

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

Τμήμα Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ**



**«Συνθετικοί αγωνιστές
υποδοχέων της κάνναβης (πχ. spice)»**

**Νικόλαος Κλ. Παπαδόπουλος
(Α.Μ.: Μ041816001)**

2018

«Συνθετικοί αγωνιστές
υποδοχέων της κάνναβης (πχ. spice)»

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Λήδα-Καλλιόπη Α. Κοβάτση
Επίκουρη Καθηγήτρια,
Εργαστήριο Ιατροδικαστικής & Τοξικολογίας,
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ

(Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)

Δημήτριος Κουρέτας
Καθηγητής,
Τμήμα Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας,
Εργαστήριο Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών-Τοξικολογίας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

Χριστίνα Τσιτσιμπίκου
MSc, PhD, ERT
Γενικό Χημείο του Κράτους,
Εθνικό γραφείο στήριξης REACH & CLP

Συνθετικοί αγωνιστές υποδοχέων της κάνναβης (πχ. spice)

Νικόλαος Κλ. Παπαδόπουλος, Στρατιωτικός Κτηνίατρος Α.Π.Θ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Τα συνθετικά κανναβινοειδή (ΣΚ) είναι ετερογενείς χημικές ουσίες που έχουν παρόμοια δράση, αλλά διακριτές φαρμακολογικές ιδιότητες σε σχέση με την τετραϋδροκανναβινόλη (THC). Στην Ευρώπη εμφανίστηκαν πρώτη φορά γύρω στο 2004 και πωλούνταν κυρίως μέσω διαδικτύου με την ονομασία "Spice" ενώ στην Αμερική, στην οποία είναι γνωστά ως "K2", η πρώτη εμφάνιση έγινε περίπου το 2009. Τα ΣΚ λειτουργούν σαν πλήρεις αγωνιστές των μεμβρανικών υποδοχέων τύπου 1 των κανναβινοειδών (CB₁), καθιστώντας απρόβλεπτη τη δράση τους στον άνθρωπο με τις πιθανές τοξικές επιδράσεις να είναι πολλές. Τα πρώτα ΣΚ που ταυτοποιήθηκαν σε προϊόντα "Spice" ήταν το JWH-018 και το CP 47,497 από τους Auwärter et al., το 2008. Τα πιο συχνά συμπτώματα από τη χρήση τους είναι ψυχωτικά επεισόδια, παραισθήσεις, πονοκέφαλος, κρίσεις πανικού, ταχυκαρδία, υπερδιέγερση/ερεθισμός και υπνηλία/λήθαργος. Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλες ουσίες αποτελεί παράγοντα που πρέπει να εξετάζεται σοβαρά. Δεν υφίσταται αντίδοτο και η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική. Τα τελευταία χρόνια το φαινόμενο "Spice" έχει προσλάβει μεγάλες διαστάσεις με αναφορά τοξικών σεων του γεννητικού, νευρικού, καρδιαγγειακού, γαστρεντερικού και ουροποιητικού συστήματος ενώ εμφανίζονται φαινόμενα εξάρτησης και στέρησης. Η διάγνωση τοξίκωσης από ΣΚ βασίζεται κυρίως στο ιστορικό του ασθενούς και τα κλινικά συμπτώματα. Μεγάλο πρόβλημα αποτελεί η απαίτηση χρήσης εξειδικευμένου ιατροτεχνολογικού εξοπλισμού (GC-MS, LC-MS) για την ανίχνευσή τους όπως και το διαφορετικό νομικό καθεστώς ανά τον κόσμο. Τα επόμενα χρόνια ο κατάλογος των παρενεργειών από τα ΣΚ αναμένεται να αυξηθεί, γι' αυτό κρίνεται ως επιτακτική ανάγκη να κατανοηθούν καλύτερα ο μεταβολισμός, η φαρμακολογία και η τοξικολογία τους και να ληφθούν μέτρα αντιμετώπισης αυτού του αναδυόμενου κινδύνου για την κοινωνία, εν αναμονή ασφαλών και αδιαμφισβήτητων συμπερασμάτων από την επιστημονική κοινότητα.

Λέξεις ευρετηρίασης: Συνθετικά κανναβινοειδή, προϊόντα "Spice", παρενέργειες, τοξίκωση

Synthetic cannabinoid receptor agonists (e.g. spice)

Nikolaos Kl. Papadopoulos, Military Veterinarian A.U.TH.

ABSTRACT. Synthetic cannabinoids (SCBs) are heterogeneous chemical substances with similar activity but distinct pharmacological properties compared to tetrahydrocannabinol (THC). In Europe they first appeared around 2004 and were mainly sold via the Internet under the name "Spice," while in the USA, known as "K2", the first appearance was around 2009. SCBs function as full agonists of membrane cannabinoid CB₁ receptors, making their action unpredictable to humans with many potential toxic effects. First SCBs identified in "Spice" products were JWH-018 and CP 47,497 by Auwärter et al. in 2008. The most common symptoms of their use are psychotic episodes, hallucinations, headache, panic attacks, tachycardia, overstimulation/irritation and somnolence/lethargy. The possibility of interactions with other substances is a factor that needs to be seriously considered. There is no antidote and treatment is mainly supportive. In recent years, "Spice" phenomenon has gained large dimensions with reports of genital, neural, cardiovascular, gastrointestinal and urinary system toxicities, while dependence syndrome and withdrawal phenomena develop. The diagnosis of SC toxicity is based primarily on the patient's history and clinical symptoms. A major problem is the requirement to use specialized medical equipment (GC-MS, LC-MS) to detect them as well as the different legal status around the world. In the following years, the list of side-effects from SCBs is expected to increase, so it is imperative to better understand their metabolism, pharmacology and toxicology and take measures against this emerging risk to society, pending safe and undeniable conclusions from the scientific community.

Keywords: Synthetic cannabinoids, "Spice" products, side effects, intoxication

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1. Τι είναι τα συνθετικά κανναβινοειδή	1
2. Εμφάνιση και κατανομή.....	1
3. Είδη προϊόντων τύπου “Spice”	5
4. Ονοματολογία-κωδικοποίηση	6
5. Χημική δομή	6
6. Τρόπος δράσης συνθετικών κανναβινοειδών.....	9
II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
1. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα	10
2. Μεταβολισμός των συνθετικών κανναβινοειδών	13
3. Φαρμακολογία και τοξικολογία των συνθετικών κανναβινοειδών.....	14
4. Η κανναβινοειδής τετράδα (CANNABINOID TETRAD)	17
5. Συνθετικά κανναβινοειδή και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα	18
6. THC (τετραϋδροκανναβινόλη) και συνθετικά κανναβινοειδή.....	18
7. Μέθοδοι ανίχνευσης συνθετικών κανναβινοειδών	20
7.1. Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC).....	20
7.2. Υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (LC-MS)	21
7.3. Αέρια χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (GC-MS).....	24
8. Τοξικότητα και παρενέργειες συνθετικών κανναβινοειδών στο ανθρώπινο σύστημα .	25
8.1. Γεννητικό σύστημα	25
8.2. Νευρικό σύστημα	26
8.3. Καρδιαγγειακό σύστημα	29
8.4. Γαστρεντερικό σύστημα.....	31
8.5. Ουροποιητικό σύστημα	32
8.6. Εξάρτηση-στέρηση.....	33
8.7. Περιστατικά ειδικής αναφοράς	34
9. Νομοθεσία.....	37
III. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	40
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	45

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Τι είναι τα συνθετικά κανναβινοειδή

Τα περισσότερα συνθετικά κανναβινοειδή (ΣΚ) συντέθηκαν αρχικά στο πλαίσιο φαρμακευτικών ερευνητικών προγραμμάτων κατά τις δεκαετίες 1980 και 1990 λόγω των ευρείων θεραπευτικών εφαρμογών των κανναβινοειδών στην ιατρική και συγκεκριμένα στην αντιμετώπιση του πόνου, την σκλήρυνση κατά πλάκας, τη ναυτία, τον έμετο και τον εθισμό σε ουσίες. Είναι ετερογενείς χημικές ουσίες που έχουν παρόμοια δράση με την τετραϋδροκανναβινόλη (THC) που βρίσκεται στο φυτό της ινδικής κάνναβης. Ο όρος «κανναβινοειδή» πλέον χρησιμοποιείται για όλες τις φυσικές ή συνθετικές ενώσεις οι επιδράσεις των οποίων μιμούνται τη δράση των κανναβινοειδών φυτικής προέλευσης ή που έχουν δομή που προσομοιάζει στενά με τη δομή των τελευταίων.

Τα συνθετικά κανναβινοειδή, όπως και η τετραϋδροκανναβινόλη (THC), είναι κατασταλτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Κατασταλτική είναι μια ουσία που καθυστερεί ή «μειώνει» τη λειτουργία του εγκεφάλου και ηρεμεί το άτομο, ελαττώνει τις γνωστικές λειτουργίες, «θολώνει» τη σκέψη, προκαλεί υπνηλία, η οποία στην περίπτωση των ΣΚ, μπορεί να εξελιχθεί σε νάρκη, ελάττωση του επιπέδου συνειδήσεως, κατατονία και σε εξαιρετικές περιπτώσεις κώμα ή ακόμη και θάνατο.

2. Εμφάνιση και κατανομή

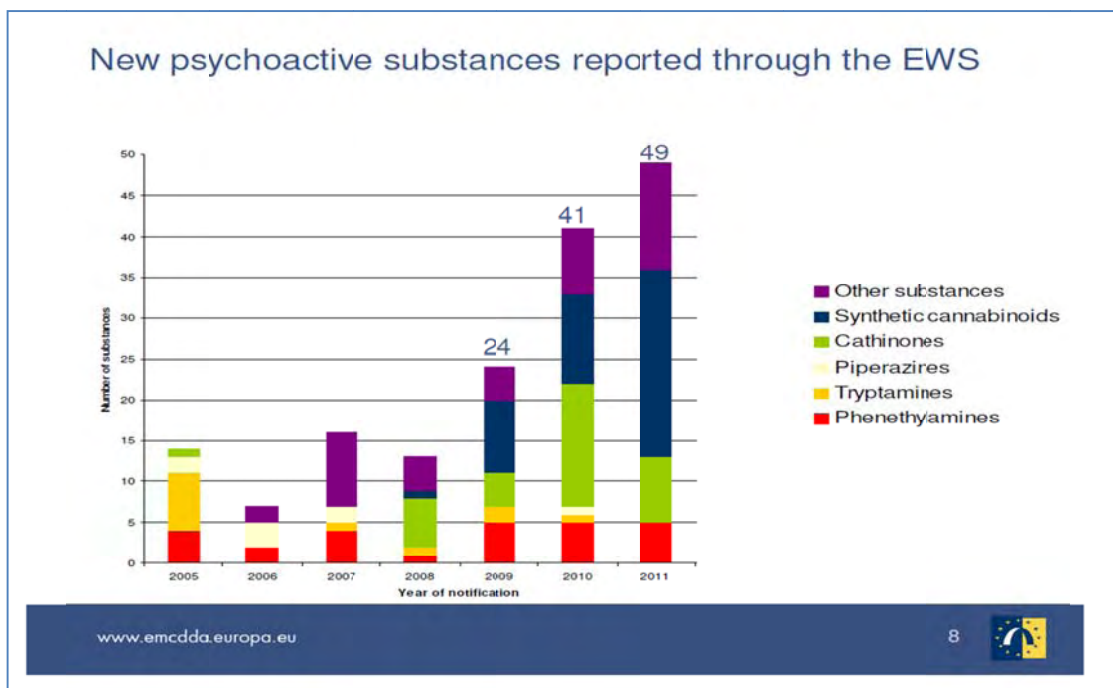
Στην Ευρώπη εμφανίστηκαν πρώτη φορά γύρω στο 2004 με τη μορφή φυτικών θυμιαμάτων/«ποτπουρί» που πωλούνταν κυρίως μέσω διαδικτύου, μέσω των λεγομένων “head shops” ή ακόμα και σε πρατήρια υγρών καυσίμων με την ονομασία “Spice” και ενδείξεις στη συσκευασία όπως «μείγμα θυμιάματος» (“incense blend”) και «όχι για ανθρώπινη κατανάλωση» (“not for human consumption”). Η διάδοσή τους μπορεί να

αποδοθεί σε έξυπνες τακτικές μάρκετινγκ, οι οποίες συνήθως περιλαμβάνουν πολύχρωμες συσκευασίες και εσκεμμένα εσφαλμένες ετικέτες που έχουν σχεδιαστεί για να απεικονίζουν ένα φαινομενικά αβλαβές και αθώο προϊόν (Εικόνα 1). Η εμπορία αυτών των προϊόντων φαίνεται ότι έχει σχεδιαστεί ειδικά για να παρέχει στους χρήστες την εσφαλμένη εντύπωση ότι αυτές οι ουσίες είναι αβλαβείς, «φυσικές», νόμιμες εναλλακτικές της κάνναβης.



Εικόνα 1: Χαρακτηριστικά παραδείγματα συσκευασιών προϊόντων “Spice” (cenikor.org)

Σύμφωνα με τον EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), το 48% από τα 115 “online shops” που καταμετρήθηκαν προσέφεραν “Spice”, η πλειοψηφία των οποίων ήταν στο Ηνωμένο Βασίλειο (53%) ακολουθούμενο από χώρες όπως η Ρουμανία, η Ιρλανδία και η Λετονία (EMCDDA, 2009). Αντιπροσωπεύουν την μεγαλύτερη ομάδα ουσιών που παρακολουθείται αυτό το διάστημα στον ευρωπαϊκό χώρο από τον EMCDDA (Διάγραμμα 1) (EMCDDA, 2017).



Διάγραμμα 1: Οι ψυχοενεργές ουσίες που παρακολουθούνταν από τον EMCDDA τα έτη 2005-2011. Τα ΣΚ αντιστοιχούν στο βαθύ γαλάζιο χρώμα (EMCDDA)

Στην Αμερική (κυρίως τη Βόρεια), η πρώτη εμφάνιση έγινε περίπου το 2009 και είναι γνωστά ως “K2”. Σύμφωνα με έρευνα του 2012, τα ΣΚ είναι η 2^η συχνότερη παράνομη ναρκωτική ουσία ανάμεσα στους νεαρούς ενήλικους, μετά την κάνναβη (Johnston, LD, et al., 2012). Σε έρευνα επιτήρησης 3 ετών που πραγματοποιήθηκε στην πολιτεία του Αρκάνσας, 26 διαφορετικά ΣΚ ανιχνεύθηκαν σε εμπορικά προϊόντα. Τα πιο συχνά ΣΚ που προέκυψαν κατά την ανίχνευση είναι τα JWH-018, AM2201, JWH-122, JWH-210 και XLR11. Δεν ήταν σπάνιο γεγονός η εύρεση δύο ή και τριών ΣΚ σε συνδυασμό σε εμπορικά προϊόντα που πωλήθηκαν στην παραπάνω πολιτεία (Seely, KA, et al., 2013). Σύμφωνα με την Δίωξη Ναρκωτικών των ΗΠΑ (Drug Enforcement Administration-DEA), στα ΣΚ που βρίσκονται συνήθως σε εμπορικά σκευάσματα περιλαμβάνονται οι αμινοακυλινδόλες JWH-018, JWH-073 και JWH-200, όπως και οι κυκλοεξοφαινόλες CP-47497 και CP-47497 C8 (Drug Enforcement Administration, 2011), ενώ η Αμερικανική Ένωση Κέντρων Ελέγχου

Δηλητηριάσεων (American Association of Poison Control Centers), αναφέρει 2.906 περιστατικά έκθεσης σε Συνθετικά Κανναβινοειδή το 2010, τα οποία υπερδιπλασιάστηκαν τον αμέσως επόμενο χρόνο, 2011, φτάνοντας τον αριθμό των 6.968. Λόγω της αναταραχής που προκλήθηκε από τα MME (Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης) και των αυστηρών νόμων που επιβλήθηκαν, τα περιστατικά μειώθηκαν τα αμέσως επόμενα χρόνια σε 5.228 το 2012 και 2.639 το 2013 (AAPCC, 2013).

Μερικές τυπικές ονομασίες αυτών είναι Spice Gold, Spice Silver, Spice Diamond, Yucatan Fire, Kronik Pineapple Express, Marley Extra Strength, Genie, Skunk, Sense, Smoke, ChillX, Highdi's Almdröhner, Earth Impact, Gorillaz, Galaxy Gold, Space Truckin, Solar Flare, Moon Rocks, Blue Lotus, Aroma, Scope, Sky, OG Potpourri, Black Mamba κ.ά. (Εικόνα 2). Αυτά τα μείγματα καταναλώνονται σαν φυτικά ναρκωτικά μέσω του καπνίσματος, αντιστοίχως με την κάνναβη. Σε αρκετά ιντερνετικά blogs, οι καταναλωτές περιγράφουν επιδράσεις τύπου κάνναβης μετά το κάπνισμα.



Εικόνα 2: Ποικιλίες προϊόντος “Spice” (<https://2ch.hk>)

Η δημοτικότητα των ΣΚ σαν «νόμιμα ναρκωτικά» αυξήθηκε ραγδαία βασισόμενη στην φήμη που απέκτησαν ως ισχυρά φυτικά παραισθησιογόνα και «νόμιμη» εναλλακτική λύση απέναντι στην αυστηρώς ελεγχόμενη κάνναβη (Lindigkeit, R., et al., 2009). Το 2008 γερμανικά εργαστήρια ανίχνευσαν ΣΚ σε αρκετούς διαφορετικούς τύπους τέτοιων φυτικών θυμαμάτων. Έκτοτε ορισμένες χώρες έχουν ενσωματώσει στη νομοθεσία τους άρθρα που

αφορούν τα προϊόντα "Spice" και/ή ορισμένα ΣΚ. Η παρούσα ανασκόπηση επιχειρεί να συνοψίσει τις γνώσεις των τελευταίων ετών πάνω στο θέμα των ΣΚ.

3. Είδη προϊόντων τύπου "Spice"

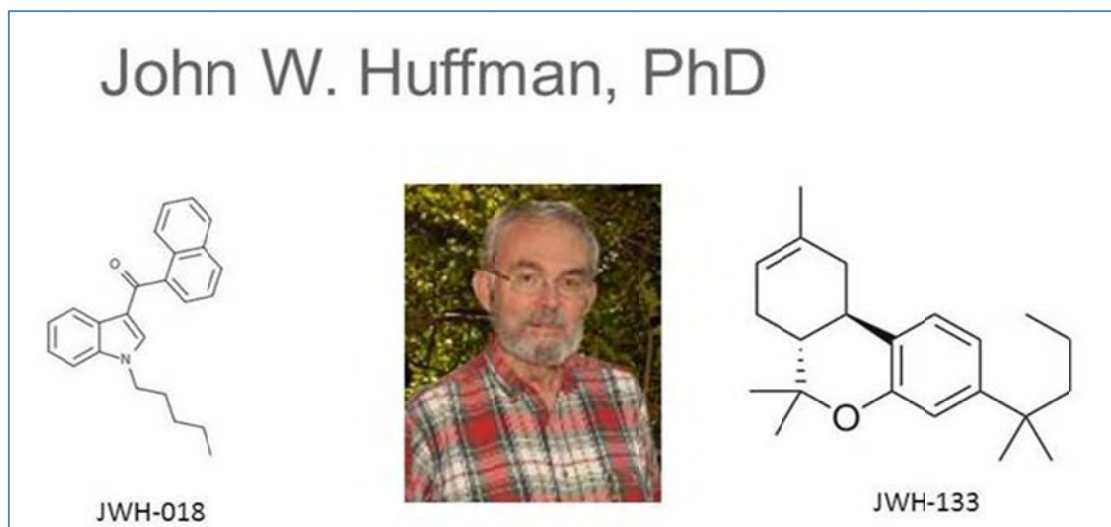
Οι ψυχενεργές ουσίες (μία ή περισσότερες), μετά τη διάλυσή τους σε αιθανόλη ή ακετόνη, είτε ψεκάζονται σε αποξηραμένες φυτικές ύλες, είτε πωλούνται με τη μορφή ταμπλετών, καψουλών, λευκής πούδρας σε σακουλάκια, είτε τέλος διαλύονται σε υγρό το οποίο οι χρήστες μπορούν να πιουν ή να ανακατέψουν με άλλα σκευάσματα (όπως ενεργειακά ποτά) και να καταναλώσουν. Τελευταία, δημοφιλής είναι και η χρήση με συσκευές ηλεκτρονικών τσιγάρων, οι οποίες χρησιμοποιούν ουσίες σε υγρή μορφή (Εικόνα 3). Δεν υφίσταται αντίδοτο και η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική. Πολλές είναι οι αναφορές στο διαδίκτυο και στις ιατρικές βάσεις δεδομένων ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια που το φαινόμενο "Spice" έχει προσλάβει μεγάλες διαστάσεις.



Εικόνα 3: Προϊόν τύπου "Spice" για χρήση με ηλεκτρονικό τσιγάρο (<http://miraclesmokereviews.tumblr.com>)

4. Ονοματολογία-κωδικοποίηση

Το πρόθεμα που έχουν οι κανναβινομιμητικές ουσίες που περιέχονται στα προϊόντα τύπου “Spice” αντιστοιχεί στον δημιουργό τους και μεταξύ άλλων περιλαμβάνονται αυτές που αναπτύχθηκαν από τον John W. Huffman (JWH-) (Εικόνα 4), αυτές που δημιουργήθηκαν στο Hebrew University (HU-), τα CP της εταιρείας Pfizer (Charles Pfizer) και τα AM από τον Alexandros Makriyannis. Άλλη τάξη ΣΚ, οι φαινυλακετυλινδόλες, συχνά φέρουν τον προσδιορισμό RCS, που αντιστοιχεί στους Research Chemical Suppliers. Οι “Win” αναπτύχθηκαν από τα Winthrop Labs., τα οποία ήταν γνωστά στο παρελθόν ως Sterling-Winthrop Pharmaceutical Company. Η εταιρία αυτή είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση παραπάνω από 100 παραγώγων αμινοακυλινδολών.



Εικόνα 4: Το πρόθεμα (JWH-) των κανναβινομιμητικών ουσιών που περιέχονται στα προϊόντα τύπου “Spice” αντιστοιχεί σε αυτές που αναπτύχθηκαν από τον John W. Huffman (<http://slideplayer.com>)

5. Χημική δομή

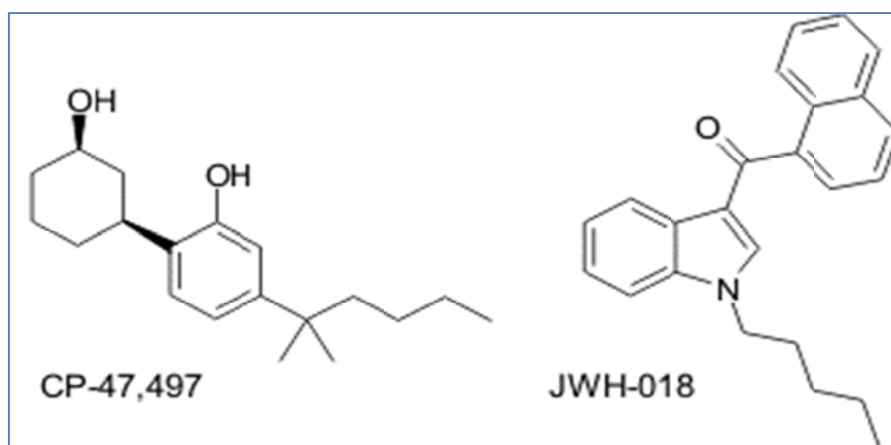
Τα ΣΚ, που είναι όλα αρκετά πτητικές ουσίες (επομένως προσφέρονται για κάπνισμα) αποτελούνται από 14 διαφορετικές οικογένειες χημικών ουσιών, σύμφωνα με την ως τώρα

ταξινόμηση (EMCDDA, 2017). Σε συνάρτηση με την ανακάλυψη ότι τα ΣΚ ασκούν τη δράση τους μέσω κυρίως δύο τύπων υποδοχέων, των υποδοχέων τύπου 1 (CB₁-εντοπίζονται κυρίως στο Κεντρικό και Περιφερικό Νευρικό Σύστημα αλλά και στους πνεύμονες, το ήπαρ και τους νεφρούς) και των υποδοχέων τύπου 2 (CB₂-εντοπίζονται κυρίως στο ανοσοποιητικό σύστημα και στα όργανα που παράγουν αιμοκύτταρα), γεγονός που ώθησε την ανάπτυξη νέων κανναβινομιμητικών ουσιών, γίνεται εύκολα κατανοητό ότι η χημική δομή των παραπάνω ουσιών, η ακριβής θέση των συστατικών χημικών ομάδων στο χώρο (εναντιομερείς ουσίες) και οι τυχόν δομικές μεταβολές σε αυτή, έχουν άμεση σχέση με τη δράση τους (Mechoulam, R., et al., 1988), (Wiley, J. L., et al., 1998).

Το 1982 οι Weissman, A., et al. βρήκαν ότι η ουσία CP-47,497 παρουσιάζει κανναβινομιμητική δραστηριότητα. Το σημείο σύνδεσης του κανναβινοειδούς CP-55,940 (XIV) χαρακτηρίστηκε το 1992 σαν σημαντικός υποδοχέας μέσω του οποίου ξεκινούν ορισμένες δράσεις των κανναβινομιμητικών ουσιών, σύμφωνα με τους Compton, D. R., et al. Έναν χρόνο αργότερα, παρατηρήθηκε από την ίδια ομάδα ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων έχει κοινές προϋποθέσεις ανάμεσα σε διαφορετικά είδη. Οι Aung, M. M., et al. το 2000 ανέφεραν ότι βέλτιστη σύνδεση στους CB₁ υποδοχείς παρατηρήθηκε με τις βουτύλ-, πεντύλ- και επτύλ- πλάγιες αλυσίδες, ενώ βέλτιστη σύνδεση στους CB₂ υποδοχείς παρατηρήθηκε μόνο με τις με τις πεντύλ- και εξύλ- πλάγιες αλυσίδες. Το γεγονός ότι οι κανναβινομιμητικές ινδόλες αλληλεπιδρούν με τους CB₁ υποδοχείς πρωτίστως μέσω αρωματικών ενώσεων και όχι μέσω δεσμών υδρογόνου απασχόλησε τους Huffman J. W. et al. (2003). Ο ίδιος ερευνητής, δύο χρόνια αργότερα, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η παρουσία μικρών αλκυλομάδων (μεθύλ-, εθύλ-, προπύλ-) στον άνθρακα-4 (C-4) επαυξάνει σημαντικά την τάση για έλξη μεταξύ των CB₁ υποδοχέων, κάτι που συμβαίνει επίσης όταν στην ίδια θέση υπάρχει η παρουσία μίας μεθόξυ-ομάδας. Νέες ουσίες, όπως η BAY 38-7271 (Mauler, F., et al., 2002) και η JWH-073 (Lindigkeit, R., et al., 2009), ανευρίσκονται συνεχώς και έρχονται στο προσκήνιο. Η πρώτη μη αζωτούχος χημική ένωση με κανναβινομιμητικές ιδιότητες ταυτοποιήθηκε στην Ιαπωνία (Uchiyama, N., et al., 2009a). Η

ίδια ομάδα ερευνητών μήνες αργότερα εξακρίβωσε την παρουσία της ινδόλης JWH-018, ουσία επίσης με κανναβινομιμητικές ιδιότητες, σε φυτικά προϊόντα (Uchiyama, N., et al., 2009b).

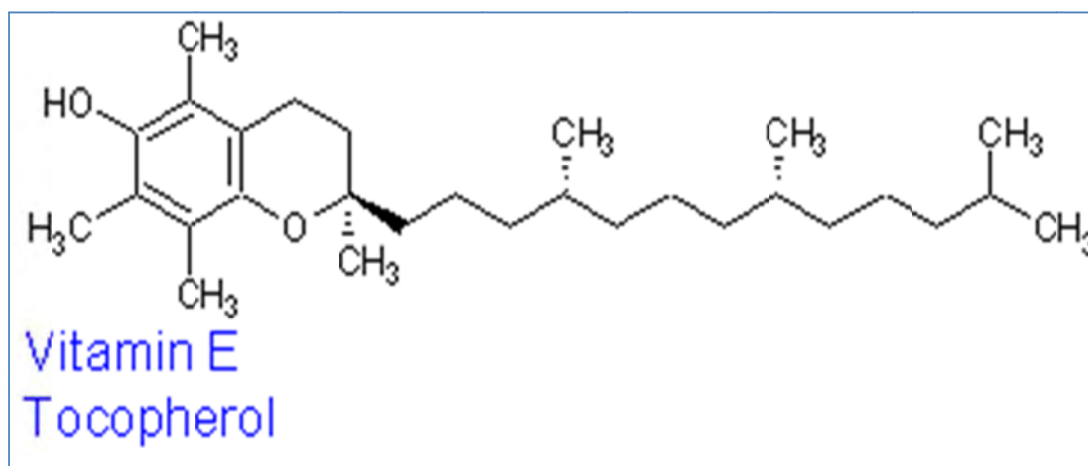
Η πρώτη αναφορά για νοθεία με κανναβινομιμητικές ουσίες σε εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα σχεδιασμένα για εισπνευστική χρήση, έγινε το 2008. Ερευνητική ομάδα εξέτασε δείγματα αίματος και ούρων από μέλη της ίδιας ομάδας που κατανάλωσαν τσιγάρο που περιείχε 0,3 gr. “Spice Diamond” με τη βοήθεια αέριας και υγρής χρωματογραφίας-φασματογραφίας μαζών (GC-MS, LC-MS/MS), ανοσολογικών μεθόδων και χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC). Αποτέλεσμα ήταν η ταυτοποίηση των συνθετικών κανναβινομιμητικών JWH-018 και CP 47,497 (Εικόνα 5) (Auwärter, V., et al., 2009).



Εικόνα 5: Χημική δομή των συνθετικών κανναβινομιμητικών CP 47,497 και JWH-018 (ScienceDirect.com)

Έως σήμερα, ο μεταβολισμός και η τοξικότητα των ΣΚ εγείρουν πολλά ερωτηματικά. Λόγω του ότι τα προϊόντα αυτά έχουν ελεγχθεί μόνο σε συνθήκες εργαστηρίου (in vitro ή σε ζωικά μοντέλα) ο κίνδυνος από τη χρήση τους είναι άγνωστος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η περίπτωση του JWH-018, για το οποίο υπάρχει υποψία ότι προάγει την καρκινογονικότητα. Επίσης είναι πολύ πιθανή η λήψη υπερβολικής δόσης λόγω του ότι ο τύπος και η ποσότητα των κανναβινοειδών μπορούν να διαφέρουν σε σημαντικό

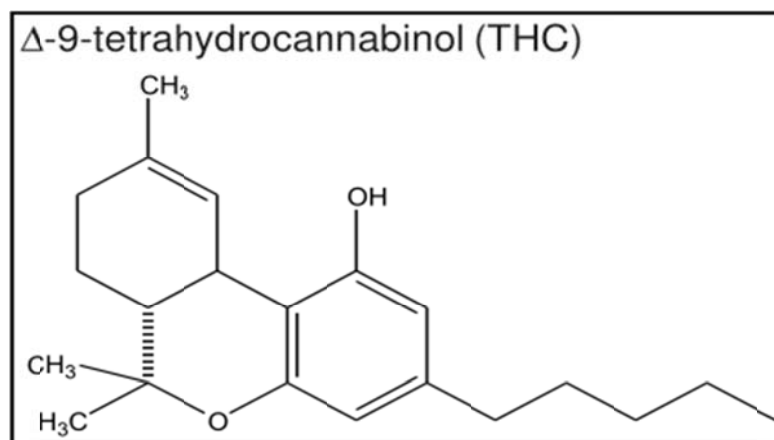
βαθμό ανάμεσα στις διαφορετικές παρτίδες ακόμα και του ιδίου προϊόντος. Τέλος, σε πολλά δείγματα έχει ανιχνευθεί τοκοφερόλη (βιταμίνη Ε) (Εικόνα 6) σε μεγάλη ποσότητα, η οποία πιστεύεται ότι χρησιμοποιείται για να «καλύψει» την παρουσία κανναβινοειδών κατά τις αναλύσεις (EMCDDA, 2015).



Εικόνα 6: Χημική δομή της τοκοφερόλης (Βιτ. Ε) (www.thoughtco.com)

6. Τρόπος δράσης συνθετικών κανναβινοειδών

Η Δ⁹-Τετραϋδροκανναβινόλη (Δ⁹-THC) (Εικόνα 7), που είναι το κύριο δραστικό συστατικό της μαριχουάνας, δρα σαν μερικός αγωνιστής των τύπου 1 υποδοχέων των κανναβινοειδών (CB₁). Αντιθέτως τα ΣΚ λειτουργούν σαν πλήρεις αγωνιστές. Αυτό κάνει τη δράση τους στον άνθρωπο μη προβλέψιμη, δεδομένου των λίγων στοιχείων που γνωρίζουμε για τη φαρμακοδυναμική, την φαρμακοκινητική και τον μεταβολισμό τους. Οι πιθανές παρενέργειες είναι αμέτρητες. Ενοχοποιούνται γι' αυτές η συνδυασμένη δράση ουσιών και/ή η ενεργοποίηση μεταβολικών και κυτταρικών μηχανισμών μέσω των οποίων τα ΣΚ αποβάλλονται από τον ανθρώπινο οργανισμό (Fantegrossi WE, et al., 2013).



Εικόνα 7: Χημική δομή της Δ⁹-Τετραϋδροκανναβινόλης (Δ⁹-THC) (<http://vaporizeweed.info>)

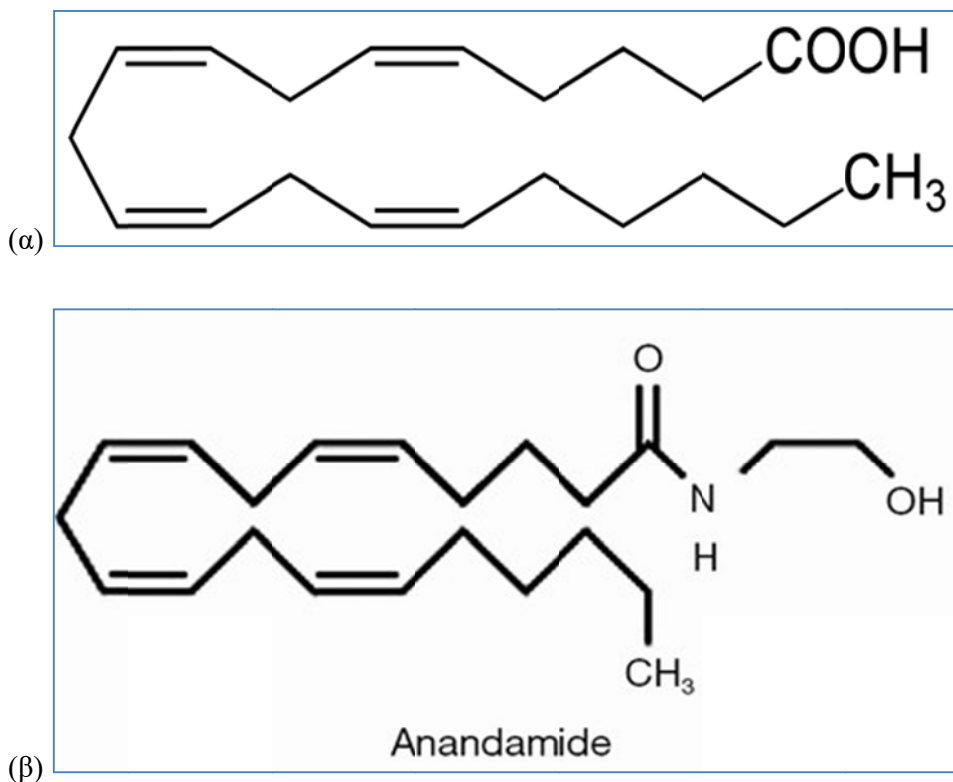
Τα συμπτώματα στην πλειοψηφία των χρηστών ξεκινούν πολύ γρήγορα, εντός ορισμένων μόνο λεπτών. Πονοκέφαλος, υπνηλία/λήθαργος, κρίσεις πανικού, ταχυκαρδία, ψυχωτικά επεισόδια, παραισθήσεις, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, υπερθερμία, υπερδιέγερση/ερεθισμός, σπασμοί και έμετος, που είναι μερικές από τις συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες παρενέργειες των συνθετικών κανναβινοειδών, εξαφανίζονται μετά από μερικές ώρες. Σπανιότερα αναφέρεται και θάνατος σε ορισμένες περιπτώσεις.

II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα

Τα δεδομένα που έχουμε για τα εμπορικά προϊόντα ΣΚ οφείλονται κυρίως στην έρευνα του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος. Η σύνθεση των ενδογενών κανναβινοειδών (ενδοκανναβινοειδών) γίνεται στον εγκέφαλο. Το πιο γνωστό ενδοκανναβινοειδές είναι η

ανανταμίδη (AEA), παράγωγο του αραχιδονικού οξέος. Το αραχιδονικό οξύ (Εικόνα 8α) είναι η πρόδρομη ουσία των προσταγλανδινών και η βιοσύνθεση της ανανταμίδης (Εικόνα 8β) συμβαίνει κατά παρόμοιο τρόπο.



Εικόνα 8: Χημική δομή του αραχιδονικού οξέος (α) και της ανανταμίδης (β)

(<https://commons.wikimedia.org>)

Τα ενδοκανναβινοειδή κατά τη διάρκεια της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης ρυθμίζουν τον μεταβολισμό του λίπους και τα αιμοφόρα αγγεία του σώματος και κατ' επέκταση την πίεση του αίματος. Το πιο σημαντικό όμως είναι η ικανότητα που έχουν να δεσμεύονται στους υποδοχείς τύπου 1 (CB₁), αλλάζοντας τη διάθεση του ατόμου και προκαλώντας ψυχωτικές αντιδράσεις, μετά από κάπνισμα μαριχουάνας ή ΣΚ. Τα ΣΚ επίσης ρυθμίζουν (προς τα πάνω) τη δράση των υποδοχέων 5-HT-2A (ή υποδοχέων του διαιθυλαμιδίου του λυσεργικού οξέος-LSD) και αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς δοπαμίνης (Benjamin DM, 2016).

Τόσο οι υποδοχείς τύπου 1 (CB₁), όσο και οι υποδοχείς τύπου 2 (CB₂) ανήκουν σε μία μεγάλη οικογένεια πρωτεϊνών, των οποίων η πρωταρχική λειτουργία είναι η μετατροπή εξωκυτταρικών ερεθισμάτων σε ενδοκυτταρικά σήματα. Είναι η υπεροικογένεια (superfamily) των GPCR (G-protein-coupled receptors) υποδοχέων, η οποία είναι από τις μεγαλύτερες και πιο ποικιλόμορφες οικογένειες στο γονιδίωμα των θηλαστικών. Λόγω του ότι περιέχουν 7 διαμεμβρανικές έλικες ονομάζονται και 7-TM (transmembrane) υποδοχείς ή heptahelical υποδοχείς (Begg M, et al., 2005).

Σε αυτή την εργασία, θα επικεντρωθούμε κυρίως στις επιπτώσεις των συνθετικών κανναβινοειδών στους υποδοχείς CB₁, επειδή αυτοί είναι οι κυρίως υπεύθυνοι για τις ψυχοδραστικές επιδράσεις των φαρμάκων που σχετίζονται με φαινόμενα κατάχρησης. Η μελέτη των ενδοκανναβινοειδών παρουσιάζει επί του παρόντος μεγάλη ακμή και υπάρχουν διαθέσιμες λεπτομερείς ανασκοπήσεις της σύνθεσης, της σηματοδότησης και του μεταβολισμού τους (Grotenhermen F., 2004), (Di Marzo V, et al., 2012), (Pertwee RG., 2012).

Οι κύριες χημικές τάξεις εξωγενών κανναβινοειδών συνδέσμων, είναι οι παρακάτω:

α) Τα **κλασικά κανναβινοειδή**, που περιλαμβάνουν την Δ⁹-THC, την κανναβινόλη, το HU-210 και άλλα παράγωγα του τρικυκλικού τερκενοειδούς που φέρουν ένα τμήμα βενζοπυρενίου.

β) Τα **μη κλασικά κανναβινοειδή**, που περιλαμβάνουν το CP 55,940, το HU-308 και άλλα δικυκλικά και τρικυκλικά ανάλογα της Δ⁹-THC που στερούνται τον δακτύλιο πυρενίου των κλασικών κανναβινοειδών.

γ) Τρίτη κατηγορία είναι οι **αμινοαλκυλοϊνδόλες** που συμπεριλαμβάνουν τα WIN 55,212-2, JWH-018, JWH-073 και AM1241, και διαφέρουν σε δομή, λιποφιλικότητα και δραστικότητα δέσμευσης στους υποδοχείς κανναβινοειδών σε σύγκριση με τις παραπάνω τάξεις.

δ) Τέλος, οι **σύνδεσμοι της 1,5-μπιαρυλοπυραζόλης** δρουν ως ανταγωνιστές των υποδοχέων κανναβινοειδών και περιλαμβάνουν ενώσεις όπως το AM251, οι οποίες είναι εκλεκτικοί ως προς τους υποδοχείς CB₁ και το SR144528, το οποίο είναι εκλεκτικό στους CB₂-υποδοχείς (Palmer SL, et al., 2002).

2. Μεταβολισμός των συνθετικών κανναβινοειδών

Ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών, ο οποίος συμβαίνει μέσω διαφόρων βιολογικών οδών, έχει ως στόχο την αποτοξίνωση του οργανισμού από δυνητικά επιβλαβείς ενώσεις και τελικά την αποβολή τους από το σώμα, με το ήπαρ να παίζει τον κυρίαρχο ρόλο σε αυτή τη διαδικασία. Υπάρχουν περιπτώσεις που ενεργοποιούνται αδρανείς ενώσεις και άλλες που παράγονται ενδιάμεσοι τοξικοί μεταβολίτες. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ο οξειδωτικός μεταβολισμός συμβαίνει αρχικά μέσω του ηπατικού κυτοχρώματος P450 (CYP), οπότε οι μεταβολίτες έρχονται σε σύζευξη με το γλυκουρονικό οξύ, με τη μεσολάβηση ενζύμων που ονομάζονται UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσες (UGTs). Η διαδικασία αυτή έχει ως προϊόντα αρκετά διαλυτούς μεταβολίτες που απομακρύνονται από το σώμα (Sherrica Tai, et al., 2017).

Ο μεταβολισμός της Δ⁹-THC υπήρξε πρότυπο αναφοράς για την κατανόηση της φαρμακοκινητικής των κανναβινοειδών (Huestis MA., 2005). Μόλις το έτος 2011 αναπτύχθηκαν πρότυπα αναφοράς για την αναγνώριση συγκεκριμένων μεταβολιτών των JWH-018 και JWH-073, κάνοντας δυνατές τόσο ποσοτικές μετρήσεις όσο και μετρήσεις με τη μέθοδο LC-MS (Chimalakonda KC, et al., 2011) (Chimalakonda KC, et al., 2012) (Moran CL, et al., 2011). Ανθρώπινα δείγματα ούρων ελήφθησαν από χρήστες του ΣΚ JWH-018 ή μείγματος JWH-018 και JWH-073. Η ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι μεταβολίτες που βρέθηκαν στα ούρα απεκκρίθηκαν κυρίως με τη μορφή συζευγμάτων του γλυκουρονικού οξέος σε υψηλές συγκεντρώσεις (Chimalakonda KC, et al., 2011).

Το CYP2C9 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο έντερο (Paine MF, et al., 2006), έτσι υπάρχει σοβαρή πιθανότητα να εμπλέκεται στο μεταβολισμό των ΣΚ κατά την κατάποση από το στόμα. Παρομοίως, σε ότι αφορά το μεταβολισμό των ΣΚ που καπνίζονται, το CYP1A2 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στους πνεύμονες (Pavanello S, et al., 2012). Επίσης έχει βρεθεί ότι το CYP2D6 συμμετέχει στον μεταβολισμό των JWH-018 και AM-2201 στον εγκέφαλο, και ιδιαίτερα στις περιοχές του εγκεφάλου που παρουσιάζουν υψηλή έκφραση του CB1Rs (φλοιός, ιππόκαμπος και παρεγκεφαλίδα). Τέλος, είναι αδιαμφισβήτητος ο σημαντικός ρόλος του γλυκουρονικού οξέος στην απέκκριση των συνθετικών κανναβινοειδών με τα ούρα, καθώς δείγματα που λήφθηκαν από άτομα που έκαναν χρήση (κατάποση από το στόμα), βρέθηκαν να περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις μεταβολιτών γλυκουρονιδίου (Sobolevsky T, et al., 2010) (Chimalakonda KC, et al., 2011) (Wintermeyer A, et al., 2010) (Moran CL, et al., 2011), σε συνδυασμό με μη ανεύρεση τους στον ορό (Dresen S, et al., 2010) (Kacinko SL, et al., 2011).

3. Φαρμακολογία και τοξικολογία των συνθετικών κανναβινοειδών

Τα νευρικά κύτταρα ή νευρώνες απελευθερώνουν νευροδιαβιβαστές στον προ-συναπτικό νευρώνα διεγείροντας τους υποδοχείς που βρίσκονται στον μετα-συναπτικό νευρώνα. Τα ενδοκανναβινοειδή, μέσω ενός μηχανισμού ανατροφοδότησης απελευθερώνονται από τις μεμβράνες των προ-συναπτικών νευρώνων, όπου και συνθέτονται. Έχουν παρατηρηθεί διαφορές σε σχέση με ότι συμβαίνει σε έναν χολινεργικό νευρώνα, ο οποίος αποθηκεύει ακετυλοχολίνη σε κυστίδια στον προ-συναπτικό νευρώνα και απελευθερώνει τον νευροδιαβιβαστή όταν διεγερθεί. Επιπρόσθετα, τα κανναβινοειδή δεν δρουν πάντα μόνα τους. Μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν ότι οι εκλεκτικοί αγωνιστές των υποδοχέων τύπου 2 (CB₂) ρυθμίζουν προς τα πάνω τη δράση των υποδοχέων 5-HT-2A (ή υποδοχέων του διαιθυλαμιδίου του λυσεργικού οξέος-LSD) και των υποδοχέων D2 της δοπαμίνης στον εγκέφαλο του ποντικού, ενισχύοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ 5-HT-2A και D2

υποδοχέων στον προμετωπιαίο φλοιό. Με αυτόν τον τρόπο μία αντίδραση του ΚΝΣ σε ΣΚ εμπλέκει υποδοχείς τύπου 1 (CB₁), υποδοχείς τύπου 2 (CB₂), υπερ-ρύθμιση των 5-HT-2A και D2 υποδοχείς της δοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό.

Η τετραϋδροκανναβινόλη (THC) και τα συνθετικά κανναβινοειδή δρουν μέσω δέσμευσης σε ειδικούς υποδοχείς κανναβινοειδών, οι οποίοι εντοπίζονται σε διάφορες περιοχές του φλοιού και του ιππόκαμπου. Οι υποδοχείς αυτοί δρουν σαν ένα είδος «διακόπτη» όταν επιτευχθεί η σύνδεση μορίου-υποδοχέα με τρόπο “on” ή “off”. Ο αριθμός των υποδοχέων που ενεργοποιούνται και η «συγγένεια» του μορίου της ουσίας με τον υποδοχέα, είναι ανάλογα με την ένταση της απόκρισης.

Η διάταξη τόσο των υποδοχέων τύπου 1 (CB₁) όσο και των υποδοχέων τύπου 2 (CB₂) προσομοιάζει στην σχέση που έχει ένα κλειδί με την κλειδαριά του. Τα μόρια των ουσιών (ή «κλειδιά»), έχουν την ικανότητα να δεσμεύονται στους υποδοχείς (ή αλλιώς την «κλειδαριά»), διεγείροντας τους ώστε το σώμα να «αντιδράσει». Στην περίπτωση της τετραϋδροκανναβινόλης (THC) και των συνθετικών κανναβινοειδών, η στεγανότητα της σύνδεσης εξαρτάται από τη δεσμευόμενη ουσία και το παραγόμενο αποτέλεσμα είναι αντίστοιχο σε ένταση.

Όπως αναφέρθηκε, οι CB₁ εντοπίζονται κυρίως στο Κεντρικό και Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ και ΠΝΣ αντίστοιχα) αλλά και στους πνεύμονες, το ήπαρ και τους νεφρούς, ενώ οι CB₂ εντοπίζονται κυρίως στο ανοσοποιητικό σύστημα και στα όργανα που παράγουν τα κύτταρα του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια). Εντούτοις έχουν αναγνωριστεί νέες θέσεις του ΚΝΣ και ανακαλύφθηκαν νέες παρενέργειες σε σχέση με την αιτιολογία της κατάπτωσης, της σχιζοφρένειας και άλλων ψυχιατρικών ανωμαλιών. Οι υποδοχείς τύπου 1 (CB₁) έχουν πολύ μεγάλη σημασία στην φαρμακολογία και τοξικολογία των κανναβινοειδών, αφού μεσολαβούν για τις φαρμακολογικές παρενέργειες τόσο της THC όσο και των συνθετικών κανναβινοειδών.

Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η ενεργοποίηση μικρού αριθμού υποδοχέων τύπου 2 (CB₂) στο ΚΝΣ μπορεί να ρυθμίσει τις σχετιζόμενες με την κατάχρηση ιδιότητες του αλκοόλ (Onaivi ES, et al., 2008), της νικοτίνης (Gamaledin I, et al., 2012) και της κοκαΐνης (Xi ZX, et al., 2011). Ακόμα είναι δυνατόν να υποθέσουμε ότι η ρύθμιση προς τα πάνω των υποδοχέων 5-HT_{2A} που προκαλείται από κάποιο ΣΚ ή μεταβολίτη ενός ΣΚ, με τη μεσολάβηση της ενεργοποίησης υποδοχέων τύπου 2 (CB₂), μπορεί να παίζει ρόλο στη δημιουργία παρενεργειών. Έχει περιγραφεί η εμφάνιση νέων ψυχωσικών συμπτωμάτων και μια αξιοσημείωτη επιδείνωση της διάθεσης και συμπτωμάτων άγχους σε περιστατικό 4 ασθενών που παρόλο όλοι έκαναν χρήση του ίδιου ΣΚ, η κλινική εικόνα διέφερε σημαντικά μεταξύ τους (βλέπε ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ) (Celofiga A, et al., 2014). Ενδεχομένως ο διαφορετικός μεταβολισμός των ασθενών αυτών να δημιούργησε την ποικιλία των παρενεργειών που παρατηρήθηκαν. Κατ' αυτόν τον τρόπο, είναι σημαντικό σε μελλοντικές μελέτες να διερευνηθούν τόσο οι CB₁ και CB₂ υποδοχείς αφού σχετίζονται με τις φαρμακολογικές και τοξικολογικές επιδράσεις των ΣΚ και των μεταβολιτών τους, αλλά και η ικανότητα τους (των ΣΚ) να ρυθμίζουν την έκφραση και τη λειτουργία άλλων, μη-CB Receptor συστημάτων.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η THC είναι μερικός αγωνιστής των υποδοχέων τύπου 1 (CB₁), σε σχέση πχ. με το HU-210, που είναι δομικά τροποποιημένη THC και ενώνεται με τους παραπάνω υποδοχείς με πολύ μεγαλύτερο βαθμό «συγγένειας», και παράγει σε πολύ εντονότερο βαθμό ψυχομιμητικά αποτελέσματα σε σχέση με την THC. Αυτές οι διαφορές στον τρόπο δέσμευσης και η έλλειψη CBD (κανναβιδιόλης) ώστε να τροποποιούνται οι συνέπειες των ΣΚ είναι οι βασικοί φαρμακολογικοί λόγοι για τους οποίους τα ΣΚ έχουν σε τέτοιο βαθμό περισσότερο τοξική δράση για τον χρήστη συγκρίνοντάς τα με την THC (Benjamin DM, 2016).

Επιπρόσθετοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση παρενεργειών λόγω χρήσης ΣΚ μπορεί να είναι επιδράσεις ουσιών μη κανναβινοειδών υποκατάστατων που βρίσκονται σε εμπορικά προϊόντα ΣΚ, διαφοροποιήσεις από παρτίδα σε παρτίδα εμπορικών προϊόντων

που διακινούνται μέσω διαδικτύου, και τέλος μια επιδείνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών των ΣΚ σε χρήστες με προϋπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις (Seely KA, et al., 2011) (Fattore L, et al., 2011) (Lapoint J, et al., 2011) (Patton AL, et al., 2013) (Seely KA, et al., 2012a).

4. Η κανναβινοειδής τετράδα (CANNABINOID TETRAD)

Η χορήγηση κανναβινοειδών ουσιών προκαλεί συγκεκριμένα συμπτώματα σε πειραματόζωα (υποθερμία, αναλγησία, καταληψία και καταστολή της κινητικής) που αναφέρονται ως «τετράδα κανναβινοειδούς» (Compton D.R., et al., 1992) (Little PJ, et al., 1988). Τα αποτελέσματα είναι σταθερά και αξιόπιστα καθιστώντας τη ως πολύ σημαντική μέθοδο αξιολόγησης ουσιών.

Το πιο σημαντικό πλεονέκτημα, είναι ότι δεν απαιτείται καμία ιδιαίτερη εκπαίδευση των ζώων, γεγονός που ευνοεί την έρευνα αφού υπάρχει εξοικονόμηση χρόνου, αλλά και το welfare. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν τα ΣΚ JWH-018 και JWH-073 που προκαλούν χαρακτηριστικές επιδράσεις στον ποντικό μετά από ενδοπεριτοναϊκή έγχυση (Brents LK, et al., 2012).

Στο σύνολό της, η μέθοδος της «κανναβινοειδούς τετράδας» αποκαλύπτει ότι τα εμπορικά διαθέσιμα ΣΚ προκαλούν αποτελέσματα παρόμοια με αυτά του πρωτότυπου κανναβινοειδούς Δ^9 -THC. Επιπρόσθετα, αυτά τα αποτελέσματα πιστεύεται ότι προκαλούνται μέσω του υποδοχέα CB₁, αφού η προκατεργασία με ανταγωνιστές υποδοχέα CB₁ μπορεί να αναστείλει αυτά τα αποτελέσματα. Τέλος, η δραστηριότητα των μεταβολιτών Φάσης I ορισμένων κοινών ΣΚ εγείρει την ενδιαφέρουσα πιθανότητα ότι οι γενετικοί πολυμορφισμοί στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της απόκρισης ενός ατόμου σε αυτές τις ουσίες (Sherrica Tai, et al., 2014).

5. Συνθετικά κανναβινοειδή και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Τα σκευάσματα ΣΚ που κυκλοφορούν στο εμπόριο συχνά περιέχουν περισσότερες από μία ουσίες σε συνδυασμό, με ποικιλία συγκεντρώσεων από προϊόν σε προϊόν ή ακόμα και εντός της ίδιας παρτίδας (Seely KA, et al., 2012a) (Seely KA, et al., 2012b). Κατ' αυτόν τον τρόπο, δεν είναι απίθανο να υπάρξουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφορετικών ουσιών, οι οποίες μπορεί να επιπλέξουν προϋπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις των χρηστών, δημιουργώντας περαιτέρω επιδείνωση της κλινικής εικόνας.

Λαμβάνοντας υπόψη τον κοινό μεταβολισμό τους μέσω διαφορετικών ισομορφών του P450, η συνδυασμένη χρήση ΣΚ με διάφορα συνταγογραφούμενα φάρμακα θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών. Στο ίδιο μήκος κύματος, το CYP1A2 είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό πληθώρας ψυχιατρικών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων αντιψυχωσικών (πχ ολανζαπίνη και θειοριδαζίνη), αντικαταθλιπτικών (πχ ιμιπραμίνη, κλομιπραμίνη) και αναστολέων χολινεστεράσης που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της νόσου του Alzheimer (τακρίνη) (Shirley KL, et al., 2003), αλλά σε αυτό το ένζυμο δεν έχουν παρατηρηθεί φαινόμενα πολυμορφισμών (Hiratsuka M, et al., 2012). Λόγω του ότι τα ΣΚ είναι επίσης υποστρώματα για τις διαφορετικές ισομορφές του P450, η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων ουσιών αποτελεί παράγοντα που πρέπει να εξεταστεί σοβαρά, σε θέματα χρήσης προϊόντων ΣΚ.

6. THC (τετραϋδροκανναβινόλη) και συνθετικά κανναβινοειδή

Τα ΣΚ διαφέρουν ως προς τη χημική δομή τους σε πολύ μεγάλο βαθμό, με πιο χαρακτηριστικό ίσως παράδειγμα τις ινδόλες. Με αυτό το σκεπτικό ο όρος «Συνθετικά Κανναβινοειδή» που έχει αποδοθεί σε αυτές τις ουσίες μοιάζει παραπλανητικός. Τα ΣΚ δεσμεύονται στους υποδοχείς τύπου 1 (CB₁) με επακόλουθο ψυχοφαρμακολογικά και φυσιολογικά αποτελέσματα. Όμως ίδια αποτελέσματα παράγονται επίσης και από την THC.

Επομένως ενώ δεν παρατηρείται χημική ομοιότητα μεταξύ τους, εντούτοις υφίστανται παρόμοια φαρμακολογικά αποτελέσματα. Σημαντική διαφορά που πρέπει να σημειωθεί σε αυτό το σημείο, είναι ότι τα ΣΚ δεσμεύονται σε πιο ισχυρό βαθμό στους υποδοχείς τύπου 1 (CB₁) σε σχέση με την THC και τα παραγόμενα ψυχοφαρμακολογικά και φυσιολογικά αποτελέσματα είναι μεγάλης έντασης.

Η τρομερά μεγάλη ποικιλία ΣΚ είναι ένας άλλος λόγος για τον οποίο η κατανάλωση ΣΚ είναι πιο επικίνδυνη από την κατανάλωση κάνναβης (μαριχουάνας). Στην πραγματικότητα ένα άτομο είναι φύσει αδύνατον να είναι σίγουρο για το τι καπνίζει, αν έχει γίνει κάποια επεξεργασία κάθαρσης από τοξικούς ρύπους, τη συγκέντρωση και τη δραστηριότητα αυτών των παραγόντων (στα προϊόντα τύπου “Spice”, για παράδειγμα) καθόσον διαφέρουν από παρτίδα σε παρτίδα. Η περιεχόμενη φυτική ουσία είναι άγνωστο αν υφίσταται όντως σαν συστατικό και εγείρονται θέματα δηλητηρίασης. Αλλά και στην περίπτωση που είναι ασφαλής, υπάρχει πάντα η πιθανότητα αλλεργίας με κίνδυνο αναφυλακτικής αντίδρασης και επακόλουθο άμεσο θάνατο (Benjamin DM, 2016).

Οι αναφορές υποδεικνύουν ότι τα ΣΚ προκαλούν τοξικότητα που δεν συνδέεται συχνά με το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό της μαριχουάνας την Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλη (Δ⁹-THC). Αυτό έρχεται σε προφανή αντίθεση με την θεώρηση περί «ασφαλούς» και «νόμιμης» εναλλακτικής λύσης των ΣΚ σε σχέση με την κάνναβη. Οι διακριτές φαρμακολογικές ιδιότητες και ο μεταβολισμός των ΣΚ σε σχέση με την Δ⁹-THC μπορούν να συμβάλουν σε αυτή την αυξημένη τοξικότητα. Σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στον μεταβολισμό της Δ⁹-THC, αρκετοί μεταβολίτες των ΣΚ διατηρούν υψηλότερη χημική συγγένεια, και παρουσιάζουν μια σειρά ενδογενών ενεργειών (από ουδέτεροι, μερικοί ή και πλήρεις αγωνιστές) στους υποδοχείς CB₁ και CB₂, τόσο σε κυτταρικές σειρές όσο και σε μελέτες με ζώα, προκαλώντας δυνητικά φαρμακολογικές και τοξικολογικές επιδράσεις διαφορετικές από εκείνες που προκαλούνται από την Δ⁹-THC. Αυτοί οι δραστικοί μεταβολίτες θα μπορούσαν ενδεχομένως να εξηγήσουν την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζονται με την έκθεση σε ΣΚ, σε σύγκριση με ότι συνήθως παρατηρείται με τη

μαριχουάνα. Ο κίνδυνος για τους χρήστες αυτών των ουσιών, που μπορεί να προκύπτει από τη δράση ενός σύνθετου μείγματος διαφορετικών ουσιών και των ενεργών μεταβολιτών τους, είναι ένας σημαντικότερος παράγοντας της αυξημένης συχνότητας περιστατικών τοξικότητας που έχει σχέση με τα ΣΚ (Sherrica Tai, et al., 2017).

7. Μέθοδοι ανίχνευσης συνθετικών κανναβινοειδών

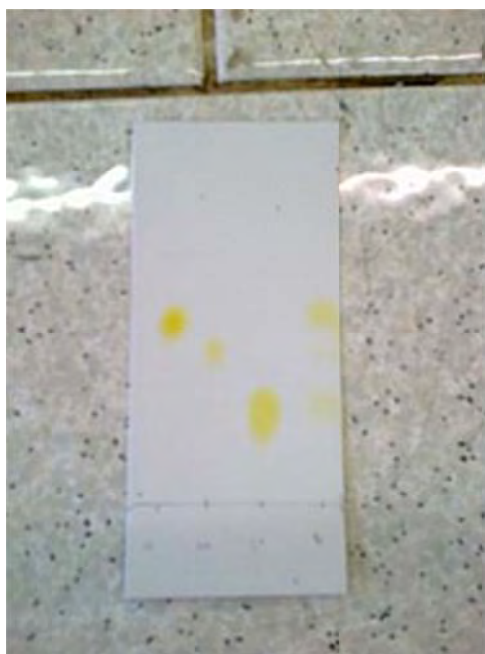
Η ανίχνευση των ΣΚ στα προϊόντα “Spice” και σε ανθρώπινα δείγματα (αίμα, ούρα ή τρίχες) απαιτεί τη χρήση εξειδικευμένου ιατροτεχνολογικού εξοπλισμού μεγάλης αξίας (LC-MS, GC-MS), καθώς οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της κάνναβης δεν φαίνεται να αποδίδουν.

7.1. Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC)

Η χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (Thin-layer chromatography ή TLC) χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό μειγμάτων ουσιών και εφαρμόζεται σε πολλές περιπτώσεις στην εγκληματολογία όπως και στην ανίχνευση παρασιτοκτόνων και εντομοκτόνων σε τρόφιμα και νερό.

Αποτελείται από τη στατική φάση (stationary phase) που είναι μια πλάκα από γυαλί, πλαστικό, ή φύλλο αργιλίου, που επικαλύπτεται με μια λεπτή στρώση από προσροφητικό υλικό, συνήθως διοξειδίου του πυριτίου, οξειδίου του αργιλίου, ή κυτταρίνης και την κινητή φάση (mobile phase) που είναι ένας διαλύτης ή μείγμα διαλυτών. Μετά την εφαρμογή, το δείγμα ανέρχεται στην πλάκα μέσω τριχοειδούς κίνησης. Λόγω του γεγονότος ότι ο ρυθμός ανόδου στον δίσκο TLC είναι διαφορετικός ανάλογα με την αναλύμενη ουσία, επιτυγχάνεται διαχωρισμός ενός μείγματος ουσιών στα συστατικά του. Έτσι μπορεί να εκτελεστεί έλεγχος της καθαρότητας μιας ουσίας, ταυτοποίηση ενώσεων και παρακολούθηση μιας αντίδρασης.

Η μέθοδος που αναφέρεται ως χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας υψηλής απόδοσης (HPTLC ή "high-performance TLC") δεν είναι τίποτα άλλο παρά ένας αριθμός βελτιώσεων στην αρχική μέθοδο που σαν συνέπεια έχουν την αυτοματοποίηση των διαφόρων σταδίων, την αύξηση της ανάλυσης που επιτυγχάνεται και τη δυνατότητα πιο ακριβούς ποσοτικής ανάλυσης (Wikipedia¹).



Εικόνα 9: TLC τριών προτύπων και ενός δείγματος (Wikipedia)

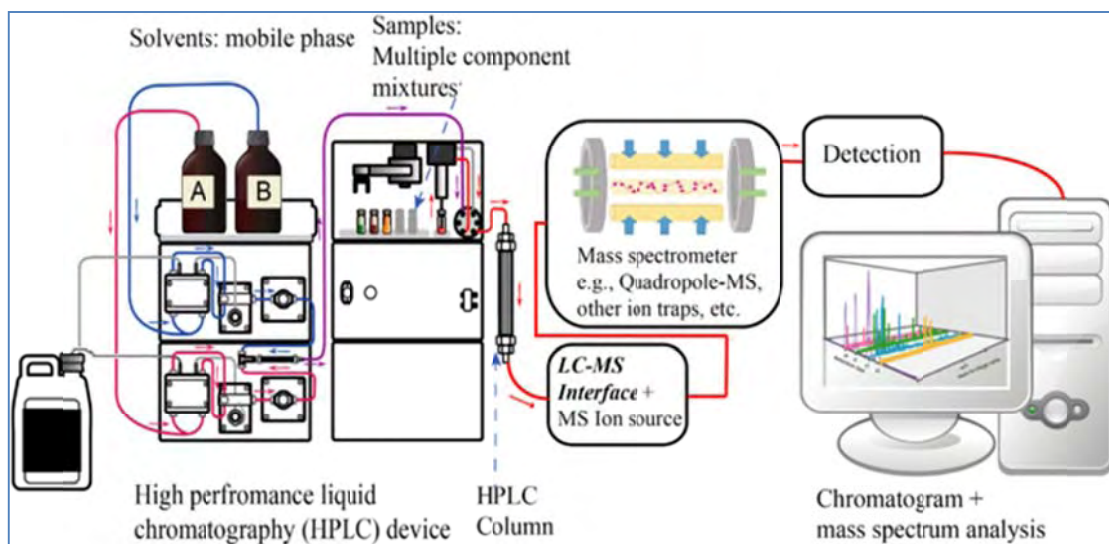
7.2. Υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (LC-MS)

Η υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (Liquid chromatography–mass spectrometry ή LC-MS) είναι μια τεχνική αναλυτικής χημείας που συνδυάζει τις ικανότητες φυσικού διαχωρισμού της υγρής χρωματογραφίας (ή HPLC) με τις δυνατότητες ανάλυσης μάζας της φασματομετρίας μάζας (MS). Ο συνδιασμός χρωματογραφίας - συστημάτων MS είναι δημοφιλής στη χημική ανάλυση επειδή οι επιμέρους δυνατότητες κάθε τεχνικής ενισχύονται συνεργικά. Ενώ η υγρή χρωματογραφία διαχωρίζει μίγματα με πολλά

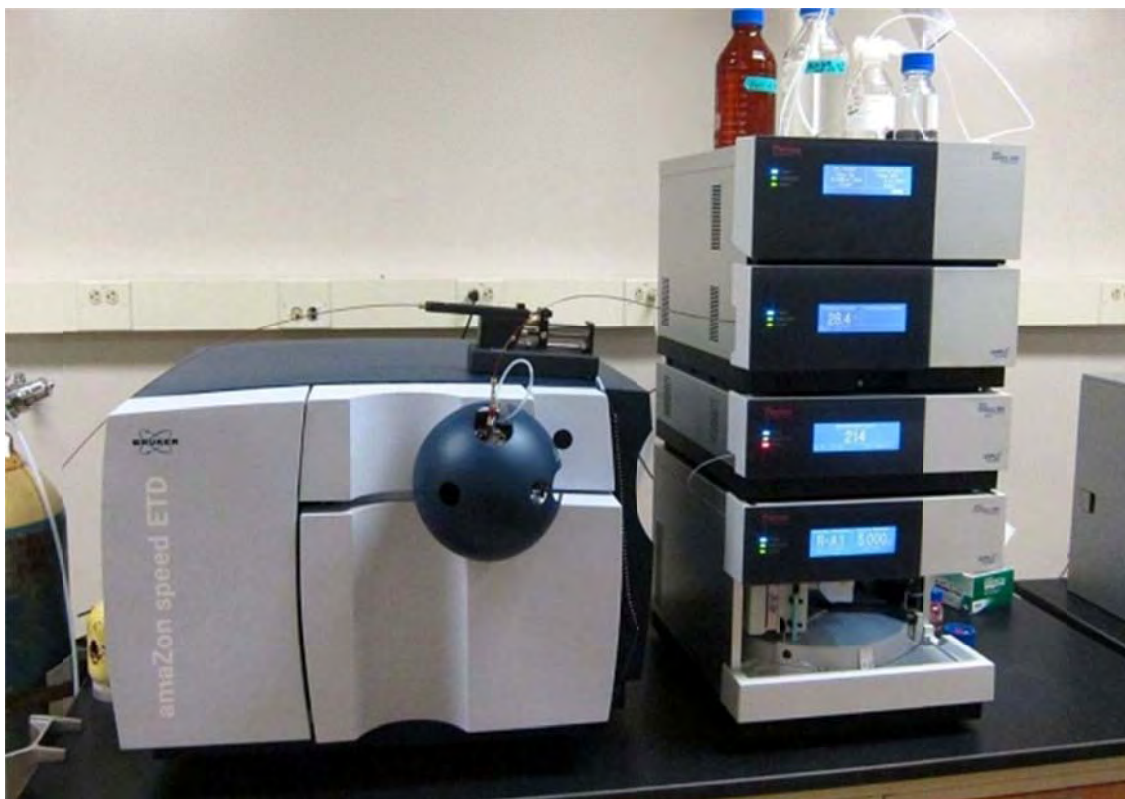
συστατικά, η φασματομετρία μάζας παρέχει την δομική ταυτότητα των επιμέρους συστατικών με υψηλή μοριακή εξειδίκευση και ευαισθησία ανίχνευσης.

Αυτή η συνδυασμένη τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση βιοχημικών, οργανικών και ανόργανων ενώσεων που συνήθως απαντώνται σε σύνθετα δείγματα περιβαλλοντικής και βιολογικής προέλευσης. Ως εκ τούτου, η LC-MS μπορεί να εφαρμοστεί σε ένα ευρύ φάσμα τομέων όπως η βιοτεχνολογία, η παρακολούθηση του περιβάλλοντος, η επεξεργασία τροφίμων και οι φαρμακευτικές, αγροχημικές και καλλυντικές βιομηχανίες.

Σήμερα, οι πιο εκτεταμένες εφαρμογές LC-MS βασίζονται σε στρατηγικές ιονισμού ατμοσφαιρικής πίεσης (API) όπως ιονισμός ηλεκτροψεκασμού (ESI), χημικός ιονισμός ατμοσφαιρικής πίεσης (APCI) και φωτο-ιονισμός ατμοσφαιρικής πίεσης (APPI). Τα MS πλέον χρησιμοποιούνται πολύ συχνά σε αναλυτικά εργαστήρια που μελετούν τις φυσικές, χημικές ή βιολογικές ιδιότητες ενώσεων. Μεταξύ των πολλών διαφορετικών τύπων MS, αυτοί που βρίσκουν εφαρμογή σε συστήματα LC-MS είναι οι αναλυτές τετραπόλων (quadropole), αναλυτές μαζών χρόνου πτήσης (TOF), αναλυτές παγίδας ιόντων (ion trap) (Εικόνα 9) και οι υβριδικοί quadropole-TOF (QTOF).



Διάγραμμα 2: Διάγραμμα ενός συστήματος LC-MS (Wikipedia)



Εικόνα 10: Σύστημα LC-MS παγίδας ιόντων (Ion trap) με ιονιστή ηλεκτροψεκασμού (ESI Interface)
(Wikipedia)

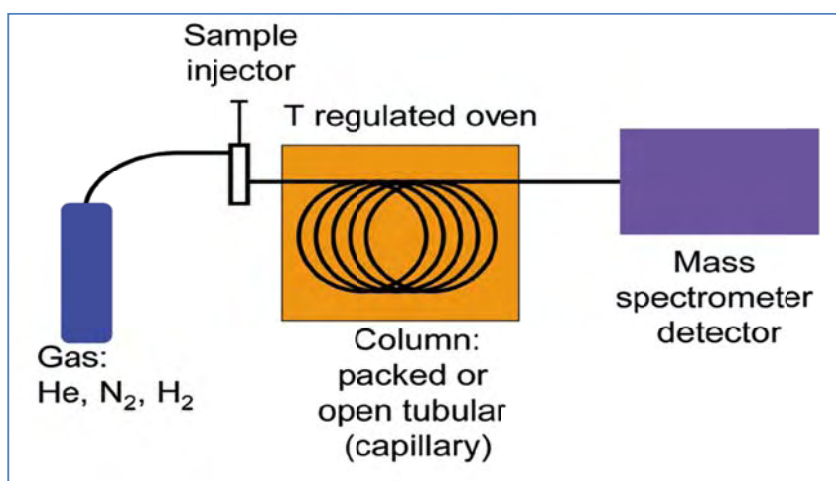
Η μέθοδος LC-MS χρησιμοποιείται συχνά στην ανάπτυξη φαρμάκων επειδή επιτρέπει γρήγορη επιβεβαίωση μοριακού βάρους και ταυτοποίηση δομής. Αυτές οι δυνατότητες επιταχύνουν τη διαδικασία παραγωγής, δοκιμής και επικύρωσης ενός νέου φάρμακου, ξεκινώντας από ένα μεγάλο αρχικό αριθμό ουσιών με πιθανή εφαρμογή. Οι εφαρμογές του LC-MS για την ανάπτυξη φαρμάκων είναι πολύ αυτοματοποιημένες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για χαρτογράφηση πεπτιδίων, χαρτογράφηση γλυκοπρωτεϊνών, διαλογή φαρμάκων *in vivo*, έλεγχο μεταβολικής σταθερότητας, αναγνώριση μεταβολιτών, αναγνώριση μη «καθαρών» ουσιών, ποσοτική βιοανάλυση και ποιοτικό έλεγχο (Wikipedia²).

7.3. Αέρια χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (GC-MS)

Η αέρια χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (Gas chromatography–mass spectrometry ή GC-MS) είναι μια αναλυτική μέθοδος που συνδυάζει τα χαρακτηριστικά της αέριας χρωματογραφίας και της φασματομετρίας μάζας για τον εντοπισμό διαφόρων ουσιών ενός δείγματος.

Οι εφαρμογές του GC-MS περιλαμβάνουν ανίχνευση ναρκωτικών, διερεύνηση doping σε αθλητικούς αγώνες, ανάλυση τροφίμων και ποτών, ανίχνευση φυτοφαρμάκων, διερεύνηση συγγενών μεταβολικών ασθενειών, προσδιορισμό μεταβολικής δραστηριότητας, διερεύνηση πυρκαγιών, περιβαλλοντική ανάλυση, διερεύνηση εκρηκτικών υλών και εντοπισμό άγνωστων δειγμάτων. Επιπλέον, είναι ικανό να εντοπίσει ιχνοστοιχεία σε περιπτώσεις υλικών που έχουν καταστραφεί (πχ από πυρκαγιά) κάτι που προηγουμένως φάνταζε αδύνατο.

Όπως η υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας, έτσι και η αέρια, επιτρέπει την ανάλυση και ανίχνευση ακόμη και μικροσκοπικών ποσοτήτων μιας ουσίας. Το GC-MS θεωρείται ως «πρότυπη μέθοδος» στην ιατροδικαστική, διότι χρησιμοποιείται για να εκτελέσει ειδικές δοκιμές, οι οποίες αποδεικνύουν την παρουσία μίας συγκεκριμένης ουσίας.



Διάγραμμα 3: Διάγραμμα ενός συστήματος GC-MS (Wikipedia)



Εικόνα 11: Σύστημα GC-MS (Wikipedia)

Το GC-MS χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την ανίχνευση παράνομων ναρκωτικών και μπορεί τελικά να αντικαταστήσει τα σκυλιά ανιχνευτές ναρκωτικών. Χρησιμοποιείται επίσης συχνά στην ιατροδικαστική τοξικολογία για να βρει φάρμακα και/ή δηλητήρια σε βιολογικά δείγματα υπόπτων (Wikipedia³).

8. Τοξικότητα και παρενέργειες συνθετικών κανναβινοειδών στο ανθρώπινο σύστημα

8.1. Γεννητικό σύστημα

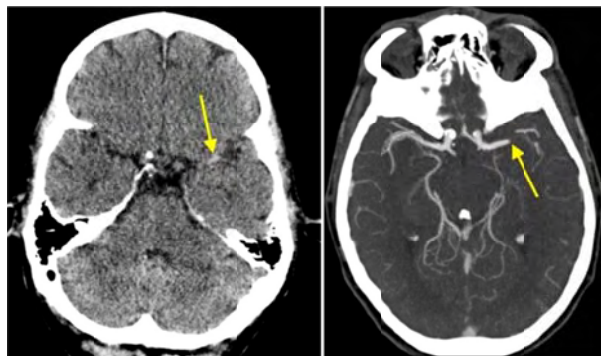
Οι περιορισμένες μελέτες στους ανθρώπους και η μικρή έως τώρα ιστορία των προϊόντων τύπου “Spice” καθιστούν τη μητρική χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και τις γενικότερες συνέπειες στο **γεννητικό σύστημα** ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Αναμένεται ότι θα έχει ως αποτέλεσμα σοβαρούς κινδύνους για τη γυναικεία γονιμότητα, την εμφύτευση και ανάπτυξη του εμβρύου, την έκβαση της εγκυμοσύνης και τον τοκετό, με βάση έρευνες σε ποντίκια και επιδημιολογικά δεδομένα σε ανθρώπους λόγω του ρυθμιστικού ρόλου του συστήματος υποδοχέων της κάνναβης (Sun X, et al., 2014). Το σύστημα αυτό υπάρχει από

την πρόιμη νευρική ανάπτυξη και δυνητικά δεν αποκλείεται η πιθανότητα να επηρεαστεί από τα κανναβινομιμητικά των προϊόντων “Spice”, προκαλώντας ανεγκεφαλία και νευροσυμπεριφορικά **προβλήματα στους απογόνους**. Οι βασικοί μοριακοί μηχανισμοί που ελέγχουν την ανάπτυξη του πρόιμου Κ.Ν.Σ. μέσα από τη διαδικασία της εξέλιξης παραμένουν σταθεροί ανάμεσα στα διάφορα είδη. Έτσι προκύπτει η θεώρηση ότι οι μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε ζωικά μοντέλα ενδεχομένως να έχουν εφαρμογή και στον άνθρωπο, στην περίπτωση χρήσης τέτοιων ουσιών. Παρ’ όλα αυτά, ένα μεγάλο ερώτημα που παραμένει είναι το αν τα κανναβινομιμητικά μπορούν να διαπεράσουν τον φραγμό του πλακούντα (Psychoyos D, et al., 2013).

8.2. Νευρικό σύστημα

Σε συνέχεια των παραπάνω, που αφορούν το νευρικό σύστημα, υπάρχει αναφορά τριών (3) οξέων **εγκεφαλικών επεισοδίων** (ισχαιμικού τύπου) σε νεαρούς ενήλικους.

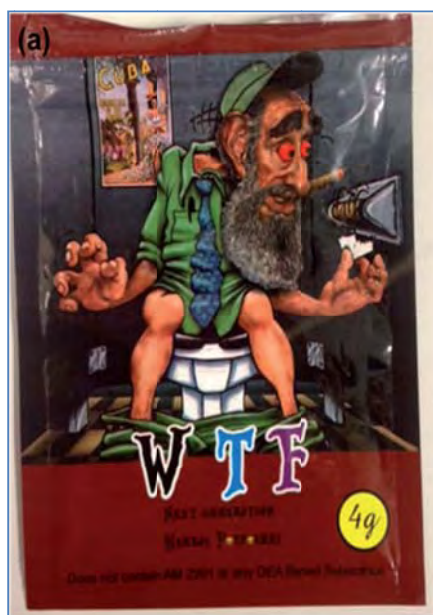
Το πρώτο σε 22χρονη γυναίκα που παρουσίασε ταχυπαλμία, δύσπνοια, δυσάρθρια και αριστερή ημιπληγία αφού κάπνισε “K2”. Η μαγνητική τομογραφία αποκάλυψε έμφραξη δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (Εικόνα 12). Σε μετέπειτα εξετάσεις είχε δυσκινησία και καμία χρήση του αριστερού άνω άκρου.



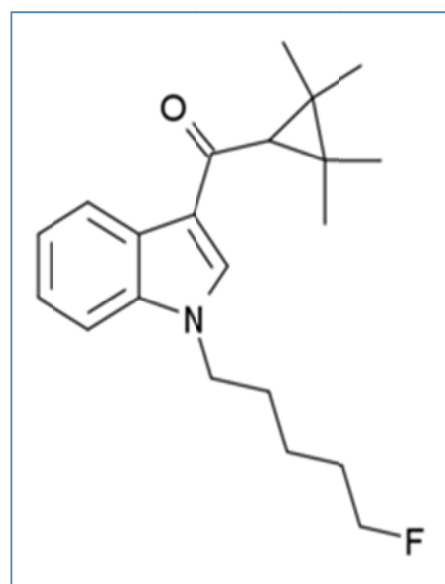
Εικόνα 12: Μαγνητική τομογραφία της 22χρονης που έκανε χρήση “K2”. Το σημείο έμφραξης της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σημειώνεται με βέλος.

Το δεύτερο περιστατικό αφορά 26χρονη γυναίκα με ημικρανία, εγκεφαλική ενδοκοιλιακή αιμορραγία και ιστορικό θρομβοβλεβίτιδας που κατανάλωσε το προϊόν “Peak Extreme” για ανακούφιση της ημικρανίας από την οποία υπέφερε. Το επόμενο πρωί είχε μούδιασμα στο αριστερό ημιμόριο του σώματος ενώ μια μέρα μετά παρουσίασε αριστερή ημιπάρεση, αδυναμία λόγου και μειωμένη ικανότητα κατανόησης. Η μαγνητική τομογραφία κατέδειξε εκτεταμένη έμφραξη δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Στο follow-up ο λόγος και η ικανότητα κατανόησης είχαν βελτιωθεί (Bernson-Leung ME, et al., 2013).

Το τελευταίο περιστατικό αφορά 33χρονο άνδρα μη χρήστη ουσιών και χωρίς ιστορικό υγείας που παρουσιάστηκε σε νοσοκομείο με δεξιά ημιπάρεση, η οποία όπως αποδείχτηκε με αξονική τομογραφία οφειλόταν σε έμφραξη αγγείου στον αριστερό φλοιό του εγκεφάλου. Έλεγχος του προϊόντος “WTF” (Εικόνα 13) που είχε καπνίσει με GC-MS έδειξε παρουσία του ΣΚ XLR-11 (Εικόνα 14). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι σε αντίστοιχο έλεγχο δειγμάτων αίματος και ούρων με LC-MS δεν ανιχνεύθηκε ούτε το XLR-11, ούτε και ο υδροξυλιωμένος μεταβολίτης του, όπως αναμενόταν (Takematsu M, et al., 2014).



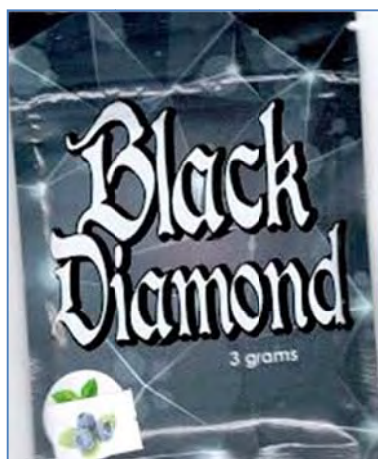
Εικόνα 13: Προϊόν τύπου “Spice” με το όνομα “WTF”
(Takematsu M, et al., 2014)



Εικόνα 14: Χημική δομή του XLR-11
(Wikipedia)

Στο μεγάλο εύρος παρενεργειών των ΣΚ στο νευρικό σύστημα, έρχονται να προστεθούν και αναφορές ασθενών με **επιληπτικές κρίσεις**. Οι Schep LJ et al. αναφέρουν περιστατικό 23χρονου άνδρα που παρουσιάστηκε στα επείγοντα με κρίση, ακράτεια ούρων, έμετο, ναυτία και ξηροστομία, κατόπιν χρήσης “K2” (2014). Μερικές ώρες αργότερα ακολούθησε άλλο ένα επιληπτικό επεισόδιο. Ο ασθενής δεν είχε προηγούμενο ιστορικό κρίσεων. Κατόπιν ανάλυσης δειγμάτων αίματος με LC-MS, ταυτοποιήθηκαν 5 διαφορετικά ΣΚ.

Από τις σχετικές αναφορές δεν λείπει και ένα ακραίο περιστατικό 26χρονου άνδρα που εσκεμμένα προκάλεσε εγκαύματα 4^{ου} βαθμού στο πρόσωπο και τα χέρια του, αφού κάπνισε το προϊόν “Black Diamond” (Εικόνα 15), συνεπεία **οξέος ψυχωσικού επεισοδίου**. Ο άνδρας, που είχε ιστορικό συνδρόμου μειωμένης συγκέντρωσης, τελικά υπεβλήθη σε ακρωτηριασμό δεξιάς παλάμης και δακτύλων αριστερού χεριού (Εικόνα 16). Είναι η πρώτη αναφορά που συνδέει ΣΚ και παράνοια, τονίζοντας την πιθανότητα οι ουσίες αυτές να επιδεινώνουν προϋπάρχουσα νευρική κατάσταση ή να προκαλούν την εκδήλωση οξέος ψυχωσικού επεισοδίου σε κάποιον που μπορεί να είναι υγιής αλλά με ιστορικό ψυχικής ασθένειας ή προδιάθεση ψυχωσικού επεισοδίου (Meijer KA, et al., 2014).



Εικόνα 15: Η συσκευασία του “Black Diamond”

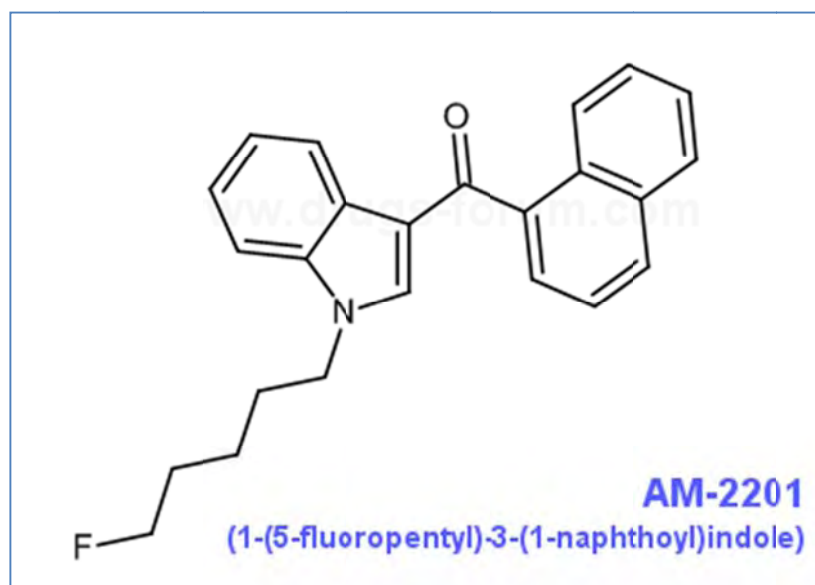
(<https://www.10g-potent.com>)



Εικόνα 16: Οι αλλοιώσεις αριστ. χειρός του 26χρονου

(Meijer KA, et al., 2014).

Αργότερα, το ίδιο έτος ανιχνεύθηκε η ουσία AM-2201 (Εικόνα 17) σε 4 ασθενείς που νοσηλεύονταν ήδη για **σχιζοφρένεια** και παρουσίασαν αδιαθεσία και κρίσεις άγχους, αφού κάπνισαν το συγκεκριμένο ΣΚ κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους (Celofiga A, et al., 2014).



Εικόνα 17: Χημική δομή του AM-2201 (<https://drugs-forum.com>)

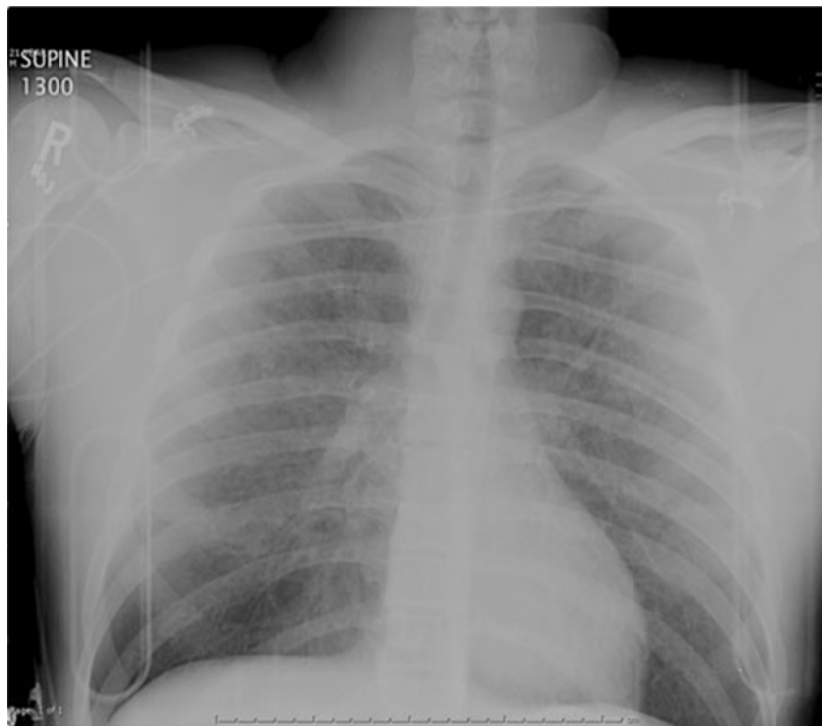
Βασικό ρόλο για την εκδήλωση των παραπάνω συμπτωμάτων διαδραματίζει το γεγονός ότι σε αντίθεση με τη φυσική κάνναβη, τα ΣΚ δεν περιέχουν κανναβιδιόλη (cannabidiol-CBD), που φαίνεται να λειτουργεί προστατευτικά, επομένως ο κίνδυνος ψυχωσικού επεισοδίου είναι μεγαλύτερος (Van Amsterdam J, et al., 2015).

8.3. Καρδιαγγειακό σύστημα

Σε ότι αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα, 16χρονη στη Νέα Ζηλανδία, χωρίς προηγούμενο ιστορικό προβλήματος υγείας προσωπικό ή οικογενειακό, υπέστη **καρδιακό επεισόδιο** αφού

κάπνισε την προηγούμενη ημέρα προϊόν με ΣΚ. Η κοπέλα επέζησε και παρά τις εκτεταμένες εξετάσεις στις οποίες υπεβλήθη δεν βρέθηκε άλλο πιθανό αίτιο (Davis C, et al., 2015).

Συνεχίζοντας, στην Καλιφόρνια (ΗΠΑ) προκλήθηκε τροχαίο ατύχημα κατόπιν **καρδιακής συγκοπής του οδηγού**, που όπως αποδείχθηκε από τις τοξικολογικές εξετάσεις και το ιστορικό (χρόνιος βήχας από διμήνου, περιστασιακή αιμόπτυση) ήταν χρόνιος χρήστης προϊόντων “Spice”. Προσκομίστηκε στα Επείγοντα με επιδεινούμενη δύσπνοια και η ακτινογραφία θώρακος αποκάλυψε **διάχυτη διήθηση πνευμόνων** από οξίδια αμφοτερόπλευρα (Εικόνα 18) όπως επίσης και η ιστοπαθολογική ανάλυση φλεγμονή των πνευμόνων (όπως και καρκινοειδή όγκο). Σε έλεγχο αίματος και σωματικών υγρών με τη μέθοδο LC/MS ταυτοποιήθηκαν 4 διαφορετικά ΣΚ, μεταξύ τους και το AM-2201. Ο 21χρονος άνδρας εξήλθε του νοσοκομείου σε σταθερή κατάσταση (Alhadi S, et al., 2013).



Εικόνα 18: Η ακτινογραφία θώρακος του ασθενούς μετά την είσοδό του στα Επείγοντα (Alhadi S, et al., 2013)

8.4. Γαστρεντερικό σύστημα

Επιπρόσθετα των παραπάνω, στη γειτονική Τουρκία (Κωνσταντινούπολη) περιγράφεται σπάνιο περιστατικό χρόνιου χρήστη ΣΚ (προϊόν ονόματι Bonzai-Εικόνα 19) με **οξεία γαστρική διάταση** συνοδευόμενη από συγκέντρωση αερίων στην πύλη της ηπατικής φλέβας, που παρουσιάστηκε με συμπτώματα οξέος κοιλιακού άλγους. Η αντιμετώπιση περιέλαβε ρινογαστρική αποσυμφόρηση, αντιβιοτικά ευρέος φάσματος και ραδιολογική και ενδοσκοπική παρακολούθηση παρά τη συνήθη πρακτική της χειρουργικής αντιμετώπισης σε τέτοιες περιπτώσεις (Sevinc MM, et al., 2015).



Εικόνα 19: Προϊόν τύπου “Spice” με το όνομα “Bonzai” (headshonline.org)

Άλλη αναφορά που αφορά το γαστρεντερικό σύστημα, είναι μια περίπτωση **τοξικής ηπατίτιδας** σε 45χρονο άνδρα με παρελθόν χρήσης ουσιών και συμπτώματα λήθαργου, υπνηλίας και κούρασης. Παρά την προοδευτική επιδείνωση της κατάστασης του ήπατος με χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνης i.v. μέσα σε 10 ημέρες ο ασθενής επανήλθε πλήρως (Sheikh IA, et al., 2014).

Σύμφωνα με τους Bick BL et al., τα ΣΚ ενοχοποιούνται και για την εμφάνιση **συνδρόμου υπερέμεσης** σε 29χρονο άνδρα, ο οποίος μετά τη διακοπή χρήσης τους παρατήρησε άρση των συμπτωμάτων του εντός 6μήνου (2015).

8.5. Ουροποιητικό σύστημα

Σχετικά με το **ουροποιητικό σύστημα**, οι Sweeney B. et al (2015) περιγράφουν περιστατικό **υπερθερμίας** (41,1° C) και **ραβδομύωσης** σε 27χρονο άνδρα με ιστορικό σχιζοφρένειας που κάπνισε προϊόν με την επωνυμία “Mr Big Shot” (Εικόνα 20). Η τοξικολογική ανάλυση των ούρων απέτυχε να αποκαλύψει κάτι σημαντικό και τα συμπτώματα αποδόθηκαν στη χρήση ΣΚ. Είναι η πρώτη αναφορά που σχετίζει αυτές τις ουσίες με την υπερθερμία. Η πιο σοβαρή επιπλοκή της ραβδομύωσης είναι η νεφρική ανεπάρκεια, γεγονός που θα πρέπει να προσεχθεί ιδιαίτερα από τους επαγγελματίες υγείας.



Εικόνα 20: Η συσκευασία του “ Mr Big Shot ” (www.10g-potent.com)

Στα παραπάνω, έρχονται να προστεθούν και 16 περιπτώσεις **οξείας νεφρικής βλάβης** (acute kidney injury-AKI) που αναφέρονται σε 6 διαφορετικές πολιτείες των Η.Π.Α.. Αιτιολογικός παράγοντας, όπως αποδείχτηκε με την χρήση GC-MS και LC-MS σε ορισμένα από τα παραπάνω περιστατικά, ήταν το ΣΚ XLR-11. Οι ασθενείς είχαν προσκομιστεί με συμπτώματα ναυτίας, εμέτου και κοιλιακού άλγους. Ο υπέρηχος, όπου έγινε, κατέδειξε παρουσία μη ειδικής υπερηχογενούς περιοχής στους νεφρούς ενώ η βιοψία έδειξε οξεία διάμεση νεφρίτιδα σε 3 περιπτώσεις (CDC, 2013).

8.6. Εξάρτηση-στέρηση

Αντιστοίχως με την κάνναβη, έτσι και στην περίπτωση των ΣΚ δεν λείπουν τα **φαινόμενα εξάρτησης και στέρησης**. Σε αναδρομική ανασκόπηση του 2015, οι Macfarlane V et al. αναφέρουν σαν πιο συχνά συμπτώματα στέρησης την ταραχή, τον ερεθισμό, τις αγχώδεις διαταραχές και την αλλαγή διάθεσης, με την ουσία κουετιαπίνη (quetiapine) να έχει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τη διαζεπάμη (diazepam) στον τομέα της αντιμετώπισης. Τα συμπτώματα κορυφώθηκαν από την 2^η έως την 5^η ημέρα νοσηλείας με ένα μ.ό. ημερών νοσηλείας τις 8. Το συμπέρασμα των συγγραφέων είναι ότι η χρήση ΣΚ έχει περισσότερες πιθανότητες να καταλήξει σε ανάγκη απεξάρτησης από ότι η χρήση φυσικής κάνναβης.

Άλλα αναφερόμενα συμπτώματα εξάρτησης-στέρησης είναι ρίγη, κεφαλαλγίες, αϋπνία, ανορεξία, ναυτία και νυχτερινοί εφιάλτες, αλλά δεν είναι απίθανη και η εμφάνιση πιο σοβαρών συμπτωμάτων όπως επιληπτικές κρίσεις και ψευδαισθήσεις (Musshoff F, et al., 2013) (Nacca N, et al., 2013) (Zimmermann US, et al., 2009). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι, οι Gunderson et al. υποστηρίζουν ότι οι ψυχοδραστικές επιδράσεις των εμπορικών σκευασμάτων συνθετικών κανναβινοειδών υποκαθιστούν εκείνες της κάνναβης σε εξαρτώμενους από την κάνναβη ασθενείς και επίσης μπλοκάρουν ή εξασθενούν το

σύνδρομο στέρησης από την κάνναβη στους ίδιους ασθενείς. Αυτό σημαίνει ότι η κάνναβη και τα ΣΚ είναι πιθανό να μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς δράσης (2012).

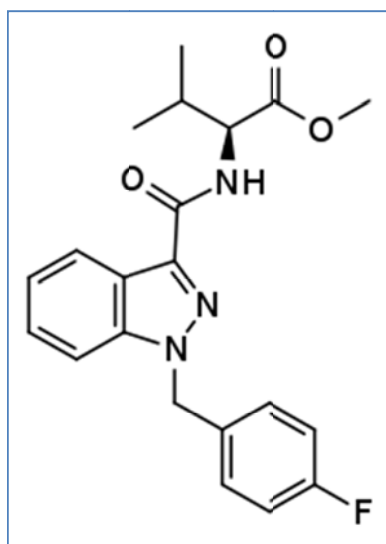
Μεγάλο μέρος αυτών που γνωρίζουμε έως σήμερα για την ανοχή, την εξάρτηση και την στέρηση των κανναβινοειδών βασίστηκε σε μελέτες που αφορούσαν την Δ^9 -THC, έναν σχετικά αδύναμο μερικό αγωνιστή των υποδοχέων CB₁ και CB₂. Ωστόσο, τα ΣΚ που βρίσκονται συνήθως σε «σχεδόν» νόμιμα εμπορικά προϊόντα όπως τα “K2” και τα προϊόντα “Spice” είναι τυπικά πλήρεις αγωνιστές των υποδοχέων κανναβινοειδών. Με άλλα λόγια, καμία ποσότητα Δ^9 -THC δεν μπορεί να διεγείρει τους υποδοχείς κανναβινοειδών στον ίδιο βαθμό με τα ΣΚ που εμφανίζονται επί του παρόντος ως ουσίες κατάχρησης. Έτσι οι ερευνητές πρέπει να προσδιορίσουν εάν τα αποτελέσματά τους σχετίζονται με τον βαθμό διέγερσης των υποδοχέων ή αν είναι αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων διαφορετικών συστημάτων.

Τέλος, τα εμπορικά προϊόντα των ΣΚ δεν μπορούν πλέον σε καμία περίπτωση να θεωρούνται ως αβλαβείς και νόμιμες εναλλακτικές λύσεις έναντι της κάνναβης. Αντίθετα, οι παρενέργειες αυτών, πρέπει να αναγνωρίζεται ότι προκύπτουν από τις συνδυασμένες δράσεις ενός πολύπλοκου μείγματος διαφορετικών ΣΚ που περιέχονται σε εμπορικά παρασκευάσματα, τα οποία σχεδόν όλα είναι πιο αποτελεσματικά από την Δ^9 -Τετραϋδροκανναβινόλη (Δ^9 -THC) (Sherrica Tai, et al., 2014).

8.7. Περιστατικά ειδικής αναφοράς

Θάνατοι που πιθανόν σχετίζονται με ΣΚ έχουν αναφερθεί σε πολιτείες των ΗΠΑ (17 στο Μισισσιππί και 5 στην Αλαμπάμα) (Trecki J., et al., 2015). Πρόσφατα επίσης (2016), στο Brooklyn της Νέας Υόρκης 18 άτομα (από 33 χρήστες συνολικά) επισκέφθηκαν το νοσοκομείο μετά την κατανάλωση άγνωστης ουσίας που μεταμόρφωσε τα άτομα αυτά σε “zombie”, όπως χαρακτηριστικά περιέγραφαν τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης (Εικόνα 22).

Σε δείγματα αίματος και ούρων ταυτοποιήθηκε με τη μέθοδο LC-QTOF/MS (Liquid Chromatography-Quadrupole Time-Of-Flight Mass Spectrometry) μεταβολίτης του ΣΚ AMB-FUBINACA (Εικόνα 21), γεγονός που δικαιολογεί τα συμπτώματα, αφού η ουσία αυτή είναι γνωστό ότι προκαλεί **καταστολή του Κ.Ν.Σ.** (Adams AJ, et al., 2016).



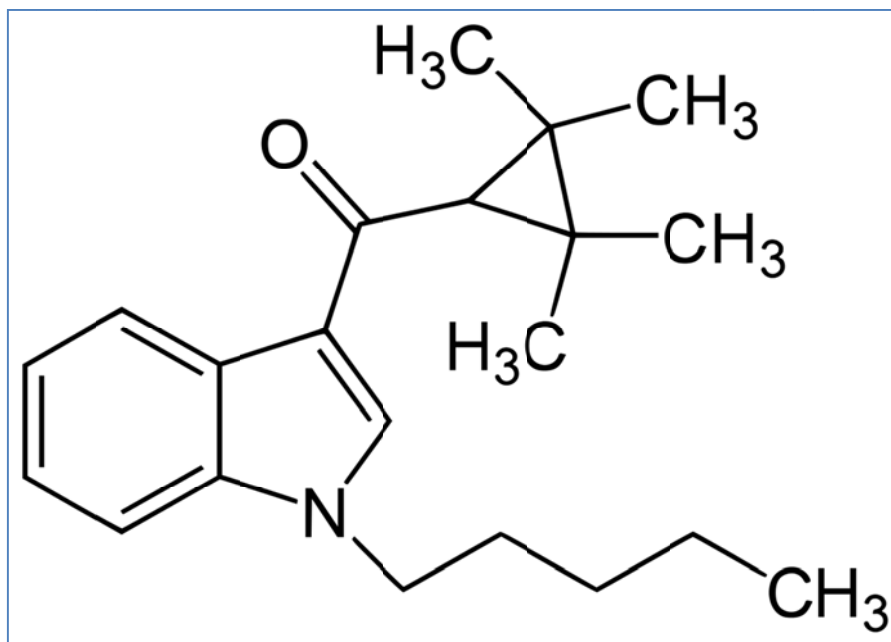
Εικόνα 21: Χημική δομή του AMB-FUBINACA (<https://commons.wikimedia.org>)



Εικόνα 22: Ανάρτηση του Υπουργείου Υγείας των Η.Π.Α. σε Μέσα Κοινωνικής Δικτύωσης που προειδοποιεί για τους κινδύνους από τα προϊόντα “Κ2”.

Σε άλλο περιστατικό, πάλι σε πολιτεία των ΗΠΑ, ομάδα ασθενών διαφόρων ηλικιών που πήγε στα Επείγοντα με κυρίαρχα συμπτώματα νευροψυχιατρικής και καρδιαγγειακής αιτιολογίας (απώλεια μνήμης, γέλιο, πονοκέφαλος, ξηροστομία, ταχυκαρδία, δυσκολία συγκέντρωσης, θολή όραση), βρέθηκε να έχει καταναλώσει εν αγνοία της **μπισκότα** (brownies) εμποτισμένα με την ουσία AM-2201, μόλις μία ώρα πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων αυτών. Οι συνήθειες εξετάσεις ήταν αρνητικές και μόνο η ανάλυση των ίδιων των μπισκότων με GC-MS αποκάλυψε το υπεύθυνο ΣΚ. Λίγο μετά την παρέλευση των συμπτωμάτων (στις 4 ώρες) οι ασθενείς πήραν εξιτήριο (στις 10 ώρες) (Obafemi AI, et al., 2015).

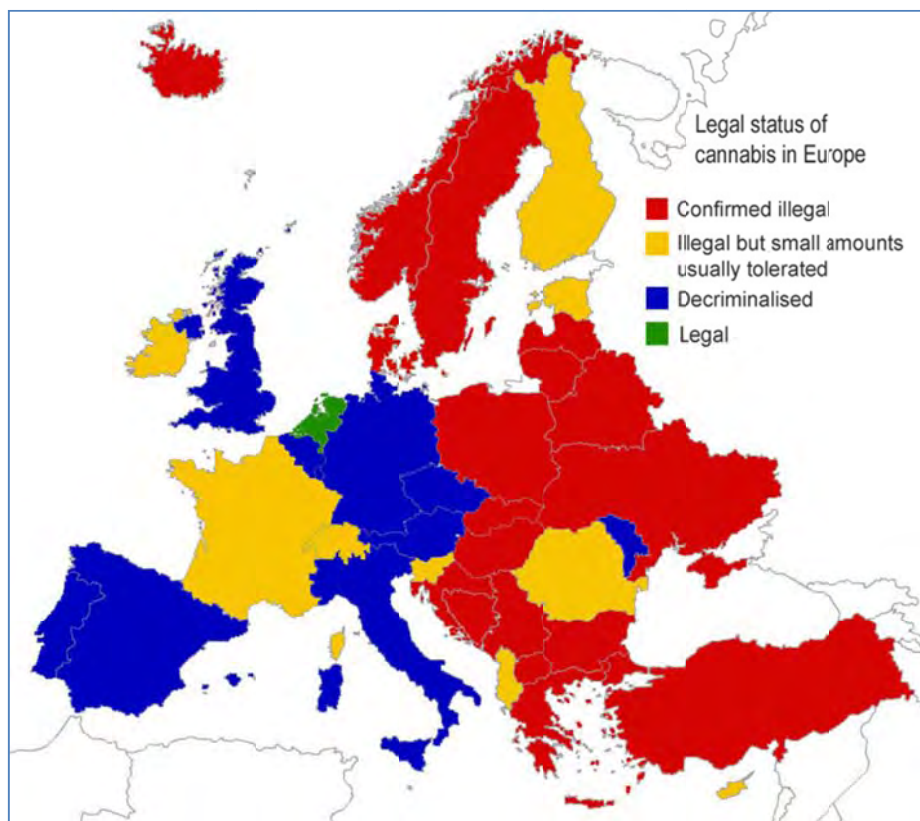
Ειδικής αναφοράς χρήζει και περιστατικό οδηγού υπό την επήρεια της ουσίας UR-144 (Εικόνα 23) ο οποίος προκάλεσε **τροχαίο ατύχημα**, καταδεικνύοντας την επικινδυνότητα του συνδυασμού ΣΚ-οδήγηση (Adamowicz P, et al., 2015).



Εικόνα 23: Χημική δομή του UR-144 (<https://sh.wikipedia.org>)

9. Νομοθεσία

Λόγω των κινδύνων που εγείρονται από τη χρήση των συνθετικών κανναβινοειδών, αρχής γενομένης από τον Δεκέμβριο του 2008, χώρες όπως η Αυστρία και η Γερμανία απαγόρευαν τα φυτικά θυμιάματα. Όπως αναφέρθηκε, όταν οι ουσίες που περιέχουν περιλαμβάνονται στους Πίνακες με τις ελεγχόμενες ουσίες, αντικαθίστανται ταχύτατα από άλλες, δημιουργώντας πρόβλημα στις διοικητικές αρχές. Σημαντικό επίσης πρόβλημα αποτελεί το ότι, όπως και για τη χρήση κάνναβης (Εικόνες 24 και 25), το νομικό καθεστώς που διέπει τη χρήση αυτών των ουσιών δεν είναι κοινό στα Ευρωπαϊκά Κράτη και κατ' επέκταση παγκοσμίως, ενώ στις Η.Π.Α. υπάρχουν διαφορετικοί νόμοι στις διάφορες πολιτείες.



Εικόνα 24: Νομικό καθεστώς της χρήσης κάνναβης στα Ευρωπαϊκά κράτη (<http://www.mappery.com>)



Εικόνα 25: Νομικό καθεστώς της χρήσης κάνναβης στις πολιτείες των Η.Π.Α. (<http://meridianintl.co>)

Η Ευρώπη «απαντά» στα παραπάνω με συνεχείς τροποποιήσεις υπαρχόντων και εισαγωγή νέων νόμων, διατάξεων και νομοθετικών ρυθμίσεων στην νομοθεσία των χωρών της. Το 2014, το Ευρωπαϊκό Δικαστήριο (Court of Justice of the European Union-CJEU) απεφάνθη ότι ουσίες χωρίς ευεργετικά αποτελέσματα για την ανθρώπινη υγεία δεν είναι φαρμακευτικά προϊόντα, βγάζοντας παράλληλα οδηγίες σε συνεργασία με τον EMCDDA για την υποβοήθηση τόσο των Νομοθετών, όσο και των Δικαστών των χωρών της Ευρώπης. Πιο συγκεκριμένα, το CJEU έκρινε ότι τα συνθετικά κανναβινοειδή δεν είναι «φάρμακα» δεδομένου ότι δεν έχουν ευεργετικά αποτελέσματα -είτε άμεσα είτε μακροπρόθεσμα - στην ανθρώπινη υγεία. Η κατανάλωσή τους προσβλέπει αποκλειστικά σε μια κατάσταση τοξίκωσης και, άρα, είναι επιζήμια για την ανθρώπινη υγεία. Τα παραπάνω «διέγειραν» τα αντανακλαστικά ορισμένων κρατών [τα οποία κρίθηκε ότι ήταν περισσότερο πιθανό να αντιμετωπίσουν προκλήσεις σε σχέση με τις νέες ψυχοενεργές ουσίες (new psychoactive

substances-NPS)] σε ότι αφορά τη θέσπιση νέων νόμων, ώστε να επιτευχθεί προσαρμογή στα νέα δεδομένα.

Στη Γερμανία εγκρίθηκε σχέδιο νόμου από την κυβέρνηση τον Μάιο του 2016 και το ομοσπονδιακό κοινοβούλιο τον Σεπτέμβριο. Σύμφωνα με αυτό, NPS ορίζεται ως οποιαδήποτε ουσία ή παρασκεύασμα που ανήκει στην καθορισμένη γενική (ομάδα) των συνθετικών κανναβινοειδών και οι ενώσεις που προέρχονται από την 2-φαινυλαιθυλαμίνη. Σε περιπτώσεις υποτροπής προβλέπονται ποινές μέχρι και 10 ετών φυλάκισης. Εξαιρούνται αναγνωρισμένες εμπορικές, βιομηχανικές ή επιστημονικές χρήσεις των ΣΚ.

Η Φινλανδία απάντησε ότι, μετά την απόφαση περί NPS, νέα νομοθεσία τέθηκε σε ισχύ στις 20 Δεκεμβρίου 2014. Οι NPS καλύπτονται πλέον από το νόμο περί ναρκωτικών και μπήκαν στη λίστα του κυβερνητικού κανονισμού σχετικά με την αγορά ψυχοδραστικών ουσιών. Επίσης οι ποινές που θεσπίζονται συνδέονται με την τέλεση ή μη εγκληματικών ενεργειών.

Η Γαλλία στις 19 Μαΐου 2015 κατέταξε στις NPS, και επομένως στην κατηγορία των ναρκωτικών ουσιών, επτά (7) οικογένειες ΣΚ (EMCDDA-Eurojust, 2016).

Σε ότι αφορά την Ελλάδα, δεν έχει ληφθεί κάποιο συγκεκριμένο μέτρο σχετικά με τα προϊόντα “Spice”, αν και θεωρείται ότι ανήκουν στα κανναβινοειδή για τα οποία ισχύει απαγόρευση. Η αποποινικοποίηση της κάνναβης για ιατρική χρήση, είναι ένα αμφιλεγόμενο θέμα στο οποίο αναμένονται περαιτέρω εξελίξεις στο εγγύς μέλλον.

III. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μεγάλη απήχηση που έχουν τα προϊόντα “Spice” , κυρίως σε νεαρές ηλικίες και ειδικότερα στους άντρες, αντικατοπτρίζει τη μεγάλη ζήτηση για «νόμιμα ναρκωτικά» στην κοινωνία μας σε παγκόσμιο επίπεδο, με τις οικονομικές, πολιτικές, δικαστικές και υγειονομικές προεκτάσεις του θέματος να είναι αμέτρητες.

Τα συγκεκριμένα προϊόντα έχουν ως στόχο (target group) νέους ανθρώπους που επιθυμούν να δοκιμάσουν κάνναβη χωρίς όμως τυχόν παρελκόμενες νομικές συνέπειες. Κυκλοφορούν σε ακριβότερη τιμή (10 €/g έναντι 5-7 €/g της κάνναβης) ίσως και λόγω αυτής της ιδιαίτερης κάλυψης από το νόμο που παρέχουν σε ορισμένες ομάδες του πληθυσμού. Τέτοιες ομάδες είναι πχ οι αθλητές και οι ένστολοι (αστυνομικοί, στρατιωτικοί κτλ) (Εικόνα 26α και 26β), που δεν επιθυμούν να στιγματιστούν σαν χρήστες εξαρτησιογόνων ουσιών ή άλλες ομάδες όπως πχ οι φυλακισμένοι ή οι κακοποιοί υπό αναστολή. Εσχάτως εμπλέκονται και τρομοκρατικές οργανώσεις στο εμπόριο τους, αναβαθμίζοντας τα προϊόντα τύπου “Spice” σε θέμα εθνικής ασφάλειας για κάποιες χώρες (Cloherty J, et al., 2013).

Η διάγνωση τοξίκωσης από ΣΚ, η οποία είναι συχνότερη στους άπειρους χρήστες, ξεκινά πρωτίστως από το ιστορικό του ασθενούς (Εικόνα 27) και ακολούθως βασίζεται στα κλινικά συμπτώματα, χωρίς προς το παρόν να έχει βρεθεί ειδική θεραπεία ή αντίδοτο. Η πιο συχνά εμφανιζόμενη θεραπευτική παρέμβαση είναι ο συνδυασμός βενζοδιαζεπινών (διαζεπάμη) με αντιψυχωτικά (κουετιαπίνη) (Monte A.A., et al., 2017).

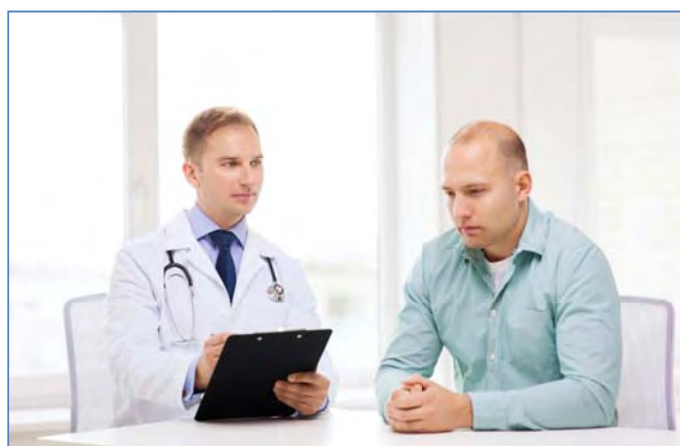
Η δυσκολία στην απόδειξη χρήσης τους προκύπτει από την απαίτηση χρήσης εξειδικευμένου ιατροτεχνολογικού εξοπλισμού μεγάλης αξίας (GC-MS, LC-MS) για την ανίχνευσή τους στα προϊόντα “Spice” και σε ανθρώπινα δείγματα, καθώς οι αντίστοιχες μέθοδοι ανίχνευσης της κάνναβης αποδείχτηκαν αναποτελεσματικές. Τα συγκεκριμένα site του διαδικτύου φαίνεται ότι είναι πάντα ένα βήμα μπροστά από τους κρατικούς μηχανισμούς

με τις διαρκείς τροποποιήσεις και αλλαγές στην φόρμουλα των προϊόντων τους, γεγονός που δυσκολεύει εξαιρετικά την ταυτοποίησή τους.



Εικόνα 26α, 26β: Το πρόβλημα των εξαρτησιογόνων ουσιών ταλανίζει τον στρατό των Η.Π.Α.

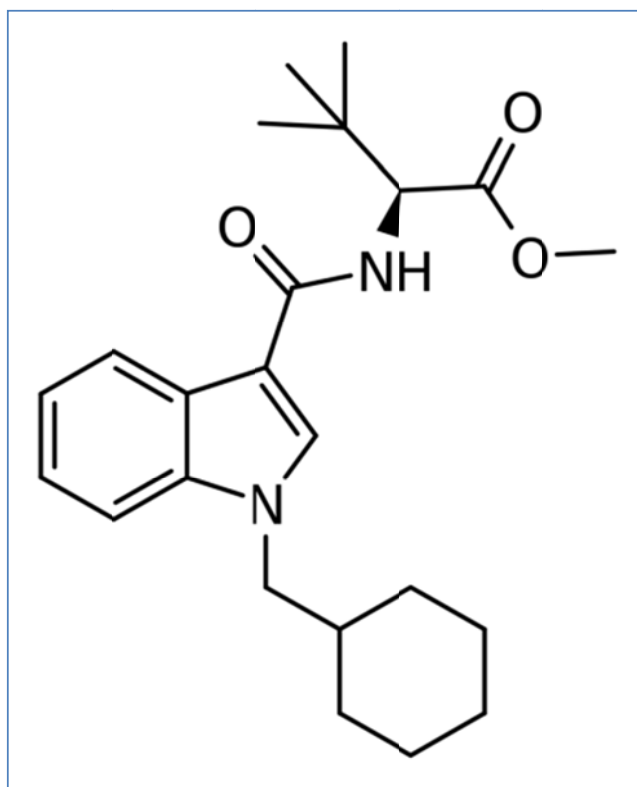
(<http://policenet.gr>)-(<http://www.huffingtonpost.gr>)



Εικόνα 27: Η λήψη ιστορικού του ασθενούς είναι καθοριστικός παράγοντας διάγνωσης τοξίκωσης από ΣΚ

(<https://thedoctorweighsin.com>)

Οι νέες ενώσεις που εισάγονται στην αγορά υπό τον τίτλο-ομπρέλα “Spice”, χωρίς κάποιον έλεγχο ποιότητας, δεν έχουν περάσει από την διαδικασία των in vivo test και δεν υπάρχουν δημοσιευμένες έρευνες και στοιχεία. Μόλις τον Ιούλιο του 2016, η ουσία MDMB-CHMICA (Εικόνα 28) έγινε το πρώτο συνθετικό κανναβινοειδές για το οποίο έγινε αξιολόγηση κινδύνου (Risk Assessment) από τον EMCDDA (EMCDDA, 2017).



Εικόνα 28: Χημική δομή του MDMB-CHMICA (Wikipedia)

Από την άλλη πλευρά δεν πρέπει να «δαιμονοποιούμε» τις κανναβινομιμητικές ουσίες καθώς έχουν θεραπευτικές επιδράσεις, όπως π.χ. για την αντιμετώπιση του πόνου από την πολλαπλή σκλήρυνση ή την ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου του Huntington (νευροεκφυλιστική γενετική διαταραχή).

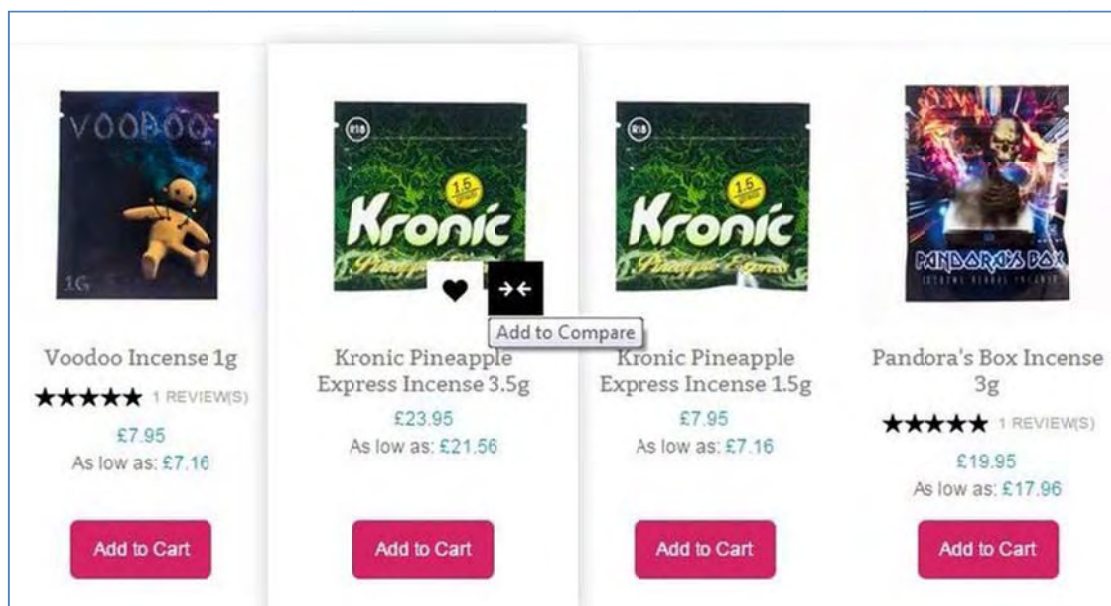
Τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν για την επιτήρηση, την αντιμετώπιση και την εξάλειψη των κινδύνων των συνθετικών κανναβινοειδών και γενικά των προϊόντων “Spice” πρέπει να περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων:

α) Συνεχή παρακολούθηση, μέσω των συστημάτων και των διαδικασιών επιτήρησης, των ελεγχόμενων ουσιών καθώς και του διαδικτύου (Εικόνα 29).

β) Προώθηση των ερευνών που αφορούν την ανίχνευση και τη θεραπεία.

γ) Ανταλλαγή στοιχείων μεταξύ ιατροδικαστικών και τοξικολογικών εργαστηρίων, όπως και συντονισμός μεταξύ διαφορετικών κρατικών υπηρεσιών.

δ) Το ενδεχόμενο κατανάλωσης προϊόντων “Spice” πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από τους Κλινικούς Ιατρούς και γενικότερα τους επαγγελματίες υγείας σε περιστατικά χρήσης κάνναβης με αρνητικά τα συνήθη test.



Εικόνα 29: Η πώληση προϊόντων “Spice”-“K2” μέσω INTERNET θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους λόγους της μεγάλης εξάπλωσής τους ανάμεσα στις νεαρές ηλικίες (<http://www.bbc.co.uk>)

ε) Στοχευμένη ενημέρωση του κοινού και ιδιαίτερα των νεαρών ηλικιών, για τους κινδύνους από τη χρήση ΣΚ. Σημειώνεται ότι οι περισσότεροι χρήστες τέτοιων προϊόντων είναι επίσης και χρήστες ινδικής κάνναβης.

Τα ΣΚ, σε αντιδιαστολή με την φυσική κάνναβη, χρησιμοποιούνται στο τελευταίο διάστημα των 10-15 ετών περίπου. Σαν συνέπεια αυτού του γεγονότος, οι εργασίες που ασχολούνται με το θέμα αυτό και οι οιοσδήποτε συγκρίσεις μεταξύ ΣΚ και κάνναβης είναι περιορισμένες σε αριθμό, αλλά εντούτοις υποδεικνύονται διακριτές φαρμακολογικές ιδιότητες και τοξικολογικό προφίλ μεταξύ ΣΚ και Δ⁹-THC. Δεδομένου του προβλήματος της κατανάλωσης ΣΚ, υπάρχει επείγουσα ανάγκη να κατανοηθεί καλύτερα η φαρμακολογία και η τοξικολογία τους, καθώς οι συνέπειες της χρήσης τους αναμένονται σοβαρότερες στο μέλλον.

Αποτέλεσμα των προηγούμενων αποτελεί το ότι τα συμπεράσματα και οι υποθέσεις των ερευνητών πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή και επιφύλαξη, έως ότου ο όγκος δεδομένων που αναμφίβολα θα ακολουθήσει τα επόμενα χρόνια να επιτρέψει στην επιστημονική κοινότητα να λάβει ασφαλή και αδιαμφισβήτητα συμπεράσματα.

BIBΛIOΓΡΑΦΙΑ

Adamowicz P, Lechowicz W. The Influence of Synthetic Cannabinoid UR-144 on Human Psychomotor Performance – A Case Report Demonstrating Road Traffic Risks. *Traffic Inj Prev*. Epub 2015 Mar 20.

Adams AJ, Banister SD, Irizarry L, Trecki J, Schwartz M, Gerona R. “Zombie” outbreak caused by the synthetic cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *N Engl J Med*. 2016.

Alhadi S, Tiwari A, Vohra R, Gerona R, Acharya J, Bilello K. High times, low sats: diffuse pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *J Med Toxicol*. 2013;9(2):199–206.

American Association of Poison Control Centers. Synthetic Marijuana Data. 2013.

Aung, M. M., Griffin G., Huffman J.W., Wu M.-J., Keel C., Yang B., Showalter V.M., Abood M.E., Martin B.R. (2000), ‘Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB₁ and CB₂ receptor binding’, *Drug and Alcohol Dependence* 60, pp. 133–140.

Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N. ‘Spice’ and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom*. 2009;44(5):832–837.

Begg M, et al. Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacology & Therapeutics*. 2005; 106(2):133–45. [PubMed: 15866316]

Benjamin DM. Synthetic Cannabinoids: An Overview of The Clinical Pharmacology and Toxicology. *J of Pharmacol & Clin Res*. 2016; 1(3): 555565. DOI: 10.19080/JPCR.2016.01.555565

Bernson-Leung ME, Leung LY, Kumar S. Synthetic cannabis and acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013.

Bick BL, Szostek JH, Mangan TF. Synthetic cannabinoid leading to cannabinoid hyperemesis syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2014;89: 1168–9.

Brents LK, et al. Monohydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-073 retain intermediate to high cannabinoid 1 receptor (CB1R) affinity and exhibit neutral antagonist to partial agonist activity. *Biochemical Pharmacology*. 2012; 83(7):952–61.

Celofiga A, Koprivsek J, Klavz J. Use of synthetic cannabinoids in patients with psychotic disorders: case series. *J Dual Diagn*. 2014;10(3):168–173.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute kidney injury associated with cannabinoid use in multiple states, 2012. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(6):93–98.

Chimalakonda KC, Bratton SM, Le VH, Yiew KH, Dineva A, Moran CL, James LP, Moran JH, Radominska-Pandya A. Conjugation of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, metabolites by human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos*. 2011; 39:1967–1976.

Chimalakonda KC, Seely KA, Bratton SM, Brents LK, Moran CL, Endres GW, James LP, Hollenberg PF, Prather PL, Radominska-Pandya A, Moran JH. Cytochrome P450-mediated oxidative

metabolism of abused synthetic cannabinoids found in K2/Spice: identification of novel cannabinoid receptor ligands. *Drug Metab Dispos.* 2012; 40:2174–2184.

Cloherty J, Zhang S. Bath salts and other synthetic drugs making “millions” for terrorists. Ιστότοπος: abcnews.com Website. Εκδόθηκε στις 27 Ιουνίου 2013. Ανακτήθηκε στις 25 Νοεμβρίου 2017 από <http://abcnews.go.com/Politics/bath-salts-synthetic-drugs-making-millions-terrorists/story?id=19507041>

Compton D.R., Johnson M.R., Melvin L.S., Martin B.R. (1992), ‘Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents’, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 260 (1), pp. 201–209.

Compton, D.R., Rice K.C., De Costa B.R., Razdan R.K., Melvin L.S., Johnson M.R., Martin B.R. (1993), ‘Cannabinoid structure–activity relationships: correlation of receptor binding and *in vivo* activities’, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 265 (1), p. 218.

Davis C, Boddington D. Teenage cardiac arrest following abuse of synthetic cannabis. *Heart Lung Circ.* 2015;24:e162–3.

Di Marzo V, De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences.* 2012; 367(1607):3216–28.

Dresen S, Ferreiros N, Putz M, Westphal F, Zimmermann R, Auwarter V. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J Mass Spectrom.* 2010; 45:1186–1194.

Drug Enforcement Administration. Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Five Synthetic Cannabinoids Into Schedule I. *Microgram Bulletin.* 2011; 44(3):21–30.

EMCDDA (2009) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Thematic paper. Understanding the Spice Phenomenon. Ιστότοπος: <http://www.emcdda.europa.eu/>. Ανακτήθηκε στις 26 Μαΐου 2017 από http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_80086_EN_Spice%20Thematic%20paper%20-%20final%20version.pdf.

EMCDDA (2015) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cannabinoids and 'Spice' drug profile. Ιστότοπος: <http://www.emcdda.europa.eu/>. Τελευταία επικαιροποίηση Πέμπτη 08 Ιανουαρίου 2015. Ανακτήθηκε στις 19 Νοεμβρίου 2017 από <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>

EMCDDA-Eurojust (2016) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). New psychoactive substances in Europe: legislation and prosecution — current challenges and solutions. Ιστότοπος: <http://www.emcdda.europa.eu/>. EMCDDA, Eurojust, Lisbon, Νοέμβριος 2016. Ανακτήθηκε στις 03 Δεκεμβρίου 2017 από http://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-publications/eurojust/nps-legislation-and-prosecution_en

EMCDDA (2017) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cannabinoids in Europe (Perspectives on drugs). Ιστότοπος: <http://www.emcdda.europa.eu/>. EMCDDA, Lisbon, Ιούνιος 2017. Ανακτήθηκε στις 03 Δεκεμβρίου 2017 από <http://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/synthetic-cannabinoids>

EU-Project “SPICE and synthetic cannabinoids”. Ενημερωτικό φυλλάδιο για τα συνθετικά κανναβινοειδή (Brochure on Synthetic Cannabinoids)

Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci.* 2011; 5:60.

Fantegrossi WE, Moran JH, Radominska-Pandya A, Prather PL. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Δ^9 -THC: mechanism underlying greater toxicity? *Life Sci.* 2013;97:45–54.

Gamaledin I, Zvonok A, Makriyannis A, Goldberg SR, Le Foll B. Effects of a selective cannabinoid CB2 agonist and antagonist on intravenous nicotine self administration and reinstatement of nicotine seeking. *PLoS One.* 2012; 7:e29900.

Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinology Letters.* 2004; 25(1-2):14–23.

Gunderson EW, et al. “Spice” and “K2” herbal highs: a case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. *The American Journal on Addictions.* 2012; 21(4):320–6.

Hiratsuka M, et al. In vitro assessment of the allelic variants of cytochrome P450. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(1):68-84.

Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; (168):657–690.

Huffman J.W., Mabon R., Wu M.-J., Lu J., Hart R., Hurst D.P., Reggio P.H., Wiley J.L., Martin B.R. (2003), ‘3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB₁ cannabinoid receptor’, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 11, pp. 539–549.

Huffman J.W., Zengin G., Wu M.-J., Lu J., Hynd G., Bushell K., Thompson A.L.S., Bushell S., Tartal C., Hurst D.P., Reggio P.H., Selley D.E., Cassidy M.P., Wiley J.L., Martin B.R. (2005), ‘Structure–activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl) indoles at the cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors: steric and electronic effects of naphthoyl substituents. New highly selective CB₂ receptor agonists’, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 13, pp. 89–112.

Johnston, LD.; O'Malley, PM.; Bachman, JG.; Schulenberg, JE. University of Michigan News Service; Ann Arbor, MI: 2012. The rise in teen marijuana use stalls, synthetic marijuana use levels, and use of ‘bath salts’ is very low.

Kacinko SL, Xu A, Homan JW, McMullin MM, Warrington DM, Logan BK. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the identification and quantification of JWH-018, JWH-073, JWH-019, and JWH-250 in human whole blood. *J Anal Toxicol.* 2011; 35:386–393.

Lapoint J, James LP, Moran CL, Nelson LS, Hoffman RS, Moran JH. Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion. *Clin Toxicol.* 2011; 49:760–764.

Lindigkeit R., Boehme A., Eiserlon I., Luebbecke M., Wiggermann M., Ernst L., Beuerle T. (2009), ‘Spice: a never ending story?’, *Forensic Science International* 191(1–3), pp. 58–63.

Little PJ, et al. Pharmacology and stereoselectivity of structurally novel cannabinoids in mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1988; 247(3):1046–51.

- Macfarlane V, Christie G. Synthetic cannabinoid withdrawal: a new demand on detoxification services. *Drug Alcohol Rev.* 2015;34:147–53.
- Mauler F., Mittendorf J., Horvath E., De Vry J. (2002), ‘Characterization of the diarylether sulfonylester (-)-(R)-3-(2-Hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl-4,4,4-trifluoro-1-sulfonate (BAY 38-7271) as a potent cannabinoid receptor agonist with neuroprotective properties’, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 302, pp. 359–368.
- Mechoulam R., Feigenbaum JJ, Lander N, Segal M, Järbe TU, Hiltunen AJ, Consroe P. (1988), ‘Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity’, *Experientia* 44, pp. 762–764.
- Meijer KA, Russo RR, Adhvaryu DV. Smoking synthetic marijuana leads to self-mutilation requiring bilateral amputations. *Orthopedics.* 2014;37:391–4.
- Monte Andrew A., Calello Diane P., Gerona Roy R., Hamad Eike, Campleman Sharan L., Brent Jeffery, Wax Paul, Carlson Robert G.. *Characteristics and Treatment of Patients with Clinical Illness Due to Synthetic Cannabinoid Inhalation Reported by Medical Toxicologists: A ToxIC Database Study.* *J. Med. Toxicol.* (2017) 13 (2): 146-152. doi:10.1007/s13181-017-0605-9
- Moran CL, Le VH, Chimalakonda KC, Smedley AL, Lackey FD, Owen SN, Kennedy PD, Endres GW, Ciske FL, Kramer JB, Kornilov AM, Bratton LD, Dobrowolski PJ, Wessinger WD, Fantegrossi WE, Prather PL, James LP, Radominska-Pandya A, Moran JH. Quantitative measurement of JWH-018 and JWH-073 metabolites excreted in human urine. *Anal Chem.* 2011; 83:4228–4236.
- Musshoff F, et al. Driving under the influence of synthetic cannabinoids (“Spice”): a case series. *International Journal of Legal Medicine.* 2013
- Nacca N, et al. The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome. *Journal of Addiction Medicine.* 2013; 7(4):296–8.
- Obafemi AI, Kleinschmidt K, Goto C, Fout D. Cluster of acute toxicity from ingestion of synthetic cannabinoid-laced brownies. *J Med Toxicol.* Epub 2015.
- Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Meozzi PA, Myers L, Perchuk A, Mora Z, Tagliaferro PA, Gardner E, Brusco A, Akinshola BE, Hope B, Lujilde J, Inada T, Iwasaki S, Macharia D, Teasenfitz L, Arinami T, Uhl GR. Brain neuronal CB2 cannabinoid receptors in drug abuse and depression: from mice to human subjects. *PLoS One.* 2008; 3:e1640.
- Paine MF, Hart HL, Ludington SS, Haining RL, Rettie AE, Zeldin DC. The human intestinal cytochrome P450 “pie”. *Drug Metab Dispos.* 2006; 34:880–886.
- Palmer SL, Thakur GA, Makriyannis A. Cannabinergic ligands. *Chemistry and Physics of Lipids.* 2002; 121(1-2):3–19.
- Patton AL, Chimalakonda KC, Moran CL, McCain KR, Radominska-Pandya A, James LP, Kokes C, Moran JH. K2 toxicity: fatal case of psychiatric complications following AM2201 exposure. *J Forensic Sci.* 2013; 58:1676–1680.
- Pavanello S, Fedeli U, Mastrangelo G, Rota F, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A, Vogel U. Role of CYP1A2 polymorphisms on lung cancer risk in a prospective study. *Cancer Genet.* 2012; 205:278–284.

Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences*. 2012; 367(1607):3353–63.

Psychoyos D, Vinod KY: Marijuana, Spice herbal high and early neural development: implications for rescheduling and legalization. *Drug Test Anal*, 2013; 5: 27–45

Sherrica Tai, William E. Fantegrossi. Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Curr Addict Rep*. 2014 June 1; 1(2): 129–136. doi:10.1007/s40429-014-0014-y.

Sherrica Tai, William E. Fantegrossi. Pharmacological and Toxicological Effects of Synthetic Cannabinoids and Their Metabolites. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017 ; 32: 249–262. doi:10.1007/7854_2016_60.

Schep LJ, Slaughter RJ, Hudson S, Place R, Watts M. Delayed seizure-like activity following analytically confirmed use of previously unreported synthetic cannabinoid analogues. *Hum Exp Toxicol*. 2014;34:557–60.

Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH. Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol Interv*. 2011; 11:36–51.

Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012a; 39:234–243.

Seely KA, Brents LK, Radominska-Pandya A, Endres GW, Keyes GS, Moran JH, Prather PL. A major glucuronidated metabolite of JWH-018 is a neutral antagonist at CB1 receptors. *Chem Res Toxicol*. 2012b; 25:825–827.

Seely KA, et al. Forensic investigation of K2, Spice, and “bath salt” commercial preparations: A three-year study of new designer drug products containing synthetic cannabinoid, stimulant, and hallucinogenic compounds. *Forensic Science International*. 2013; 233(1-3):416–22.

Sevinc MM, Kinaci E, Bayrak S, Yardimci AH, Cakar E, Bektaş H. Extraordinary cause of acute gastric dilatation and hepatic portal venous gas: chronic use of synthetic cannabinoid. *World J Gastroenterol*. 2015;21:10704–8.

Sheikh IA, Luksic M., Ferstenberg R., Culpepper-Morgan JA. SPICE/K2 Synthetic Marijuana-Induced Toxic Hepatitis Treated with N-Acetylcysteine. *Am J Case Rep* 2014; 15: 584-588.

Shirley, K. L., Y. Y. Hon, S. R. Penzak, Y. W. Lam, V. Spratlin & M. W. Jann: Correlation of cytochrome P450 (CYP) 1A2 activity using caffeine phenotyping and olanzapine disposition in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28, 961–966.

Sobolevsky T, Prasolov I, Rodchenkov G. Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine. *Forensic Sci Int*. 2010; 200:141–147.

Sun X, Dey SK. Synthetic cannabinoids and potential reproductive consequence. *Life Sci*. 2014;97(1):72–77.

Sweeney B, Talebi S, Toro D, Gonzalez K, Menoscal JP, Shaw R, et al. Hyperthermia and severe rhabdomyolysis from synthetic cannabinoids. *Am J Emerg Med.* 2015. doi:10.1016/j.ajem.2015.05.052.

Takematsu M, Hoffman RS, Nelson LS, Schechter JM, Moran JH, Wiener SW. A case of acute cerebral ischemia following inhalation of a synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol.* 2014;52:973–5.

Trecki J, Gerona RR, SchwartzMD. Synthetic cannabinoid–related illnesses and deaths. *NEJM.* 2015;373(2):103–7.

Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Haishima Y., Goda Y. (2009a), ‘Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product’, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 57 (4), pp. 439–441.

Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Goda Y. (2009b), ‘Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product’, *Forensic Toxicology* 27, pp. 61–66.

Van Amsterdam J, Brunt T, van den Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like. *J Psychopharmacol.* 2015;29(3):254–263.

Weissman A., Milne G.M., Melvin L.S. JR. (1982), ‘Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol’, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 223 (2), pp. 516–23.

Wikipedia¹ The Free Encyclopedia. Ιστότοπος: <https://en.wikipedia.org> Website. Εκδόθηκε στις 06 Μαΐου 2017. Ανακτήθηκε στις 23 Ιανουαρίου 2018 από https://en.wikipedia.org/wiki/Χρωματογραφία_λεπτής_στοιβάδας

Wikipedia² The Free Encyclopedia. Ιστότοπος: <https://en.wikipedia.org> Website. Εκδόθηκε στις 01 Νοεμβρίου 2017. Ανακτήθηκε στις 21 Ιανουαρίου 2018 από https://en.wikipedia.org/wiki/Liquid_chromatography%E2%80%93mass_spectrometry

Wikipedia³ The Free Encyclopedia. Ιστότοπος: <https://en.wikipedia.org> Website. Εκδόθηκε στις 13 Δεκεμβρίου 2017. Ανακτήθηκε στις 21 Ιανουαρίου 2018 από https://en.wikipedia.org/wiki/Gas_chromatography%E2%80%93mass_spectrometry

Wiley J.L., Compton D.R., Dai D., Lainton J.A.H., Phillips M., Huffman J.W., Martin B.R. (1998), ‘Structure–activity relationships of indole- and pyrrole-derived cannabinoids’, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 285 (3), pp. 995–1004.

Wintermeyer A, Moller I, Thevis M, Jubner M, Beike J, Rothschild MA, Bender K. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. *Anal Bioanal Chem.* 2010; 398:2141– 2153.

Xi ZX, Peng XQ, Li X, Song R, Zhang HY, Liu QR, Yang HJ, Bi GH, Li J, Gardner EL. Brain cannabinoid CB(2) receptors modulate cocaine’s actions in mice. *Nat Neurosci.* 2011; 14:1160–1166.

Zimmermann US, et al. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of “spice gold”. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2009; 106(27):464–7.