

Spice – „dopalacze” zawierające syntetyczne kannabinoidy

“Spice” – herbal highs containing synthetic cannabinoids

Jakub Wojcieszak, Katarzyna Młódzik, Jolanta B. Zawilska

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2011; 6, 1: 11–17

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Jolanta B. Zawilska
Zakład Farmakodynamiki
Uniwersytet Medyczny
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel. +48 42 677 92 94
e-mail: jolanta.zawilska@umed.lodz.pl

Streszczenie

W drugiej połowie ostatniej dekady w różnych krajach świata, w tym w Polsce, pojawiła się nowa kategoria substancji psychoaktywnych o działaniach zbliżonych do środków nielegalnych, określanych wspólnym mianem „dopalaczy” (*herbal highs, legal highs, party pills, designer drugs*). Do dużej rodziny „dopalaczy” należą m.in. tzw. *spice*: różnorodne produkty zawierające związki syntetyczne, które pobudzając receptory kannabinoidowe typu CB₁, naśladują działanie Δ^9 -tetrahydrokannabinolu – podstawowego związku psychoaktywnego obecnego w marihuanie. W artykule przedstawiono podstawowe kannabinomimetyki, które zidentyfikowano w produktach typu *spice*, skutki ich działania oraz metody identyfikacji w materiale handlowym i w próbach biologicznych.

Słowa kluczowe: syntetyczne kannabinoidy, związki psychoaktywne, dopalacze.

Wstęp

Termin *spice* (ang. przyprawa) jest używany w odniesieniu do szerokiej grupy wyrobów zawierających syntetyczne kannabinoidy, sprzedawanych w Europie, Japonii i Stanach Zjednoczonych za pośrednictwem Internetu oraz w sklepach z tzw. dopalaczami (*head-, coffee-, smart-shops*) (Zawilska 2011). Produkty te pojawiły się na rynku ok. 2004 r. jako legalna alternatywa dla marihuany. Systematyczny wzrost ich popularności odnotowuje się od 2008 r., przede wszystkim w wyniku intensywnej kampanii reklamowej prowadzonej za pośrednictwem Internetu (Dresen i wsp. 2010; EMCDDA 2009). Dodatkowym czynnikiem zwiększającym zainteresowanie produktami *spice* wśród młodych ludzi była ciekawość wywołana nagłośnieniem tematu „dopalaczy” przez media, legalny charakter tego typu produktów, łatwość

Abstract

In the last few years there has been a dramatic increase in the sale of a new category of psychoactive compounds, colloquially called “herbal highs”, “legal highs”, or “designer drugs”, which commonly display similar chemical structure and pharmacological activity to existing and illegal drugs of abuse. Among various products of this kind are so-called “spice” – herbal mixtures containing synthetic cannabinoids that bind to cannabinoid receptors and exert more powerful effects than natural cannabis. This review surveys the current state of knowledge on synthetic cannabinoids present in “spice”, their pharmacological properties and analytical methods used for their identification. It also addresses the negative consequences of using these products.

Key words: synthetic cannabinoids, psychoactive compounds, “spice”, “herbal highs”.

nabycia oraz brak możliwości wykrycia zawartych w nich związków psychoaktywnych przy użyciu standardowych testów narkotykowych (Vardakou i wsp. 2010; Zawilska i Woldan-Tambor 2011). Według raportu Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* – EMCDDA) na początku 2009 r. produkty *spice* były dostępne w 21 krajach europejskich (EMCDDA 2010).

Spice sprzedawane są jako aromatyczne kadzidła lub ziołowe mieszanki zapachowe o różnych nazwach handlowych (m.in. Aroma, Aztec Thunder, Chill out, Chill zone, Dream, Ex-ses, Fusion, K2, Red Merkury, Skunk, Scence, Sensation, Smoke, Spice Gold, Spike 99, Yucatan Fire, Zen Gold). Producenci czasami wymieniają nazwy surowców roślinnych wchodzących w skład mieszanki, np. *Pedicularis densiflora* (*Indian Warrior*), *Leonotis leonurus* (serdecznik,

Lion's Tail), *Canavalia rosea* (*Bay-bean*), *Nymphaea caerulea* (niebieska lilia wodna, *Blue Lotus*), *Scutellaria nana* (jarmułka karzeł, *Dwarf Skullcap*), *Zornia latifolia* (*Maconha Brava*), *Pedicularis* sp. (gnidosz, *Lousewort*), *Althaea officinalis* (prawosłaz lekarski, *Marshmallow*), *Nelumbo nucifera* (lotos orzechodajny, *Pink Lotus*), *Trifolium pratense* (koniczyna łąkowa, *Red Clover*), *Leonurus sibiricus* (serdecznik syberyjski, *Siberian motherwort*), róża, wanilia czy miód. Autorzy celowo podają nazwy angielskie surowców roślinnych, ponieważ występują one na stronach internetowych oraz na opakowaniach *spice*. Należy podkreślić, że do produktów *spice*, podobnie jak i innych „dopalaczy”, często dołączona jest informacja o tym, że nie nadają się one do spożywania przez ludzi (Hudson i wsp. 2010; Zuba i wsp. 2011).

Syntetyczne kannabinoidy jako wiodące substancje psychoaktywne w *spice*

Początkowo działanie psychoaktywne *spice* przypisywano wyłącznie surowcom roślinnym. Mimo że niektóre z deklarowanych surowców zawierają psychoaktywne alkaloidy, np. leonurynę, nucyferynę czy aporfinę, to szczegółowe badania wykazały, że za ośrodkowe działanie *spice* odpowiada dodatek syntetycznych związków chemicznych pobudzających receptory kannabinoidowe – kannabinomimetyków (EMCDDA 2008). W wielu przypadkach *spice* nie zawierały roślin wymienionych w swoim składzie. Sugeruje to, że surowce ziołowe służą jedynie jako nośnik dla syntetycznych związków psychoaktywnych (Uchiyama i wsp. 2010; Zuba i wsp. 2011).

Receptory kannabinoidowe należą do grupy receptorów związanych z białkami G. Po raz pierwszy zostały one sklonowane i opisane na początku lat 90. ubiegłego wieku (Matsuda i wsp. 1990; Munro i wsp. 1993). Wyróżnia się dwa podtypy receptorów kannabinoidowych: CB₁ i CB₂, różniące się sekwencją aminokwasową, występowaniem i funkcją pełnioną w organizmie. Receptory CB₁ są zlokalizowane przede wszystkim w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, głównie w jądrach podstawy, hipokampie i mózdzku. Biorą one udział w kontroli uwalniania neuroprzekaźników, takich jak serotonina i dopamina. Z kolei receptory CB₂, odgrywające rolę w regulacji procesu zapalnego, występują w leukocytach i narządach układu immunologicznego (Fergusson i wsp. 2006; Howlett i wsp. 2004).

Związki oddziałujące na receptory kannabinoidowe dzieli się ze względu na pochodzenie na trzy podgrupy:

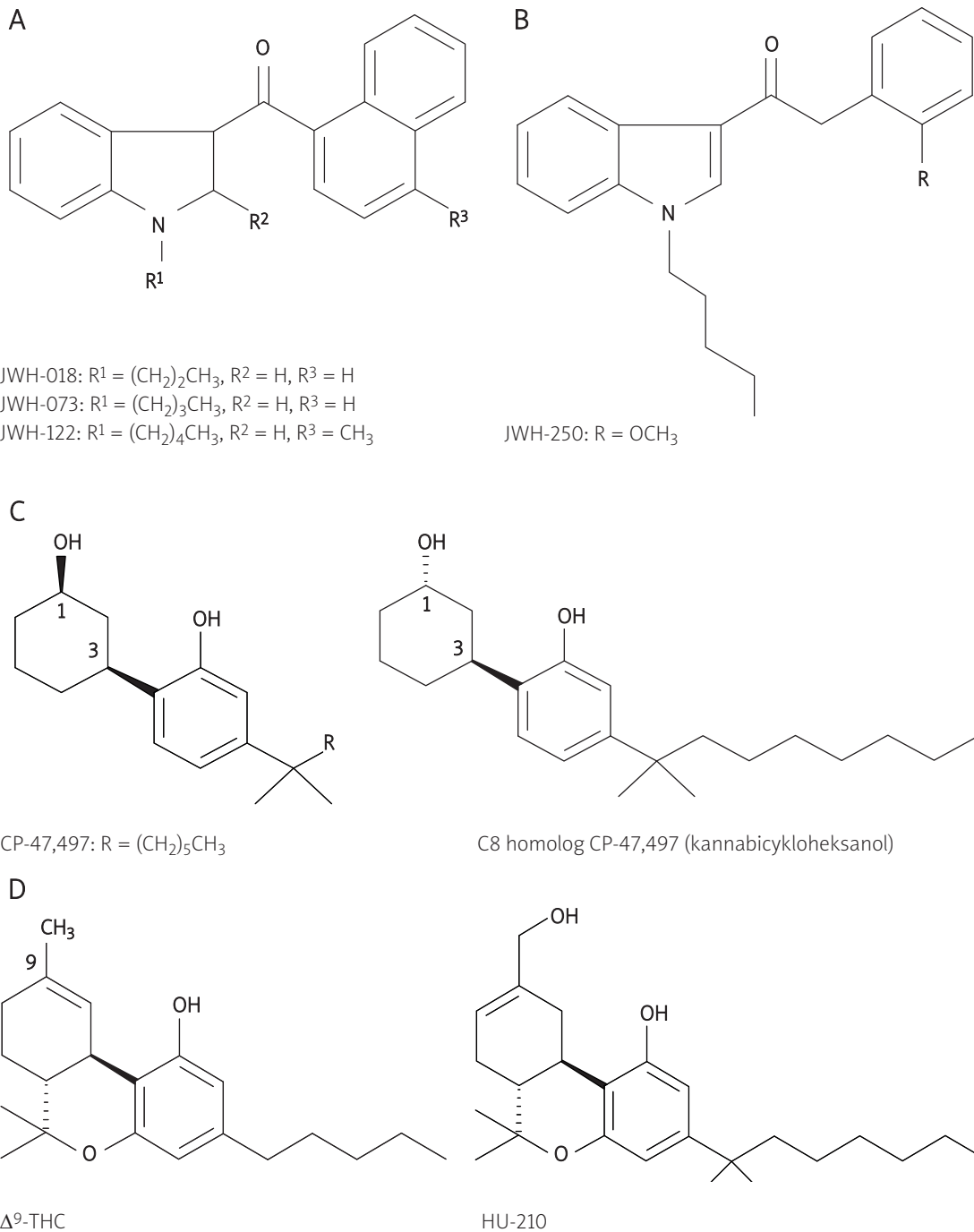
- fitokannabinoidy zawarte w konopiach siewnych (*Cannabis sativa*); dym powstający podczas palenia konopi zawiera trzy podstawowe związki: Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC) – będący częściowym agonistą receptorów CB₁, kannabidiol (CBD) o działaniu antagonistycznym wobec receptorów CB₁ i CB₂ oraz kannabinol (CBN) (Every-Palmer 2011);
- kannabinoidy endogenne produkowane w tkankach; są to związki o budowie lipidowej pełniące funkcję przekaźników międzykomórkowych;
- syntetyczni agoniści receptorów kannabinoidowych; jest to grupa obejmująca ponad sto związków chemicznych, będących pochodnymi wielu struktur wiodących; substancje te zostały zsyntezowane w różnych ośrodkach badawczych jako potencjalne leki, jednak większość z nich nie znalazła zastosowania terapeutycznego z powodu działań niepożądanych (Vardakou i wsp. 2010).

Substancjami aktywnymi, które najczęściej wchodzi w skład produktów *spice*, są:

- pochodne naftoilindolu:
 - **JWH-018** (1-pentylo-3-(1-naftoil)indol),
 - **JWH-073** (1-butylo-3-(1-naftoil)indol);
- pochodne cykloheksylofenolu:
 - **CP-47,497** (5-(1,1-dimetyloheptylo)-2-[(1RS,3SR)-3-hydroksy-cykloheksylo]fenol),
 - **C8 homolog CP-47,497, kannabicykloheksanol** (5-(1,1-dimetylooktylo)-2-[(1RS,3SR)-3-hydroksycykloheksylo]fenol);
- syntetyczne analogi Δ^9 -THC:
 - **HU-210** (6aR,10aR)-9-(hydroksymetylo)-6,6-dimetylo-3-(2-metylooctan-2-yl)-6a,7,10,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol;
- oleamid** – pochodna kwasu tłuszczowego zaliczana do endogennych kannabinoidów (Uchiyama i wsp. 2010).

Na rycinie 1. przedstawiono budowę chemiczną syntetycznych kannabinoidów.

Badania przeprowadzone w Japonii wykazały występowanie w produktach typu *spice* szesnastu różnych syntetycznych kannabinomimetyków (Kikura-Hanajiri i wsp. 2011). W Wielkiej Brytanii, po zaklasyfikowaniu w grudniu 2009 r. syntetycznych kannabinomimetyków do związków klasy B, tj. związków, których sprzedaż i posiadanie jest karalne, w produktach *spice* wykryto: JWH-018 (60% analizowanych produktów), JWH-073 (70%), JWH-007/019 (40%), JWH-047/122 (40%), JWH-250 (65%), CP-47,497 i jego homologi



Ryc. 1. Budowa syntetycznych kannabinoidów występujących w produktach typu *spice*: **A**) pochodne naftoilindolu, **B**) pochodne fenyloacetyloindolu, **C**) pochodne cykloheksylofenolu, **D**) syntetyczne analogi Δ^9 -THC [wg Kikura-Hanajiri i wsp. 2011, zmodyfikowano]

(50–60%), JWH-253 (20%), JWH-167 (15%), JWH-081 (15%) oraz AM-694 (5%) (Dargan i wsp. 2011). Oprócz agonistów receptorów kannabinoidowych w *spice* zidentyfikowano dotychczas szereg innych związków chemicznych, w tym m.in. eugenol, eukaliptol, fitosterole, tymol, kwasy tłuszczowe i ich estry, środki zapachowe, środki konserwujące, a także duże ilości α -tokoferolu dodawanego w celu utrud-

nienia jakościowej analizy chemicznej składu (Auwärter i wsp. 2009; Lindigkeit i wsp. 2009; Zuba i wsp. 2011). Na uwagę zasługuje fakt występowania znacznych różnic w składzie jakościowym i ilościowym substancji czynnych wśród poszczególnych odmian *spice*, a także między kolejnymi seriami produkcyjnymi wyrobów (Hudson i wsp. 2010; Lindigkeit i wsp. 2009; Uchijama i wsp. 2010).

JWH-018 i JWH-073

JWH-018 był pierwszym syntetycznym kannabinomimetykiem, który wykryto w mieszaninach ziołowych *spice*. Nazwa JWH pochodzi od inicjałów Johna W. Huffmana, który w 1994 r. na Uniwersytecie Clemson w Południowej Karolinie (Stany Zjednoczone) po raz pierwszy zsyntetyzował tę grupę substancji (Huffman i wsp. 1994). JWH-018 i JWH-073 są agonistami receptorów CB₁ o powinowactwie około 4-krotnie większym w porównaniu z Δ⁹-THC (Atwood i wsp. 2010, 2011; Wiley i wsp. 1998). Oba związki hamowały aktywność elektrofizjologiczną neuronów oraz wywoływały internalizację receptorów CB₁ (Atwood i wsp. 2010, 2011). W badaniach przeprowadzonych na szczurach, którym podano JWH-018 w dawkach od 0,1 do 10 mg/kg m.c., wystąpiła katonina. Co więcej, u jednego szczura po zastosowaniu dawki 10 mg/kg doszło do spowolnienia i zatrzymania oddechu. Czas biologicznego półtrwania dla JWH-018 podanego dożylnie wynosi u szczura ok. 2 godzin (Vardakou i wsp. 2010).

CP-47,497

CP-47,497 został zsyntetyzowany pod koniec lat 80. XX w. podczas poszukiwań nowych leków analgetycznych prowadzonych przez firmę Pfizer. Związek ten cechuje się ponad 4-krotnie większym powinowactwem do receptorów kannabinoidowych w porównaniu z Δ⁹-THC (Compton i wsp. 1993). Związek ten, podobnie jak JWH-018 i JWH-073, hamował aktywność elektrofizjologiczną neuronów oraz wywoływał internalizację receptorów CB₁ (Atwood i wsp. 2011). U myszy, szczurów i psów CP-47,497 wykazuje działanie analgetyczne, przeciwdrgawkowe oraz hipotermiczne o sile porównywalnej z Δ⁹-THC lub większej (Jiang i wsp. 2005).

HU-210

HU-210 jest syntetycznym analogiem Δ⁹-THC o działaniu agonistycznym wobec receptorów kannabinoidowych. Nazwa HU pochodzi od nazwy uczelni, w której związek ten został zsyntetyzowany – Uniwersytetu Hebrajskiego w Jerozolimie. HU-210 w stężeniach powyżej 3 μmol/l powoduje uwalnianie kwasu arachidonowego, zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapniowych oraz przemieszczenie cytozolowej fosfolipazy A_{2α} (Nabemoto i wsp. 2008). Dawka efektywna

HU-210 po podaniu podskórnym i dożylnym wynosi u myszy 5–20 μg/kg (Verdakou i wsp. 2010). U szczurów i myszy związek ten wywoływał katapleksję, analgezję, obniżenie ciepłoty ciała oraz zmniejszenie aktywności ruchowej (Ferrari i wsp. 1999; Leker i wsp. 2003; Martín-Calderón i wsp. 1998; Ovadia i wsp. 1995; Rodríguez de Fonseca i wsp. 1994; Vardakou i wsp. 2010). W badaniu prowadzonym na szczurach dowiedziono, że HU-210 zaburza aktywność elektrofizjologiczną neuronów w obrębie hipokampa, prowadząc do wystąpienia deficytów pamięci (Robinson i wsp. 2007). Opisywano szybko rozwijającą się tolerancję na ten związek, u podłoża której częściowo leżała desensytyzacja receptorów CB₁ (Dalton i wsp. 2009).

Oleamid

Oleamid jest agonistą ludzkich receptorów CB₁ o niskim powinowactwie. Efekty behawioralne wywołwane przez ten związek są słabsze niż w przypadku syntetycznych kannabinoidów. Może to być przyczyną występowania oleamidu w produktach *spice* w stężeniach znacznie większych od pozostałych substancji aktywnych (Uchiyama i wsp. 2010).

Efekty stosowania produktów typu *spice*

Produkty określane jako *spice* są najczęściej przyjmowane drogą wziewną. Użytkownicy forów internetowych polecają palenie mieszanki w fajce wodnej oraz własnoręczną produkcję skrętów. *Spice* bywają palone samodzielnie bądź też zmieszane z tytoniem lub konopiami. Odnotowano także przypadki przyjmowania syntetycznych kannabinoidów doustnie w formie naparu przyrządzonego z zakupionego produktu (EMCDDA 2009; forum.grasscity.com).

Efekt psychotropowy wynikający z zażycia *spice* jest zbliżony do wywołwanego przez marihuanę (polepszenie nastroju, odczucie zrelaksowania), lecz często cechuje się większym nasileniem i mniejszą euforią (Griffiths i wsp. 2010). W 2009 r. przeprowadzono kontrolowany eksperyment polegający na obserwacji objawów występujących po wypaleniu jednego papierosa zawierającego 0,3 g Spice Diamond, w którym zidentyfikowano kannabicykloheksanol i jego izomer. Pierwsze efekty pojawiły się po ok. 10 min i obejmowały m.in. znaczne zaczerwienienie spojówek, przyspieszenie tętna, suchość w jamie ustnej oraz zmiany nastroju

i percepcji. Badanie psychomotoryczne nie wykazało istotnych zaburzeń, jednak osoby biorące udział w eksperymencie odczuwały umiarkowane osłabienie i senność. Objawy powoli ustępowały w ciągu 6 godzin (Auwärter i wsp. 2009). Podobne efekty opisano po wypaleniu 100 mg (kobieta) i 150 mg (mężczyzna) Smoke zawierającego JWH-018 (Teske i wsp. 2010).

Dotychczas opisano kilka przypadków kazuistycznych działania produktów typu *spice*. U dwóch kobiet po wypaleniu produktu o nazwie Banana Cream Nuke, zawierającego JWH-018 i JWH-073, wystąpił silny niepokój oraz niekontrolowany i nieadekwatny do sytuacji śmiech, a ponadto tachykardia, oczopląs i zaczerwienienie spojówek (Schneir i wsp. 2011). Kolejny przypadek dotyczył 25-letniego mężczyzny, u którego od 18. roku życia występowały napady psychozy indukowane przez marihuanę. Po wypaleniu 3 g *spice* nastąpiło u niego gwałtowne nasilenie objawów, wśród których dominowało wrażenie bycia manipulowanym przez chip zaimplantowany w jamie brzusznej (Müller i wsp. 2010). Na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród psychicznie chorych mieszkańców zakładu poprawczego, palących produkty zawierające JWH-018, głównie Aroma, Every-Palmer sugeruje, że stosowanie syntetycznych kannabinomimetyków zwiększa ryzyko nawrotu psychozy oraz może ją wywoływać u osób predysponowanych do jej wystąpienia (Every-Palmer 2011). Autorka badania zwraca także uwagę na fakt, że w produktach typu *spice* nie występuje kannabidiol – antagonist receptorów CB₁ i CB₂ o działaniu przeciwlękowym i przeciwpsychotycznym, który wchodzi w skład konopi indyjskich. Przypuszcza się, że brak kannabidiolu w *spice* zwiększa ryzyko wystąpienia psychozy po zażyciu tych produktów (Every-Palmer 2011). Odnotowano przypadek uzależnienia skutkującego pojawieniem się objawów zespołu odstawienia u 20-letniego mężczyzny palącego Spice Gold przez 8 miesięcy. Z powodu rozwoju tolerancji mężczyzna zwiększył dawkę z 1 g do 3 g dziennie, podzielonych na 3–4 dawki. Pacjent odczuwał przymus stosowania Spice Gold pomimo świadomości wywoływania przez ten produkt zaburzeń intelektualnych. W czasie dwudniowej abstynencji spowodowanej brakiem dostępu do Spice Gold wystąpiły u niego objawy odstawienia w postaci intensywnego pocenia się (szczególnie w nocy), wewnętrznego niepokoju, bezsenności, drżenia mięśniowego, bólu głowy, nudno-

ści, wymiotów i kołatania serca. Objawy te ustąpiły po wypaleniu Spice Gold. W ciągu miesiąca poprzedzającego przyjęcie do szpitala w celu poddania się terapii detoksykacyjnej mężczyzna schudł 5 kg i cierpiał na bezsenność. Objawy odstawienia pojawiły się w 4. dniu pobytu w szpitalu i obejmowały wewnętrzny niepokój, pragnienie zażycia substancji, koszmary nocne, intensywne poty, nudności, drżenie oraz bóle głowy. Pacjent opisywał odczucie mrowienia w prawym ramieniu, promieniujące do palców, oraz doznanie, „iż stoi obok siebie”. Ciśnienie tętnicze było podwyższone przez dwa dni z maksimum wynoszącym 180/90 mm Hg przy czynności serca 125/min. Normalizację ciśnienia tętniczego uzyskano, stosując klonidynę, objawy neurologiczno-psychiczne natomiast ustąpiły w wyniku terapii pramipeksolem połączonej z psychoterapią (Zimmermann i wsp. 2009).

Wykrywanie syntetycznych kannabinomimetyków i ich metabolitów

Do jakościowej i ilościowej analizy syntetycznych kannabinoidów w próbkach produktów wykorzystuje się techniki chromatografii gazowej lub cieczowej w połączeniu ze spektroskopią masową, poprzedzone alkoholową ekstrakcją substancji czynnych (Hudson i wsp. 2010; Lindigkeit i wsp. 2009; Uchijama i wsp. 2010). Wykonanie widm ¹H-NMR i ¹³C-NMR jest pomocne podczas ustalania struktury związku. Z powodu ograniczonej dostępności substancji wzorcowych, jakościowa analiza związku często opiera się jedynie na porównaniu widma masowego z danymi literaturowymi bądź też konieczna jest własna synteza wzorca. Standardem wewnętrznym podczas analizy ilościowej mogą być należące do tej samej grupy analogi badanych substancji, np. JWH-073 może służyć jako standard wewnętrzny w oznaczaniu JWH-018 (Lindigkeit i wsp. 2009).

JWH-018 jest metabolizowany przy udziale enzymów pierwszej fazy do dwóch podstawowych metabolitów wydalanych z moczem. Oba metabolity są pochodnymi monohydroksylowymi, przy czym grupa hydroksylowa może występować w pierścieniu indolowym bądź w łańcuchu *N*-alkilowym. Związki te są obecne w moczu w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym, podczas gdy pozostałe metabolity, powstające w mniejszym stopniu, są wydalane także w formie niesprzężonej. W moczu nie wykryto natywnego JWH-018 (Moran i wsp. 2011; Möller i wsp. 2010; Sobolevsky i wsp. 2010). Podobnie, metabolizm

CP-47,497 przebiega poprzez hydroksylację zarówno pierścienia aromatycznego, jak i alifatycznych fragmentów cząsteczki (Hudson i Ramsey 2011).

W 2010 r. Teske i wsp. opracowali metodę wykrywania JWH-018 w ludzkim osoczu przy użyciu chromatografii cieczowej połączonej z tandemową spektroskopią masową (Teske i wsp. 2010). Ze względu na szybką eliminację syntetycznych kannabinoidów z krwi oraz lepszą dostępność próbek moczu do celów kontroli antydopingowej, Beuck i wsp. zaproponowali metodę ilościowego oznaczania metabolitów JWH-018 w moczu za pomocą chromatografii cieczowej połączonej z tandemową spektroskopią masową. Autorzy sugerują poszukiwanie podczas badań przesiewowych pochodnej zawierającej grupę hydroksylową na końcu łańcucha alifatycznego, ponieważ występuje ona w największym stężeniu w moczu. Za pozytywny wynik badania uznają potwierdzenie występowania w podejrzonej próbce metabolitu zawierającego grupę karboksylową na końcu łańcucha alifatycznego jako związku dobrze opisanego, wymywanego pojedynczo (hydroksylowa pochodna koeluuje z innymi metabolitami) i wydalanego w formie niesprężonej z kwasem glukuronowym (Beuck i wsp. 2011). Należy podkreślić, że żaden z syntetycznych kannabinoidów nie jest wykrywalny we krwi i w moczu za pomocą standardowo stosowanych testów na obecność narkotyków.

W wielu państwach Unii Europejskiej, Stanach Zjednoczonych i Japonii syntetyczne kannabinoidy zostały dopisane w ciągu ostatnich kilku lat do wykazów substancji kontrolowanych. W Polsce produkty zawierające JWH-007, JWH-018, JWH-19, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-398, HU-210, CP-47,497 oraz jego homologi: C6, C8 i C9, zostały zdelegalizowane na mocy trzech ustaw: z dnia 20 marca 2009 r. (Dz. U. 2009 Nr 63, poz. 520), 10 czerwca 2010 r. (Dz. U. 2010 Nr 143, poz. 962) i 15 kwietnia 2011 r. (Dz. U. 2011 Nr 105, poz. 614). Co więcej, ustawa z 8 października 2010 r. (Dz. U. 2010 Nr 213, poz. 1396) rozszerzyła definicję środka zastępczego i spowodowała objęcie tym terminem nowych syntetycznych kannabinoidów. Na mocy ww. ustawy produkcja i sprzedaż substancji o podobnym działaniu i zastosowaniu do istniejących już kannabinoidów jest zabroniona pod groźbą kary finansowej o wysokości do 1 000 000 zł. W przypadku podejrzenia wprowadzenia do obrotu związku zastępczego państwowy inspek-

tor sanitarny wstrzymuje, w drodze decyzji, jego wytwarzanie lub wprowadzanie do obrotu lub nakazuje wycofanie produktu z obrotu na czas niezbędny do przeprowadzenia oceny i badań jego bezpieczeństwa, nie dłuższy niż 18 miesięcy. W przypadku stwierdzenia, że produkt stwarza zagrożenie życia lub zdrowia ludzi, właściwy państwowy inspektor sanitarny zakazuje, w drodze decyzji, wytwarzania lub wprowadzania produktu do obrotu, a także nakazuje wycofanie go z obrotu oraz zniszczenie na koszt strony postępowania. Należy jednak podkreślić, że poważnym problemem pozostaje identyfikacja ciągle pojawiających się nowych pochodnych, nieznacznie różniących się od zdelegalizowanych substancji wyjściowych (Dresen i wsp. 2010; Lindigkeit i wsp. 2009). Ciekawym rozwiązaniem takiej sytuacji jest brytyjski model legislacyjny, w którym na liście substancji kontrolowanych umieszczane są jedynie struktury wiodące, bez konieczności wyszczególniania wszystkich pochodnych (Hudson i Ramsey 2011).

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (503/3-011-01/503-01).

Piśmiennictwo

- Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Mackie K. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 585-593.
- Atwood BK, Lee D, Straiker A, et al. CP47,497-C8 and JWH073, commonly found in 'Spice' herbal blends, are potent and efficacious CB(1) cannabinoid receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 2011; 659: 139-145.
- Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, et al. 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom* 2009; 44: 832-837.
- Beuck S, Möller I, Thomas A, et al. Structure characterization of urinary metabolites of the cannabimimetic JWH-018 using chemically synthesized reference material for the support of LC-MS/MS-based drug testing. *Anal Bioanal Chem* 2011; doi: 10.1007/s00216-011-4931-5.
- Compton DR, Rice KC, De Costa BR, et al. Cannabinoid structure-activity relationships: correlation of receptor binding and in vivo activities. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 218-226.
- Dalton VS, Wang H, Zavitsanou K. HU210-induced down-regulation in cannabinoid CB1 receptor binding strongly correlates with body weight loss in the adult rat. *Neurochem Res* 2009; 34: 1343-1353.
- Dargan PI, Hudson S, Ramsey J, Wood DM. The impact of changes in UK classification of the synthetic cannabinoid receptor agonists in 'Spice'. *Int J Drug Policy* 2011; doi: 10.1016/j.drufpo.2011.02.006.
- Dresen S, Ferreirós N, Pütz M, et al. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J Mass Spectrom* 2010; 45: 1186-1194.

9. EMCDDA – Europol 2008 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA.
10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. The state of the drugs problem in Europe. Annual Report 2010; 91-95; <http://www.emcdda.com>.
11. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Understanding the “Spice” phenomenon. 2009.
12. Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend* 2011; doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.01.012.
13. Fergusson DM, Poulton R, Smith PF, Boden JM. Cannabis and psychosis. *BMJ* 2006; 332: 172-175.
14. Ferrari F, Ottani A, Giuliani D. Influence of the cannabinoid agonist HU 210 on cocaine- and CQP 201-403-induced behavioural effects in rat. *Life Sci* 1999; 65: 823-831.
15. Griffiths P, Sedefov R, Gallegos A, Lopez D. How globalization and market innovation challenge how we think about and respond to drug use: ‘Spice’ a case study. *Addiction* 2010; 105: 951-953.
16. Howlett AC, Breivogel CS, Childers CR, et al. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 2004; 47: 345-358.
17. <http://forum.grasscity.com/general/337883-how-smoke-spice-gold.html>
18. Hudson S, Ramsey J, King L, et al. Use of high-resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in “herbal high” products. *J Anal Toxicol* 2010; 34: 252-260.
19. Hudson S, Ramsey J. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids. *Drug Test Anal* 2011; doi: 10.1002/dta.268.
20. Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton DR. Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett* 1994; 4: 563-566.
21. Jiang W, Zhang Y, Xiao L, et al. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3104-3116.
22. Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Goda Y. Survey of current trends in the abuse of psychotropic substances and plants in Japan. *Leg Med (Tokyo)* 2011; 13: 109-115.
23. Leker RR, Gai N, Mechoulam R, Ovadia H. Drug-induced hypothermia reduces ischemic damage: effects of the cannabinoid HU-210. *Stroke* 2003; 34: 2000-2006.
24. Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, et al. Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int* 2009; 191: 58-63.
25. Martín-Calderón JL, Muñoz RM, Villanúa MA, et al. Characterization of the acute endocrine actions of (-)-11-hydroxy-delta8-tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl (HU-210), a potent synthetic cannabinoid in rats. *Eur J Pharmacol* 1998; 344: 77-86.
26. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-564.
27. Moran CL, Le VH, Chimalakonda KC, et al. Quantitative measurement of JWH-018 and JWH-073 metabolites excreted in human urine. *Anal Chem* 2011; 83: 4228-4236.
28. Möller I, Wintermeyer A, Bender K, et al. Screening for the synthetic cannabinoid JWH-018 and its major metabolites in human doping controls. *Drug Test Anal* 2010; doi: 10.1002/dta.158.
29. Müller H, Sperling W, Köhrmann M, et al. The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. *Schizophr Res* 2010; 118: 309-310.
30. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-65.
31. Nabemoto M, Mashimo M, Someya A, et al. Release of arachidonic acid by 2-arachidonoyl glycerol and HU210 in PC12 cells; roles of Src, phospholipase C and cytosolic phospholipase A_{2α}. *Eur J Pharmacol* 2008; 590: 1-11.
32. Ovadia H, Wohlman A, Mechoulam R, Weidenfeld J. Characterization of the hypothermic effect of the synthetic cannabinoid HU-210 in the rat. Relation to the adrenergic system and endogenous pyrogens. *Neuropharmacology* 1995; 34: 175-180.
33. Robinson L, Goonawardena AV, Pertwee RG, et al. The synthetic cannabinoid HU210 induces spatial memory deficits and suppresses hippocampal firing rate in rats. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 688-700.
34. Rodríguez de Fonseca F, Martín Calderón JL, Mechoulam R, Navarro M. Repeated stimulation of D1 dopamine receptors enhances (-)-11-hydroxy-delta 8-tetrahydrocannabinol-dimethyl-heptyl-induced catalepsy in male rats. *Neuroreport* 1994; 5: 761-765.
35. Schneir AB, Cullen J, Ly BT. “Spice” girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med* 2011; 40: 296-299.
36. Sobolevsky T, Prasolov I, Rodchenkov G. Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine. *Forensic Sci Int* 2010; 200: 141-147.
37. Teske J, Weller JP, Fieguth A, et al. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878: 2659-2663.
38. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci Int* 2010; 198: 31-38.
39. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett* 2010; 197: 157-162.
40. Wiley JL, Compton DR, Dai D, et al. Structure-activity relationships of indole- and pyrrole-derived cannabinoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 995-1004.
41. Zawilska JB. “Legal highs” – new players in the old drama. *Curr Drug Abuse Rev* 2011; 4: 122-130.
42. Zawilska JB, Woldan-Tambor A. „Dopalacze”: przedstawiciele, działania, zagrożenia. *Neurosci Fakty* 2011; 2: 16-21.
43. Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, et al. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of “spice gold”. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 464-467.
44. Zuba D, Byrska B, Maciow M. Comparison of “herbal highs” composition. *Anal Bioanal Chem* 2011; 400: 119-126.