

## NOVÉ PSYCHOAKTIVNÍ LÁTKY

LUCIE FOJTÍKOVÁ<sup>a</sup>, BARBORA HOLUBOVÁ<sup>a</sup>  
a MARTIN KUCHAR<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Ústav biochemie a mikrobiologie, <sup>b</sup> Ústav chemie přírodních látek, <sup>c</sup> Laboratoř forenzní analýzy biologicky aktivních látek, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6  
lucie.fojtikova@vscht.cz, barbora.holubova@vscht.cz,  
martin.kuchar@vscht.cz

Došlo 5.1.17, přijato 19.1.17.

Klíčová slova: nové psychoaktivní látky, syntetické drogy, kanabinoidy, fenylethylaminy, katinony, spice, bath salts

### Obsah

1. Úvod
2. Definice nových psychoaktivních látek (NPS) a legislativa na Evropské úrovni
3. Hlavní skupiny NPS
  - 3.1. Syntetické kanabinoidy
  - 3.2. Syntetické katinony
  - 3.3. Fenylethylaminy
4. Metody detekce nových syntetických látek
  - 4.1. Screening syntetických kanabinoidů
  - 4.2. Detekce katinonů a fenylethylaminů
5. Závěr

### 1. Úvod

V posledních letech se zvyšuje počet nových psychoaktivních látek na evropské i světové úrovni. Nové psychoaktivní látky (NPS, z angl. New Psychoactive Substances), nebo také nové syntetické drogy, legal highs, designer drugs, případně research chemicals jsou syntetizovány jako strukturální analoga nebo chemické deriváty již zákonem kontrolovaných látek<sup>1,2</sup>. Bývají nabízeny jako sběratelské předměty, vykuřovačla či soli do koupele, tedy jako látky, u nichž není deklarováno použití k vnitřnímu užití. Touto cestou se jejich výrobci vyhýbají právnímu postihu. Současný nárůst NPS je připisován rozvoji jistého druhu tanečních zábavních scén a ohotě zejména mladých lidí vyhledávat a získávat nové psychedelické zkušenosti.

### 2. Definice nových psychoaktivních látek (NPS) a legislativa na Evropské úrovni

Nová psychoaktivní látka je definována jako: Nová omamná nebo psychotropní látka v čisté formě nebo v přípravku, která nepodléhá kontrole podle Jednotné úmluvy Organizace spojených národů o omamných látkách z roku 1961 nebo podle Úmluvy Organizace spojených národů o psychotropních látkách z roku 1971, ale která může představovat srovnatelnou hrozbu pro veřejné zdraví jako látky uvedené v těchto úmlouvách<sup>3</sup>.

Problematika NPS je řešena na celoevropské úrovni. Rada Evropské unie přijala v červnu 1997 Společný postup v oblasti nových syntetických drog (Joint Action on New Synthetic Drugs), jehož cílem bylo zajišťovat co nejlepší a nejrychlejší informovanost o syntetických drogách, jež se nově vyskytnou ve státech EU. Dokument se vztahoval na syntetické drogy nepodléhající kontrole podle mezinárodních úmluv, viz výše. Na základě Společného postupu byl vytvořen tzv. systém včasného varování před novými drogami (EWS, z angl. Early Warning System on New Synthetic Drugs), který je koordinován Evropským monitorovacím střediskem pro drogy a drogovou závislost (EMCDDA, z angl. European Monitoring centre for Drugs and Drug Addiction) a Europolem<sup>4</sup>.

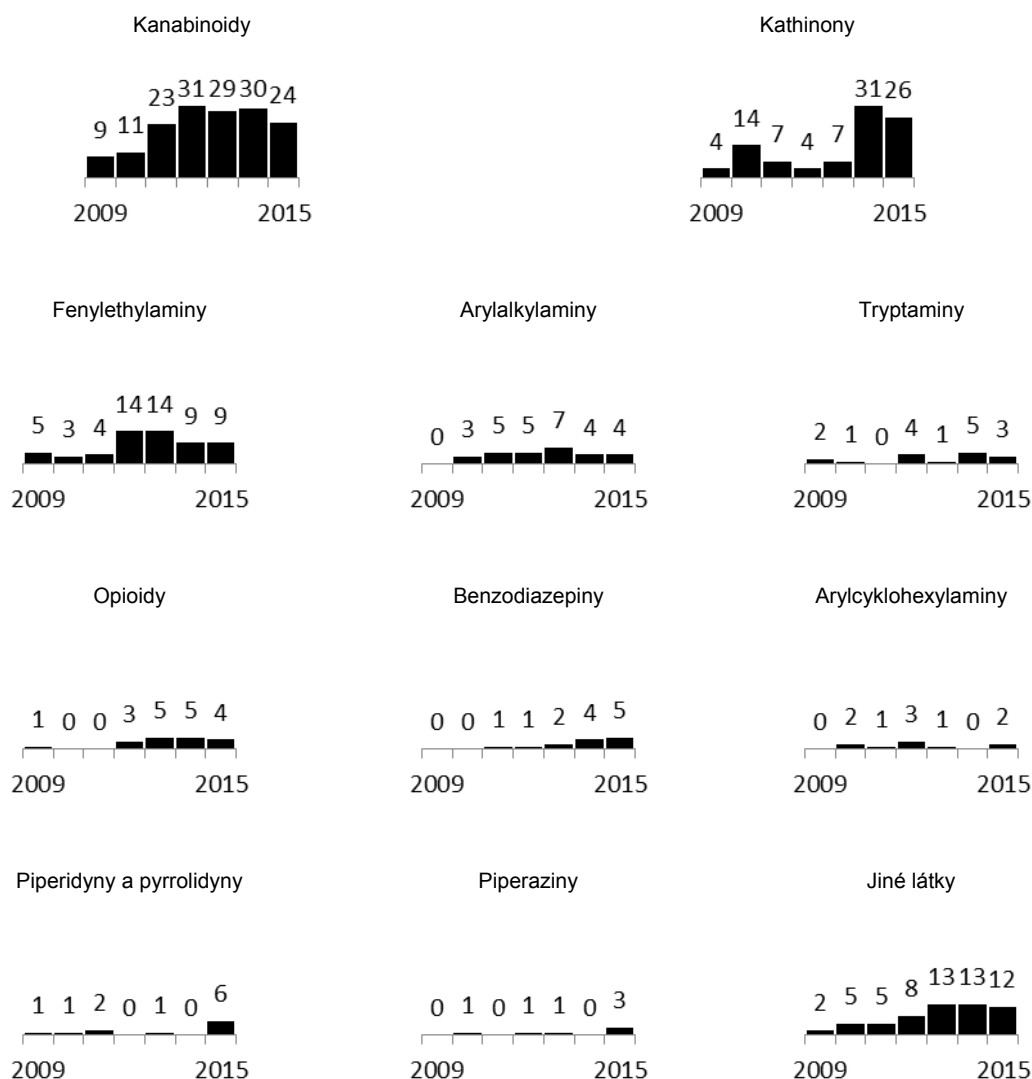
V roce 2005 byl Společný postup proti novým syntetickým drogám nahrazen rozhodnutím Rady o výměně informací, hodnocení rizika a kontrole nových psychoaktivních látek, jenž se vztahuje nejen na nové syntetické látky, které nejsou zahrnuté v mezinárodních úmlouvách, ale i na obecně nové omamné a psychotropní látky včetně veterinárních či humánních léčivých přípravků, které nejsou kontrolovány mezinárodními úmlouvami, a také znovuobjevení se některých starých psychotropních látek a/nebo vysoce rizikových způsobů užívání drog<sup>4</sup>.

### 3. Hlavní skupiny NPS

EMCDDA monitoruje značnou škálu NPS, které dělí podle struktury nebo funkce do jedenácti skupin (obr. 1)<sup>2</sup>. Počet NPS se každým rokem zvyšuje. Pro představu – v r. 2015 bylo do EWS nahlášeno 98 NPS, čímž se jejich počet zvýšil na více než 560, (70 % bylo zjištěno v posledních pěti letech). Nejpočetnějšími skupinami hlášených látek jsou syntetické kanabinoidy, katinony a fenylethylaminy.

#### 3.1. Syntetické kanabinoidy

Syntetické kanabinoidy (SK) představují největší procentuální podíl zachycených NPS. Většina těchto látek

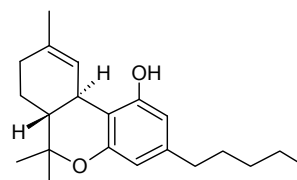


Obr. 1. Počet a kategorie nových psychoaktivních látek poprvé hlášených do systému včasného varování EU, 2009–2015 (převzato z práce<sup>2</sup>)

byla původně připravena jako léčiva, proto je jejich název spojen se jmény vědců a institucí kde byly připraveny (př. JWH-200 – Dr. John William Huffman; CP-47,497 – Charles Pfizer; HU-210 – Hebrew University)<sup>5</sup>. Jsou agonisté kanabinoidních receptorů (CB<sub>1</sub> a CB<sub>2</sub>), vykazují tedy podobné účinky jako  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC, psychoaktivní látka marihuany, obr. 2). Popularitu mezi uživateli získaly v návaznosti na legislativní omezování marihuany. Na trhu se začaly objevovat kolem roku 2008 jako vykuřovadla balená v pestrobarevných sáčcích převážně s názvem *Spice* a popiskou „nehodné k lidské spotřebě“<sup>6,7</sup>.

Z chemického hlediska jsou SK velmi různorodé, nemají řádně prostudovanou farmakologii a toxikologii.

Řada z nich však vykazuje vyšší afinitu ke kanabinoidním receptorům než  $\Delta^9$ -THC, jejich účinky proto mohou být silnější a užívání nebezpečnější ve srovnání s marihuanou.



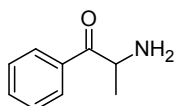
Obr. 2. Strukturální vzorec  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolu

V souvislosti s užitím SK byla popsána široká škála nežádoucích psychoaktivních účinků, např. úzkostné stavy, psychózy, změna vnímání času a prostoru, poruchy paměti, problémy s koncentrací. Fyziologické účinky SK se značně liší, byly popsány sedativní účinky, ale také neklid, nevolnost, návaly horka, pálení očí, suchost v ústech, třes a bušení srdce. Dlouhodobé užívání *Spice* produktů vedlo k rozvoji tolerance a abstinenci syndromu<sup>8,9</sup>.

### 3.2. Syntetické katinony

Syntetické katinony jsou různorodou skupinou derivátů přírodního katinonu (obr. 3). Katinon je monoaminový alkaloid obsažený ve stromu kata jedlá (*Catha edulis*), který je chemicky podobný amfetaminům. Stimuluje centrální nervovou soustavu a způsobuje uvolnění katecholaminů z presynaptických úložišť do oblasti centrální nervové soustavy a periferního nervového systému. Za obměňováním struktury katinonu byla snaha připravit deriváty se stejným nebo vyšším farmakologickým účinkem. V původní struktuře jsou měněny délky alkylových řetězců, počty alkylů na dusíku, nahrazují se alkyly na aromatickém jádře za halogeny. Další možností je celková změna benzenu za jiné aromatické jádro (thiofen, naftalen). Tímto způsobem vznikl např. mefedron, methylon, butylon, flefedron a MDPV<sup>10</sup>.

Katinony se prodávají především v krystalické formě jako koupelové soli (bath salt). V internetových obchodech se dají koupit např. pod anglickými názvy *Bliss*, *Magic*, *Meow Meow* nebo *Zoom*, ovšem opět s poznámkou „ne pro lidskou spotřebu“, „rostlinné potraviny“ a „insekticidy“. Takovéto označení brání v zakročení bezpečnostním agenturám a zmíněné látky se stávají snadno dostupnými<sup>11</sup>. Syntetické katinony mohou být užívány orálně, intranasálně, intravenózně nebo rektálně.



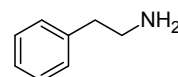
Obr. 3. Strukturální vzorec katinonu

Všechny deriváty katinonu mají podobné účinky jako kokain a metamfetamin, které stimulují uvolňování a inhibují zpětné vychytávání noradrenalinu, serotoninu a dopaminu. Přesný mechanismus účinku je předmětem výzkumu. Farmakokinetika je vzhledem k proměnlivému složení „koupelových solí“ nepředvídatelná. Důsledkem užívání těchto látek může být halucinace, paranoia, neklid, euforie, sebevražedné myšlenky, ale také poruchy srdečního rytmu, hypertenze nebo špatné prokrvení periferních tkání. Publikovány byly také závažné komplikace, jako je například selhání ledvin, sebevraždy, vraždy a smrt<sup>11,12</sup>.

### 3.3. Fenylethylaminy

Do této skupiny spadají NPS odvozené od strukturního motivu fenylethylaminu (obr. 4). Fenylethylamin je látka vyskytující se nejen v lidském organismu, ale i v řadě přírodních produktů a potravinách. Tento biogenní amin nevykazuje psychoaktivní účinky. V organismu vzniká metabolickou přeměnou z aminokyseliny fenylalaninu a následně podléhá dalším metabolickým přeměnám působením enzymu monoaminooxidasy a dopamin- $\beta$ -hydroxylasy<sup>12</sup>.

Deriváty fenylethylaminu jsou zneužívány na celém světě. Jedná se o širokou skupinu látek, do které spadá přinejmenším 200 různých syntetických derivátů<sup>13</sup>. Velké množství možných modifikací samostatného aromatického jádra, substituentů na aromatickém jádře, postranního řetězce či substituce na atomu dusíku vedla a v budoucnosti povede k možnosti získat stovky až tisíce velmi účinných sloučenin<sup>14</sup>.



Obr. 4. Strukturální vzorec fenylethylaminu

Nejrozšířenějšími látkami z této skupiny jsou extáze (MDMA) a její analoga 3,4-methylenedioxyamfetamin (MDA) a 3,4-methylenedioxyethylamfetamin (MDEA), dále pak stimulanty amfetamin a metamfetamin. Poslední dvě jmenované látky byly již za 2. světové války součástí balíčků pro přežití u leteckých jednotek. Díky stimulačním účinkům měly zvýšit bojeschopnost vojáků<sup>15</sup>.

V Evropě byl zaznamenán především výskyt látek ze skupiny tzv. 2C's (2C-B, 2C-D, 2C-E, 2C-I, 2C-B-Fly, 2C-T-7) a substituované deriváty amfetaminu (DOB, DOI, DOC). Řada výše uvedených látek je často vydávána za jinou drogu s velice podobnými účinky. V posledních letech je na drogové scéně vysoký nárůst podvodů, kdy jsou tablety vydávány za extázi, avšak tyto prodávané tablety obsahují jiné psychoaktivní látky<sup>16</sup>.

Látky z této skupiny vyvolávají u lidí senzorio-percepční (změněné vnímání barev, zvuků, čichu), psychické (značně proměnné a často protichůdné změny psychiky) a somato-motorické příznaky (stavy slabosti, třes, zvracení)<sup>15</sup>. V některých případech bylo užití fenylethylaminů spojeno se závažnými nežádoucími reakcemi, a některé z nich dokonce se smrtí<sup>13</sup>.

## 4. Metody detekce nových syntetických látek

Vznik stále nových psychoaktivních látek na rekreačním drogovém trhu je neustálou výzvou pro analytické toxikology. Přestože většina nových látek může způsobit vážné toxicity, nejsou NPS rutinně detegovatelné běžně zavedenými analytickými metodami. Jako klíčová se pak

ukazuje identifikace hlavních prokázaných metabolitů v poměrně komplikované matici<sup>17</sup>.

Imunochemické techniky zaměřené na klasické drogy (kokain, opiáty, benzodiazepiny, THC) nedetegují většinu nových psychoaktivních látek. V těchto imunochemických testech, založených na interakci protilátky s antigenem (stanovovaná droga), hraje významnou roli protilátka, která musí vykazovat dostatečnou citlivost a specifitu vůči stanovovanému antigenu<sup>18</sup>. Drobná strukturní změna v molekule antigenu (NPS) může negativně ovlivnit jeho reaktivitu s protilátkou proti původnímu antigenu a tím pádem způsobit negativní výsledek testu. Při porovnání struktury NPS a tradičních drog, lze vidět větší či menší strukturní variabilitu, která vysvětluje, proč jsou testy na klasické drogy nevhodné pro stanovení nových drog.

U sofistikovanějších metod, jako je hmotnostní spektrometrie, nelze NPS identifikovat z důvodu chybějících referenčních hmotnostních spekter v používaných knihovnách. Pokud se tedy objeví neznámá látka, nejprve musí být objasněna její struktura díky kombinaci informací z různých spektroskopických, hmotnostně spektrometrických a chemických metod<sup>19</sup>. Laboratoře pracující v oboru klinické a soudní toxikologie tak získají novou referenční látku a poté mohou buď aktualizovat stávající metody, nebo vyvinout nové, které pokryjí i novou psychoaktivní látku<sup>20</sup>.

#### 4.1. Screening syntetických kanabinoidů

Zvyšující se popularita NPS a rizika spojená s jejich užíváním vedla k vývoji rychlých metod pro detekci syntetických kanabinoidů v různých maticích (orální tekutiny, moč, sérum/plazma, vlasy, bylinné směsi). Pro rychlé orientační testování na bázi LFIA (Lateral Flow Immunoassay), využitelné v diagnostice intoxikací ve zdravotnictví či při dopravních kontrolách řidičů, existuje na trhu několik komerčních souprav. Tyto testy poskytují pouze kvalitativní informaci o přítomnosti či nepřítomnosti drogy.

Pro laboratorní podmínky je vhodnější imunoanalytická metoda ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), kterou lze v určitých případech použít i ke kvantifikaci drog. V literatuře je popsáno několik ELISA k detekci vybraných syntetických kanabinoidů v moči či orálních tekutinách<sup>21–24</sup>. Jsou dostupné také komerční ELISA soupravy, jež jsou určeny pro analýzu kanabinoidů z plně krve, séra nebo moči (firma Neogen, Randox). Úskalím všech těchto metod je to, že jsou schopny detegovat pouze vybrané strukturní typy syntetických kanabinoidů a nedetegují nedávno objevená analoga (např. QUPIC nebo CHMINACA).

Pro konfirmaci pozitivních nálezů screeningových testů se využívají chromatografické metody. Identifikace a kvantifikace syntetických kanabinoidů v bylinných směsích se nejčastěji provádí plynovou chromatografií s hmotnostní detekcí (GC-MS). Biologické vzorky jako moč, krev, sérum, sliny nebo vlasy bývají analyzovány technikou kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní detekcí (LC-MS/MS)<sup>20,25</sup>.

#### 4.2. Detekce kathinonů a fenylethylaminů

Existuje několik komerčních LFIA a ELISA souprav (od firem Imunalysis, Neogen, Randox, OraSure) pro stanovení amfetaminu, metamfetaminu – drog natolik rozšířených, že je lze v dnešní době chápat spíše za klasické. V nedávné době firma Randox představila dva ELISA kity pro detekci kathinonů (MDPV a mefedron/metkatinon ELISA kit). Výsledky studie zaměřené na testování specifity komerčních ELISA souprav (16 typů, zahrnujících MDPV a mefedron/metkatinon ELISA) však odhalily, že valná většina kitů, přestože obsahuje polyklonální protilátky, je vysoce specifická pouze na určitý strukturní typ<sup>26</sup>.

Nejběžnější instrumentální metodou pro detekci kathinonů a fenylethylaminů je plynová chromatografie (GC) spojená s detekčním systémem k potvrzení struktury (např. hmotnostní spektrometr (MS) nebo infračervený detektor (IRD)). Tato kombinace je důležitá, protože během GC se látky ve směsi oddělí podle velikosti, ale teprve MS/IRD pomůže identifikovat látky podle různých funkčních skupin<sup>27</sup>. K identifikaci a kvantifikaci vzorků z vlasů, krve (i posmrtně), séra, plasmy, mozkomíšního moku nebo moči lze použít nejen metody GC ale také LC-MS/MS<sup>19,20,28</sup>.

### 5. Závěr

Nové psychoaktivní látky představují stále populárnější formu rekreačních návykových látek, zejména u dospívajících osob. Tento fenomén má vzrůstající tendenci a lze očekávat nelegální syntézu stovky dalších látek s těžko odhadnutelnou toxicitou. V poslední době se do popředí dostávají především látky ze skupiny syntetických kanabinoidů, syntetických kathinonů a fenylethylaminů. Tyto syntetické látky představují modifikované struktury ilegálních nebo kontrolovaných substancí, nejsou detegovatelné běžnými screeningovými metodami a velmi často jsou spojeny s různými zdravotními následky, které mohou vést až ke smrti. Včasná detekce NPS je tedy velmi potřebná. Kromě tradičních instrumentálních metod jako je LC/MS nebo GC/MS bylo v souvislosti s analýzou syntetických kanabinoidů, kathinonů a fenylethylaminů vyvinuto několik uživatelsky nenáročných imunochemických metod, které jsou schopny detegovat alespoň některé zástupce těchto skupin.

*Tato práce byla podpořena projektem bezpečnostního výzkumu Ministerstva vnitra (projekt VI20172020056). Financováno z účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum (MŠMT No 20-SVV/2016).*

#### LITERATURA

1. King L. A., Kicman A.T.: *Drug Test. Anal.* 3, 401 (2011).
2. EMCDDA: *European Drug Report 2016: Trends and Development*. Publications Office of the European

- Union, Luxembourg 2016.
3. Rozhodnutí rady 2005/387/JVV o výměně informací, hodnocení rizika a kontrole nových psychoaktivních látek. Úřední věstník Evropské unie, článek 3, str. 33.
  4. Mravčík V., Běláčová V., Drápalová V., Záborský T. (ed.): *Nové psychoaktivní látky v České republice: výskyt, rizika a související opatření*. Klinika adiktologie 1. LF UK v Praze a VFN v Praze 2015.
  5. Kuchař M.: *Drugs Forensics Bull* 4, 25 (2012).
  6. Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Ogata J., Goda Y.: *Forensic Sci. Int.* 198, 31 (2010).
  7. Dresen S., Ferreiroos N., Pütz M., Westphal F., Zimmermann R., Auwärter V.: *J. Mass Spectrom.* 45, 1186 (2010).
  8. Seely K. A., Lapoint J., Moran J. H., Fattore L.: *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 39, 234 (2012).
  9. Rosenbaum C. D., Carreiro S. P., Babu K. M.: *J. Med. Toxicol.* 8, 15 (2012).
  10. Hegrová M., Řezanková K., Kuchař M., Řezanka P.: *Chem. Listy* 110, 200 (2016).
  11. Khullar V., Jain A., Sattari M.: *J. Gen. Intern. Med.* 29, 1200 (2014).
  12. Kuchař M., v knize: *Klinická adiktologie* (Pokorný M., ed.), část 1, kap. 3. Grada Publishing, a.s., Praha 2015.
  13. Caudevilla-Gálligo F., Riba J., Ventura M., González D., Farré M., Barbanoj M. J., Bouso J. C.: *J. Psychopharmacol.* 26, 1026 (2012).
  14. Doležal M.: *Prakt. Lékáren.* 4, 170 (2012).
  15. Fusek J., v knize: *Vojenská toxikologie* (Patočka J., ed.), kap. 5. Grada Publishing, a.s., Praha 2004.
  16. Páleníček T.: *Zaostřeno na drogy* 4, 1 (2010).
  17. Hajkova K., Jurasek B., Sykora D., Palenicek T., Miskatková P., Kuchar M.: *Anal. Bioanal. Chem.* 408, 1171 (2016).
  18. Goselová S., Blažková M., Holubová B., Karamonová L., Rauch P.: *Chem. Listy* 108, 114 (2014).
  19. UNODC: Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in Seized Materials. United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna (2013).
  20. Peters F. T., Meyer R., v knize: *Novel Psychoactive Substances*, kap. 6. Elsevier, Amsterdam 2013.
  21. Namera A., Kawamura M., Nakamoto A., Saito T., Nagao M.: *Forensic Toxicol.* 33, 175 (2015).
  22. Arntson A., Ofsa B., Lancaster D., Simon J., McMullin M., Logan B.: *J. Anal. Toxicol.* 37, 284 (2013).
  23. Mohr A., Ofsa B., Keil A., Simon J., McMullin M., Logan B.: *J. Anal. Toxicol.* 38, 427 (2014).
  24. Rodrigues W., Catbagan P., Rana S., Wang G., Moore, C.: *J. Anal. Toxicol.* 37, 526 (2013).
  25. Debruyne D., Le Boisselier R.: *Subst. Abuse Rehabil.* 6, 113 (2015).
  26. Swortwood M. J., Hearn W. L., DeCaprio A. P.: *Drug Test. Anal.* 6, 716 (2013).
  27. Banks M. L., Worst T. J., Rusyniak D. E., Sprague J. E.: *J. Emerg. Med.* 46, 632 (2014).
  28. Ellefsen K. N., Anizan S., Castaneto M. S., Desrosiers N. A., Martin T. M., Klette K. L., Huestis M. A.: *Drug Test. Anal.* 6, 728 (2014).

**L. Fojtíková<sup>a</sup>, B. Holubová<sup>a</sup>, and M. Kuchař<sup>b</sup>**  
<sup>a</sup>Department of Biochemistry and Microbiology, <sup>b</sup> Department of Chemistry of Natural Compounds, <sup>c</sup> Forensic Laboratory of Biologically Active Substances, University of Chemistry and Technology, Prague): **New Psychoactive Substances**

The presented review demonstrates that new psychoactive substances represent an increasingly popular form of recreational drugs. In recent years, primarily substances from the group of synthetic cannabinoids, synthetic cathinone and phenethylamines come to the fore. These synthetic substances pose a significant health risk for users and their early detection is desirable. Besides traditional instrumental methods, such as LC/MS or GC/MS, several user-friendly immunochemical methods were developed in connection with the analysis of synthetic cannabinoids, cathinones and phenethylamines, which can detect at least some members of these groups.