. 2011 – 11 - 05]. Dostupné z: <http://www.erowid.org/library/books_online/pihkal/pihkal064.shtml>.
119. **Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Five Synthetic Cannabinoids into Schedule** – *Drug Enforcement Administration (DEA)* [online], [cit. 2011 – 11 – 19]. Dostupný z: <<http://www.scribd.com/doc/49741625/DEA-Rule-on-Synthetic-Cannabinoids>>.
120. SCHEP, L.J.; SLAUGHTER, R.J.; VALE, J.A.; BEASLEY, D.M.; GEE, P.: **The clinical toxicology of the designer „party pills“ benzylpiperazine and trifluoromethylphenylpiperazine**. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, March 2011; 49 (3): p. 131-141.
121. **Sít obchodů se syntetickými drogami zavřela. Prodej jim zatřhl zákon** – *idnes.cz* [online], [cit. 2011 – 12 – 03]. Dostupné z: <http://zpravy.idnes.cz/sit-obchodu-se-syntetickymi-drogami-zavrela-prodej-jim-zatrhl-zakon-1if-/krimi.aspx?c=A110422_144133_krimi_zep>.
122. SOGAWA, C.; SOGAWA, N.; OHYAMA, K.; KIKUKURA-HANAJIRI, R.; GODA, Y., SORA, I.; KITAYAMA, S.: **Methylone and monoamine transporters: correlation with toxicity**. *Current Neuropharmacology*, March 2011; 9 (1): p. 58-62.
123. **Spice – nová droga** – *Národní informační centrum pro mládež* [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <<http://www.icm.cz/spice-nova-droga>>
124. SPILLER, H.A.; RYAN, M.L.; WESTON, R.G.; JANSEN, J.: **Clinical experience with and analytical confirmation of „bath salts“ and „legal highs“ (synthetic cathinones) in the United States**. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, July 2011; 49 (6): p. 499-505.

125. STANLEY, H. T.; EGAN, D.T.; VAN AKEN, H.: ***A Tribute to Dr. Paul A. J. Janssen: Entrepreneur Extraordinaire, Innovative Scientist, and Significant Contributor to Anesthesiology***. *International Anesthesia Research Society*, February 2008; 106 (2): p. 451-62.
126. STRANO-ROSSI, S.; CADWALLADER, A.B.; DE LA TORRE, X.; BOTRÉ, F.: ***Toxicological determination and in vitro metabolism of the designer drug methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) by gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry***. *Rapid communications in mass spectrometry*, September 2010; 24 (18): p. 2706-14.
127. ***Synthetic cannabinoids and „Spice“ – EMCDDA*** [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>>.
128. ***Synthetic cathinones*** – EMCDDA [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones>>.
129. ***Šalvěj divotvorná – Drogy-info*** [online], [cit. 2011 – 11 – 13]. Dostupné z: <http://www.drogy-info.cz/index.php/info/ilegalni_drogy/halucinogeny/salvej_divotvorna>.
130. ***Šalvěj divotvorná – Wikipedia*** [online], [cit. 2011 – 11 – 13]. Dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/%C5%A0alv%C4%9Bj_divotvorn%C3%A1>.
131. ***Šalvěj divotvorná – magická rostlina mexických šamanů*** [online], [cit. 2011 – 11 – 13]. Dostupné z: <http://salvej-divotvorna.info/www/salvej_divotvorna_salvia_divinorum.php>.
132. ŠTEFUNKOVÁ, M.: ***Novela zákona č.167/1998 Sb., o návykových látkách*** [online], [cit. 2011 – 12 – 03]. Dostupné z: <<http://www.adiktologie.cz/cz/articles/detail/68/2743/Novela-zakon-c-167-1998-Sb-o-navykovych-latkach>>.
133. ***Talking my face off (Naphyrone)*** – *Erowid* [online], [cit. 2011 – 11 – 12]. Dostupné z: <<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=91617>>.
134. TEKSIN, Z.S.; LEE, I.J.; NEMIEBOKA, N.N.; OTHMAN, A.A.; UPRETI, V.V.; HASSAN, H.E.; SYED, S.S.; PRISINZANO, T.E.; EDDINGTON N.D.: ***Evaluation of the Transport, In Vitro Metabolism and Pharmacokinetics of Salvinorin A, a Potent Hallucinogen***. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, June 2009; 72 (2): p. 471-7.
135. ***Testován nový syntetický kanabinoid*** – *Konoptikum* [online], [cit. 2011 – 11 – 12]. Dostupné z: <http://konoptikum.eu/articles/2009/04/Testovan_novy_synteticky_kanabinoid.php>.

136. **TFMPP** – Erowid [online], [cit. 2011 – 11 – 19]. Dostupné z: <<http://www.erowid.org/chemicals/tfmp/tfmp.html>>.
137. The MICAD Research Team: [**¹¹CCarfentanil]. Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD) [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004-2010. March 2007 [updated April 2007].**
138. TZSCHENTKE, T.M.; CHRISTOPH, T.; SCHRÖDER, W.; ENGLBERGER, W.; DE VRY, J.; JAHNEL, U.; KÖGEL, B.Y.: **Tapentadol: mit zwei Mechanismen in einem Molekül wirksam gegen nozizeptive und neuropatische Schmerzen**. *Der Schmerz* 2011, February 2011; 25 (1): p. 19-25. [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <<http://www.springerlink.com/content/w604083830w6gt4p/fulltext.pdf>>.
139. UCHIYAMA, N.; KAWAMURA, M.; KIKURA-HANAJIRI, R.; GODA, Y.: **Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products**. *Forensic Toxicology*, January 2011; 29 (1): p. 25-37.
140. UCHIYAMA, N.; KIKURA-HANAJIRI, R.; GODA, Y.: **Identification of a novel cannabimimetic phenylacetylindole, cannabipiperidinethanone, as a designer drug in a herbal product and its affinity for cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors**. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, May 2011; 59 (9): p. 1203-05.
141. **Užívání drog – legislativní přístupy (EMCDDA)**, 1. vydání. Praha: Úřad vlády ČR, 2005, 48 stran. ISBN 80-86734-50-1. [online dokument ve formátu PDF], [cit. 2011 – 11 – 30]. Dostupné z: <http://www.drogy-info.cz/index.php/publikace/monografie/uzivani_drog_v_eu_legislativni_pristupy>.
142. VORSANGER, G.; XIANG, J.; BIONDI, D.; UPMALIS, D.; DELFGAAUW, J.; ALLARD, R.; MOSKOWITZ, B.: **Post hoc analyses of data from a 90-day clinical trial evaluating the tolerability and efficacy of tapentadol immediate release and oxycodone immediate release for the relief of moderate to severe pain in elderly and nonelderly patients**. *Pain Research & Management*, July-August 2011; 16 (4): p. 245-251.
143. **Výroční zpráva za rok 2011: Stav drogové problematiky v Evropě**. Lucemburk: Úřad pro publikace Evropské unie, 2011, 112 stran. ISBN 978-92-9168-466-3. [online dokument ve formátu PDF], [cit. 2011 – 11 – 30]. Dostupné z: <<http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2011>>.

144. WEISSMAN, A.; MILNE, G.M.; MELVIN, L.S. Jr.: **Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivate of 3-phenylcyclohexanol**. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, November 1982; 223 (2): p. 516-23.
145. WIKSTRÖM, M.; THELANDER, G.; NZSTRÖM, I.; KRONSTRAND, R.: **Two fatal intoxications with new designer drug methedrone (4-methoxymethcathinone)**. *Journal of Analytical Toxicology*, November 2010; 34 (9): p. 594-8.
146. YOUNG, A.C.; SCHWARZ, E.; MEDINA, G.; OBAFEMI, A.; FENG, S.Y.; KANE, C.; KLEINSCHMIDT, K.: **Cardiotoxicity associated with the syntetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation**. *The American Journal of Emergency Medicine*, July 2011; [Epub ahead of print]
147. YU, B.; BECNEL, J.; ZERFAOUI, M.; ROHATGI, R.; BOULARES, A.H.; NICOLS, D.Ch.: **Serotonin 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor Activation Suppresses Tumor Necrosis Factor- α -Induced Inflammation with Extraordinary Potency**. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, November 2008; 327 (2): 316-323.
148. **Zacházení s návykovými látkami** – *Drogy-info* [online], [cit. 2011 – 12 – 03]. Dostupné z: <http://www.drogy-info.cz/index.php/info/drogy_a_zakon/legalni_zachazeni_s_opl/zakon_o_navykovych_latkach_z_c_167_1998_sb>.
149. ZAITSU, K.; KATAGI, M.; KAMATA, H.T.; KAMATA, T.; SHIMA, N.; MIKI, A.; TSUCHIHASHI, H.; MORI, Y.: **Determination of the metabolites of the mew designer drugs bk-MBDB and bk-MDEA in human urine**. *Forensic science international*, April 2009; 188 (1-3): p. 131-139.
150. **Zákon č. 167/1998 Sb. o návykových látkách**
151. **Zákon č. 106/2011 Sb.**, kterým se mění zákon č.167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů
152. ZHANG, M.; ZHOU, Y.; HU, L.; YANG, X.: **1,4-Dibenzylpiperazine**. *Acta crystallographica. Secion E, Structure reports online*, November 2010; 66 (12): p. 3336.
153. **103610-04-4** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 26]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=10045570&loc=ec_rcs>.

154. **1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-2-(2-methoxyphenyl)ethanone** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 26]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=44397540&loc=ec_rcs>.
155. **1-benzyl-4methylpiperazine** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 10 – 30]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=763557&loc=ec_rcs>.
156. **1,3-dibenzylpiperazine** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 10 – 29]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=21978758&loc=ec_rcs>.
157. **1-(3-chlorfenyl)piperazin (mCPP)** – *Drogy-info* [online], [cit. 2011 – 10 – 30]. Dostupné z: <http://www.drogy-info.cz/index.php/info/ilegalni_drogy/tanecni_drogy/1_3_chlorfenyl_piperazin_mcphp>.
158. **1-(3-chlorophenyl)piperazine** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 10 – 30]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=1355&loc=ec_rcs>.
159. **1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 19]. Dostupné z: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=4296>>.
160. **1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 19]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=10382701&loc=ec_rcs>.
161. **1-Pentyl-3-(4-methoxynaphthoyl)indole** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 26]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=10547208&loc=ec_rcs>.
162. **208987-48-8** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 20]. Dostupné z: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=10471670>>.
163. **2,5-Dimethoxy-4-chloramphetamine** - *Wikipedia* [online], [cit. 2011 – 11 – 05]. Dostupné z: <<http://en.wikipedia.org/wiki/2,5-Dimethoxy-4-chloroamphetamine>>.
164. **2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine** - *Wikipedia* [online], [cit. 2011 – 11 – 05]. Dostupné z: <<http://en.wikipedia.org/wiki/2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine>> .
165. **3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=9838022&loc=ec_rcs>.

166. **432047-72-8** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=9799417&loc=ec_rcs>.
167. **4-fluoroamphetamine** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=9986&loc=ec_rcs>.
168. **4-fluoro-phenylpiperazine** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 13]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=75260&loc=ec_rcs>.
169. **4-FMP** [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <<http://research-chemicals-legal-highs-en.blogspot.com/>>.
170. **4-chloro-2,5-dimethoxyamphetamine** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 05]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=542036&loc=ec_rcs>.
171. **4-iodo-2,5-dimethoxyphenylisopropylamine** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 05]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=1229&loc=ec_rcs>.
172. **4-methoxymethcathinone** - *PubChem* [online], [cit. 2011 – 10 – 28]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=216281&loc=ec_rcs>.
173. **4-methylephedrone** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=45266826&loc=ec_rcs>.
174. **4-Methylethcathinone (4-MEC)** – *Erowid* [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <http://www.erowid.org/chemicals/4_methylethcathinone/>.
175. **4-Methylmethcathinone (Mephedrone, 4-MMC)** – *Erowid* [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <http://www.erowid.org/chemicals/4_methylmethcathinone/4_methylmethcathinone_basics.shtml>.
176. **5,6-methylenedioxy-2-aminoindan** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 06]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=125558&loc=ec_rcs>.
177. **687603-66-3** – *PubChem* [online], [cit. 2011 – 11 – 05]. Dostupné z: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=20111961>>.