

Nove psihoaktivne tvari kao pošast modernog društva

Janči, Ena

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:932789>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ena Janči

**Nove psihoaktivne tvari kao pošast
modernog društva**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za psihijatriju i psihološku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u Zavodu za liječenje ovisnosti Klinike za psihijatriju Vrapče pod vodstvom doc. dr. sc. Zrnke Kovačić Petrović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KRATICA

3-MeO-PCE – 3-metoksieticiklidin (engl. *3-methoxyeticyclidine*)

4-Meo-PCP – 4-metoksifenciklidin (engl. *4-methoxyphencyclidine*)

BZP – 1-benzilpiperazin (engl. *1-benzylpiperazine*)

CB receptori – kanabinoidni receptori (engl. *cannabinoid receptors*)

CBD – kanabidiol (engl. *cannabidiol*)

DMT – N, N-dimetiltriptamin (engl. *N,N-dimethyltryptamine*)

EMCDDA – Europski centar za nadzor droga i ovisnosti o drogama (engl. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*)

ESPAD – Europsko istraživanje o alkoholu i ostalim drogama u školama (engl. *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*)

EU – Europska Unija (engl. *European Union*)

Euro-DEN – Europske mreže hitnih službi za droge (engl. *European Drug Emergencies Network*)

EWS - Sustav ranog upozorenja EU (engl. *the EU Early Warning System*)

GCS – Glasgowska skala kome (engl. *Glasgow Coma Scale*)

HLPC-DAD – tekućinska visokotlačna kromatografija s detektorima s diodnim nizom

IP – internetski protokol

LSD – dietilamid lizergične kiseline (engl. *lysergic acid diethylamide*)

MDMA – 3,4-metilendioksimetamfetamin (engl. *3,4-methylenedioxymethamphetamine*)

NBOMe – N-benzilfeniletilamin (engl. *N-benzylphenylethylamine*)

NMDA receptori – N-metil-D-aspartat receptori (engl. *N-methyl-D-aspartate receptors*)

NPT – nove psihoaktivne tvari (engl. *new psychoactive substances*)

PAT – psihoaktivne tvari

PCP – fenciklidin (engl. *phencyclidine*)

SC – sintetski kanabinoidi (engl. *synthetic cannabinoids*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav

THC – tetrahidrokanabinol (engl. tetrahydrocannabinol)

TOR – The Onion Router

UN – Ujedinjeni narodi (engl. *United Nations*)

UNODC – Ured za droge i kriminal Ujedinjenih naroda (engl. *United Nations Office on Drugs and Crime*)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	1
2. SUMMARY	2
3. UVOD	3
3.1. Kratak pregled povijesti psihoaktivnih tvari	3
3.2. Rastući problem droga u svijetu	4
3.2.1. Europsko izvješće o drogama za 2020. godinu	5
3.2.2. Situacija u Republici Hrvatskoj	5
3.2.3. Uloga Interneta u pospješivanju povećanja prodaje droga	8
4. NOVE PSIHOAKTIVNE TVARI (NPT)	9
4.1. Definicija, značaj i podjela NPT.	9
4.2. PAT biljnog porijekla kao ishodište za sintezu NPT-a	11
4.2.1. Khat	11
4.2.2. Kratom	12
4.2.3. Salvia (<i>Salvia divinorum</i>)	13
4.2.4. Halucinogene gljive	14
4.2.5. Ayahuasca	14
4.2.6. Opijum (<i>Papaver somniferum</i>), opijati i opiodi.	15
4.3. Nove psihoaktivne tvari (NPT)	16
4.3.1. Aminoindani	16
4.3.2. Derivati feniletilamina	17
4.3.2.1. Supstance 2C serije.	17
4.3.2.2. N-benzilfeniletilamin (NBOMe) halucinogeni.	18
4.3.3. Fenciklidinu slične supstance	18
4.3.4. Piperazini	19
4.3.5. Sintetski kanabinoidi	20
4.3.6. Sintetski katinoni	23
4.3.7. Sintetski opiodi	24
5. OPASNOSTI POVEZANE S NPT	25
5.1. Akutne intoksikacije i smrtni ishodi povezani s NPT	26
5.1.1. Sintetski kanabinoidi	26
5.1.2. Sintetski katinoni	29
5.1.2.1. Mefedron	29

5.1.2.2. Metilon	31
5.1.3. Sintetski opioidi	33
5.1.3.1. U-47700	34
6. PREVENCIJA	35
7. ZAKLJUČAK	40
8. ZAHVALE	42
9. LITERATURA	43
10. ŽIVOTOPIS	50

1. SAŽETAK

Nove psihoaktivne tvari kao pošast modernog društva

Ena Janči

Psihoaktivne tvari (PAT) su poznate ljudskoj vrsti od vremena prije nove ere kada je njihova upotreba bila nezaobilazni dio obreda starih civilizacija. Kroz iduća su se razdoblja otkrivale brojne biljne vrste čijom su se konzumacijom postizali psihotropni učinci. U posljednjem se stoljeću proizvodnja droga iz prirode preselila u laboratorije te je tako započela era sintetskih PAT-a. Početkom 21. stoljeća osobitu su pažnju privukle skupine sintetskih droga koje su se vodile kao legalne, a koje su imitirale učinke klasičnih tradicionalnih droga. Te skupine droga zajednički nose naziv nove psihoaktivne tvari (NPT), a uključuje aminoindane, derivate feniletilamina, fenciklidinu slične supstance, piperazine, sintetske kanabinoide, sintetske katinone, sintetske opioide i drugo.

Moderno je društvo s jedne strane blaženo razvojem tehnologije, ali je s druge strane izloženo brojnim opasnostima koje ona nudi. Naime, Internet je djelovao kao ključna odskočna daska za popularizaciju i globalnu dostupnost NPT-a, a osobito pojava darkneta. Posljedično je proizvodnja ovih tvari doživjela zamah pa se tako svake godine bilježi pojava novih NPT-a na tržištu što iznova slama sve pokušaje njihove legislativne kontrole. Poput igre mačke i miša, čim se pojedina PAT stavi pod kontrolu, pojavi se nova usporedivog djelovanja koja zamijeni staru i probije se na tržištu te se ovaj ciklus iznova ponavlja. U ovoj se igri, nažalost, najteže posljedice odražavaju na onima koji kupljeni proizvod konzumiraju. NPT predstavljaju veliku strepnju zdravstvenim djelatnicima koji se suočavaju s akutno intoksiciranim bolesnicima. Ove se tvari ne mogu detektirati klasičnim laboratorijskim testovima na droge, stoga je osnovna terapija u akutnim stanjima isključivo simptomatska. Osim toga, NPT u usporedbi sa tradicionalnim drogama uglavnom su potentnije, a posljedično i rizičnije za korisnike

U ovome su radu opisane su NPT, kliničke slike i toksidromi (skup znakova i simptoma koji se odnosi na specifičnu skupinu NPT-a) što je važno u zbrinjavanju bolesnika u akutnim stanjima. Nadalje, prikazani su opisi slučajeva temeljem literaturnog pregleda. Konačno, ističe se potreba preventivnog djelovanja u svrhu podizanja znanja i svijesti o navedenom problemu u općoj populaciji, osobito među mladima, te potreba interdisciplinarnе i multidisciplinarnе suradnje u prevenciji (liječnici, psihijatri, psiholozi, pedagozi, nastavnici, sudstvo itd.).

Ključne riječi: nove psihoaktivne tvari, akutna intoksikacija, toksidromi, smrtni slučajevi, prevencija

2. SUMMARY

New psychoactive substances: the burden of the modern times

Ena Janči

Psychoactive substances (PAS) have been known to mankind since times BC when their use was an essential part of the rituals of ancient civilizations. Throughout the following time periods numerous plant species were discovered, and psychotropic effects were achieved by consuming them. In the last century the manufacturing of drugs has moved from nature into the laboratories and thus began the era of synthetic PAS. At the start of the 21st century the spotlight was taken by groups of synthetic drugs that were considered legal, and yet they imitated the effects of classic traditional drugs. These groups of drugs have the common name of new psychoactive substances (NPS), and they consist of aminoindanes, derivatives of phenylethylamine, phencyclidine-like substances, piperazines, synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, synthetic opioids, and others.

Modern society has been blessed with the development of technology, and yet there are also dangers that it brings. Namely, the Internet has acted as a key jumping-off point for the popularization and global availability of NPS, and especially the appearance of darknet. Consequentially, the manufacturing of these substances has seen a boost, and so every year there appears a new NPS on the market that makes all the legislative attempts to regulate them futile. Like a game of cat and mouse, as soon as one PAS is regulated, there is a new one with comparable effects that replaces the old and takes the market share, thus repeating the cycle. Unfortunately, in this game, the worst consequences are suffered by the people consuming the product. NPS present a substantial challenge to the medical personnel dealing with acutely intoxicated patients. These substances cannot be detected by standard laboratory tests for drugs, so the basic therapy in acute states is strictly symptomatic. Besides that, in comparison with traditional drugs, NPS are generally more potent, and thus, riskier for users.

This article describes NPS, clinical pictures and toxidromes (a set of signs and symptoms related to the specific groups of NPS) that are important in the care of patients in acute conditions. Furthermore, cases descriptions are presented based on a literature review. Finally, the need for preventive action to raise knowledge and awareness of this problem in the general population, especially among young people, and the need for interdisciplinary and multidisciplinary cooperation in prevention (physicians, psychiatrists, psychologists, pedagogues, teachers, judiciary, etc.) is pointed out.

Keywords: new psychoactive substances, acute intoxication, toxidromes, fatal outcome, prevention

3. UVOD

3.1. Kratak pregled povijesti psihoaktivnih tvari

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), psihoaktivne tvari (PAT) definiraju se kao one tvari koje unesene u organizam uzrokuju promjenu mentalnih procesa kao što su kognicija i raspoloženje (1).

Prema Crocqu (2), PAT su tvari kroz povijesti imale tri osnovne namjene: religijske ceremonije, medicinske svrhe te je u novije doba raširena „socijalno prihvatljiva“ uporaba nekih PAT-a (npr. nikotin, kofein). U davnom vremenu prije nove ere su svećenici i šamani koristili biljke halucinogenog učinka sa svrhom postizanja disocijativnog transa ključnog za odvijanje ceremonija, a od posebnog je značaja bila gljiva *Amanita muscaria*, poznatija kao muhara, koja se geografski najviše koristila u centralnoj Aziji i Indiji, dok su se u centralnoj Americi za te svrhe uglavnom upotrebljavale psilocibinske gljive. Vetulani (3) navodi kako je *Amanita muscaria* najstarija korištena PAT općenito, a početak njene uporabe datira još u neolitičko doba prije 10 000 godina.

Od psihoaktivnih tvari „starog svijeta“ do dan danas važnu su ulogu zadržale njih tri: opijum, kanabis i alkohol (3).

Riječ opijum prvi put se spominje u prvom stoljeću prije nove ere, a porijekla je grčke riječi *opos* što u prijevodu znači sok. Opijum se od davnina dobivao ekstrakcijom iz nezrele čahure sjemenke maka metodom zarezivanja vertikalnim, horizontalnim, cirkularnim ili kosim rezovima, a u antička vremena se aplicirao na razne načine: nazalno, analno, internalno u obliku tableta ili kapsula, ekternalno u obliku losiona te se koristio i za eutanaziju i suicid (4). Sve do 1803./1804. godine nije bio poznato koja je to komponentna opijuma zaslužna za analgetički učinak koji uzrokuje, no te je godine Friedrich Wilhelm Sertürner uspješno izolirao supstancu iz opijuma nazvavši ju morfij prema Morpheusu, grčkom bogu snova (5). Po otkriću šprice i šupljih igala sredinom 19-tog stoljeća morfij se počeo koristiti intravenski za opću anesteziju, za manje kirurške zahvate te za terapiju kronične i postoperativne boli (6).

Pisanti i Bufulco (7) navode kako je kanabis jedna od najstarijih biljaka porijeklom iz centralne Azije. Tamo se kanabis uzgajao i koristio za mnogobrojne svrhe (prehrana, vlakno, psihotropno sredstvo) još od holocena prije 11 700 godina. U 19. je stoljeću po prvi put provedeno istraživanje farmakoloških i toksikoloških aspekata kanabisa. William Brooke O'Shaughnessy, radeći u Indiji u kojoj se uzgajao *Cannabis indica*, proučavao je korisnost primjene tinkture kanabisa u bolesnika s tetanusom, kolerom, reumatizmom i konvulzijama. U 20. stoljeću uspješno su izolirane komponente kanabisa zadužene za njegov učinak (kanabidiol, tetrahidrokanabinol) te je otkriven endokanabinoidni sustav, zatim su ispitivani i definirani terapijski učinci kanabisa, ali isto tako i negativni učinci, poput povezanosti kanabisa i psihoze, zbog kojih je kanabis danas u većini zemalja ilegalan (8).

Ventulani (3) ističe nikotin i kokain kao bitne predstavnike PAT „novog svijeta“ zbog njihove globalne popularnosti i proširenosti. Duhan potječe iz Sjeverne i Južne Amerike gdje su ga prvo koristile Maye oko prvog stoljeća prije Krista, a zatim su nakon njih duhan nastavili uživati domorodačka američka plemena. Nakon otkrića Amerike, duhan se počeo širiti cijelim svijetom, a osobito se globalno popularizirao u prošlom stoljeću kroz reklame i filmove gdje se pušenje duhana prikazivalo kao nešto moderno i prihvatljivo. Danas se zna da je konzumacija duhana štetna po zdravlje te se posljedično tome ulažu naporu u edukaciju populacije o štetnim posljedicama konzumacije duhana i provođenje brojnih programa i mjera sa ciljem smanjenja broja konzumenta duhana, a time i smanjenja opterećenosti zdravstvenog sustava bolestima uzrokovanim pušenjem (9). Drugi značajan predstavnik uz duhan je kokain (3). Kokain se dobiva iz lišća biljke koke koja potječe iz Južne Amerike. Prije same izolacije kokaina iz lišća koke u 19. stoljeću, prakticiralo se među konzumentima žvakanje listova koke. U istom je stoljeću otkriveno da kokain ima i svoju specifičnu medicinsku svrhu prekidanja osjeta boli te je Carl Koller 1884. godine prvi puta koristio kokain kao anestetik. Kokain je bio toliko populariziran da se nalazio u mnogim pićima pa je tako i originalni recept za piće Coca Cola sadržavao vinski ekstrakt listova koke (3).

Preokret u povijesti uporabe PAT tvari dogodio se pojavom novih PAT-a na tržištu koje sve više istiskuju „stare“, tradicionalne PAT iz šire uporabe. Nove PAT mogu se jednostavno definirati kao sintetske ili prirodne tvari koje oponašaju učinke „starih“ PAT. Definiciju su dobile 2008. godine, a prvi zabilježen slučaj uporabe novih psihoaktivnih supstanci uopće datira iz 1928. godine kada je kemičar Gordon Alles uzeo amfetamin kojeg je sam napravio u svrhu ispitivanja njegovog psihofizičkog djelovanja. Od tada broj novih psihoaktivnih supstanci raste iz dana u dan te predstavlja opasnost modernog doba. Dodatan čimbenik popularizacije ovih supstanci je i razvoj Interneta koji je glavni izvor njihove nabave (10).

3.2. Rastući problem droga u svijetu

Globalna modernizacija društva utjecala je pozitivno u mnogim segmentima na naš svakodnevni život, međutim donijela je i neke negativne društvene pojave koje su se s vremenom sve više počele očitovati da bi u konačnici postale značajan globalni problem. Internet, nove spoznaje, bolja geografska povezanost zemalja, modernizacija prijevoznih sredstava, jednostavnija proizvodnja, telekomunikacija, stres, zasićenost svakodnevicom, ... sve su to karakteristike modernog društva, ali i karakteristike brže, jednostavne i efikasnije ponude, prodaje i nabave PAT-a na globalnoj razini. Radi boljeg uvida u situaciju po tom pitanju u svijetu i Europi godišnje se objavljuju izvješća o drogama sa prikazom statistike i ključnih problema u ovom području, dok se u Republici Hrvatskoj s istim ciljem objavljuju Izvješća o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga.

3.2.1. Europsko izvješće o drogama za 2020. godinu

Europsko izvješće o drogama za 2020. godinu (11) proveo je Europski centar za nadzor droga i ovisnosti o drogama (engl. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, EMCDDA) temeljem informacija koje su dostavljene od strane pojedinih zemalja članica Europske unije (EU) uz Tursku i Norvešku s ciljem prikazivanja statistike raširenosti problema droge u Europi. Samu veličinu problema s drogom, koji je zadesio Europu, najbolje prikazuju alarmantne brojke količine zaplijenjene droge pa je tako količina zaplijenjenog kokaina u EU 2018. godine iznosila 181 tonu što je najveća količina ikad zaplijenjena, potom količina zaplijenjenog heroina u EU 2018. godine iznosi 9,7 tona, a količina smole kanabisa zaplijenjene 2018. godine iznosi 668 tona. Od ukupno 1,3 milijuna zapljena droga 40 % otpada na biljni kanabis, 29 % na smolu kanabisa, a na trećem mjestu je kokain s 10 %. Osobit porast trenda bilježi kokain, naime količina zaplijenjenog kokaina je u 2020. godini porasla za 43 tone u odnosu na 2017. godinu. Tri su države koje pred ostalima prednjače po količini zaplijenjenog kokaina, a to su Belgija (53 tone), Španjolska (48 tona) te Nizozemska (40 tona), a pokazalo se kako je došlo i do rasta dostupnosti kokaina u zemljama u kojima to prethodno nije bila česta pojava. Podaci pokazuju kako je čistoća kokaina veća u posljednjih deset godina, dok maloprodajna cijena po gramu kokaina stagnira. Kokain je također druga najčešća droga u slučajevima akutne toksičnosti uzrokovane drogama prema podacima Europske mreže hitnih službi za droge (engl. *European Drug Emergencies Network*, Euro-DEN) za 2018. godinu. Treća na popisu droga povezanih sa slučajevima akutne toksičnosti je heroin. Udvostručenje količine zaplijenjenog heroina u Europi, a osobito u Turskoj, ukazuje na moguću opasnost buduće sve veće proširenosti heroina u Europi. Pokazalo se kako su konzumenti heroina sve stariji, a smanjuje se broj novih konzumenata uključenih u tretman zbog uporabe heroina. Najčešća konzumirana droga u Europi jest kanabis te se procjenjuje da oko 1 % odraslih osoba u EU svakodnevno ili gotovo svakodnevno koristi kanabis, a od toga mlađi od 35 godina čine udio od 60 %. Osobita je opasnost što je zabilježen dvostruki porast količine THC-a (tetrahidrokanabinola) u smoli i biljci kanabisa u odnosu na posljednje desetljeće. Glavni nalazi Europskog izvješća o drogama za 2020. godinu također ukazuju na porast proizvodnje raznolikih droga u Europi. Nove PAT i dalje predstavljaju važan problem u Europi. Iako se trend dolaska novih PAT-a u posljednje vrijeme ne povećava, krajem 2019. godine prijavljene su 53 nove tvari. Europskom sustavu ranog upozoravanja 2018. godine prijavljeno je više od 5,6 tona novih PAT. Najčešća forma je prah, zatim tablete i kapsule te tekućina. Sintetički kanabinoidi i katinoni čine udio od 77 % svih zapljena novih PAT-a u 2018. godini (11).

3.2.2. Situacija u Republici Hrvatskoj

Od 1978. godine u Republici Hrvatskoj prikupljaju se podaci o osobama koje su bile na liječenju zbog ovisnosti i onih koje zlorabe PAT te se upisuju u Registar osoba liječenih zbog zlouporabe

psihoaktivnih droga, a od 1981. godine Hrvatski zavod za javno zdravstvo objavljuje godišnje Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj (12). Podaci iz navedenih izvješća prosljeđuju se Ministarstvu zdravstva Republike Hrvatske, Europskom centru za praćenje droga i ovisnosti o drogama (EMCDDA) te Uredu za droge i kriminal Ujedinjenih naroda (engl. *United Nations Office on Drugs and Crime*, UNODC). Prema posljednjem Izvješću o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj za 2019. godinu ukupni broj osoba koje su se liječile iznosi 6761, od toga udio od 77 % (5338 osoba) je uzimalo opijate. Muškarci prednjače pred ženama u omjeru 4,8:1,0. Broj osoba koje su prvi put došle na liječenje iznosi 975, dok broj osoba ovisnih o opijatima koje su prvi puta došle na liječenje iznosi 190. Ovisnici o heroinu (opijatima) u Hrvatskoj, kao i u Europi, postaju sve stariji. Postoje značajne razlike među županijama pa je tako najveća stopa liječenih ovisnika o opijatima zabilježena u Zadarskoj županiji (496,2/100 000), dok je najmanja zabilježena u Virovitičko-podravskoj županiji (10,1/100 000). Pokazalo se kako je prosječna dob prvog eksperimentiranja s drogom bilo koje vrste 16 godina, dok se heroin prosječno prvi puta uzima s 20 godina, a intravenski s 21 godinom. Ako uspoređujemo podatke izvješća za 2019. godinu u odnosu na izvješća prethodnih godina, vidljivo je kako se trend smanjivanja ovisnosti o opijatima nastavlja, tako je 2015. godine bilo prvi put liječenih ovisnika o opijatima 175, 2016. godine 178, 2017. godine 204, 2018. godine 136, a u 2019. godini 190 osoba.

Iako je u Republici Hrvatskoj najraširenija droga zapravo kanabis, ovisnici o opijatima češće dolaze na liječenje nego konzumenti kanabisa, stoga su prema ovom izvješću najučestalije konzumirane droge među stanovnicima Republike Hrvatske opijati (12).

Značajne podatke o veličini problematike droga u Republici Hrvatskoj prikazuju se i u sklopu Europskog istraživanja o alkoholu i ostalim drogama u školama (engl. *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*, ESPAD) kojeg koordinira EMCDDA. Istraživanje se provodi u 40 europskih zemalja, a usmjereno je na istraživanje koliko adolescenti koriste sredstva ovisnosti. U 2020. godini objavljeni su rezultati ESPAD projekta provedenog 2019. godine (13), a radi se o sedmom ESPAD projektu. Pokazalo se da je u Hrvatskoj došlo do opadanja prevalencije pušenja duhana i pijenja alkohola među učenicima u dobi 15-16 godina u odnosu na rezultate prethodnih istraživanja, međutim i dalje je prevalencija viša od europskog prosjeka. Ekscesivno epizodično pijenje alkohola s prevalencijom od 35 % je najniži zabilježen rezultat od 2007. godine kada je prevalencija dosegla vrhunac od 43 %. Alkohol je probalo sveukupno 79 % učenika, dok je njih 47 % konzumiralo alkohol u posljednjih mjesec dana. Pušenje među učenicima također bilježi silazne trendove po svih ispitivanim odrednicama u odnosu na prethodna istraživanja. Rezultati su pokazali da je 42 % učenika probalo cigarete barem jednom u životu, u posljednjih mjesec dana pušilo je 20 % ispitivanih učenika, dok svakodnevno puši 10 % učenika. U ESPAD je bila uključena nova stavka istraživanja – korištenje e-cigareta. Istraživanje je pokazalo kako je na razini Hrvatske prevalencija korištenja e-cigareta visoka pa tako životna prevalencija iznosi 40 %, a u posljednjih mjesec dana e-cigarete konzumiralo je 14 %

učenika. Po pitanju prevalencije konzumacije ilegalnih psihoaktivnih supstanci među učenicima, rezultati pokazuju deklinaciju pri čemu je u prosjeku svaki šesti učenik probao neku ilegalnu drogu jednom u životu. Sveukupno se Hrvatska nalazi iznad europskog prosjeka prema konzumaciji ilegalnih droga među adolescentima. Kanabis i dalje nastavlja biti najpopularnija ilegalna droga s prevalencijom od 17 % učenika koji su jednom u životu probali kanabis. U istraživanju provedenom 2019. godine prvi je put ispitivana prevalencija visokorizične konzumacije kanabisa što podrazumijeva odrednice 'poremećaja uporabe kanabisa' opisanog u Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje, peto izdanje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5). Prevalencija među hrvatskim učenicima iznosi zabrinjavajućih 4 %. Nove psihoaktivne tvari (NPT) probalo je 3,4 % učenika te je ta brojka manja u odnosu na 4 % zabilježenih u istraživanju 2015. godine. Važno je naglasiti kako postotak konzumacije NPT-a iznosi više no prevalencija konzumacije pojedinačnih tradicionalnih PAT-a te da se češće viđa u onih koji konzumiraju istodobno i druga sredstva ovisnosti.

U 2012. godini usvojena je Hrvatska Nacionalna strategija suzbijanja zlouporabe droga za razdoblje 2012.-2017. godine. Cilj je konačna redukcija potražnje i ponude ilegalne droge, međutim preventivni programi uključeni u Nacionalnu strategiju suzbijanja zlouporabe droga indirektno se odnose i na legalna sredstva ovisnosti (npr. pušenje, alkohol, kockanje) (14). Nacionalna strategija služi kao baza za godišnju izradu Akcijskih planova suzbijanja zlouporabe droge u RH. U provođenju ove strategije važnu ulogu ima Ministarstvo unutarnjih poslova (MUP) koje je zaduženo za suzbijanje organiziranih oblika proizvodnje i distribucije droge, uličnu redukciju zlouporabe droga s krajnjim ciljem smanjenja dostupnosti droga za građane te pojačan nadzor granica kako bi se spriječilo krijumčarenje droga u Hrvatsku. Rezultati akcijskih planova suzbijanja zlouporabe droge za 2015. godinu prikazuju porast kaznenih djela povezanih s drogom u Republici Hrvatskoj u odnosu na 2014. godinu za 5,5% (2014.-2729, 2015.-2878). Udio kriminaliteta droga u odnosu na ukupni iznosio je 2015. godine 4,8 %, a broj ukupnih zapljena svih vrsta droga iznosi 9166 što je za 2,67 % manje nego u 2014. godini. U Republici Hrvatskoj su na snazi dva zakona čiji je cilj postići bolju kontrolu droga, a to su Zakon o suzbijanju zlouporabe droga i Kazneni zakon. Zakon o suzbijanju zlouporabe droga zadužen je za definiranje uvjeta za proizvodnju i promet drogama te zabranjuje neovlašten uzgoj, posjedovanje i preprodaju droge. Sva teža kaznena djela regulirana su Kaznenim zakonom. Od 2013. godine u Hrvatskoj posjedovanje malih količina droge ne smatra se kaznenim djelom, već prekršajem uz novčanu kaznu od 5000 do 10000 kuna. Kazna za neovlaštenu proizvodnju i preradu droge, ali bez preprodaje, kažnjava se zatvorom u trajanju od 6 do 12 mjeseci, dok se proizvodnja, prerada i preprodaja droge kažnjava zatvorom od 1 do 12 godina.

3.2.3. Uloga Interneta u pospješivanju povećanja prodaje droge

Razvojem moderne tehnologije uspostavila se bolja povezanost cijelog svijeta, lakoća pronalaska informacija svih vrsta i jednostavna komunikacija na velikim fizičkim udaljenostima. Međutim, razvoj tehnologije probudio je u ljudima ideju lakše, jednostavnije i dostupnije preprodaje droge, ali i drugih ilegalnih sredstva (npr. oružje), preko Interneta. Posljedično tome Internet je s vremenom postao ključan čimbenik produbljiivanja problema droge na globalnoj razini.

EMCDDA (15) navodi kako začetak *online* prodaje droga datira u rane 1970-te kada su studenti Stanford Universitya i studenti Massachusetts Institute of Technology prvi puta u povijesti napravili *online* transakciju, a radilo se o kanabisu. Dvadesetak godina kasnije napravljeni su prvi online forumi vezani za PAT i njihovu proizvodnju. Puni uzlet *online* trgovine ilegalnih sredstava dogodio se 2010. godine kada se pojavio darknet – web mjesto na Internetu koje osigurava zaštitu privatnosti i potpunu anonimnost adrese internetskog protokola (IP adrese), a time i identiteta i lokacije korisnika.

Darknet možemo definirati kao skupinu web mjesta kojima se ne može pristupiti na klasičan način primjerice preko *Google* tražilice, već se njemu pristupa preko specifičnog The Onion Router (TOR) portala koji koristi poseban *software* (16). Kako bi se mogla garantirati anonimnost korisnicima darkneta, potrebno je osigurati razne servise za postizanje anonimnosti identiteta i lokacije, enkriptirane servise za komunikaciju te kriptovalute za anonimno plaćanje kupljenog (15). Stoga se posebnost ove mreže, u odnosu na uobičajene, temelji na mogućnosti anonimne kupovine ilegalnog sredstva od anonimnog prodavača uz plaćanje kriptovalutama poput Bitcoina, dok se sama pošiljka može poslati preko lokalne pošte. Darknet se može koristiti u legalne svrhe primjerice ako želimo podijeliti povjerljivu informaciju, međutim opasnost se nalazi u korištenju darkneta za ilegalne svrhe. Najpoznatija takva ilegalna stranica bila je Svilena cesta (engl. *Silk Road*) koja je većinski sadržavala brojne vrste droga od farmaceutskih lijekova do novih psihoaktivnih supstanci. Iako je *Silk Road* u konačnici ugašen, kasnije su nastali Svilena cesta 2.0 (engl. *Silk Road 2.0*), Pretovareni put svile (engl. *Silk Road Reloaded*) te Svilena cesta 3.0 (engl. *Silk Road 3.0*) inspirirani originalnom stranicom s istim ciljem – anonimna prodaja i kupovina ilegalnih tvari. Osobit problem koji donosi kupovina droga *online* jest što kupac zapravo ne zna što kupuje dok sam osobno ne isproba, međutim prema istraživanju provedenom u razdoblju 2013.-2014. godine, u kojem se ispitivao sastav uzorka droge dobivenih od kupaca darkneta, pokazalo se kako je 91,3 % uzoraka sadržavalo drogu koja je bila navedena u oglasu uz razlike u čistoći. Unatoč navedenom problemu izgledno je da *online* prodaja droga postaje sve popularnija temeljem nizozemskog istraživanja provedenog od 2013. do 2016. godine kada se utvrdilo da virtualna prodaja droge prednjači pred *offline* prodajom, odnosno uličnom prodajom, iako je cijena veća *online* nego li na ulici što se objasnilo većom zaštitom kupca od nasilja prilikom virtualne kupovine (16).

Osim za prodaju tradicionalnih vrsta droge, Internet je postao glavno mjesto preprodaje novih psihoaktivnih tvari (NPT). One se prodaju na darknetu, ali i na clearnetu, odnosno javno dostupnoj mreži, a međusobno se razlikuju i u profilu kupaca i vrsti ponuđenih droga. Koliko je situacija opasna govori činjenica kako je 2010. godine u Europskoj uniji bilo 170 *online* trgovina gdje su se mogle kupiti NPT, a samo dvije godine kasnije taj je broj porastao na 693 (17).

Prema Svjetskom izvješću o drogama za 2020. godinu (18) čak 62 % svih ponuda na darknet mreži uključivalo je drogu ili kemikalije povezane s drogom temeljem rezultata iz 2017. godine. U Europi se najčešće online kupuje kanabis, stimulansi slični amfetaminima te kokain, dok je potražnja za opijatima manja. Stanje u Rusiji je slično Europi uz iznimku veće potražnje novih PAT-a – katinona. Prema rezultatima Globalne ankete o drogama, koja se provodi svake godine i temelji na nereprezentativnom pogodnom uzorku 50 000-100 000 dobrovoljaca u više od 50 zemalja, vidi se trostruki porast broja nabave droge preko darkneta u svim obuhvaćenim regijama prilikom usporedbe rezultata 2014. godine (4,7 %) i 2020. godine (15 %). Kada govorimo o kupcima, polovica ih tvrdi kako kupuje istu vrstu droge koje su kupovali i prije no što su počeli koristiti darknet u te svrhe, dok više od četvrtine ispitanika je nakon dolaska na darknet koristilo više vrsta droga no prije. Udio ispitanika koji prije svoje prve darknet nabave droge nisu probali nijednu vrstu PAT-a se udvostručio u vremenskom razdoblju od 2015. godine (4,5 %) do 2020. godine (9,3 %). Također je značajno napomenuti kako se pretpostavlja da je usred COVID-19 pandemije došlo do redukcije krijumčarenja droge uz posljedicu porasta cijene, međutim istodobno postoji spekulacija da je došlo do porasta broja maloprodaje droge preko darkneta. Gledano u budućnost izgledno je kako *online* preprodaja droga neće samo tako lako nestati unatoč uloženim naporima i uspjesima policijskih intervencija u virtualnoj trgovini drogama. Naime, pokazalo se kako je zatvaranje značajnijih darknet trgovina uzrokovalo porast broja *online* trgovina, koje vodi jedan dobavljač, za razliku od tradicionalnih koje umrežuju veći broj dobavljača što potom u konačnici ne rezultira značajnijim poboljšanjem problematične situacije s *online* prodajom droga koja je zadesila cijeli svijet (18).

4. NOVE PSIHOAKTIVNE TVARI (NPT)

4.1. Definicija, značaj i podjela NPT-a

Zloupotreba biljnih vrsta, koje konzumacijom ostvaruju psihotropni učinak u čovjeka, stara je koliko i ljudska povijest. Iako su tradicionalne supstance, koje izazivaju ovisnost, poput opijuma, kanabisa i koke, kontrolirane konvencijama Ujedinjenih naroda protiv droga, mnoge, ako ne i većina, prirodnih biljaka s ovisničkim ili abuzivnim obilježjima je još uvijek izvan kontrole (19). Posljedično tome, Ured Ujedinjenih naroda za droge i kriminal (UNODC) (20) upozorio je na pojavu prijetnje od novih

psihoaktivnih tvari, koje su uglavnom izvedene ili modificirane iz sastojaka prirodnog podrijetla, tako primjerice sintetički kanabinoidi i sintetički katinoni potječu od biljke kanabis, odnosno khat.

Od ranih do srednjih 2000-tih godina, na tržištu je došlo do eksponencijalnog rasta broja novih raznolikih supstanci koje su kasnije dobile zajednički naziv nove psihoaktivne tvari (NPT). Radi se o PAT-u koje zapravo predstavljaju kemijski izmijenjenu određenu ilegalnu tvar (kokain, heroin, kanabis i dr.) tako da ona temeljem te izmjene prestaje biti ilegalna. NPT su, stoga, poznate na tržištu pod nazivom „zakonske visine“ (engl. *legal highs*). Njihova je osnovna svrha od samog začetka bila imitirati učinak poznatih ilegalnih PAT s razlikom da se mogu prodavati legalno. Sama definicija NPT-a varira od zemlje do zemlje kao posljedica nejednake politike, kontrole i nadzora nad drogama među pojedinim zemljama (21).

U Republici se Hrvatskoj prema posljednjem Zakonu o izmjenama i dopunama Zakona o suzbijanju zlouporabe droga donesenom 11. travnja 2019. godina NPT definiraju kao „tvar u čistom obliku ili pripravku koja nije obuhvaćena Jedinstvenom konvencijom Ujedinjenih naroda o opojnim drogama iz 1961., kako je izmijenjena Protokolom iz 1972. ili Konvencijom Ujedinjenih naroda o psihotropnim tvarima iz 1971., ali može predstavljati rizik za zdravlje ili društvo sličan onom koji predstavljaju tvari obuhvaćene tim konvencijama“ (22).

Počeci proizvodnje NPT-a vežu se za 1920-te godine, međutim popularizacija i veća globalna nabava ovih supstanci započela je tek informatičkom revolucijom i razvojem internetskih trgovina. Virtualan svijet predstavlja glavno tržište NPT-a u kojem je dostupan šarolik izbor supstanci, a osim toga na internetu se nalaze brojni forumi gdje korisnici mogu slobodno recenzirati pojedinu supstancu te preporučiti neku drugu sličnog djelovanja. Ono što je privlačno za konzumente droga kod NPT-a jest legalnost, jeftinija cijena, velik izbor, *online* dostupnost te nemogućnost detekcije ovih tvari u urinu za razliku od „poznatih“ droga, međutim brojne su negativne strane od kojih je važno spomenuti rijetko postojeće smjernice intervencije u slučaju akutne intoksikacije ovim tvarima za razliku od primjerice akutne intoksikacije heroinom kod koje su točno definirane i dobro poznate smjernice prve pomoći (23). U posljednje vrijeme pokazalo se kako se godišnje broj novih NPT-a smanjuje, međutim sveukupni broj je svejedno u porastu. Osim toga NPT karakterizira varijabilnost u dostupnosti pojedinih tvari pa tako od ukupno skoro 700 NPT-a koje su ikada zabilježene na prostorima EU, godišnje se prijavi samo polovica Europskom centru za nadzor droga i ovisnosti o drogama. Posljedično ovoj dinamici, varijabilnosti i godišnjoj proizvodnji novih NPT-a neizvjestan je odgovor na pitanje kakva je budućnost po pitanju NPT-a (22).

Kada govorimo o klasifikaciji NPT-a, iako postoji više podjela, realno ih je teško klasificirati zbog njihovog različitog psihotropnog djelovanja, a slične kemijske strukture, ali i zbog čestih miješanja dviju supstanci različite kategorije u jednu formu (23). Najčešće upotrebljavana podjela je ona koja NPT-e prema psihotropnom učinku dijeli na: stimulanse, depresore, sintetičke kanabinoide i halucinogene koje

se dalje dijele na disocijativne i klasične halucinogene (19). Prema kemijskoj strukturi ih možemo podijeliti na: feniletilamine, piperazine, triptamine, arilcikloheksamine, katinone, kanabinoide itd. (24). Osim navedenog, UNODC (20) razlikuje i podskupinu NPT-a koja se dobiva modifikacijom PAT biljnog porijekla.

4.2. PAT biljnog porijekla kao ishodište za sintezu NPT-a

Nove psihoaktivne tvari sintetskog su porijekla, međutim određen udio nastaje modifikacijom PAT-a biljnog porijekla. Sintetski katinoni, primjerice, dobivaju se iz biljke khat, odnosno njene aktivne tvari katinona. Upravo je to razlog da su NPT bazirane na prirodnom (biljnom) porijeklu svrstane kao zasebna skupina u sveukupno devet skupina novih psihoaktivnih tvari prema UNODC-u (20). PAT biljnog porijekla su po svojim kemijskim osobitostima alkaloidi, a geografski potječu iz Azije i Južne Amerike. Psihotropno djelovanje ovih tvari je uglavnom stimulativno i halucinogeno (npr. khat, ayahuasca), rjeđe ostvaruju sedativni učinak (npr. kratom). Posljedično nedostatku znanja o PAT-u prirodnog porijekla i nedostatnom praćenju konzumacije ovih tvari u populaciji od strane UNODC-a, nije poznato koliko je zapravo njihova zlouporaba proširena. Jedine PAT prirodnog porijekla čija se uporaba prati jesu khat, kratom te *salvia* (25).

U sljedećim potpoglavljima prikazane su najznačajnije biljke čije su aktivne tvari psihotropnog djelovanja iskorištene za sintezu NPT-a, osim kanabisa o kojemu je riječ u sklopu potpoglavlja o sintetskim kanabinoidima.

4.2.1. Khat

Khat, odnosno *Catha edulis*, biljka je porijekla iz Etiopije, istočne Afrike i Arapskog poluotoka. U navedenim se regijama, a osobito u državi Jemen, tradicionalno i potpuno legalno žvače lišće ove biljke ili se ona puši nakon sušenja. S druge strane u većini ostalih zemalja, prodaja i konzumacija khata je kontrolirana temeljem UN-ove konvencije iz 1991. godine, međutim u Nizozemskoj prodaja khata nije zabranjena, već samo ograničena, dok je u Kanadi posjedovanje khata legalno za razliku od prodaje i uvoza. Koliko je popularna ova tvar svjedoči podatak da je 2016. godine khat bio druga po redu najčešće zaplijenjena NPT prirodnog porijekla nakon salvije (25).

Katinon, osobito koncentriran u mladim cvjetovima, lišću i grančicama biljke *Catha edulis*, glavni je aktivni alkaloid, a daljnjim metaboliziranjem u jetri iz njega nastaju norefedrin i katin (norpseudoefedrin). Iako je katin identificiran već 1930. godine, katinon kao aktivna tvar u khatu izoliran je 1978. godine. Ovaj spoj pripada feniletilaminima, a uz to je β -keto analog amfetaminu. Kao posljedica sličnosti amfetaminu, khat nakon konzumacije uzrokuje pojačan osjećaj ugone i energičnosti,

euforiju, povećava samopouzdanje i pažnju, smanjuje apetit i otklanja osjećaj umora. Tjelesni simptomi poput hipertenzije, tahikardije, midrijaze i povišene tjelesne temperature posljedica su simpatomimetičkih učinaka alkaloida khata. Apstinencija od konzumacije khata rezultira sindromom ustezanja karakteriziranim depresijom i osjećajem tjeskobe (26).

U slučaju dugotrajne i učestale konzumacije khata javljaju se negativne nuspojave pa se tako u osoba koje u velikim količinama žvaču listove khata može javiti paranoidna psihoza ili shizofrenija. Osim psihijatrijskih bolesti, khat se povezuje i s toksičnim učincima na brojne organske sustave s posljedičnim razvojem hipertenzije, tahikardije, konstipacije, migrene, seksualne disfunkcije u muškaraca i drugih smetnji (25).

4.2.2. Kratom

Kratom, odnosno *Mitragyna speciosa*, tradicionalna biljka je porijeklom iz područja Afrike i jugoistočne Azije. Riječ je o drvu velikih ovalnih tamnozelenih listova koje se uzgaja na područjima tropske klime. Dio drveta koji sadrži potentne psihotropne supstance jesu listovi koji se nakon branja konzumiraju tako da se žvaču ili se suše i potom samelju u prah za čaj. U lišću kratoma nađeno je više od 25 različitih alkaloida, a među njima najznačajniji učinak ima mitraginin i 7-hidroksimitraginin (27). U dvadeset listova ove biljke nalazi se u prosjeku 17 mg mitraginina. Ovim dvama alkaloidima pripisuje se glavni efekt konzumacije kratoma – antinociceptivni (28). Mitraginin ima agonistički učinak na μ - i δ -opioidne receptore, dok 7-hidroksimitraginin djeluje agonistički na μ - i κ -receptore (25). Za razliku od klasičnih opioida, pokazalo se kako kratom ima manju mogućnost indukcije respiratorne depresije. Mitraginin osim na opioidne receptore agonistički se veže i na postsinaptičke α -2 adrenergične receptore s učinkom sedacije, analgezije, anksiolize, a također se simpatomimetičkom učinku mitraginina pripisuje i redukcija simptoma opioidne apstinencijske krize. Posljednji značajan učinak mitraginina je protuupalni koji se postiže inhibicijom COX-2 (28).

Prijavljeni pozitivni efekti dugotrajnije konzumacije kratoma uključuju povećanje energije i radne sposobnosti te već spomenuto uklanjanje simptoma opioidne apstinencijske krize. S druge strane češće prijavljeni negativni učinci kratoma uključuju gubitak tjelesne težine, dehidraciju, hiperpigmentaciju i konstipaciju. Rijetko se kratom povezuje s indukcijom epileptičkih napada, a zabilježen je i po jedan slučaj hipotiroidizma i intrahepatalne kolestaze (28). U razdoblju od 2012. godine do 2017. godine prijavljeno je sveukupno devet smrtnih slučajeva povezanih s kratomom, međutim radilo se o kombinaciji kratoma te tvari O-desmetiltramadol („Krypton“) pa se smrt pripisuje dodavanju ove tvari kratomu, a ne samome kratomu (19). Kratom može biti adiktivan i uzrokovati sindrom ustezanja s kliničkom slikom agitacije, anksioznosti, spazma mišića udova, mialgije i atralgije, a koji se uspješno tretira benzodiazepinima, neopioidnim analgeticima i α -2 agonistima (28).

U prošlosti se počeo primjenjivati za ublažavanje simptoma opioidne apstinencije u Tajlandu 1940-tih godina, a gdje se i danas zadržao kao dio kulture i tradicije. Kratom se u posljednje vrijeme proširio globalno, a osobito u SAD u kojem je prevalencija opioidnih ovisnika visoka. Za razliku od zemalja Jugoistočne Azije gdje je kratom kontroliran, u SAD-u to nije slučaj te je posljedično nabava vrlo jednostavna, a posjedovanje ove tvari legalno i neregulirano (27). Što se europske regije tiče, kratom je zakonski kontroliran u sljedećim zemljama: Danska, Poljska, Latvija, Litva, Italija, Švedska i Rumunjska. Izvan Europe je ova tvar regulirana u Australiji, Novom Zelandu, Maleziji, Myanmaru i Tajlandu (25).

4.2.3. *Salvia (Salvia divinorum)*

Salvia divinorum naziv je za biljku porijeklom iz Meksika gdje su je tradicionalno konzumirali pripadnici indijskog plemena Mazatec. Među više od 500 vrsta salvije, *Salvia divinorum* ističe se po svom halucinogenom djelovanju (19). Osim za religijske običaje, ova se biljka koristila i za tretiranje raznih medicinskih dijagnoza, osobito za upalna i bolna stanja poput glavobolje, reumatizma, kožnih bolesti (npr. ekcemi), menstrualnih grčeva, poremećaja gastrointestinalnog sustava, cistitisa, depresije i drugih. Glavna komponentna *S. divinorum* kojoj se pripisuje halucinogeni efekt je diterpen nazvan salvinorin A. Salvinorin A djeluje agonistički na κ -opioidne receptore i kanabinoidne receptore CB1, a vrši i perifernu inhibiciju leukotriena i inflamatornih citokina. Posljedično, *Salvia divinorum* uz halucinogeni efekt, posjeduje protuupalni i analgetički učinak (29).

Salvija se konzumira na razne načine, a najstariji koji su upotrebljavala indijska plemena je priprema čaja od svježih lišća salvije. Druga metoda je grickanje lišća u trajanju od pola sata do sat vremena omogućujući na ovaj način apsorpciju u usnoj šupljini. Zatim se lišće može osušiti i pušiti pri čemu je potrebna duboka inhalacija dima i njegovo zadržavanje u plućima u trajanju od pola minute kako bi se omogućila adekvatna apsorpcija. Potonji uzrokuje i najpotentniji i najjači učinak ovog PAT-a. Nakon pušenja salvije, djelovanje se očituje unutar jedne minute, a traje do 15 minuta. Najčešće se pojavljuje konfuzija, dezorijentacija, vrtoglavica, halucinacije, tahikardija, ali nerijetko se javi osjećaj smirenosti, poboljšanje raspoloženja i relaksacija što je i glavni razlog posezanja za ovom supstancom (30). S obzirom na činjenicu da u animalnim modelima konzumacija salvije ne uzrokuje otpuštanje dopamina u *nucleus accumbens*, pretpostavlja se da nema adiktivno djelovanje (29). Osim što ne uzrokuje ovisnost, salvija ima nizak rizik toksičnosti. Nije zabilježen slučaj smrti uzrokovan salvijom, međutim može potaknuti epizodu psihoze u rizičnih pojedinaca (30).

Salvia divinorum ilegalna je u većini zemalja Europa u koje je uključena i Republika Hrvatska. U SAD-u legalnost ovog PAT-a ovisi o zakonu pojedine savezne države o prodaji, posjedovanju i konzumaciji salvije. U nekim zemljama je salvija legalna ukoliko se koristi u medicinske svrhe kod

ovisnika o heroinu i kokainu, kao što je to prisutno u Finskoj, Islandu, Norveškoj i Estoniji. Osobit je problem velika dostupnost ove tvari *online* što otežava kontrolu suzbijanja zlouporabe salvijske (30).

4.2.4. Halucinogene gljive

Halucinogene ili magične gljive naziv je za psihotropne gljive halucinogenog učinka koji nastaje zbog djelovanja psilocibina i psilocina, glavnih komponenta halucinogenih gljiva. Jedan gram sušenih gljiva sadrži 10 mg psilocibina, dok je za halucinogeni efekt potrebna količina psilocibina od 4-10 mg što znači da je jedan gram sušenih gljiva dovoljan za postizanje efekta. Psilocibin se u tijelu metabolizira defosforilacijom u psilocin koji je ujedno i aktivna supstanca zadužena za učinak. Psilocibin je strukturno sličan serotoninu, a pripada kemijskoj skupini triptamini. Neke gljive posjeduju i simpatomimetički učinak zbog sadržavanja amfetaminu sličnog amina – feniletilamina (19). Učinak na serotoninске receptore (primarno 5HT_{2A}) zadužen je za halucinacije koje uzrokuju magične gljive. Nakon oralne ingestije sušenih gljiva, prvi znaci djelovanja pojavljuju se najčešće nakon 60-90 minuta, a traju 4-6 sati. Izraženi su simpatomimetički znakovi (midrijaza, tahikardija, hipertenzija), a drugi tjelesni simptomi su vrtoglavica, mučnina, povraćanje, slabost i zamućen vid. Psihotropni učinak gljiva ovisi o dozi pa tako niže doze imaju učinak pojačavanja postojećeg raspoloženja, srednje doze uzrokuju promjenu stanja svijesti bez gubitka kontrole, a u većim dozama dolazi do izraženih halucinacija. U slučaju intoksikacije mogu se javiti promjene percepcije (halucinacije, iluzije), derealizacija, depersonalizacija, izmijenjen pojam o vremenu i prostoru, poremećaji pažnje, promjene u emocijama koje mogu biti i pozitivne i negativne, i drugo. Jasno je kako postoji povećan rizik za opasno ponašanje kao posljedica promjene percepcije i stanja svijesti, stoga je važno stvoriti sigurno okruženje i prethodno provesti samoedukaciju. Uobičajene nuspojave magičnih gljiva su anksioznost, psihotične epizode, dugotrajnija loša iskustva tzv. *bad trips*, depersonalizacija, a rijetko se pojavljuje Perzistirajući poremećaj percepcije uvjetovan halucinogenom (engl. *Hallucinogen Persisting Perception Disorder*, HPPD). Psihotični poremećaji povezani s gljivama rijetko su posljedica samo konzumiranja gljiva, već se radi o osobama s predispozicijom u ličnosti za razvoj takvog poremećaja (31).

Halucinogene gljive su obuhvaćene Konvencijom Ujedinjenih naroda o psihotropnim tvarima iz 1971. godine te su ilegalne u većini zemalja, međutim postoje razlike među zemljama po pitanju legalnosti različitih vrsta gljiva te radi li se o uzgoju, transportu, prodaji ili posjedovanju gljiva (25).

4.2.5. Ayahuasca

Ayahuasca naziv je za napitak psihoaktivnog djelovanja kojeg su prvo koristili amazonski šamani u spiritualne svrhe te u ritualima iscjeljenja. Danas se koristi u Brazilu za religijske svrhe kao sakrament, a osim toga brojni turisti dolaze u zemlje u kojima je ova tvar legalna u potrazi za spiritualnim

produhovljenjem te se rekreativno koristi na globalnoj razini. Tradicionalno se ayahuasca pravi iz dvije biljke. Jedna je *Banisteriopsis caapi* od čije se kore stabljike kuha vino, a aktivna komponentna ove biljke odgovorna za psihoaktivni učinak je beta-karbolin harmala alkaloidi. Drugi sastojak napitka ayahuasca je lišće biljke *Psychotria viridis* u kojem se nalazi druga aktivna tvar N, N-dimetiltriptamin (engl. *N,N-dimethyltryptamine*, DMT). Ova kombinacija dvaju PAT-a ključna je za učinak. Naime, harmala alkaloidi djeluju kao MAO-inhibitori, a taj je inhibicija nužna kako u jetri ne bi došlo do inaktivacije DMT-a. Nakon ingestije napitka, učinak započinje za 40 minuta, a prestaje za otprilike četiri sata. Samo je halucinogeno iskustvo ayahuasce individualno, a neka od iskustva uključuju osjećaj jedinstva sa svemirom, spiritualno transcendentno iskustvo, dubok osjećaj mira i ugone, kontakt s višom silom te nove spoznaje o životu nakon smrti kao i o smislu života (32). Najčešće zabilježene nuspojave konzumacije ayahuasce su tahikardija, midrijaza, porast tlaka te povraćanje. Akutne intoksikacije u svezi s ayahuascom uglavnom su vezane za kombinaciju s drugom drogom primjerice kanabisom, magičnim gljivama ili alkoholom, međutim mogu biti i posljedica predoziranja kada se može javiti epizoda poremećaja raspoloženja, ali i smrt koja je uglavnom izazvana konzumacijom deset puta veće količine nego što je preporučeno. Psihotične epizode inducirane ayahuascom najčešće se pojavljuju u predisponiranih pojedinaca (33).

Ayahuasca je legalna u Brazilu, Costa Rici, Italiji, Peruu, u Latviji je legalni uzgoj, dok je u Rumunjskoj legalna isključivo za medicinska i znanstvena istraživanja. U SAD-u određene vjerske skupine mogu legalno koristiti ovaj napitak za potrebe rituala (34).

4.2.6. Opijum (*Papaver somniferum*), opijati i opioidi

Opijumski mak uzgajao se još u antičkim vremenima, a njegova je vrijednost ležala u psihotropnom djelovanju osušenog mliječnobijelog soka iz nezrelih čahura makovih sjemenaka, odnosno opijuma. Glavna je aktivna tvar opijuma alkaloid morfin čiji je osnovni mehanizam djelovanja analgetski. Osim morfina, za narkotičke i medicinske učinke opijuma zaduženi su i drugi alkaloidi, a među njima najvažniji su kodein, tebain, noskapin, papaverin i narcein. Opijum se dobiva zarezivanjem čahure glavnice maka posebnim alatom na način da se izvede tri do pet paralelnih incizija dubine od 1-1,5 mm. Nakon zarezivanja, dolazi do izlaska bijelkaste tekućine koja se sušenjem pretvara u smeđu ljepljivu tvar. Osušeni se opijum ostruže sa čahure, a potom se ostavlja na zraku i suncu kako bi se u potpunosti osušio. Sirov se opijum mora prije uporabe prokuhati u kipućoj vodi („tekući opijum“) sve dok se voda ne reducira i ostane tamno smeđa gusta pasta („kuhani opijum“) koja se potom oblikuje i osuši. Nakon toga, proizvod se može plasirati na tržište. Proizvodnja opijuma, kao i koncentrat stabljike maka, danas je ilegalna u zemljama diljem svijeta, osim ako nije odobrena od strane UNODC-a u svrhu ekstrakcije alkaloida za farmaceutske kompanije (npr. *Tasmania Alkaloids*) (35).

Prirodni se alkaloidi opijuma, nazvani opijatima, koriste danas u medicinske svrhe u svom izvornom obliku (npr. morfin, kodein) ili kemijski modificiranom obliku, a tada se nazivaju opioidima i obuhvaćaju širok spektar polusintetskih i sintetskih supstanci dobivenih iz opijata (npr. heroin, oksikodon, hidromorfon), ali i onih koje ne potječu iz opijata (npr. metadon, fentanil). Opioidi, osobito sintetski, uglavnom su potentniji u odnosu na morfin, primjerice fentanil koji je sto puta potentniji od morfina, a samim time su i rizičniji za korisnike. Kada govorimo o farmakološkom djelovanju opijata i opioida, glavni receptori koje vežu jesu μ -receptori, δ -receptori i κ -receptori. Radi se o receptorima na koje se vežu endogene tvari koje nazivamo endogenim opioidnim peptidima: encefalini, dinorfini i endorfini. To je skupina peptida koji su važni modulatori prijenosa osjeta boli, stoga je jasno kako je i glavni učinak opioida modulacija osjeta boli. Učinke opioida dijelimo na centralne i periferne učinke. Centralni učinci, odnosno učinci na središnji živčani sustav jesu analgezija, euforija, sedacija, depresija disanja, supresija kašlja, mioza, ukočenost trupa, mučnina i povraćanje te hipertermija (morfin). Njihovo djelovanje na supresiju kašlja uvelo ih je na popis antitusika, lijekova koji se koriste kod bolesnika s patološkim suhim kašljem. Prvi koji se koristio za te svrhe bio je kodein, no zbog njegovog potentnog učinka na razvoj ovisnosti ubrzo se počeo zloupotrebjavati, stoga su kasnije uvedeni drugi opioidni antitusici kao primjerice dekstrometorfan koji ne uzrokuje ovisnost. Periferni učinci opioida koje ostvaraju su učinci na kardiovaskularni sustav (bradikardija), probavni sustav (konstipacija, smanjenje tonusa i motiliteta želuca, povećan tonus tankog i debelog crijeva), bilijarni sustav (kontrakcija mišića žučnjaka s nastankom kolika), bubrežni sustav (retencija urina) te smanjenje tonusa maternice. Dugotrajno uzimanje ovih tvari dovodi do opstipacije, impotencije, apatije te propadanja ličnosti. Opioidi vrlo brzo uzrokuju psihičku i fizičku ovisnost, a isto tako i izraženu toleranciju. Akutna se intoksikacija najčešće veže za situacije kada se ovisnik „skine“ s opioida, ali ponovno posegne primjeni opioida pri čemu uzima onu dozu koju je uzimao posljednji put. Ta će doza za njega biti previsoka, obzirom da se tolerancija na dozu smanjila apstinencijom, posljedično će doći do predoziranja. Simptomi intoksikacije su nerazumljiv govor, poremećaji pažnje i pamćenja, suhoća ustiju, miotične zjenice, a kod većih doza plitko disanje, slab puls, hipotenzija, cijanotične usne ili prsti, gubitak svijesti, koma, prestanak disanja, a u konačnici smrt. Radi se o vrlo hitnom stanju jer ako se ne poduzmu mjere liječenje dolazi do neizbježne smrti. Lijek izbora u ovakvim stanjima je antagonist μ -receptora, nalokson. Nalokson se daje injekcijom te poništava učinke morfina za 1-3 minute, a samim time spašava živote akutno intoksiciranih bolesnika (36).

4.3. Nove psihoaktivne tvari (NPT)

4.3.1. Aminoindani

Kemijska skupina NPT-a nazvana aminoindani posjeduje sposobnost inhibicije ponovne pohrane serotonina izazivajući pritom efekt sličan 3,4-metilendioksimetamfetaminu, MDMA (engl.

ecstasy). Osim učinaka na serotoninški sustav, modificiraju i dopaminergičku i adrenergičku neurotransmisiju. Povijesno gledano, aminoindani su se inicijalno proučavali i razvijali zbog svog bronhodilatatornog i analgetičkog učinka, međutim stimulativni učinak ovih supstanci rezultirao je njihovom popularizacijom u svijetlu novih PAT-a. Osnovni spoj ove skupine je 2-aminoindan (2-AI) koji je prema kemijskoj strukturi ciklički analog amfetamina, a daljnjom modifikacijom njegove kemijske strukture dobivaju se sve ostale supstance ove skupine među kojima su najznačajnije 5-jodo-2-aminoindan (5-IAI) i 5,6-metilendioksi-2-aminoindan (MDAI). Kao i druge nove PAT 2-AI kao i njegovi derivati nisu pod internacionalnom kontrolom (37).

Razlikujemo nekoliko puteva administracije aminoindana, najrašireniji su insuflacija, oralna ingestija te rektalni put. Prvi se simptomi i znakovi pojavljuju nakon otprilike 30 minuta od konzumacije. Temeljem prijava korisnika glavni učinak ovih supstanci je euforija, povećana empatija, stimulacija i kognitivno poboljšanje. Nuspojave uključuju anksioznost, tahikardiju, panične atake, dehidraciju i druge. Akutne intoksikacije uzrokovane aminoindanima vežu se za prekomjernu dozu aminoindana ili kombinaciju ovih tvari s drugim tvarima koje djeluju na serotoninergički sustav, u oba slučaja s ciljem povećanja stimulativnog učinka aminoindana, tj. povećanja oslobađanja dopamina u središnjem živčanom sustavu (SŽS-u), koji u osnovi djelovanja ovih tvari nije toliko izražen. Ovakvi slučajevi zlouporabe nerijetko rezultiraju teškim akutnim intoksikacijama s neurotoksičnim i kardiotoksičnim posljedicama (38).

4.3.2. Derivati feniletilamina

Nove PAT iz kemijske skupine feniletilamina na SŽS djeluju ili kao stimulansi, kada imitiraju učinak primjerice kokaina ili amfetamina, ili djeluju kao halucinogeni, tada oponašaju djelovanje tradicionalnih PAT-a poput dietilamida lizergične kiseline (engl. *lysergic acid diethylamide*-LSD) ili *N,N*-dimetiltriptamin (engl. *N,N-dimethyltryptamine*-DMT). U skupinu feniletilamina izvorno spadaju amfetamini, metamfetamini i MDMA koji su svi kontrolirani UN-ovim konvencijama. Derivati feniletilamina, odnosno NPT jesu supstance '2C serije', amfetamini supstituiranog prstena 'D serije', benzodifurani i ostali (39).

4.3.2.1. Supstance 2C serije

Ova je vrsta feniletilamina simbolično dobila ime po dva ugljika smještenih između amino skupine i benzenskog prstena u strukturi fenilnog prstena, a od ostalih se supstanci temeljenih na feniletilaminu (npr. dopamin, amfetamin, epinefrin) razlikuju po metoksi skupini na drugoj i petoj poziciji prstena. Prema psihotropnom djelovanju, 2C supstance svrstavaju se u halucinogene i stimulativne. Svoj učinak ostvaruju vežući α -adrenergičke receptore i 5-HT₂ serotoninške receptore.

Povijesno gledano, prvu je supstancu 2C serije sintetizirao i imenovao Alexander Shulgin. Radilo se o 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoksifeniletamin), a nastala je 1974. godine. U početku se 2C-B prodavao kao zamjena za MDMA te se kratko koristio u svrhu psihoterapije zbog kratkog vremena djelovanja, međutim kasnije se utvrdilo da 2C-B uzrokuju značajne gastrointestinalne probleme i kako zapravo ne povećava empatiju kao što to radi MDMA te se posljedično tomu 2C-B 1995. godine našao na popisu Akta o kontroliranim supstancama SAD-a, no to nije spriječilo da se drugi 2C analozi populariziraju kao legalne varijante 2C-B supstance. Ovakvi se novi derivati klasičnih 2C-B-a dobivaju supstitucijama na pozicijama 2, 4 i 5 na fenilnom prstenu (40).

Nakon konzumacije supstanci 2C serije javljaju se simptomi i znakovi halucinogenog i stimulativnog učinka. Pri nižim dozama izražen je samo stimulativni učinak pa se mogu pojaviti vizualne, slušne i taktilne senzacije. Srednje doze 2C supstanci mogu uzrokovati pojavu halucinacija, dok se pri višim dozama uz halucinacije javljaju i simpatomimetički učinci poput tahikardije, hipertenzije i porasta tjelesne temperature. Osim toga, konzumacija ovih supstanci može rezultirati epileptičkim napadajima, akutnom psihozom te ekscitiranim delirantnim sindromom koji se očituje agitacijom, agresijom, epileptičkim napadajima i hipertenzijom, a koji često vodi u letalni ishod. Liječenje akutne intoksikacije samo je suportivno s obzirom na nedostatak antidota za intoksikaciju 2C supstancama (40).

4.3.2.2. N-benzilfeniletamin (NBOMe) halucinogeni

N-benzilfeniletamin ili skraćeno NBOMe je derivat feniletamina visokog afiniteta za 5-HT₂ receptore s posljedičnim halucinogenim učinkom nakon konzumacije. Prvi koji se pojavio na tržištu bio je 25I-NBOMe, a iza njega 25B-NBOMe i 25C-NBOMe. Danas je poznat velik broj različitih vrsta NBOMe-a (41). Najpopularniji od svih je 25I-NBOMe koji je sintetiziran 2003. godine. S obzirom na kemijsku strukturu, radi se o N-benzil derivatu feniletamina s metoksi skupinom vezanim za ugljike na pozicijama 2 i 5 te atomom joda vezanim za ugljik na poziciji 4. Najčešće se prodaje ukapan na upijajući papir ili u obliku praha, a glavni izvor ove supstance jesu *online* trgovine u kojima se ova tvar prodaje kao legalni oblik LSD-a. Nakon konzumacije 25I-NBOMe-a javlja se učinak vrlo je sličan LSD-u koji nastaje zahvaljujući izrazitoj sličnosti ove tvari sa prirodnim halucinogenim alkaloidom meskalinom. Važno je naglasiti kako se 25I-NBOMe povezuje s velikim brojem akutnih intoksikacija u mnogim zemljama, a isto tako i sa smrtnim slučajevima. Neželjeni učinci najčešće se vežu za kardiovaskularne, neurološke i psihijatrijske nuspojave. Od kardiovaskularnih javlja se porast krvnog tlaka i ubrzanje pulsa, od neuroloških tremor, epileptički napadaji, glavobolja, vrtoglavica, a psihijatrijski uključuju agitaciju, paranoidnu deluziju, strah te vizualne i slušne halucinacije (42).

4.3.3. Fenciklidinu slične supstance

Kao što njihovo ime sugerira, fenciklidinu slične supstance derivati su fenciklidina (engl. *phencyclidine*, PCP) i ketamina, a prema psihotropnom djelovanju spadaju u stimulanse i disocijative. Fenciklidin, sintetiziran 1950-tih godina, zajedno sa svojim fenilcikloheksilnim analogima kao što je eticiklidin (PCE) kontrolirani su UN-ovom konvencijom iz 1971. godine. Novi derivat fenciklidina 3-metoksieticiklidin (engl. *3-methoxyeticyclidin*, 3-MeO-PCE) pojavio se prvi put 2010. godine u Ujedinjenom kraljevstvu, a godinu kasnije pojavio se 4-metoksifenciklidin (engl. *4-methoxyphencyclidine*, 4-MeO-PCP) koji se smatra danas najučestalijom NPT ove skupine. Kao i druge NPT, 3-MeO-PCE i 4-MeO-PCP nisu kontrolirane konvencijama (43).

Fenciklidin djeluje kao jak anestetik i disocijativni halucinogen zbog čega se koristio u medicinske svrhe, međutim spoznaja o njegovim neželjenim nuspojavama kao što je kognitivno i senzoričko oštećenje te agresivno ponašanje uzrokovali su povlačenje ove tvari iz medicinske uporabe, ali ne i rekreativne. Učinak ovisi o dozi pa se tako pri nižim dozama pojavljuje ekscitatorni učinak, a pri višim uzrokuje sedaciju i katepsiju. Disocijativni simptomi nakon konzumacije fenciklidina i njegovih derivata uključuju slušne, taktilne i vidne halucinacije, depersonalizaciju, derealizaciju, paresteziju i kognitivne alteracije, a posljedica su antagonističkog djelovanja na N-metil-D-aspartat (engl. *N-methyl-D-aspartate*, NMDA) receptore. Izraženi disocijativni simptomi pojavljuju se već pri nižim dozama. Najrašireniji derivat fenciklidina, 4-MeO-PCP inducira disocijaciju, međutim je manje potentnosti u odnosu na PCP i 3-MeO-PCE što je posljedica manjeg afiniteta za NMDA receptore. Uzima se oralno ili intravenski. Derivat 3-metoksieticiklidin uzrokuje disocijativne simptome nakon konzumacije 5 mg tvari intravenski ili oralno, a pokazalo se da ima nešto veći afinitet za NMDA receptore u usporedbi s fenciklidinom (44).

Akutna intoksikacija povezana za fenciklidinom nije rijetka pojava, osobito ako je put administracije inhalacija pušenjem. Najčešći su psihijatrijski simptomi dezorijentacija, deluzije, halucinacije, katatonija, dok organski su nistagmus i hipertenzija. U većim dozama dolazi do respiratorne depresije, kome, epileptičnih napadaja, a nerijetko i smrti (44). Konkretno informacije o nuspojavama uzrokovanim derivatima fenciklidina uvelike su ograničene (43).

4.3.4. Piperazini

Skupina NPT-a pod nazivom piperazini obuhvaćaju supstance koje su primarno sintetizirane za medicinske svrhe, osobito kao antidepresivni lijekovi, međutim kao posljedica velike sličnosti amfetaminima, a time i zlouporabi, nikada nisu odobreni za farmaceutsko tržište. Prema svom psihotropnom djelovanju, spadaju u stimulanse, a rijetki derivati imaju opioidni učinak. Najčešće korištena supstanca iz ove skupine je 1-benzilpiperazin (engl. *1-benzylpiperazine*, BZP), a osim njega

na tržištu se mogu naći 1-(3-klorofenil) piperazin, 1-(3-trifluorometilfenil) piperazin, 1-benzil-4-metilpiperazin, i drugi. Nijedan od piperazina nije pod internacionalnom kontrolom, iako su u nekim zemljama na snazi mjere za kontrolu ovih supstanci (45). Najčešće se prodaju u obliku tableta, kapsula, praška i pilula, a prodaju se kao legalne alternative amfetaminu i MDMA-u (46).

Najpopularniji među piperazinima, BZP, prvi je puta sintetiziran 1944. godine kao antihelmintik za čiju se svrhu nikada nije počeo koristiti zbog nuspojava i slabe učinkovitosti, a 1970-tih se razmatrao kao mogući antidepresiv, međutim povučen je nakon otkrića njegovog djelovanja sličnog amfetaminu. Dvadesetak godina kasnije, ova se tvar proslavila kao rekreativna droga osobito korištena na tzv. „rave tulumima“ poznata pod nazivom „parti tablete“ (engl. *party pills*). Popularnost je stekla zahvaljujući pogrešnom reklamiranju ove droge kao legalne, stimulativne, prirodne, biljne droge, a time i sigurnije nego tradicionalne. Pretpostavlja se kako je razlog prodaje BZP-a pod kategorijom biljnih supstanci činjenica da postoji strukturna sličnost ove tvari i piperidina koji se nalazi u crnom papru (46). Farmakološki, učinci BZP-a počivaju na njegovom djelovanju na dopaminergički, adrenergički i serotoninški sustav. Stimulativni se učinak ostvaruje kroz agonistički učinak na dopaminergički sustav, dok se euforija, blage halucinacije, povećana socijalnost pripisuju agonističkom učinku na serotonin. Za razliku od djelovanja na ova dva sustava, u *in vitro* pokusima BZP djeluje antagonistički na α -2 adrenergičke receptore s posljedicom većeg oslobađanja noradrenalina što uzrokuje porast krvnog tlaka i tahikardiju (47). Piperazini unatoč njihovom online reklamiranju kao sigurnim tvarima nisu nimalo bezopasni, naprotiv prijavljeni su brojni slučajevi i klinički slučajevi koji govore u prilog toksičnosti ovih tvari. Broj nuspojava je velik, a najčešće se javlja glavobolja, insomnija i mučnina. Može se javiti i vrtoglavica, agitacija, dehidracija, tahikardija, hipertenzija, tremor, midrijaza, trizmus, gubitak apetita, i brojne druge. Teže nuspojave uključuju respiratornu acidozu, akutnu paranoidnu psihozu, disocijaciju, rabdomiolizu, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, višestruko zatajenje organa, a zabilježeni su i smrtni slučajevi povezani s ovom drogom (46).

4.3.5. Sintetski kanabinoidi

Prema Europskom izvješću o drogama za 2019. godinu (48) u skupini novih PAT najveći udio prijavljenih zapljena u 2017. godini otpada na sintetske kanabinoide te iznosi visokih 51 %. Sintetski kanabinoidi (engl. *synthetic cannabinoids*, SC) nazivaju se još kanabimeticima i sintetskim agonistima kanabinoidnih receptora (engl. *synthetic cannabinoid receptor agonists*, SCRA). Imitiraju učinak prirodnog kanabisa vežući kanabinoidne receptore CB1 i CB2. Prirodni kanabis sadržava više od 500 različitih kemijskih spojeva, a za učinak su najvažniji kanabinoidi kojih u kanabisu ima više od stotinu. Dva najznačajnija kanabinoide su tetrahidrokanabinol (engl. *tetrahydrocannabinol*, THC) i kanabidiol (engl. *cannabidiol*, CBD). Odnos THC-a i CBD-a određuje kakvu će potentnost i učinke imati kanabis, tako će veći odnos THC/CBD rezultirati osjećajem relaksacije i euforije, a što je odnos manji, izraženiji

je sedativni učinak. THC postiže učinke direktno vežući CB1 i CB2 receptore kao parcijalni agonist. Radi se o receptorima spregnutim s G-proteinima koji su rasprostranjeni po cijelom organizmu pa su tako CB1 receptori distribuirani osobito u središnjem živčanom sustavu, plućima, jetri i bubrezima, a CB2 receptore nalazimo na stanicama imunskog i hematopoetskog sustava. Glavni efekti konzumacije kanabisa proizlaze upravo iz djelovanja THC-a na ove receptore. Oni se očituju promjenom ponašanja, raspoloženja, osjetljivošću na bol i temperaturu, gubitkom apetita, razvojem sindroma ovisnosti, ali i terapijskim učincima poput antitumorskog te antiemetičkog (49). Za razliku od THC-a, kanabidiol primarno ne djeluje na CB1 i CB2 receptore, naprotiv ima mali afinitet za kanabinoidne receptore. CBD na kanabinoidni receptor CB1 djeluje ustvari kao alosterički modulator uzrokujući takvu promjenu strukture CB1 receptora da je smanjena mogućnost vezanja THC-a na ovaj receptor, a time i njegova potentnost (50). Djelovanje CBD-a ostvaruje se njegovim afinitetom na brojne nekanabinoidne receptore, primjerice serotoninske, opioidne, vaniloidne, PPAR- γ , i druge, a povezan je s multiplim pozitivnim učincima: protuupalnim, antitumorskim, neuroprotektivnim, analgetskim, antiemetičkim itd. (49). Spoznaja o pozitivnim učincima kanabinoida potakla je sredinom dvadesetog stoljeća razvoj sintetskih kanabinoida koji bi se koristili u terapijske svrhe. Na njihovom razvoju radile su brojne farmaceutske kompanije i sveučilišni laboratoriji pa je tako farmaceutska kompanija *Pfizer* razvila CP 55,940 (cikloheksilfenol) 1974. godine, a 1980-tih godina na Hebrejskom sveučilištu razvijen je HU-210. Ovakva su istraživanja pomogla u shvaćanju koncepta endokanabinoidnog sustava, međutim upravo su ona bila i glavni izvor informacija koje su se iskoristile za nezakonitu proizvodnju sintetskih kanabinoida koji su bili namijenjeni za tržište NPT-a (51). Samo su dva sintetska kanabinoida odobrena za terapijske svrhe. Radi se o dronabinolu i nabilonu koji se koriste kao antiemetici za kemoterapijom izazvanu mučninu i povraćanje (52). Velika većina sintetiziranih sintetskih kanabinoida, stoga, ne upotrebljava se za terapijske svrhe, ali upravo se oni proizvode i distribuiraju na tržištu 'legalnih' alternativa kanabisa (51). Prvi prijavljeni sintetski kanabinoidi kao nove psihoaktivne tvari bili su CP 47,497-C8 i JWH-018, a obje su tvari bile sintetizirane desetljećima ranije u istraživačkim sveučilišnim, odnosno farmaceutskim laboratorijima (52). Pojavili su se na tržištu oko 2000. godine, međutim tek se 2008. godine po prvi puta utvrdilo o kojim je supstancama riječ. Na europskom i američkom tržištu su se navedene supstance prodavale su se kao „biljna mješavina za pušenje“ pod nazivima „Spice“ i „K2“ (51). Prepoznavanje ovih tvari kao novih psihoaktivnih supstanci rezultiralo je donošenjem zakonskih odredbi za zabranu i restrikciju CP 47, 497-C8 i JWH-018. Međutim, ubrzo nakon toga na tržištu se pojavila druga generacija sintetskih kanabinoida čiji su predstavnici AM-2201 i UR-1448. Nakon što su NPT druge generacije sintetskih kanabinoida 2012. godine stavljene pod regulativu prema Aktu kontroliranih supstanci, pojavila se treća generacija sintetskih kanabinoida koja je uključivala BB-22, STS-135 te 5F-PB-22. Kasnije su se pojavio velik broj novih sintetskih kanabinoida novih kemijskih struktura, a neki od najvažnijih su APINACA, AB-CHMICA, ADB-FUBINACA, UR-144, ADB-CHIMINAC i drugi (49).

Razlikujemo više klasifikacija sintetskih kanabinoida prema njihovoj kemijskoj strukturi. Jedna od podjela sintetskih kanabinoida svrstava ih u klasične kanabinoide, neklasične kanabinoide, hibridne kanabinoide, aminoalkilindole, eikozanoide i ostale. Klasični kanabinoidi svoj su naziv dobili zbog strukture slične kemijskoj strukturi Δ^9 -THC-a, a radi se ustvari o derivatima dibenzopirana. To su bili prvi razvijeni sintetski kanabinoidi. Neki od predstavnika ove skupine su: HU-211, HU-208, AM-906 i O-1184. Neklasični kanabinoidi obuhvaćaju bicikličke i tricikličke analoge Δ^9 -THC-a kao i strukturne derivate cikloheksilfenola. U ovu skupinu svrstavaju se CP 47,497, analozi CP 47,497, CP 55,940 te CP-55,244. Struktura hibridnih kanabinoida kombinacija je klasičnih i neklasičnih, predstavnik je AM-4030. Aminoalkilindoli ostvaruju učinak vežući kanabinoidne receptore, ali se njihova struktura razlikuje od Δ^9 -THC-a. Metode njihove sinteze su jednostavnije u usporedbi s klasičnim i neklasičnim kanabinoidima, stoga su i najčešća skupina na tržištu. Aminoalkilindoli dodatno se dijele na naftoilindole, fenilacetilindole, benzoindeole, naftilmetilindole, ciklopropoilindole, adamantoilindole te indol karboksamide. Sljedeća skupina, eikozanoidi, strukturni su analozi endokanabinoida, a najznačajniji predstavnik je metanandamid. Ostali sintetski kanabinoidi nemaju vlastitu skupinu (npr. naftoilpiroli, naftilmetilindani), stoga su i svrstani zajedno pod „ostalo“ (51). Svi sintetski kanabinoidi djeluju kao agonisti kanabinoidnim receptorima, međutim rijetko mogu djelovati kao parcijalni agonisti ili antagonisti. U odnosu na THC sintetski kanabinoidi pokazuju veći afinitet za kanabinoidne receptore, a isto tako postoji razlika u afinitetu među pojedinim sintetskim kanabinoidima pa tako primjerice treća generacija sintetskih kanabinoida posjeduje veći afinitet na CB1 receptore u odnosu na prvu generaciju (49). Prirodan kanabis sadrži osim THC-a velik broj drugih kanabinoida, ali i nekanabinoidnih spojeva, za razliku od sintetskih kanabinoida. Značajno je spomenuti nedostatak CBD-a u sintetskim kanabinoidima. Kao što je prethodno spomenuto, CBD djeluje kao alosterički modulator CB1 receptora posljedično čemu može blokirati vezanje THC-a na CB1 receptore. Ovakva modulacija djeluje protektivno na pojavu psihijatrijskih nuspojava povezanih s konzumacijom kanabisa kao što je anksioznost, panična ataka i paranoidna psihoza. Nedostatak CBD-a u sintetskim kanabinoidima uzrok je većeg rizika razvoja psihijatrijskih nuspojava u usporedbi s prirodnim kanabisom (51).

Sintetski se kanabinoidi na tržištu najčešće prodaju kao „biljne arome“ ili „biljne mješavine za pušenje“. Pakiraju se u paketiće šarenim metalnim folijama pri čemu je prosječna količina biljne tvari po jednom paketu od 0,5 do 3 grama (51). Biljnu tvar ustvari čine sušene biljke kao što su damiana i biljke iz porodice usnača (menta, kadulja, melisa) pošpricane ili prethodno umočene u otopinu praška sintetskih kanabinoida i nekog otapala (npr. aceton, etanol). Na ovaj je način zamaskirana fizička prisutnost sintetskih kanabinoida u sadržaju paketića, dok se konzumacijom ovih preparata ostvaruje njihov učinak. Osim u obliku otopina, sintetski se kanabinoidi mogu uklopiti u biljne mješavine u praškastom obliku, međutim ova se forma viđa rjeđe. Sama proizvodnja praška sintetskih kanabinoida odvija se većinom u kineskim kemijskim kompanijama, a zatim se u Europu šalju putem pošte ili drugih dostavljačkih služba, dok se veće količine otpremaju zračnim ili morskim putem. Nadalje se u Europi

vrši konačna priprema „biljnih mješavina“, pakiranje u paketiće, distribucija i isporuka kupcima (53). Na paketićima se najčešće mogu naći oznake upozorenja kao što su „nije za ljudsku upotrebu“ i „samo za laboratorijsku upotrebu“ te oznake sa natpisom „mješavina začina“(49).

Najčešći put administracije sintetskih kanabinoida je inhalacija pušenjem, a rjeđe se prakticira oralni i rektalni put. Brzina nastupa simptoma najveća je prilikom inhalacije, a najmanja prilikom peroralnog unosa kao posljedica metabolizma prvog prolaska u jetri (51). Učinci sintetskih kanabinoida nakon konzumacije usporedive su sa simptomima nakon konzumacije prirodnog kanabisa, a uključuju promjene raspoloženja i percepcije, suhoću ustiju, crvenilo očiju i tahikardiju (49). Toksični učinci sintetskih kanabinoida izraženiji su i češći u odnosu na prirodni kanabis, a mogu se odraziti na kardiovaskularni (tahikardija, hipertenzija), gastrointestinalni (mučnina, povraćanje) i neurološki (poremećaji stanja svijesti) sustav. Većinom se radi o stanjima koja se simptomatski mogu vrlo jednostavno i uspješno ukloniti, no međutim konzumacija sintetskih kanabinoida može rezultirati i životno ugrožavajućim stanjima kao što su akutni infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, konvulzije, akutno bubrežno zatajenje i brojne psihijatrijske komplikacije (npr. psihoza, halucinacije, suicidalne ideje) (49, 54).

4.3.6. Sintetski katinoni

Sintetski katinoni skupina je novih PAT koje su kemijski analozi aktivnog alkaloida lišća biljke khat – katinona. Kako je katinon β -keto analog amfetamina, tako i ove tvari nakon konzumacije imaju amfetaminu sličan stimulativni efekt. Ovisno od kemijske strukture, derivati mogu oponašati učinke ne samo amfetamina, već i metamfetamina i MDMA (55). Godine 1928. sintetiziran je prvi sintetički katinon – metkatinon, a sljedeće je godine sintetiziran mefedron. Tijekom 20. stoljeća sintetizirani su brojni derivati katinona inicijalno sa ciljem dobivanja potencijalnih medicinskih lijekova. Međutim iako su provedena klinička ispitivanja za nekoliko sintetskih katinona, danas se jedino bupropion koristi u medicinske svrhe kao lijek za liječenje nikotinske ovisnosti. U 2004. godini na području Europe i Japana u smartshopovima i na *online* tržištu po prvi puta se pojavio sintetski katinon – metilon, a 2007. godine pojavio se i mefedron i to prvo u Izraelu, a potom u drugim dijelovima svijeta. Ubrzo je popularnost ovih tvari rapidno narasla u čitavom svijetu, osobito u Ujedinjenom Kraljevstvu gdje je 2010. godine donijeta odluka o zabrani katinona i njegovih derivata. U SAD-u problem sintetskih katinona prepoznat je nešto kasnije, u 2010. godini, kada su zabilježene prve prijave ekspoziciji proizvodima koje su se najčešće u smartshopovima ili benzinskim postajama prodavale kao soli za kupanje (engl. *bath salts*) (56). Osim u SAD-u, mefedron i drugi sintetski katinoni također su se najčešće prodavali u obliku soli za kupanje na području Europe. Brzo se prepoznala opasnost i rapidna ekspanzija popularnosti ovih supstanci pa su se one u SAD-u 2011. godine stavile pod kontrolu Aktom o kontroliranim supstancama. Ovdje priča o sintetskim katinonima ne prestaje, već je nakon sve veće kontrole „prve generacije“

sintetskih katinona došlo do pojave brojnih novih derivata (55). Prema podacima Europskog izvješća o drogama za 2020. godinu (11), sintetski katinoni zajedno sa sintetskim kanabinoidima su najčešće zaplijenjene tvari te čine 77 % ukupnih zapljena u 2018. godini. Iako je broj novih sintetskih katinona prvi put prijavljenih u Europskom sustavu ranog prijavljivana od 2014. godine u padu, sveukupni broj sintetskih katinona koji se otkriju svake godine neznatno je pao posljednjih godina (2017. i 2018. godina) u odnosu na 2016. godinu.

'Bath salts' najčešće se nalaze u praškastom obliku ili u obliku kristala. Uobičajeni putevi uzimanja su peroralni, intravenski ili intranazalni put. Simptomi su ovisni o dozi pa se pri nižim dozama pojavljuju amfetaminu slični efekti: euforija, poboljšanje raspoloženja i otklanjanje umora. Međutim konzumacija većih doza uzrokuje simptome koji mogu biti psihijatrijski (psihoza, halucinacije, agresivno ponašanje) te organski (tahikardija, povišen krvni tlak, porast tjelesne temperature) (57). Kao posljedica razlike u kemijskoj strukturi, a samim time i efektu na neurotransitorski sustav dopamina, noradrenalina i serotonina, među različitim kemijskim skupinama postoje razlike u trajanju i izraženosti psihotropnog djelovanja. Intoksikacija sintetskim katinonima očituje se simptomima koji su posljedica hiperstimulacije simpatičkog sustava (simpatomimetski toksidrom) ili hiperstimulacije serotoninskog sustava (serotoninski toksidrom, odnosno serotoninski sindrom). Simptomi simpatomimetskog toksidroma uključuju tremor, konvulzije, agitaciju, tahikardiju, hipertenziju, midrijazu, tahipneju i hiperpireksiju. Serotoninski toksidrom svojim simptomima slični simpatomimetskom uz razliku pojave mišićnog spazma te poremećaja svijesti sve do kome (55). Hiperstimulacija serotoninskog sustava može rezultirati životno ugrožavajućom hipertermijom kompliciranom metaboličkom acidozom, zatajenjem bubrega, diseminiranom intravaskularnom koagulacijom, komom te smrti. Može uzrokovati i rabdomiolizu čija je najteža posljedica akutno renalno zatajenje. Toksično se djelovanje sintetskih katinona najčešće odražava na funkciju SŽS-a (kognitivna disfunkcija, psihijatrijski simptomi) i vaskularnog sustava (povišen rizik akutnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnih događaja). Kao i za većinu novih psihoaktivnih supstanci, ne postoji specifična terapija ni antidot za slučajeve akutne intoksikacije sintetskim katinonima, već je terapija simptomatska i suportivna (56). Značajno je spomenuti kako apstinencija od konzumacije sintetičkih katinona može uzrokovati simptome ustezanja koji se mogu manifestirati kao žudnja za supstancom, depresija, agitacija, tremor, poremećaji spavanja, a mogu se pojaviti i psihotični simptomi (55).

4.3.7. Sintetski opiodi

Skupinu sintetskih opioda možemo podijeliti u dvije skupine. Prva uključuje farmaceutske fentanile, odnosno sintetske opioide koji se prodaju u ljekarnama te imaju medicinske indikacije, a najznačajniji predstavnici su fentanil, sufentanil, remifentanil i alfentanil. U drugoj skupini nalaze se analozi fentanila ili dizajnerski fentanili koji se zajednički nazivaju nefarmaceutski fentalnili (npr.

butirfentanil). Nove PAT sintetskih opioida strukturno se razlikuju od fentanila, a najznačajniji među njima su AH-7921, MT-45 i U-47,700. Sintetske opioide karakterizira jeftina i relativno jednostavna metoda sinteze što je i glavni razlog zašto su ove tvari, primarno sintetizirane za medicinske svrhe, danas rastući problem u Europi i svijetu (58). Prema Europskom izvješću o drogama za 2020. godinu, od 2009. godine na tržištu se pojavilo novih 57 sintetskih opioida od čega se njih osam prijavilo po prvi put u 2019. godini. Šest od osam novoprijavljenih sintetskih opioida po kemijskoj strukturi spadalo je u sintetske opioide strukturno različitih od fentanila, a preostala dva su bili derivati fentanila (11).

Za razliku od fentanila, farmakološke karakteristike ostalih sintetskih opioida nisu ispitivane na humanim modelima. Animalni modeli upućuju kako najčešće djeluju na μ -opioidne receptore, ali mogu djelovati i na κ - i δ -receptore. Tako se pokazalo da U-47,700 selektivno djeluje na μ -receptore, dok MT-45 djeluje na κ - i δ -opioidne receptore te neopioidne receptore putem kojih ostvaruje specifične nuspojave primjerice ototoksičnost. Po pitanju farmakokinetike, sintetske opioide karakterizira iznimna lipofilnost što osigurava brz prolazak ovih tvari preko krvno-moždane barijere u SŽS (58).

Komplikacije konzumacije sintetskih opioida brojne su i raznovrsne, a možemo ih podijeliti na tjelesne i psihijatrijske komplikacije. Najčešći su tjelesni simptomi intoksikacije respiratorna depresija, poremećaji svijesti, mioza, abdominalna bol, cijanoza i bradikardija, međutim problem je sintetskih opioida pojava atipičnih simptoma (npr. ukočenost tijela i stanje slično konvulzijama kod predoziranja fentanilom) i simptoma specifičnih za pojedinu tvar (npr. kolinergički sindrom povezan s uzimanjem dezomorfinom) što otežava kliničko prepoznavanje predoziranja sintetskim opioidima. S druge strane, psihijatrijski simptomi ovise o receptorima na koje pojedina supstanca djeluje pa se tako uz agonističko djelovanje na μ -receptore veže osjećaj euforije, a uz antagonistički učinak na κ -receptore vežu psihodelični učinci. Najčešće korisnici osjećaju relaksaciju i euforiju, međutim mogu se pojaviti negativni simptomi kao što je agitacija, anksioznost i pojačana budnost. Značajno je naglasiti kako posljedično različitih kemijskih struktura tradicionalnih i sintetskih opioida, sintetski se opioidi ne mogu detektirati u urinu što otežava dijagnozu opioidne intoksikacije, osobito ako je popraćena atipičnom kliničkom slikom. Kada se prepozna intoksikacija sintetskim opioidima, najčešće je to temeljem bolesnikove dosadašnje anamneze, kliničke prezentacije ili heteroanamneze, potrebno je pružiti prvu pomoć osiguravanjem otvorenosti dišnog puta te davanjem opioidnih antagonista, najčešće naloksona (58).

5. OPASNOSTI POVEZANE S NPT-om

Razvijene u dvadesetom stoljeću NPT posljednjih se desetljeća probijaju na tržištu droga kao posljedica svoje 'legalnosti', jednostavne *online* nabave i velikog broja različitih supstanci koje se nude potrošačima u *online* trgovinama. Krajem 2019. godine, prema EMCDDA (59), pratilo se sveukupno

790 NPT-a u Europi, a njih 53 se prvi puta prijavilo te godine. Unatoč padu broja novo prijavljenih NPT-a i broja zapljena u Europi u odnosu na prethodne godine, od 2015. svake se godine detektira otprilike 400 od prije poznatih NPT-a. U 2018. godini prijavljeno je više od 5,6 tona NPT-a te 4212 litre tekućine i 1,6 milijuna tableta u kojima su se nalazile NPT.

Opasnosti koje su donijele sa svojom pojavom posljedica su nedostatnog saznanja o njihovih učincima u ljudskom organizmu, velikog broja supstanci kao i velikog broja skupina te njihove otežane detekcije u uzorcima pri kliničkoj dijagnostici. Nakon sinteze neke NPT, ona se plasira na virtualno tržište, a kupci su ti koji ustvari sami na sebi eksperimentiraju doze i učinke pojedine supstance. Mnoge su NPT potentnije u odnosu na tradicionalnu tvar koju imitiraju što znači da je time i zdravstveni rizik konzumacije NPT-a viši s posljedicom više incidencije akutnih intoksikacija i smrtnih ishoda. Kada i nastupe hitna stanja, ove se tvari ne mogu detektirati klasičnim testiranjem na droge što uzrokuje velike teškoće u pristupu i tretiranju bolesnika s akutnim intoksikacijama. Ne znajući o kojoj je tvari riječ, među liječnicima postoji neizvjesnost koju terapiju primijeniti, koliko će dugo trajati simptomi intoksikacije, hoće li se oni pogoršati, koliku je dozu uzeo bolesnika i kada mu je bila posljednja doza, je li uzeo samo jednu tvar ili je pomiješao više njih i drugo. Posljedično tome se ne može svakome pružiti najoptimalnije hitno zbrinjavanje. Nažalost, osim akutnih intoksikacija, konzumacija ovih tvari može biti i uzrokom gubitka života.

5.1. Akutne intoksikacije i smrtni ishodi povezani s NPT-om

Akutne intoksikacije povezane s NPT-om predstavljaju izazov za kliničare. U hitnom zbrinjavanju ovih stanja koriste se znanjem o kliničkoj prezentaciji pojedinih toksidroma koje uzrokuju i tradicionalne i moderne psihoaktivne supstance. Uzrok tomu je nemogućnost detektiranja konzumirane supstance klasičnim testovima, dok se na rezultate testova, koji mogu detektirati o kojoj je tvari riječ kao što je primjerice masena spektrometrija, čeka nekoliko dana ili tjedana, stoga je pri zbrinjavanju potrebno kliničko prepoznavanje specifičnih simptoma toksidroma i posljedična specifična simptomatska terapija. Svaka skupina novih psihoaktivnih tvari karakterizirana je specifičnim skupom simptoma u okviru toksidroma (60).

U sljedećim podnaslovima prikazani slučajevi i kliničke slike akutnih intoksikacija i smrtni slučajevi povezanih s najznačajnijim skupinama NPT-a: sintetski kanabinoidi, sintetski katinoni te sintetski opioidi.

5.1.1. Sintetski kanabinoidi

Prema Hillu i Darganu (60), obilježja sintetskim kanabinoidima uzrokovanog toksidroma su:

- anamnestički ili heteroanamnestički utvrđena prethodna ekspozicija sintetskim kanabinoidima pušenjem ili vapingom (uporaba elektroničkog uređaja za pušenje)
- poremećaj kardiovaskularnog sustava (tahikardija i hipertenzija, rjeđe bradikardija, aritmije, akutni koronarni sindrom)
- neuropsihijatrijski simptomi (poremećaji svijesti, konvulzije, agitacija, psihoza, halucinacije, nasilnost)
- poremećaj gastrointestinalnog sustava (mučnina, povraćanje)
- poremećaji mokraćnog sustava (akutno zatajenje bubrega)

Slučajevi akutnih učinaka sintetskih kanabinoida objavljeni kao studije slučaja u vremenskom razdoblju od siječnja 1980. godine do srpnja 2015. godine i dostupnim na digitalnim bazama podataka ('PubMed', 'Web of Science') opisani su u sustavnom pregledu literature (61). Uključene su samo one studije slučajeva u kojima su ili provedene sofisticiranije toksikološke analize (tekućinska kromatografija-masena spektrometrija (LC/MS) i plinska kromatografija-masena spektrometrija (GC/MS) koje su potvrdile prisutnost sintetskih kanabinoida bez prisutnosti drugih vrsta sredstva ovisnosti ili u kojima se nisu provele sofisticiranije toksikološke analize, ali je rutinski test na droge bio negativan. Zadane kriterije ispunjavalo je 46 članaka u kojima je opisano ukupno 114 bolesnika koji su nakon ekspozicije sintetskim kanabinoidima završili na hitnom bolničkom prijemu. Prema rezultatima, 71 % bolesnika bilo je u dobi od 14 do 25 godina, 86 % muškog spola, a najčešći put primjene je inhalacija pušenjem (97 %). Toksikološkom analizom najčešće je utvrđena prisutnost JWH derivata (57 %), XRL-11 (7 %), ABD-PINACA (6 %), AM-2201 (6 %), MAM-2201 (6 %), 5F-PB-22 (5 %), dok su ostali sintetski kanabinoidi bili prisutni u manje od 5 % bolesnika. Za toksikološku analizu najčešće se rabio serum i krv, a nađene koncentracije sintetskih kanabinoida uvelike su varirale (<0,1-400 ng/mg). Prema ljestvici za procjenu težine otrovanja (engl. *Poisoning Severity Score*) najčešće se radilo o teškom ili fatalnom otrovanju (44 %), zatim umjerenom (40 %), a najrjeđe je zabilježeno blago otrovanje (16 %). Kod većine bolesnika (55 %) razvila se teža klinička slika s posljedičnom potrebom hospitalizacije duže od 24 sata, a kod ostalih (45 %) simptomi i znakovi povukli su se u vremenu kraćem od 24 sata. Barem jedan psihijatrijski simptom zabilježen je u 58 % bolesnika, a manifestirali su se kao anksioznost (33 %), halucinacije (26 %), konfuzija (19 %), amnezija (19 %), poremećaji svijesti (17 %), paranoidne deluzije (12 %) te bizarno ponašanje (11 %). Važno je spomenuti i prisutnost suicidalnih misli zabilježenih u šest bolesnika. Psihijatrijski su simptomi u sveukupno deset bolesnika trajali danima, tjednima, a kod nekih i mjesecima, pri tome su njih dvoje imali obiteljsku anamnezu psihijatrijskih bolesti. Organski sustavi na razini kojih su se očitovali akutni učinci sintetskih kanabinoida uključuju neurološki, kardiovaskularni, mokraćni i gastrointestinalni sustav, a također su nađeni okularni učinci te metabolički poremećaji. Najučestaliji neurološki simptom je agitacija (38 %), a potom slijedi somnolencija (24 %), vrtoglavica (19 %) i konvulzije (18 %), ostali manje učestali su parestezije i psihomotorička agitacija. Tahikardija (44 %) i hipertenzija (41 %) najčešće su nađeni kardiovaskularni

znakovi, a rjeđe se pojavljuje bradikardija i hipotenzija. Ekspozicija sintetskim kanabinoidima u četiri je bolesnika uzrokovala tešku kardiovaskularnu komplikaciju – ishemiju miokarda, dok je u 11 % bolesnika zabilježeno oštećenje bubrega. Gastrointestinalni simptomi uglavnom su se očitovali emezom (41 %) i mučninom (38 %), a značajno je spomenuti da se u dva bolesnika razvio sindrom kanabinoidne hiperemeze. Rezultati navedenog sustavnog pregleda literature (59) odgovaraju navedenim specifičnim karakteristikama akutnog toksidroma povezanog sa sintetskim kanabinoidima prema Hillu i Darganu (60).

Iako se u većini akutnih intoksikacija povezanih sa sintetskim kanabinoidima bilježe teške komplikacije kao što su primjerice akutno zatajenje bubrega, konvulzije i kardiovaskularni događaji, najčešće se one uspješno tretiraju simptomatskom terapijom, a bolesnici se u potpunosti oporavljaju. Međutim rjeđe se razvijaju ozbiljnije komplikacije koje mogu rezultirati smrtnim ishodom. Neke od njih uključuju akutni infarkt miokarda, moždani udar, zatajenje jetre, rabdomiolizu i zatajenje bubrega, dok psihoza može indirektno rezultirati smrću bolesnika. U usporedbi s drugim skupinama NPT-a, sintetski kanabinoidi rjeđe uzrokuju akutne intoksikacije komplicirane fatalnim ishodom. Međutim, značajno je spomenuti kako se prirodni kanabis ne povezuje s fatalnim ishodom s obzirom na iznimnu rijetkost fatalnih komplikacija za razliku od sintetskih kanabinoida. Smrtni se ishodi uglavnom povezuju s novijim generacijama sintetskih kanabinoida koje su okarakterizirane većom potentnošću u odnosu na prethodne generacije. Ishodi akutnih intoksikacija sintetskim kanabinoidima različiti su među pojedincima, a mogući čimbenici koji utječu na različite ishode uključuju prisutnost komorbiditeta, razinu tolerancije na sintetske kanabinoide te metaboličke različitosti među pojedincima. Kao i u slučajevima akutne intoksikacije, najčešće se fatalni ishodi viđaju u muškaraca mlađe životne dobi. Većinom su žrtve nađene mrtve od strane prijatelja ili obitelji, rjeđe postoje svjedoci koji opisuju nastanak naglih simptoma u žrtve poput otežanog disanja, bolova u prsima i gubitka svijesti nakon konzumacije sintetskih kanabinoida, a najmanje se smrtnih ishoda viđa tijekom bolničke hospitalizacije kao posljedica komplikacija unatoč liječenju simptoma i komplikacija intoksikacije. Sam patofiziološki mehanizam progresije intoksikacije u smrt je nepoznat, a uz to je većina postmortalnih obdukcijskih nalaza nespecifična (npr. plućni edem, kongestivna ishemija organa, moždani edem). Pretpostavljeni mehanizmi uključuju poremećaje srčanog ritma, hepatotoksičnost i razvoj teških i ozbiljnih konvulzija, a poseban se značaj pridaje kardiološkim komplikacijama (npr. aritmije, srčani arrest, akutni infarkt miokarda) s obzirom na njihovu prisutnost u većini smrtnih slučajeva (62). Kanabinoidni se receptori nalaze na miokardu, endotelu krvnih žila, stanicama glatkog mišićja te krvnim stanicama, dok se CB1 receptor nalazi i na vagalnim aferentnim neuronima što predstavlja dodatan mogući mehanizam djelovanja kanabinoida na modulaciju kardiovaskularnih funkcija. Kardiovaskularni učinak povezan s CB1 receptorom uključuje smanjenje srčane kontraktilnosti i hipotenziju, dok se djelovanje na CB2 receptore povezuje s kardioprotektivnim učinkom. Pretpostavlja se da su kardiovaskularni događaji povezani sa sintetskim kanabinoidima posljedica djelovanja na kanabinoidne receptore, osobito CB1

receptore, dok se razlike u učinku među pojedinim supstancama temelje na međusobno različitoj potentnosti. Važno je naglasiti kako se animalnim istraživanjima pokazalo da administracijom antagonista CB1 receptora (rimonabant) dolazi do brzog povlačenja gotovo svih kardiovaskularnih nuspojava uzrokovanih sintetskim kanabinoidom HU210, što otvara pitanje o mogućem terapijskom uvođenju rimonabanta kao antidota u slučajevima akutne intoksikacije sintetskim kanabinoidima što bi olakšalo terapijski pristup ovim stanjima, a također i smanjilo broj fatalnih ishoda (63).

5.1.2. Sintetski katinoni

Sustavni pregled literature objavljen 2017. godine (64) obuhvaća 20 istraživanja o toksičnosti NPT-a objavljenih između siječnja 2007. godine i travnja 2015. godine. Prema rezultatima ovog pregleda, akutna toksičnost sintetskih katinona može se očitovati na razini više organskih sustava:

- kardiovaskularni sustav – tahikardija, hipertenzija, palpitacije, srčani zastoj, bol u prsima
- neurološki sustav – konfuzija, glavobolja, muskularni spazam, tremor, konvulzije, gubitak apetita, vrtoglavica, poremećaji svijesti, midrijaza, hipertermija, hipotermija
- psihijatrijski simptomi – agitacija, anksioznost, konfuzija, depresija, psihoza, paranoidne ideje, suicidalne misli
- mokraćni sustav – urinoinfekcija
- respiratorni sustav – plućni edem

Prosser i Nelson (65) navode učinke sintetskih katinona i na gastrointestinalni sustav (abdominalna bol, zatajenje jetre, mučnina) i mišićno-koštani sustav (povišene vrijednosti kreatinin kinaze, rabdomioliza). Također intoksikacija sintetskim katinonima može rezultirati akutnim bubrežnim zatajenjem, hiponatremijom i miokarditisom. Kao posljedica nerijetkih kombinacija drugih PAT-a ili/i alkohola sa sintetskim kanabinoidima među korisnicima, teško je zaključiti radi li se o nuspojavama katinona, drugih tvari ili samoj kombinaciji.

U nastavku predstavljani su smrtni slučajevi uzrokovani konzumacijom dvaju značajnih predstavnika sintetskih katinona: mefedron i metilon.

5.1.2.1. Mefedron

Maskell, De Paoli, Seneviratne i Pounder (66) 2011. godine objavili su analizu smrti povezanih s konzumacijom mefedrona osvrćući se na okolnosti smrti, nalaze autopsije i nalaze toksikoloških analiza temeljenih na tekućinskoj visokotlačnoj kromatografiji s detektorima s diodnim nizom (HLPC-DAD). U prvom je slučaju opisan smrtni ishod u 49-godišnje osobe ženskog spola koja je nakon konzumacije alkohola i kanabisa insuflirala 0,5 g mefedrona. Simptomi bolova u prsima i povraćanja pojavili su se

nakon dva do četiri sata iza konzumacije mefedrona, a ubrzo su rezultirali kolapsom i kasnije smrću. Autopsijom se utvrdila stara aterosklerotska okluzija proksimalne prednje silazne arterije srca kao i fibroza miokarda prednjeg lijevog ventrikula promjera 15 milimetara. Toksikološkom analizom iz femoralne venske krvi utvrđena je prisutnost mefedrona u koncentraciji 0,98 mg/L, a dokazan je i u mokraći te želučanom sadržaju.

Drugi slučaj prikazuje smrtni slučaj u 19-godišnjeg muškarca nakon konzumacije nepoznate količine mefedrona zajedno s alkoholom i ecstasyjem na zabavi. Nekoliko sati iza uzimanja mefedrona prisutni su primijetili promjenu u njegovom ponašanju, počeo se tresti i trzati uz pojačano znojenje što je u konačnici rezultiralo kardiopulmonalnim arestom. Njegovom autopsijom nisu otkrivene organske bolesti ili traume koje bi mogle uzrokovati smrt. U femoralnoj se venskoj krvi toksikološkom analizom utvrdila prisutnost mefedrona koncentracije 2,24 mg/L i 3-trifluorometilfenilpiperazina, dok je u urinu uz mefedron nađen aceton i etanol.

Sljedeći slučaj je slučaj 55-godišnje ženske osobe koja je uvečer kombinirala nepoznatu PAT i alkohol nakon čega je uslijedila bradipneja i dispneja te je pronađena mrtva iduće jutro. Toksikološka je analiza pokazala koncentraciju mefedrona 0,13 mg/L i metadona 0,3 mg/L u femoralnoj venskoj krvi. Na autopsiji nađena je fokalna koronarna ateroskleroza bez drugih bolesti.

Četvrti slučaj prikazuje mušku osobu u dobi od 17 godina koji je vozeći prešao na suprotnu traku i uzrokovao frontalni sudar sa autom iz suprotnog smjera te je na mjestu proglašen mrtvim, a nalaz autopsije nije otkrio organsku bolest. U femoralnoj venskoj krvi nađen je mefedron koncentracije 0,23 mg/L.

U prikazu slučaja 25-godišnjeg muškarca koji je pronađen mrtav u stanju prijatelja (67) toksikološkom je analizom krvi plinskom kromatografijom sa spektrometrijom masa utvrđena prisutnost mefedrona (1,33 mg/L), etanola (0,13 g/L) i kokaina (18 ng/L), dok je u uzorku kose nađen mefedron u koncentraciji 0,25 ng/mg što ukazuje na konzumaciju ove PAT unazad tri mjeseca. Osim u uzorku kose i krvi, mefedron je detektiran u uzorku urina (144 mg/L), želučanog sadržaja (4,52 mg/L), pluća (0-79 mg/kg), mozga (0,89 mg/kg) te žučnog sekreta (1,29 mg/L).

Wood i sur. (68) opisali su smrtni ishod 29-godišnjeg muškarca povezan s mefedronom. Muškarac je nakon samostalnog izlaska u noćni klub nađen u kolabiranom i lošem općem stanju. Nalazi učinjenog CT-a mozga ukazivali su na cerebralni edem s tonzilarnom hernijacijom, dok se u krvnoj slici otkrila hiponatremija koja je najvjerojatnije bila posljedica trovanja vodom. Nakon generaliziranih konvulzija koje su se njega manifestirale, intubiran je i ventiliran, međutim dogovorno s obitelji simptomatsko je liječenje dokinuto. Kvalitativne su toksikološke analize pokazale prisutnost samo mefedrona što naravno ne može isključiti mogućnost da je bolesnik uzeo još neku drugu NPT koja se tim analizama nije registrirala. Konačna je dijagnoza smrti bila hipoksično oštećenje mozga uzrokovana cerebralnim edemom zbog ingestije PAT-a, odnosno mefedrona.

Cosbey, Peters, Quinn i Bentley (69) pokazali su povezanost mefedrona u smrtnim slučajevima i slučajevima nepropisne vožnje u Sjevernoj Irskoj te koncentracije mefedrona u krvi u navedenim ishodima. Prosječne su razine mefedrona u krvi u 32 slučaja nepropisne vožnje iznosile 0,27 mg/L, dok je u dva smrtna slučaja koncentracija mefedrona iznosila 2,0 mg/L. Prilikom rekreativne konzumacije mefedrona, koncentracije mefedrona u krvi mogu iznositi i do 0,75 mg/L (prosječna koncentracija je od 0,2 do 0,3 mg/L), dok se smrt povezuje s koncentracijom mefedrona većom od 2 mg/L.

U recentnom prikazu slučaja Anzillotti i sur. (70) opisuju nešto drugačiju svrhu uporabe mefedrona u seksualnim aktivnostima potaknutim psihoaktivnim supstancama (engl. *chemsex*). Ova je praksa prisutna više desetljeća, a najčešće upotrebljavane droge u ove svrhe jesu metamfetamin, mefedron i γ -hidroksibutirat. Cilj seksualnih odnosa pod utjecajem psihoaktivnih supstanci je poboljšanje kvalitete seksualnog iskustva, duže trajanje seksualnih aktivnosti i povećanje samopouzdanja tijekom izvođenja istih. Muškarac, 56-godišnjak, iz ovog prikaza slučaja pronađen je mrtav u svom stanu nakon intramuskularnog injiciranja kombinacije mefedrona i fiziološke otopine tijekom seanse *chemsexa*. Toksikološkom analizom urina na 'klasične' droge utvrđena je prisutnost metamfetamina, dok se metodom monitoringa selektivnih iona (SIM) u uzorku urina (2-0 mg/L), žuči (1,1 mg/L) i krvi (1,0 mg/L) detektirao mefedron. Tekućinskom visokotlačnom kromatografskom masenom spektrometrijom također je potvrđen mefedron u uzorcima periferne krvi, urinu, žuči i centralne krvi.

5.1.2.2. Metilon

Kovács, Tóth i Kereszty (71) prikazali su slučaj letalnog ishoda povezan s metilonom 2012. godine. Muškarac u dobi od 16 godina razvio je fatalni kardijalni arrest nakon konzumacije metilona na tulumu. Od prije je bolovao od astme te mu je po rođenju dijagnosticirana srčana malformacija koja je moguće dodatno pospjela razvoj smrtonosne komplikacije. Plinskom kromatografijom/masenom spektrometrijom u krvi nađene su niže koncentracije metilona od 272 ng/ml, dok se patohistološki na srcu utvrdila steatoza srčanog mišića što se također navodi kao čimbenik koji pospješuje razvoj srčane smrti nakon konzumacije metilona.

Pearson i sur. (72) 2012. godine objavili su seriju triju smrtnih slučajeva povezanih s metilonom. Prvi među njima prikazuje 23-godišnjeg muškarca pronađenog od policije u agitiranom i agresivnom stanju kako šakama udara automobile na prometnom raskrižju. Nakon što je odveden u hitnu bolničku ambulantu, njegova je tjelesna temperatura porasla na oko 40°C te se počeo pojačano znojiti. Bolesnik je intubiran i intravenski tretiran antibioticima i vazopresorima radi mogućeg septičkog šoka i hipotenzije. Fizikalnim pregledom pronađen je krvav ugriz jezika što upućuje da je muškarac doživio nedavni epileptički napadaj. Nakon 3,5 sata bolesnik je prvi puta razvio srčani arrest koji je uspješno

obustavljen, međutim u iduća dva sata četiri je puta razvio srčani arrest te se stanje pogoršalo razvojem diseminirane intravaskularne koagulacije. Nakon 24 sata od samog prijma doživio je ponovno srčani arrest iza kojeg je preminuo. Postmortalnom obdukcijom pronađena je hipertrofija lijevog ventrikula i pretilost, dok nalaz drugih bolesti izostaje. Toksikološka je analiza (plinska kromatografija/masena spektrometrija) utvrdila postojanje metilona, dekstrometorfana, kotinina, kofeina i lidokaina u uzorcima. Prije smrti koncentracije metilona iznosile su od maksimalno 0,70 mg/L do 0,60 mg/L, dok se postmortalno u ilijačnoj krvi detektirala koncentracija metilona od 0,84 mg/L, a detektiran je i u uzorcima krvi uzetoj iz srca (1,0 mg/L), staklovini (1,4 mg/L), želučanom sadržaju (12 mg/L) i urinu (0,55 mg/L).

Sljedeći je slučaj 19-godišnja ženska osoba koja je nakon uzimanje pilule poznate pod imenom „molly“ na koncertu kratkotrajno izgubila svijest, a potom je razvila dva napadaja konvulzija u trajanju od 20 sekundi. Po dolasku hitne službe elektrokardiogram očitao je asistoliju nakon čega je osam minuta bezuspješno oživljavana. Prije smrti zabilježena je visoka tjelesna temperatura (40°C) te izražen rigor. Obdukcijom nisu zabilježene druge bolesti. Plinska kromatografija/masena spektrometrija utvrdila je prisustvo metilona i lamotrigina u organizmu. Koncentracija metilona u ilijačnoj krvi iznosila je 3,3 mg/L.

Posljednji slučaj prikazuje 23-godišnjeg muškarca koji se nakon konzumacije PAT u klubu počeo ponašati iracionalno zbog čega je bio izbačen iz kluba, plastičnom folijom omotan uz stolac i stavljen u kombi. Nakon tri do četiri sata, muškarac je pronađen u kombiju pričvršćen za stolac u konvulzijama, stoga je pozvana hitna pomoć koja je utvrdila hipotenziju uz tahikardiju. Unatoč pokušajima liječenja, muškarac je preminuo. Obdukcijom također nisu utvrđene druge bolesti. U ovom je slučaju toksikološki utvrđena prisutnost metilona i etanola, dok su točne koncentracije metilona iznosile 0,56 mg/L u perifernoj krvi, 0,58 mg/L u krvi uzetoj iz srca, 0,92 mg/L u staklovini, 4,5 mg/L u želučanom sadržaju, a u urinu detektirala koncentracija od 230 mg/L. Za sva tri navedena slučaja naveden je uzrok smrti akutna intoksikacija metilonom.

Carbone, Carbone, Carstairs i Luzi (73) 2013. godine objavili su prikaz 19-godišnjeg muškarca koji se iznenada tijekom jogiranja onesvijestio. Svjedoci prisutni na mjestu događaja pružali su unesrećenom osnovne mjere oživljavanja (engl. *Basic Life Support*, BLS) i pozvali hitnu medicinsku pomoć. Unatoč kardiopulmonalnoj resuscitaciji i pokušajima defibrilacije nakon utvrđene električne aktivnosti bez pulsa na EKG-u, muškarac nije preživio. Iz njegove dosadašnje anamneze nije nađeno da je bolovao od drugih bolesti, a u posljednjih dva mjeseca prije njegove smrti sudjelovao je u dvije prometne nesreće nakon kojih je zadobio manje ozljede. Obdukcijom osim znakova ozljeda kao posljedica pada prilikom gubitka svijesti, pronađena je bikuspidalna aortalna valvula, kratka desna koronarna arterija te blaga hipertrofija desnog ventrikula. Patohistološki utvrđen je edem pluća uz pulmonalnu kongestiju, upala jetre i peribronhalne regije. Iz uzoraka urina i centralne krvi plinskom kromatografijom/masenom

spektrometrijom detektiran je metilon u koncentraciji od 0,07 mg/L. Analizom nisu utvrđene druge PAT. Ovo upućuje na mogućnost visoke toksičnosti metilona koji i pri niskim koncentracijama može rezultirati naglom srčanom smrću.

Barrios i sur. (74) su 2016. godine prikazali smrtni ishod 21-godišnjeg muškarca nakon konzumacije kanabisa i metilona na tulumu. Muškarac je razvio dispneju i polipneju nakon čega je pozvana hitna medicinska pomoć koja nije uspjela spasiti njegov život. Prije smrti, detektirana je midrijaza, trizmus, ukočenost miškulature, a glavni uzrok smrti bio je kardijalni arrest. Svjedoci su naveli kako je preminuli konzumirao prah koji se na tulumu prodavao kao ecstasy. Obdukcijom je kao uzrok smrti naveden respiratorni distress moguće provociran konzumacijom PAT-a. Toksikološkom analizom HPLC/DAD i plinskom kromatografijom/masenom spektrometrijom u urinu i krvi detektiran je metilon. Njegova koncentracija u perifernoj krvi iznosila je 3,13 mg/L, u urinu 502 mg/L, u centralnoj krvi 6,64 mg/L, u želučanom sadržaju 57,3 mg/L, a detektiran je i u žučnom sadržaju i staklovini.

5.1.3. Sintetski opioidi

Akutnu intoksikaciju sintetskim opioidima nerijetko je nemoguće klinički razlikovati od one uzrokovane klasičnim opioidima, a također se pokazalo kako je nalokson, specifični antidot klasičnih opioida, učinkovit za suzbijanje životno ugrožavajućih komplikacija akutne intoksikacije sintetskim opioidima. Klasični obrazac opioidne intoksikacije očituje se poremećajima svijesti i respiratornom depresijom, a posljedica je agonističkog djelovanja na μ -opioidne receptore. Sintetski se opioidi od klasičnih razlikuju u njihovoj potentnosti na opioidnim receptorima pa tako U-47700, razvijen 70-tih godina prošlog stoljeća, posjeduje 7,5 puta veću potentnost u odnosu na morfin što je posljedično povezano s većim zdravstvenim rizicima zbog konzumacije ove tvari u odnosu na morfin. U kliničkoj praksi otežano razlikovanje je li bolesnik uzeo klasični ili sintetski opioid, međutim uputno je u takvim situacijama primjenjivati male boluse naloksona ovisno o samoj kliničkoj slici, a uglavnom su potrebne veće doze naloksona u usporedbi s onima potrebnim za dokidanje akutne intoksikacije uzrokovane morfinom (60).

Sintetski su opioidi ujedno i najčešće detektirana PAT u smrtnim ishodima povezanim s intoksikacijom PAT-a. U SAD-u je problem opioida osobito alarmantan čemu svjedoči brojka od 42 249 smrtnih slučajeva povezanih s opioidima, odnosno udio od 66 % u sveukupnim smrtnim slučajevima uzrokovanih PAT-om u 2016. godini. Opioidna kriza u SAD-u prikazuje se u tri vala pri čemu je posljednji val započeo 2013. godine i povezan je s pojavom i popularizacijom sintetskih opioida. Osim u SAD-u, opioidna je kriza počela zahvaćati i ostatak svijeta (75). Sintetski opioidi uzrokuju karakterističan toksidrom, a na obdukciji preminulih se u većini slučajeva nađu slični simptomi i znakovi. Najčešći simptom je respiratorna depresija praćena edemom pluća, cerebralnim edemom,

proširenim mokraćnim mjehurom, a može se pojaviti i tahikardija kao posljedica hipoksije, vazodilatacija perifernih krvnih žila, hipotermija i hipotenzija (62).

5.1.3.1. U-47700

3,4-diklor-N-[2-(dimetilamino)cikloheksil]-N-metilbenzamid, odnosno U-47700 sintetski je opioid koji se strukturno razlikuje od fentanila, a kemijski spada u analoge AH-7921. U odnosu na morfin, U-47700 pokazuje izraženiji analgetički učinak. Prema svojoj selektivnosti prema opioidnim receptorima, U-47700 pokazuje veću selektivnost prema μ -opioidnim receptorima negoli prema κ -opioidnim receptorima. Sami učinci ovog sintetskog opioida usporedivi sa efektima klasičnih opioida (75).

Elliott, Brandt i Smith (76) prikazuju jedan od prvih slučajeva smrtnog ishoda povezanih s intoksikacijom tvari U-47700. Muškarac star 27 godina pronađen je mrtav u svom domu nakon vjerojatnog ušmrkavanja praškaste tvari. Od prije je poznato kao korisnik kanabisa, ketamina i katinona. Obdukcijom nije utvrđen organski uzrok smrti. Toksikološkom je analizom postmortalno u urinu detektiran kvetiapin, amfetamin, amitriptilin, meksedron i ketamin. Dodatnim je analizama utvrđena prisutnost U-47700 u krvi i urinu, a također je potvrđeno da prašak pronađen na nozdrvama preminulog muškarca sadržava U-47700. Kvantitativna je analiza krvi femoralne vene (HPLC-DAD) pokazala koncentracije U-47700 od 1,46 mg/L. U prikupljenim uzorcima detektirani su i metaboliti U-47700.

Drugi prikaz slučaja iz 2017. godine (77) prikazuje 22-godišnjeg muškarca kojeg je njegova majka pronašla onesviještenog i u apneji nakon čega je nazvala hitnu medicinsku pomoć i započela reanimaciju. Muškarac je bio cijanotičan, respiratorne frekvencije 4/min, a GCS iznosio je 3. Kako je otprije poznata njegova zlouporaba heroína, apliciran je nalokson u dozi 2 mg intravenski nakon čega je došlo do povlačenja respiratorne depresije i kome. Muškarac je pri povratku svijesti naveo kako je prije zapadanja u komu ušmrkao U-47700 kojeg je kupio preko interneta. Prethodno je konzumirao ovu supstancu u dva navrata te tada nije imao nuspojave. Toksikološkom je analizom potvrđena prisutnost U-47700 u urinu, a također je značajno naglasiti kako su u inicijalnom toksikološkom ispitivanju urina imunoesejom detektirani benzodiazepini, međutim radilo se o lažno pozitivnom nalazu koji je vjerojatno posljedica ukrižene reaktivnosti nepoznatog metabolita U-47700 i benzodiazepina.

Još jedan slučaj akutne intoksikacije bez smrtnog ishoda opisali su Jones, Hernandez i Janis (78). Prikazan je slučaj 23-godišnje ženske osobe koja je nekoliko minuta nakon intravenske aplikacije U-47700 razvila respiratornu depresiju sa respiratornom frekvencijom 4/min uz gubitak svijesti. Apliciran je u dva navrata bolus naloksona od 2 mg intravenski nakon čega joj se vratila svijest. Anamnestički je utvrđeno kako je eksperimentirala s ovom supstancom prethodna tri dana kada ju je konzumirala

ušmrkavanjem, no pokušaj intravenske administracije završio je ovom teškom akutnom intoksikacijom koja je mogla završiti fatalno.

Smrtni slučaj povezan s U-47700 (79) prikazuje 46-godišnjeg muškarca koji je pronađen bez svijesti od strane njegova cimera. Nakon sat vremena muškarcu se vratila svijest pri čemu je priznao uzimanje neke vrlo jake supstance ušmrkavanjem. Sljedeće je jutro cimer pronašao muškarca apnoičnog i bez svijesti, stoga je pozvana hitna medicinska pomoć, međutim pokušaji kardiopulmonalne resuscitacije bili su bezuspješni. Obdukcijom je utvrđeno povećano srce uz dilataciju desnog ventrikula te plućni edem uz kongestiju. Toksikološki je potvrđen U-47700 u perifernoj krvi, dok su kvantitativne analize utvrdile koncentraciju ove supstance od 190 ng/ml u perifernoj krvi, 340 ng/ml u centralnoj krvi, a detektirana je i u jetri, staklovini, urinu te želučanom sadržaju.

Prvi slučaj fatalne intoksikacije povezane s U-47700 u Italiji opisan je 2018. godine (80), a prikazuje muškarca koji je pronađen mrtav u svom stanu. Od prije je kod njega poznata ovisnost o PAT-u. Uz njega su pronađene dvije staklene bočice s nazalnom sprej pumpicom u kojima se nalazilo nekoliko mililitara bistre tekućine, zatim bijela praškasta tvar u plastičnoj vrećici i bočica nalokson hidroklorida od 0,4 mg/ml. Toksikološki je pronađena prisutnost U-47700 bez prisutnosti drugih droga i etanola. Koncentracija U-47700 u krvi iznosila je 389 ng/ml, u urinu 10 300 ng/ml, dok se analizom pubičnih dlaka pokazala prethodna ekspozicija U-47700. Utvrdilo se i kako tekućina u bočicama sa nazalnim sprejom sadrži U-47700 te se pretpostavilo kako je glavni put administracije bio nazalni.

U Češkoj je 2019. godine zabilježen prvi slučaj umalo fatalne akutne intoksikacije povezane sa U-47700 (81). Radilo se o 26-godišnjem muškarcu koji je pronađen bez svijesti (GCS=3) sa respiratornom depresijom. Smješten je na jedinicu intenzivne skrbi gdje mu je pružena endotrahealna intubacija nakon čega se oporavio te je otpušten nakon 40 sati. Toksikološkom je analizom urina i seruma utvrđena prisutnost U-47700 (351,0 ng/ml) kao i citaloprama, tetrahidrokanabinola, midazolama te klonazolama. Prašak koji je nađen uz unesrećenog sadržavao je U-47700 i dva sintetska kanabinoida koji nisu nađeni u biološkim uzorcima. Recentnost ovog slučaja kao i slučaja iz Italije govore u prilog sve većoj opasnosti koju sintetski opiodi predstavljaju na globalnoj razini.

6. PREVENCIJA

Budućnost po pitanju NPT-a je neizvjesna, a jedno od najvažnijih pitanja je hoće li NPT zamijeniti tradicionalne PAT ili će se njihova popularnost i dalje zadržati na nižoj razini u odnosu na tradicionalne droge. Četiri su ključne točke vezane uz NPT koje nagoviještaju moguće izmjene na tržištu droga u budućnosti. Za početak, NPT predstavljaju legalne varijante klasičnih PAT-a koje su kontrolirane i kao takve prolaze „ispod radara“ zakona. Olakšana nabava opreme i potrebnih kemikalija za sintezu te

omogućen pristup znanju (npr. objavljena istraživanja) facilitira i ubrzava proizvodnju velikog broja 'legalnih' supstanci različitih kemijskih struktura što djeluje kao ograničenje za razvoj efikasnih metoda kontrole droga. Nadalje, modifikacijom tradicionalnih droga mogu se dobiti PAT vrlo potentnog djelovanja što predstavlja opasnost za zdravlje korisnika. Treća je ključna točka globalizacija koja omogućuje iskorištavanje razlika u zakonskim regulativama među zemljama po pitanju proizvodnje, prodaje i distribucije droga. Posljednja je ključna točka Internet koji je važan čimbenik otežanog nadzora nad drogama. (21). Ovi čimbenici su, stoga, s jedne strane su glavni razlozi zašto bi u budućnosti moglo doći do uzlaznog trenda globalne popularnosti i uporabe NPT-a, a s druge strane ukazuju na najvažnije izazove u monitoriranju, kontroli i prevenciji ovih tvari.

Prevencija uporabe NPT-a je kompleksna i zahtijeva interdisciplinarnu, kao i multidisciplinarnu suradnju. U njoj bi trebali sudjelovati zdravstveni djelatnici, psiholozi, nastavnici, pedagozi, sudstvo, policija i drugi. EMCDDA u izvješću „Zdravstveni odgovori na nove psihoaktivne supstance“ (82) opisuje i razmatra postojeće zdravstvene intervencije te intervencije vezane uz drogu, a osobito one vezane uz NPT. Područja intervencija koja su obrađena u sklopu izvješća su: preventivne aktivnosti vezane uz školu, noćne klubove, Internet, centre za specijalističko liječenje, okruženja niskog praga zahtjeva (službe za pružanje potpore i savjeta korisnicima PAT i provođenje aktivnosti u svrhu smanjenja štete vezane uz PAT), akutno zbrinjavanje bolesnika u hitnim slučajevima, seksualno zdravlje te zatvore i pritvorska okruženja. U sljedećim su odlomcima prikazana četiri područja intervencija: školsko okruženje, okruženje noćnih klubova, hitne i kliničke službe te Internet.

Jedan je od osnovnih koraka prevencije vezan za javnozdravstvenu djelatnost zdravstvenog prosvjetovanja populacije. Nužno je educirati stanovništvo o problemu i rizicima vezanim uz NPT jednako kako se provodi edukacija o legalnim drogama i tradicionalnim ilegalnim drogama. Na taj se način podiže svijest stanovništva o postojanju ovih opasnih tvari i mogućim neželjenim ishodima konzumiranja NPT-a kako bi ono moglo samostalno za sebe donositi odgovorne i ispravne odluke. Najčešće se u EU preventivne mjere vezane uz drogu provode rano, već u školskom okruženju. Na ovaj se način djeluje na ciljane skupine i pojedine učenike koji ili već konzumiraju drogu ili imaju povećani rizik da postanu ovisnici. Obzirom da postoji niska prevalencija uporabe NPT-a među učenicima, specifične preventivne mjere usmjerene samo na ovu skupinu droga nisu nužne, već je potrebno implementirati edukaciju o NPT-u u preventivne programe usmjerene općenito na droge za koje postoje dokazi da su efikasni, odnosno da ostvaruju pozitivne promjene u ponašanju.

Noćni su klubovi mjesta gdje se najčešće konzumiraju droge, osobito među mladima. Iako se ipak češće koriste tradicionalne droge u odnosu na NPT, noćni klubovi pružaju mogućnost detektiranja raširenosti uporabe droga, a isto tako i informaciju koje droge točno cirkuliraju određenim područjem. Poznato je kako je konzumacija alkohola i droga povezana sa češćim agresivnim ponašanjem, ozljedama, nezaštićenim seksualnim odnosima, neželjenim seksualnim odnosima i vožnjom pod

utjecajem droga, stoga je cilj prevenirati navedene zdravstvene rizike na razini najčešćeg okruženja konzumiranja navedenih tvari, odnosno u klubovima. Tako je došlo do promjena u interijeru (npr. „chill out“ sobe), postavljanja pultova unutar i izvan klubova koji omogućuju kemijsku analizu droge koju donose sami korisnici (npr. „CHECK!N“ u Portugalu, „checkit!“ u Austriji), zatim pružanja usluga informiranja, educiranja i upozorenja na moguće rizike uzimanja pojedine PAT u klubskim okruženjima. Dobiveni podaci korisni su i za zdravstvene djelatnike i one koji kreiraju zdravstvenu politiku jer na ovaj način dobivaju informaciju koje droge su popularne na određenom geografskom području. Za sada postoji nedostatak preventivnih mjera usmjerenih specifično na NPT, no prilagodbom postojećih metoda intervencije bi se mogli ostvariti značajni rezultati u području prevencije uporabe NPT-a.

Nadalje, vrlo je važno područje prevencije kliničko i hitno medicinsko zbrinjavanje akutnih stanja povezanih s NPT-om. Problemi s kojima se susreću liječnici u takvim situacijama su višebrojni. Za početak, o akutnim intoksikacijama uzrokovanih mnogim vrstama NPT-a objavljen je oskudni broj slučajeva, stoga je prepoznavanje takvih bolesnika otežano. Identifikacija klasičnim testovima na droge ne daje rezultate u slučaju NPT-a pa izostaje podatak što je bolesnik konzumirao. Također je važan problem sve češćih uporaba polisupstancija, odnosno kombinacija više vrsta PAT (83). Posljedično tomu javlja se potreba za razvojem specifičnih kliničkih smjernica za što efikasnije zbrinjavanje akutnih stanja povezanih s uzimanjem NPT-a. Akutna se stanja vezana uz NPT liječe simptomatski uz prepoznavanje specifičnog toksidroma. Naglašava se da, iako je vjerojatno da je toksičnost NPT-a usporediva s toksičnošću poznatih tradicionalnih droga iz koje su nastale, toksičnost NPT-a može biti i uvelike teža; primjerice sintetski kanabinoidi mogu uzrokovati ishemijski moždani udar i akutno zatajenje bubrega što se neće vidjeti kod kanabisa. Ističe se i značaj nacionalnih centara za kontrolu trovanja koji kliničarima mogu pružiti informacije i savjete kako ispravno postupiti u akutnim stanjima vezanim uz određenu tvar iz skupine NPT-a, ali i tradicionalnih droga. Ova je praksa osobito razvijena u Ujedinjenom kraljevstvu gdje Nacionalna služba za informacije o otrovima (NPIS) telefonski ili putem *online* platforme TOXBASE daje brze stručne savjete zasnovane na dokazima vezane uz sve segmente akutnih i kroničnih trovanja vezanih uz NPT i ostale droge. Za zdravstvene intervencije po pitanju kliničke i bolničke službe značajno je za istaknuti NEPTUNE (engl. *Novel psychoactive treatment: UK network*) smjernice koje su razvijene u Ujedinjenom Kraljevstvu, a cilj je poboljšati kliničku praksu u zbrinjavanju akutnih i kroničnih šteta nastalih uporabom klupskih droga i NPT-a. Ove su smjernice usmjerene na službe prve linije obrane, odnosno na službe hitne pomoći, službe za seksualno zdravlje, primarnu zdravstvenu zaštitu, službe za mentalno zdravlje te one koje sudjeluju u liječenju ovisnosti o drogama i rehabilitaciji. NEPTUNE, također, pruža mogućnost *online* e-učenja o štetnim posljedicama klupskih droga i NPT-a i zdravstvenom zbrinjavanju istih. Osim NEPTUNE smjernica, važno je istaknuti i smjernice Europske mreže hitnih službi za droge (engl. *European Drug Emergencies Network*, Euro-DEN) koje su usmjerene na prepoznavanje i procjenu akutnih stanja vezanih uz droge na festivalima i u noćnim klubovima kroz obuku osoblja. Cilj je ovih smjernica što kvalitetnija

predbolnička kontrola te prepoznavanje pojedinaca kojima je potrebna hitna medicinska pomoć kako bi se na vrijeme kontaktirala hitna služba, a samim time i kako bi na vrijeme dobili potrebnu zdravstvenu skrb.

Posljednje područje mogućih intervencija, koje će biti spomenuto u ovome radu, jesu Internet i digitalne platforme. Osim što je Internet glavno mjesto prodaje NPT-a, postao je popularan i kao sredstvo putem kojeg su moguće zdravstvene intervencije vezane uz droge. Ove su platforme tek u razvoju, stoga trenutno ne postoje konkretne preporuke za *online* intervencije specifično usmjerene na NPT. Međutim, postoje primjeri službi koje koriste *online* pristup za pružanje informacija i savjeta kao što je primjerice belgijska platforma „DrugLijn“. Informacije se mogu dobiti putem e-maila, Skype-a, chata i telefonski pri čemu je anonimnost korisnika zagarantirana. Upiti o NPT-u rjeđi su odnosu na upite o tradicionalnim drogama, međutim postoje i uglavnom su vezani na informacije o legalnosti pojedine tvari, učinka i mogućih komplikacija nakon konzumacije pojedine tvari te o mogućnosti detekcije NPT klasičnim testovima na droge. Zaključno, *online* intervencija je novo područje koje je potrebno razvijati, ali svakako ima potencijala da postane značajniji alat u prevenciji korištenja PAT-a i s PAT povezanih štetnih ishoda.

U borbi protiv NPT-a važnu ulogu ima multidisciplinarni Sustav ranog upozorenja EU (engl. *the EU Early Warning System*, EWS) koordiniran od strane EMCDDA i Europol. Uspostavljen je 1997. godine, a u operacijama sudjeluju, osim navedenih agencija, 29 europskih nacionalnih sustava ranog upozorenja, Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) te Europska komisija (84). U Sustav ranog upozorenja EU uključena je Republika Hrvatska od 2007. godina kada je Vlada Republike Hrvatske usvojila „Protokol o sustavu za rano upozoravanje u slučaju pojave novih psihoaktivnih tvari u Republici Hrvatskoj“. Ciljevi Sustava ranog upozoravanja u slučaju pojave novih psihoaktivnih tvari EU su sljedeći:

- „Prikupljanje kvalitativnih informacija o novim psihoaktivnim tvarima koje se pojavljuju na europskoj sceni droga i brza reakcija
- Procjenu mogućih rizika koje nove psihoaktivne tvari mogu predstavljati za zdravlje konzumenata i društvo u cjelini
- Širenje upozorenja i općenito jačanje mjera smanjenja štete
- Zakonska kontrola i smanjenje dostupnosti novih opasnih psihoaktivnih tvari
- Smanjenje negativnog zdravstvenog i društvenog utjecaja novih psihoaktivnih tvari na korisničku populaciju
- Sprječavanje širenja novih psihoaktivnih tvari na europskoj razini“ (85).

Rad EWS-a započinje na razini nacionalnih EWS-a koji prikupljaju podatke o pojavi NPT-a od strane forenzičkih i toksikoloških laboratorija koji analiziraju zaplijene PAT od strane policije, zatim PAT u slučajevima otrovanja (npr. hitna medicinska služba), uzorke dobivene od korisnika NPT-a, i slično. Kada se identificira tvar za koju postoji sumnja da spada u skupinu NPT-a, nacionalni EWS prosljeđuje informaciju EMCDDA, koja nakon toga analizira dostupnu literaturu kako bi se dobile relevantne informacije o prijavljenoj tvari. Ako se potvrdi da se radi o potpuno novoj PAT, izdaje se službena obavijest u kojoj su navedene kemijske i fizikalne karakteristike tvari, zatim metode analize za otkrivanje tvari u uzorcima, farmakologija i toksikologija tvari, i druge relevantne informacije. Službena je obavijest ključan korak za uspjeh rada EWS-a jer omogućava najranije moguće obavještanje svih država članica o pojavi nove NPT na europskom području, a samim time i njihov pojačan oprez. Čim se objavi službena obavijest, EMCDDA počinje s monitoriranjem određene tvari uz pomoć EWS-a koji prikuplja daljnje podatke o pojavi monitorane tvari u nekoj od državi članica. Temeljem tih informacija, izdaje se inicijalni izvještaj koji se temelji na procjeni EMCDDA koliko određena supstanca predstavlja zdravstveni ili socijalni rizik na europskoj razini. U inicijalnom izvješću sudjeluje i EMA, koja daje informacije da li se određena tvar koristi kao medicinski lijek za životinje ili ljude, te Europol, koji informira o povezanosti kriminalnih skupina u bilo kojem segmentu distribucije tvari, a osim navedenih uključene su i druge partnerske agencije. Zahvaljujući multidisciplinarnom radu EWS-a i partnera, EMCDDA od godine osnutka EWS-a, odnosno 1997. godine, do 2018. godine monitorirala je više od 700 NPT-a (84).

Zaključno, za uspješnu prevenciju NPT-a potreban je timski rad koji obuhvaća više razina sektora jer se jedino zajedničkim snagama mogu postići zadovoljavajući rezultati u borbi protiv NPT-a i svih štetnih posljedica koje one sa sobom nose.

7. ZAKLJUČAK

Nove psihoaktivne tvari (NPT) od ranog dvadesetog stoljeća, kada su prve takve supstance bile sintetizirane, do danas polako su probijale svoj put prema značajnom globalnom problemu modernog društva. Korisnici klasičnih psihoaktivnih tvari (PAT) bili su privučeni ovim novim drogama zbog njihove 'legalnosti', šarolikog izbora, dostupnosti na Internetu, jeftinije cijene, nemogućnosti da se one detektiraju testovima na drogu, itd. Legalnost NPT proizlazi iz metoda njihove sinteze pri čemu se promjenom kemijske strukture klasičnih PAT dobivaju spojevi koji ostvaruju gotovo istovjetan učinak, ali se za razliku od njih NPT ne nalaze pod kontrolom konvencija i druge legislative. Prodaja NPT-a se odvija putem virtualnih trgovina pri čemu i kupac i prodavač zadržavaju punu anonimnost, plaćanje se odvija kriptovalutama, a paketići s kupljenim NPT, koji su često obilježeni oznakama "mješavina začina" i upozorenjem "nije za ljudsku uporabu", mogu se poslati i običnom poštom na adresu kupca. Ovaj način prodaje ovih opasnih supstanci vrlo je važan dio cjelokupne slike zašto je toliko otežano praćenje i kontrola uzimanja NPT-a, a jednako tako i zašto je došlo do globalne popularnosti ovih tvari među populacijom. Statistički podaci objavljeni od strane agencija koje prate kretanje droga kao što je Europski centar za nadzor droga i ovisnosti o drogama (EMCDDA) pokazuju da se svake godine na tržištu pojavljuju nove supstance iz skupine NPT-a, međutim nadu ulijeva podatak da se ukupni broj novih tvari iz godine u godinu smanjuje. Također, izvješća EMCDDA pokazuju da nijedna europska zemlja nije pošteđena opasnosti od NPT-a što uključuje i Republiku Hrvatsku za koju rezultati ESPADA iz 2019. godinu pokazuju da među adolescentima postoji veća prevalencija konzumacije NPT-a negoli tradicionalnih PAT barem jednom u životu što govori o ozbiljnosti situacije na našim prostorima.

NPT su sintetizirane kemijskim putem, a neke od njih imaju porijeklo u prirodi, odnosno biljkama (khat, kratom, salvia, halucinogene gljive, ayahuasca, indijska konoplja, mak, itd.) koje spadaju u tradicionalne ili klasične PAT. NPS zbog svoga sintetskog porijekla imaju veću raznolikost i brojnost. Mogu se podijeliti prema kemijskoj strukturi na aminoindane, derivate feniletilamina, fenciklidinu slične supstance, piperazine, sintetske kanabinoide, sintetske katinone, sintetske opioide i ostale. Najčešće se, međutim, NPT dijele prema svom psihotropnom učinku na stimulanse, depresore, sintetske kanabinoide i halucinogene (disocijativne i klasične). Iako su napravljene da oponašaju djelovanje tradicionalne PAT, često su i potentnije u odnosu na izvornu tvar što znači da će manja doza NPT-a djelovati kao veća doza klasičnih PAT. Ovdje leži opasnost ovih tvari za same korisnike koji će iskustvom prethodne konzumacije tradicionalnih PAT uzeti istu dozu kupljene NPT, međutim ovo može rezultirati ne samo teškom akutnom intoksikacijom, već i smrću korisnika. Naime, kupovina droge *online* vrlo je rizična za kupce jer su oni ti koji djeluju kao pokusni kunići, sami isprobavaju "novitete" iz laboratorija ne znajući ni koja doza je potrebna ni koji će točno učinak pojedina tvar imati, stoga je mogućnost neželjenih ishoda veća u odnosu na tradicionalne PAT o kojima sve važne informacije o doziranju i postizanju željenog učinka mogu dobiti preko različitih *online* foruma.

Kliničko je zbrinjavanje akutno intoksiciranih bolesnika nakon uzimanja NPT-a vrlo limitirano. Za početak, klasičnim laboratorijskim testovima na droge ove tvari se ne mogu detektirati, već su potrebne posebne metode čiji se rezultati čekaju satima i danima što je nepovoljno za tretiranje hitnih stanja. Ako ne postoji pratnja koja bi mogla heteroanamnestički potvrditi što je bolesnik konzumirao, liječnici su prepušteni isključivo simptomatskom zbrinjavanju bolesnika temeljem kliničke procjene. Ono što pomaže u zbrinjavanju bolesnika je prepoznavanje toksidroma, odnosno skupa znakova i simptoma koji se povezuje sa specifičnom skupinom NPT-a. Temeljem toga, bolesniku se može pristupiti specifičnije, a samim time je i ishod liječenja pozitivniji. Primjerice, akutni učinci supstanci iz skupine sintetskih kanabinoida, koja je ujedno i najučestalije zaplijenjena skupina NPT-a, opisani u studijama slučaja u razdoblju 1980.-2015. godine, analizirani su i objavljeni u sklopu sustavnog pregleda literature. Rezultati su pokazali kako su akutni učinci sintetskih kanabinoida najčešće neurološki (agitacija, somnolencija, vrtoglavica, konvulzije), zatim kardiovaskularni (tahikardija, hipertenzija), psihijatrijski (psihoza, halucinacije), gastrointestinalni (emeza, mučnina) te mokraćni. Na digitalnim su bazama dostupni prikazi slučajeva, serije slučajeva i sustavni pregledi literature koje se tiču akutnih učinaka pojedine skupine NPT-a i pojedinih supstanci iz svake skupine sa svrhom da se pomogne liječnicima u prepoznavanju simptoma i znakova akutne intoksikacije povezane s NPT-om kako bi se izbjegli fatalni ishodi. Ovo govori o važnosti neprekidnog informiranja i učenja o opasnostima s kojima se moderno društvo susreće jer kada su NPT u pitanju, radi se području koje dinamično i nepredvidivo, stoga je važno biti informiran i u koraku s najnovijim saznanjima kako bi se povećala šansa spašavanja života bolesnika u akutnoj intoksikaciji s NPT-om. Alarmantna je činjenica što se broj objavljenih prikaza smrtnih slučajeva povezanih s NPT-om, koji su dostupni na digitalnim bazama, posljednjih godina povećava te se bilježe prvi smrtni slučajevi povezani s određenom supstancom iz skupine NPT-a u pojedinim zemljama. To samo govori kako borba s NPT-om još nije ni blizu kraja, stoga je potrebno podići svijest među populacijom i među zdravstvenim djelatnicima o ovim po život opasnim supstancama, pojačati mjere kontrole nad njima i razviti bolje strategije, planove i preventivne programe usmjerene prema konačnom cilju slamanja ere NPT-a.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc. dr. sc. Zrnki Kovačić Petrović, na stručnim savjetima, strpljenju, trudu i angažmanu pri izradi ovog diplomskog rada.

Nadalje, zahvaljujem se svim svojim prijateljima i kolegama na razumijevanju, pomoći, podršci i lijepim uspomenama. Posebne zahvale mom kolegi i prijatelju, Hrvoju Jambrešiću, bez kojeg nikad ne bih položila fiziku i bez kojeg ne bih imala perfektan prijevod sažetka na engleskom jeziku. Veliko hvala od srca mojoj prijateljici Regini Novak, kao i prijatelju Filipu Sedlaru, što su bili uz mene kad su vremena bila teška i kad su vremena bila lijepa, što su se uvijek prilagođavali mom slobodnom vremenu i bodrili me na svakom koraku kroz studij.

Neizmjereno i beskrajno hvala mojim roditeljima, sestri i bakama jer bez njih ne bih bila gdje jesam. Posebno zahvaljujem mami Sanji i tati Nedeljku na finansijskom uzdržavanju i materijalnoj pomoći kroz cijeli studij, a osobito na ljubavi, vjeri, motivaciji, strpljenju, razumijevanju, savjetovanju, požrtvornosti, nesebičnoj i nemjerljivoj pomoći na svakom koraku prema ostvarenju mog životnog sna.

Nažalost, na posljednjoj sam godini studija izgubila vrlo značajnu osobu koja bi bila najponosnija držeći ovaj diplomski rad u svojim rukama. Od srca veliko hvala mojoj najdražoj baki Štefici na svemu i kroz studij i kroz život, posebno na svim životnim lekcijama, svakoj zbijenoj šali i pruženom osmijehu kada bih imala loš dan i što je bezuvjetno vjerovala u mene do samoga kraja.

Posljednje i veliko hvala namijenjeno je mom najboljem prijatelju i zaručniku Marku koji me svih šest godina neumorno i strpljivo bodrio, podržavao, trpio i gurao naprijed. Hvala na svakoj sekundi provedenoj zajedno, svim sretnim uspomenama, pruženoj ljubavi, razumijevanju, svim ludostima i zabavama, svim utjehama i borbama rame uz rame. Zahvaljujući njemu, nemoguće je postalo moguće.

9. LITERATURA

1. World Health Organization, Substance abuse | Terminology | Psychoactive substances [Internet], dostupno na: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/psychoactive_substances/en/ [pristupljeno 21.12.2020.]
2. Crocq MA. Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(4): 355–361. doi: 10.31887/DCNS.2007.9.4/macrocq.
3. Ventulani J. Drug addiction. Part I. Psychoactive substances in the past and presence. *Pol. J. Pharmacol.*, 2001;53:201–14. PMID: 11785921.
4. UNODC, Kritikos PG, Papadaki SP. The history of poppy and opium and their expansion in antiquity in the Eastern Mediterranean Area Bull. Narc. 1967;19 (4):5-10. [Internet], dostupno na: https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1967-01-01_4_page003.html [pristupljeno 21.12.2020.]
5. Klockgether-Radke AP. F. W. Sertürner und die Entdeckung des Morphins - 200 Jahre Schmerztherapie mit Opioiden - [F. W. Sertürner and the discovery of morphine. 200 years of pain therapy with opioids]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2002;37(5):244-9. doi: 10.1055/s-2002-30132.
6. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(12):5391-3. doi: 10.1073/pnas.90.12.5391.
7. Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8342-8351. doi: 10.1002/jcp.27725.
8. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020; 22(3): 223–228. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq.
9. Mishra S, Mishra MB. Tobacco: Its historical, cultural, oral, and periodontal health association. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2013; 3(1): 12–18. doi: 10.4103/2231-0762.115708.
10. OFDT, Lahaie E, Martinez M, Cadet-Taïrou A. New psychoactive substances and the Internet: current situations and issues. *OFDT Tendancies* 2013;84: 1-8. [Internet] dostupno na: <https://en.ofdt.fr/publications/tendances/new-psychoactive-substances-and-internet-tendances-84-january-2013/> [pristupljeno 23.12.2020.]
11. Europski centar za praćenje droga i ovisnosti o drogama, Europsko izvješće o drogama 2020. [Internet], dostupno na: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/key-issues/2020_en [pristupljeno 23.12.2020.]
12. HZJZ, Izvješće o osobama liječenim zbog zlorababe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2019. [Internet], dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-osobama-lijecenim-zbog-zlouporabe-psihoaktivnih-droga-u-hrvatskoj-u-2019/> [pristupljeno 23.12.2020.]

13. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Europsko istraživanje o pušenju, pijenju alkohola, uzimanju droga i drugim oblicima ovisnosti među učenicima (ESPAD) 2019. [Internet], dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/europsko-istrazivanje-o-pusenju-pijenju-alkohola-uzimanju-droga-i-drugim-oblicima-ovisnosti-medu-ucenicima-espada-2019/> [pristupljeno 23.12.2020.]
14. Ministarstvo unutarnjih poslova, Nacionalni programi | Suzbijanje zlouporabe droga [Internet], dostupno na: <https://mup.gov.hr/istaknute-teme/nacionalni-programi-i-projekti/nacionalni-programi-237/suzbijanje-zlouporabe-droga-324/324> [pristupljeno 23.12.2020.]
15. EMCDDA, Drugs and the darknet: perspectives for enforcement, research and policy [Internet], dostupno na: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-publications/drugs-and-the-darknet> [pristupljeno 24.12.2020.]
16. Pergolizzi JV, LeQuang, JA, Taylor R, Raffa RB. The “Darknet”: The new street for street drugs. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(6):790-79. doi: 10.1111/jcpt.12628.
17. O'Hagan A, Smith C. A New Beginning: An Overview of New Psychoactive Substances. *Forensic Res Criminol Int J.* 2017;5(3):00159. doi: 10.15406/frcij.2017.05.00159.
18. United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2020 | Cross-cutting issues: evolving trends and new challenges [Internet], dostupno na: <https://wdr.unodc.org/wdr2020/en/cross-cutting.html> [pristupljeno 24.12.2020.]
19. Feng L-Y, Battulga A, Han E, Chung H, Li J-H. New psychoactive substances of natural origin: A brief review. *J Food Drug Anal.* 2017;25(3):461-471. doi: 10.1016/j.jfda.2017.04.001.
20. UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances, NPS [Internet], dostupno na: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS> [pristupljeno 26.12.2020.]
21. Peacock A, Bruno R, Gisev N, Degenhardt L, Hall W, Sedefov R, White J, Thomas KV, Farrell M, Griffiths P. New psychoactive substances: challenges for drug surveillance, control, and public health responses. *Lancet.* 2019;394(10209):1668-1684. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32231-7.
22. Narodne novine, Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o suzbijanju zlouporabe droga [Internet], dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019_04_39_799.html [pristupljeno 26.12.2020.]
23. Gilani F. Novel psychoactive substances: the rising wave of ‘legal highs’. *Br J Gen Pract.* 2016; 66(642): 8–9. doi: 10.3399/bjgp16X683053.
24. Rivera JV, Vance EG, Rushton WF, Arnold JK. Novel Psychoactive Substances and Trends of Abuse. *Crit Care Nurs Q.* Oct/Dec 2017;40(4):374-382
25. Lo Faro AF, Di Trana A, La Maida N, Tagliabracchi A, Giorgetti R, Busard `o FP. Biomedical analysis of New Psychoactive Substances (NPS) of natural origin. *J Pharm Biomed Anal.* 2020;179:112945. doi: 10.1016/j.jpba.2019.112945.

26. Patel NB. Khat (*Catha edulis* Forsk) - And now there are three. *Brain Res Bull.* 2019;145:92-96. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.07.014.
27. Warner ML, Kaufman NC, Grundmann O. The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse. *Int J Legal Med.* 2016;130(1):127-38. doi: 10.1007/s00414-015-1279-y.
28. White CM. Pharmacologic and clinical assessment of kratom. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(5):261-267. doi: 10.2146/ajhp161035.
29. Coffeen U, Pellicer F. *Salvia divinorum*: from recreational hallucinogenic use to analgesic and anti-inflammatory action. *J Pain Res.* 2019; 12: 1069–1076. doi: 10.2147/JPR.S188619.
30. Rathi Mahendran R, Lim HA, Tan JYS, Chua SM, Winslow M. *Salvia divinorum*: An overview of the usage, misuse, and addiction processes. *Asia Pac Psychiatry.* 2016;8(1):23-31. doi: 10.1111/appy.12225.
31. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin--summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(3):342-56. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.12.006.
32. Hamill J, Hallak J, Dursun SM, Baker G. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(2):108-128. doi: 10.2174/1570159X16666180125095902.
33. Estrella-Parra EA, Almanza-Pérez JC, Alarcón-Aguilar FJ. Ayahuasca: Uses, Phytochemical and Biological Activities. *Nat Prod Bioprospect.* 2019; 9(4): 251–26. doi: 10.1007/s13659-019-0210-5.
34. Wikipedia, Legal status of ayahuasca by country [Internet], dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Legal_status_of_ayahuasca_by_country [pristupljeno 30.12.2020.]
35. Presley CC, Lindsley CW. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Opium, a Historical Perspective. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(10):2503-2518. doi: 10.1021/acchemneuro.8b00459.
36. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija 11. izdanje. U: Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M. (ur.) Opioidni analgetici i antagonisti. Zagreb: Medicinska Naklada; 2011. str. 531-552
37. UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances, NPS | Substance Group | Aminoindanes [Internet] dostupno na: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/8fd64573-c567-4734-a258-76d1d95dca25> [pristupljeno 03.01.2021.]
38. Pinterova N, Horsley RR, Palenicek T. Synthetic Aminoindanes: A Summary of Existing Knowledge. *Front Psychiatry.* 2017;8:236. doi: 10.3389/fpsy.2017.00236.
39. UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances, NPS | Substance Group | Phenethylamines [Internet], dostupno na: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/275dd468-75a3-4609-9e96-cc5a2f0da467> [pristupljeno 01.01.2021.]
40. Dean BV, Stellpflug SJ, Burnett AM, Engebretsen KM. 2C or not 2C: Phenethylamine designer drug review. *J. Med. Toxicol.* 2013;9(2):172–178. doi: 10.1007/s13181-013-0295-x.

41. Halberstadt AL. Pharmacology and Toxicology of N-Benzylphenethylamine ("NBOME") Hallucinogens. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;32:283-311. doi: 10.1007/7854_2016_64.
42. Katarzyna K, Paweł Ś, Kamilla M. 25I-NBOME (2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine)-A HARMFUL HALLUCINOGEN REVIEW. *J Anal Toxicol*. 2020
43. UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances, NPS | Substance Group | Phencyclidine - type substances [Internet] dostupno na: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/6bf165ed-82e7-47e0-9eaa-daacc42d99cd> [pristupljeno 03.01.2021.]
44. Wallach J, Brandt SD. Phencyclidine-Based New Psychoactive Substances. *Handb Exp Pharmacol*. 2018;252:261-30. doi: 10.1007/164_2018_124.
45. UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances, NPS | Substance Group | Piperazines [Internet], dostupno na: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/8242b801-355c-4454-9fdc-ba4b7e7689d5> [pristupljeno 03.01.2021.]
46. Monteiro MS, Bastos MDL, Guedes de Pinho P, Carvalho M. Update on 1-benzylpiperazine (BZP) party pills. *Arch. Toxicol*. 2013;87(6):929-47. doi: 10.1007/s00204-013-1057-x.
47. Katz DP, Deruiter J, Bhattacharya D, Ahuja M, Bhattacharya S, Clark CR, Suppiramaniam V, Dhanasekaran M. Benzylpiperazine: "A messy drug". *Drug Alcohol Depend*. 2016;164:1-7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.04.010.
48. Europski centar za praćenje droga i ovisnosti o drogama, Europsko izvješće o drogama 2019. [Internet], dostupno na: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2019> [pristupljeno 12.01..2020.]
49. Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, Hladun O, Torres-Moreno MC, Muga R, Torrens M, Farré M. Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci*. 2018;15(12):1286-1295. doi: 10.7150/ijms.27087.
50. Project CBD, How CBD works [Internet]. Dostupno na: <https://www.projectcbd.org/science/how-cbd-works> [pristupljeno 14.01.2021.]
51. Alves VL, Gonçalves JL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Crit Rev Toxicol*. 2020;50(5):359-382. doi: 10.1080/10408444.2020.1762539.
52. Banister SD, Connor M. The Chemistry and Pharmacology of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists as New Psychoactive Substances: Origins. *Handb Exp Pharmacol*. 2018;252:165-190. doi: 10.1007/164_2018_143.
53. Europski centar za praćenje droga i ovisnosti o drogama, Publication | Perspectives on Drugs | Synthetic cannabinoids in Europe (Perspectives on drugs) [Internet], dostupno na: https://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/synthetic-cannabinoids_en [pristupljeno 18.01..2020.]

54. Banister SD, Connor M. The Chemistry and Pharmacology of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonist New Psychoactive Substances: Evolution. *Handb Exp Pharmacol.* 2018;252:191-226. doi: 10.1007/164_2018_144.
55. Pieprzyca E, Skowronek R, Nižnanský L, Czekaj P. Synthetic cathinones - From natural plant stimulant to new drug of abuse. *Eur J Pharmacol.* 2020;875:17301. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173012.
56. Gonçalves JL, Alves VL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS. Synthetic cathinones: an evolving class of new psychoactive substances. *Crit Rev Toxicol.* 2019;49(7):549-566. doi: 10.1080/10408444.2019.1679087.
57. Baumann MH, Walters HM, Niello M, Sitte HH. Neuropharmacology of Synthetic Cathinones. *Handb Exp Pharmacol.* 2018; 252: 113–142. doi: 10.1007/164_2018_178.
58. Karila L, Marillier M, Chaumette B, Billieux J, Franchitto N, Benyamina A. New synthetic opioids: Part of a new addiction landscape. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;106:133-140. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.06.010.
59. Europski centar za praćenje droga i ovisnosti o drogama, European Drug Report 2020: Trends and Developments [Internet], dostupno na: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2020_en [pristupljeno 23.01.2021.]
60. Hill SL, Dargan PI. Patterns of Acute Toxicity Associated with New Psychoactive Substances. *Handb Exp Pharmacol.* 2018;252:475-494. doi: 10.1007/164_2018_135.
61. Tournebize J, Gibaja V, Kahn JP. Acute effects of synthetic cannabinoids: Update 2015. *Subst Abus.* 2017;38(3):344-366. doi: 10.1080/08897077.2016.1219438.
62. Kronstrand R, Guerrieri D, Vikingsson S, Wohlfarth A, Gréen H. Fatal Poisonings Associated with New Psychoactive Substances. *Handb Exp Pharmacol.* 2018;252:495-541. doi: 10.1007/164_2018_110.
63. Pacher P, Steffens S, Haskó G, Schindler TH, Kunos G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(3):151-166. doi: 10.1038/nrcardio.2017.130.
64. Assi S, Gulyamova N, Ibrahim K, Kneller P, Osselton D. Profile, effects, and toxicity of novel psychoactive substances: A systematic review of quantitative studies. *Hum Psychopharmacol.* 2017;32(3). doi: 10.1002/hup.2607.
65. Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol.* 2012;8(1):33-42. doi: 10.1007/s13181-011-0193-z.
66. Maskell PD, De Paoli G, Seneviratne C, Pounder DJ. Mephedrone (4-methylmethcathinone)-related deaths. *J Anal Toxicol.* 2011;35(3):188-91. doi: 10.1093/anatox/35.3.188.
67. Gerace E, Petrarulo M, Bison F, Salomone A, Vincenti M. Toxicological findings in a fatal multidrug intoxication involving mephedrone. *Forensic Sci Int.* 2014;243:68-73. doi: 10.1016/j.forsciint.2014.04.038.
68. Wood DM, Davies S, Greene SL, Button J, Holt DW, Ramsey J, Dargan PI. Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48(9):924-7. doi: 10.3109/15563650.2010.531021.

69. Cosbey SH, Peters KL, Quinn A, Bentley A. Mephedrone (methylnmethcathinone) in toxicology casework: a Northern Ireland perspective. *J Anal Toxicol.* 2013;37(2):74-82. doi: 10.1093/jat/bks094.
70. Anzillotti L, Calò L, Banchini A, Schirripa ML, Marezza F, Cecchi R. Mephedrone and chemsex: a case report. *Leg Med (Tokyo).* 2020;42:101640. doi: 10.1016/j.legalmed.2019.101640.
71. Kovács K, Tóth AR, Kereszty EM. Új dizájner drog: metilonfogyasztással összefüggő haláletet [A new designer drug: methylone related death]. *Orv Hetil.* 2012;153(7):271-6. doi: 10.1556/OH.2012.29310.
72. Pearson JM, Hargraves TL, Hair LS, Massucci CJ, Frazee CC 3rd, Garg U, Pietak BR. Three fatal intoxications due to methylone. *J Anal Toxicol.* 2012 Jul;36(6):444-51. doi: 10.1093/jat/bks043.
73. Carbone PN, Carbone DL, Carstairs SD, Luzi SA. Sudden cardiac death associated with methylone use. *Am J Forensic Med Pathol.* 2013;34(1):26-8. doi: 10.1097/PAF.0b013e31827ab5da.
74. Barrios L, Grison-Hernando H, Boels D, Bouquie R, Monteil-Ganiere C, Clement R. Death following ingestion of methylone. *Int J Legal Med.* 2016;130(2):381-5. doi: 10.1007/s00414-015-1212-4.
75. Beardsley PM, Zhang Y. Synthetic Opioids. *Handb Exp Pharmacol.* 2018;252:353-381. doi: 10.1007/164_2018_149.
76. Elliott SP, Brandt SD, Smith C. The first reported fatality associated with the synthetic opioid 3,4-dichloro-N-[2-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-methylbenzamide (U-47700) and implications for forensic analysis. *Drug Test Anal.* 2016;8(8):875-9. doi: 10.1002/dta.1984.
77. Schneir A, Metushi IG, Sloane C, Benaron DJ, Fitzgerald RL. Near death from a novel synthetic opioid labeled U-47700: emergence of a new opioid class. *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55(1):51-54. doi: 10.1080/15563650.2016.1209764.
78. Jones MJ, Hernandez BS, Janis GC, Stellpflug SJ. A case of U-47700 overdose with laboratory confirmation and metabolite identification. *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55(1):55-59. doi: 10.1080/15563650.2016.1209767.
79. McIntyre IM, Gary RD, Joseph S, Stabley R. A Fatality Related to the Synthetic Opioid U-47700: Postmortem Concentration Distribution. *J Anal Toxicol.* 2017;41(2):158-160. doi: 10.1093/jat/bkw124.
80. Gerace E, Salomone A, Luciano C, Di Corcia D, Vincenti M. First Case in Italy of Fatal Intoxication Involving the New Opioid U-47700. *Front Pharmacol.* 2018;9:747. doi: 10.3389/fphar.2018.00747.
81. Židková M, Horsley R, Hloch O, Hložek T. Near-fatal Intoxication with the "New" Synthetic Opioid U-47700: The First Reported Case in the Czech Republic. *J Forensic Sci.* 2019;64(2):647-650. doi: 10.1111/1556-4029.13903.
82. EMCDDA, Health responses to new psychoactive substances [Internet], dostupno na: https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/nps-responses_en [pristupljeno 21.04.2021.]
83. Kovačić Petrović Z. Akutna intoksikacija alkoholom i psihoaktivnim tvarima. U: Herceg M, Jukić V, Kovačić Petrović Z, Savić A. (ur.). *Hitna stanja u psihijatriji.* Zagreb: Medicinska naklada, 2021, str. 120-133.

84. EMCDDA, Early Warning System on NPS [Internet], dostupno na: https://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/eu-early-warning-system_en [pristupljeno 22.04.2021.]

85. Ured za suzbijanje zlouporabe droga, Sustav ranog upozoravanja u slučaju pojave novih psihoaktivnih tvari [Internet], dostupno na: <https://drogeiovisnosti.gov.hr/sustav-ranog-upozoravanja-u-slucaju-pojave-novih-psihoaktivnih-tvari/937> [pristupljeno 22.04.2021.]

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 3.3.1997. godine u Čakovcu.

U razdoblju 2003.-2011. godine, pohađala sam II. osnovnu školu u Čakovcu, a potom sam upisala opći smjer u Gimnaziji Josipa Slavenskog Čakovec. U srednjoj sam školi sudjelovala na LiDraNu (literarno, novinarsko i dramsko-scensko stvaralaštvo učenika) u kategoriji literalnih radova.

Godine 2015. završila sam srednju školu i upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U travnju 2019. godini u Liječničkom vijesniku objavljen je kongresni sažetak: „Terlipressine-induced ischemic skin necrosis and malignant arrhythmia: case report“ A.M. Glas, I.K. Franić, E. Janči i S. Hrkač. U prosincu 2019. godine dodijeljena mi je Dekanova nagrada za uspjeh u studiju. Pasivno sam sudjelovala na studentskom kongresu „Diskurzi shizofrenije“ 2020. godine. Aktivno sam sudjelovala na 1. kongresu Hrvatske Alzheimer alijanse održanog 19.-23. svibnja 2021. godine kao koautor sažetka i e-postera: E. JELAVIĆ, E. Janči, V. Jantolek, D. Begić, N. Mimica, „Sustavna važnost osnivanja Studentske sekcije za psihijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu“.

Aktivno se služim engleskim jezikom.