

## Дизайнерски дроги – синтетични канабиноиди

Любен Григоров, Светлана Георгиева

**Designer drugs - synthetic cannabinoids:** Designer drugs are compounds with a modified chemical structure, synthesized in order to reproduce the effects of prohibited or controlled substances by law. Subgroup designer drugs are synthetic cannabinoids. They are designed to mimic the action of the active ingredient of marijuana - tetrahydrocannabinol. K2 (in USA) and Spice (in Europe) are synonymous of a large group of trademarks containing synthetic cannabinoids. Synthetic cannabinoids are a serious health problem. They cause different and difficult to determine effects and fall outside the legal framework.

**Key words:** Designer drugs, Effects, Spice, Synthetic cannabinoids

### ВЪВЕДЕНИЕ

Дизайнерските дроги са видове синтетични наркотици, които са произведени тайно и съдържат модифицирани молекулни структури на незаконни или контролирани вещества. Те са специално създадени, за да осигурят ефекти подобни на контролираните вещества като същевременно заобикалят съществуващите закони за наркотиците. [5]

Spice представлява относително нов вид дизайнерски наркотици с ефекти подобни на марихуаната, които не са откриваеми от традиционните методи за проверка на марихуаната. [5, 7, 9]

K2, също наричани "Spice" (K2/Spice), са бързо разпространяващи се наркотици, шумно рекламирани като „легална марихуана“. [8]

### ИЗЛОЖЕНИЕ

Психоактивните ефекти на марихуаната основно се дължат  $\Delta^9$  тетрахидроканабинола (THC). След откриването на THC, канабиноидите са синтезирани за биомедицински изследователски цели. От около 2004 година, "улични химици" започват да произвеждат билкови продукти за пушене – K2 и Spice (обобщено наречени Spice) като законни алтернативи на марихуаната. [9]

Spice са продавани с различни търговски имена, които широко варират, напр: Aroma, Ex-ses, Arctic Spice, Smoke и много др. [5,7,10,11]

Въпреки ясните етикети, посочващи: „не е за консумация от човека“, „тамян“, „само за ароматерапия“, клиничните токсиколози разбират, че тези продукти обикновено се използват, за да се получат THC-подобни ефекти. [9]

Spice и други „растителни“ продукти често се наричат „легални дроги“ или „билкови стимуланти“ по отношение на правния им статус и претендират за естествен растителен състав. На опаковката на Spice продуктите липсва информация за пълния химичен състав и малко се знае за токсикологията на растителните материали, които се предполага, че се съдържат в Spice продуктите. [10]

Информацията върху опаковките обикновено изброява растителни съставки, считани за инертни (бяла и синя вода лилия, син и розов лотос, и т.н.), и по-рядко изброява растения, които естествено съдържат потенциално психоактивни алкалоиди. [9]

Постулира се, че растителните материали са включени главно като носители на синтетичните съединения. [11]

### Spice и синтетични канабиноиди

През декември 2008 година, химическият анализ разкри, че психоактивните ефекти на билковите смеси се дължат на добавени синтетични канабиноиди. [10] Растителните алтернативи на марихуаната (PAM) - такива като Spice и K2, са умислено фалшифицирани със синтетични канабиноидни съединения. Съществуват

стотици синтетични канабиноиди, които могат да бъдат включени в РАМ заедно с растителните съставки или да се използват като самостоятелни прахообразни смеси. [7] Анализът на продуктите е определил голям брой разновидности налични за Spice, вариращи от прах и течности до смеси за пушене. [9] "Спайс" продуктите могат да се пушат - за да се поемат активните изпарени съставки, (най-често срещаният начин на ползване), консумират през устата или като инфузия. [2,11] Наличието на растителният субстрат създава у потребителя впечатлението, че те наистина са естествени продукти за пушене, но закупеният материал е целенасочено обвързан със синтетични канабиноиди. За да се направи това синтетичните канабиноиди първо се разтварят в разтворители като ацетон и етанол. След това растителният материал се насища и се оставя да изсъхне, така че след като разтворителят се изпари оставя след себе си високи и различни концентрации от тези потенциални токсични вещества. [4]

Аналитичните процедури разкриват, че канабиноидните съставки и дози могат да варират широко между продуктите, артикулите и дори в еднакви опаковки. Уникална характеристика на Spice е непрекъснато променящият се състав. [9]

### Класификация

Синтетичните канабиноидни рецепторни агонисти са голямо семейство на химически несвързани структури, които действат като THC, но са по – ефективни. Въпреки че тяхната детайлна фармакология не е изследвана, факт е че много от тях са много по-мощни от THC. Въпреки че те са били разработени, като потенциални фармакологични агенти, се оказва трудно да се разделят желаните свойства от нежеланите психоактивни ефекти. [10]

Съществуват различни класификации за синтетичните канабиноиди. [2, 4, 8, 11] Класификацията, базирана на химичната структура на молекулите, показана по долу и посочена в доклад на Британския консултативен съвет за злоупотребата с наркотични вещества е:

1. Класически канабиноиди (THC, други съставки на марихуаната и техните структурно свързани синтетични аналози, напр. HU-210, AM-906, AM-411, O-1184)

2. Некласически канабиноиди (циклохексилфеноли или 3-арилциклохексаноли като CP-47,497-C8, CP- 55,940, CP-55,244)

3. Хибридни канабиноиди (комбинации на структурните характеристики на класически и неklasически канабиноиди напр. AM-4030)

4. Аминоалкилиндоли (AAls), който могат да бъдат разделени на нафтоиндоли (напр. JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-015, JWH-122, JWH-210, JWH-081, JWH-200, WIN-55,212); фенилацетилиндоли (напр. JWH-250, JWH-251); нафтилметилиндоли и бензоиндоли (напр. pravadoline, AM-694, RSC-4).

5. Ейкозаноиди (ендоканабиноиди) такива като anandamide и техните синтетични аналози вкл. methanandamide)

6. Други, диарилпиразоли (селективния CB1 антагонист Rimonabant®), нафтоилпироли (JWH-307), нафтилметилиндени - (CRA-13). [1]

Най-голямата група от синтетични канабиноидни рецепторни агонисти са JWH съединенията, наименовани на J. W. Huffman, който е синтезирал много от тях. [5] Днес, JWH сериите от канабиноиди са може би най-доминиращите канабиноиди открити в Spice. [9] Техните химически структури значително се различават от тази на THC [5]. Въпреки липсата на структурно сходство с THC тези съединения са агонисти на канабиноидни рецептори и могат да упражняват активност и върху други рецепторни семейства, включително NMDA. [7]

Сравнено с THC, JWH серията има по-голям афинитет към канабиноидните рецептори и са значително по-силни. [5]

JWH-018 бе едно от първите съединения за злоупотреба и вероятно е избрано, защото съединението е лесно за синтезиране и притежава голяма фармакологична активност. [9]

JWH съединенията показват различна селективност по отношение на CB1 и CB2 рецепторите [8].

Спрямо THC, JWH-018 има четири пъти по-голям афинитет за CB1 рецептора и десет пъти по-голям афинитет за CB2 рецептора. За разлика от THC, който е частичен агонист на CB1 рецепторите, JWH-018, подобно на много синтетични канабиноидни рецепторни агонисти, е пълен агонист. [5]

В допълнение към JWH компонентите, други синтетични канабиноиди засечени в Spice включват: класическия канабиноид HU-210, разработен в Hebrew University през 1960 и циклохесилфенол „CP“ компонента - неklasически канабиноид, разработен от Pfizer през 1970. [9]

HU съединенията са структурно много подобни на THC. [5]

HU-210 е структурно много подобен, но по-силен от THC. [9]

HU-210 се свързва, както с CB1, така и с CB2 рецепторите и е от 100 до 800 пъти по-силен от THC. [5]

Обаче, HU-210 е труден за синтезиране. [9]

От 1960 до 1980 учени в Pfizer разработват THC аналози познати като циклохесилфеноли и модифицирани като CP съединения. [8]

CP съединенията, също не притежават класическата канабиноидна структура. CP-47,497 е обичайно съединение откривано в Spice. Подобно на JWH-018 има значителен афинитет към CB1 рецептора. CP-47,497 е също над 28 пъти по-силен от THC. [5]

CP-47,497 е лесен за синтезиране и се смята, че е доста популярен, защото запазва пълна агонистична активност върху CB1 рецепторите, както и неговото протипно производно CP-55,940. [9]

Други канабиноиди синтезирани от Александрос Макрианис (AM съединенията) също се срещат често в много Spice продукти. [9] Бензоиндолите AM-694 и RCS-4, са измежду последните съединения наскоро открити в Spice. Много малко се знае за тези вещества, с изключение на това, че те се свързват много силно към CB 1 и CB2 рецепторите. [5]

### **Фармакология, токсикология и клинични ефекти**

Канабиноидните рецептори са част от сложна едноканабиноидна система, която не е напълно разбрана. Канабиноидните CB1 рецептори са сред най-разпространените G куплирани рецептори (GPCRs) експресирани в мозъка и играят значителна роля в модуляцията на ГАМК и глутаматната невротрансмисия.

Важно е, че някои синтетични канабиноиди като JWH - 015 и JWH - 133 показват афинитет не само за CB1, но също така за CB2 рецепторите. [9]

Канабиноидните CB2 рецептори са основно експресирани върху имунните клетки и се смята, че медиират имunosупресия, чрез индуциране на апоптозата, инхибиране на пролиферацията и инхибиране на продукцията на цитокини и хемокини. По този начин, може да се очаква, че Spice наркотиците, съдържащи синтетични канабиноиди с афинитет към CB2 рецептора могат също да засегнат имунната система. В допълнение, наличието на CB2 рецептори в неврони и глиални клетки в мозъка подкрепя идеята, че JWH - 015 и JWH -133 могат също да засегнат основни неврологични клетъчни процеси като клетъчната пролиферация и преживяемост. [9]

Важно е, че в NG 108-15 клетки - клетъчна линия, експресираща функционални канабиноидните рецептори, синтетичните канабиноиди CP-55940, CP-47497 и CP-47497-C8 наскоро е установено, че са цитотоксични, тъй като индуцират апоптоза в

дозо-зависим начин, вероятно чрез активиране на каспазната каскада и включването на CB1 рецепторите, но не и на CB2 рецепторите. [9]

Освен това, CP-47497-C8 (както и JWH-018 и JWH-073) е в състояние да инхибира невротрансмитерите в култивирани хипокампадни неврони. [6]

Потенциалната вреда от Spice представлява значителна публична здравна заплаха, откакто има публични и анекдотични доклади за повишена смъртност, свързана с употребата на синтетични канабиноиди. Потребителите по погрешка могат да сравняват безопасността и дозировката на марихуаната с тази на билкова смес, съдържаща синтетични канабиноидни агонисти. [9]

Въпреки че Spice ефектите са описани като подобни на марихуаната, след пушене или поглъщане, последиците за здравето не са изцяло характеризирани. Наличните данни показват, че тези съединения причиняват сбор от ефекти, наподобяващи тези на  $\Delta^9$ -THC-ова интоксикация, въпреки че анализа на връзката структура-активност показва, че някои съединения могат да проявяват по-висока активност и афинитет към канабиноидните рецептори. В допълнение към по-високата активност, някои синтетични канабиноиди имат дълги периоди на полуразпад и/или водят до производството на активни метаболити, които могат да предизвикат тахифилаксия. [9]

От значение за клиницисти и служители на общественото здраве, е липсата на клинична информация, свързана с фармакологичните свойства на тези съединения при хора. [8] Фармакокинетичните и фармакодинамичните профили, на повечето синтетични канабиноиди при хора, в голяма степен са неизвестни. [9]

Очаква се, че повишената активност, проявена от тези синтетични агонисти, ще доведе до по-голяма продължителност на действие и повишена вероятност от вредни ефекти. В допълнение към активните съставки, растителният материал, използван за производството (както и променящите се смеси) може да доведе до други неочаквани токсични резултати. Съществуващата клинична литература предполага, че тежки и животозастрашаващи симптоми могат да се появят при потребители, които наивно смятат тези продукти за "заместители на марихуаната". [8]

Има малко доклади за ефектите на Spice продуктите при хора. [11]

Доклади, от единични случаи при възрастни, описват асортимент от психоактивни ефекти, вариращи от удоволствие, желателна еуфория до тревожност, психоза и промени в познавателните способности. Клиничните доклади от отделни случаи описват различни физикални ефекти, вариращи по тежест: от гадене до по-сериозни симпатомиметично-подобни симптоми като психомоторна възбуда, изпотяване, сърцебиене. [9]

След изпушване на цигара Spice Gold или Smoke, здрави доброволци съобщават за слабост, седиране, сухота в устата, горещи вълни, парене в очите, влошаване на настроението и възприятието. В допълнение към това увеличение на зениците и покачване на скоростта на пулса е наблюдавано. [11]

Тремор и сърцебиене са описани също след консумация на "Banana Cream Nuke", Spice продукт, съдържащ JWH-018 и JWH-073. [9]

Клиничните доклади показват, че употреба на K2 може да доведе до остра ЦНС и сърдечно-съдова токсичност. [4]

Въпреки че рядко се асоциира с пушенето на марихуана, генерализирани гърчове са описани в здраво младо момче, което е пушило Spice продукт, наречен "Harry Tiger Incense", който по-късно е потвърдено, че съдържа 4 различни синтетични канабиноиди: JWH - 018, JWH - 081, JWH - 250 и AM-2201. Освен това, развитието на толерантност и синдром на физическа абстиненция са описани след продължителна употреба на високи дози от Spice. Субективните и физиологичните ефекти на Spice могат да се различават значително. [9]

Синтетичните канабиноидите предизвикват промени във възприятието и други трудни за наблюдение ефекти при човека. [4]

Тъй като тези съединения са изключително мощни  $\Delta^9$ -THC аналози, те имат потенциала да окажат неблагоприятно въздействие върху централната нервна система. [6] Активирането или антагонизмът на CB1 рецепторите разположени в ЦНС причинява неприемливи нежелани психиатрично-свързани ефекти. [8]

Доклади от клинични случаи водят Seely et al. (2012) до предположението, че синтетичните канабиноиди могат да ускорят появата на психоза в уязвими лица, подобно на марихуана. [9]

Потребителите, дълго употребяващи Spice, често изпитват психотични епизоди, както и раздразнителност и безпокойство. [9]

Seely et al. (2012) хипотезират, че продължителната употреба на Spice може да предизвика значителни промени в емоционалната обработка и когнитивната функция. [9]

Синтетичните канабиноиди често не се откриват със стандартните тестове за наркотици, поради липсата на стандартизирани тестове, които да са в състояние да засичат специфичните наркотици, намиращи се в търговските K2 продукти.

Въпреки, че науката за тестването на синтетичните канабиноиди е бързо развиваща се, повечето аналитични лаборатории все още трябва да създават процедури за откриване на тези съединения. [4]

Липсата на окончателен диагностичен тест за K2 съединенията също пречи за разпознаването и подходящо медицинско лечение на странични ефекти от тези продукти. [8]

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезираните, с цел заобикаляне на закона, дизайнерски дроги представляват сериозен здравно-обществен проблем, поради неблагоприятните ефекти върху здравето от една страна, и липсата на правна рамка и контрол върху тях, от друга. Разнородната група на синтетичните канабиноиди непрекъснато се допълва от нови представители, което заедно с липсата на цялостно описание на ефектите им и трудностите при тяхното доказване и анализиране, е предпоставка за тяхното обстойно изследване и създаването на аналитични подходи за тяхното детектиране.

## ЛИТЕРАТУРА

[1] Anonymous, United Nations Office on Drugs and Crime, Synthetic cannabinoids in herbal products

[2] Carroll, Fl. et al., Designer drugs: a medicinal chemistry perspective; Ann. N.Y. Acad. Sci. 2012, 1248, 18–38, New York Academy of Sciences.

[3] Collins, M., Some new psychoactive substances: Precursor chemicals and synthesis-driven end-products; Drug Test. Analysis 2011, 3, (7-8): 404–416

[4] Fantegrossi, WE, et al., Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to  $\Delta^9$ -THC: Mechanism underlying greater toxicity?, Life Sciences 2014, 97, (1): 45–54

[5] Loeffler, G., Hurst D., Penn A., Yung K., Spice, Bath Salts, and the U.S. Military: The Emergence of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists and Cathinones in the U.S. Armed Forces; Military medicine, 2012, 177, (9):1041-8

[6] Psychoyosa, D., Yaragudri Vinod K., Marijuana, Spice 'herbal high', and early neural development: implications for rescheduling and legalization; Drug Test Anal., 2013, 5, (1): 27–45

[7] Rosenbaum, C., Carreiro St., Babu K., Here Today, Gone Tomorrow and Back Again? A Review of Herbal Marijuana Alternatives (K2, Spice), Synthetic Cathinones (Bath Salts), Kratom, Salvia divinorum, Methoxetamine, and Piperazines; J. Med. Toxicol., 2012, 8, (1):15–32;

[8] Seely, K., et al., Marijuana-based Drugs: Innovative Therapeutics or Designer Drugs of Abuse?; Molecular interventions, February 2011, 11, (1): 36–51

[9] Seely, K., Lapoint J., Moran J., Fattore L., Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids; Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2012, 39, (2): 234–243

[10] Vardakou, I., Pistos C., Spiliopoulou Ch., Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation; Toxicology Letters, 2010, 197, (3): 157–162

[11] Zawilska, JB., "Legal Highs" – New Players in the Old Drama; Current Drug Abuse Reviews, 2011, 4, (2): 122-130;

**За контакти:**

Любен Григоров, Фармацевтичен Факултет, Медицински Университет Пловдив, тел.: 0896 837275, e-mail: lgrigorov\_pd@abv.bg

доц. Светлана Георгиева, Катедра Фармацевтични науки към Факултет „Фармация“ при Медицински Университет – Варна

**Докладът е рецензиран.**