

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmakologie a toxikologie

Katinony – rekreační stimulancia a jejich účinky

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Hradec Králové 2024

Aneta Grosová

Prohlášení:

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

.....

Aneta Grosová

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Aneta Grosová

Školitel: doc. PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Název diplomové práce: Katinony – rekreační stimulancia a jejich účinky

V rámci této diplomové práce se zabývám problematikou syntetických katinonů (SCs), které byly poprvé syntetizovány ve 20. letech 20. století a původně zkoumány pro potenciální využití v medicíně. Začátkem 21. století se tyto látky staly populárními jako rekreační drogy díky své snadné dostupnosti, nízké ceně, a zpočátku legálnímu statusu.

V práci rozebírám zejména toxikokinetiku a toxikodynamiku vybraných derivátů, jejich třídění do skupin podle různých vlastností. Dále se práce zabývá jejich chemickou strukturou a jejichmi četnými obměnami, které kromě toho že umožňují obcházet zákon, vedou navíc ke vzniku derivátů s různými vlastnostmi. Zahrnuty jsou poznatky o nežádoucích účincích těchto drog a popisují také účinky, kvůli kterým je uživatelé vyhledávají. Dále uvádím jejich stručnou historii a aktuální situaci na trhu v Evropě a v České republice.

Informace jsem získávala z četných studií vyhledaných na online databázích, zejména PubMed, PubChem, Web Of Science, Google Scholar. Dále jsem využila i statistické údaje ze stránek Národní protidrogové centrály a European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Čerpala jsem také z několika již existujících rešerší.

Abstract

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology and Toxicology

Candidate: Aneta Grosová

Supervisor: doc. PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Title of diploma thesis: Cathinones - recreational stimulants and their effects

In this thesis, I address the issue of synthetic cathinones (SCs), which were first synthesized in the 1920s and initially explored for potential medical applications. By the early 21st century, these substances had become popular as recreational drugs due to their easy accessibility, low cost, and initially legal status.

In the thesis, I particularly discuss the toxicokinetics and toxicodynamics of selected derivatives, classifying them into groups based on various properties. The work also deals with their chemical structure and its numerous variations, which not only allow for circumvention of the law but also lead to the creation of derivatives with various properties. Included are findings on the adverse effects of these drugs, and I also describe the effects that make them sought after by users. Additionally, I provide a brief history and the current situation on the market in Europe and the Czech Republic.

The information was gathered from numerous studies found on online databases, particularly PubMed, PubChem, Web of Science, and Google Scholar. I also used statistical data from the website of the National Anti-Drug Centre and the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, as well as several existing reviews.

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Historie.....	2
3	Aktuální situace v Evropě.....	6
4	Situace v České republice.....	10
5	Chemické aspekty syntetických katinonů.....	11
6	Toxikokinetika.....	20
6.1	3,4 – DMMC.....	26
6.2	3-MMC.....	26
6.3	Buphedron.....	27
6.4	Buthylon.....	27
6.5	Dipenthylon.....	27
6.6	Diphenidin.....	27
6.7	Ephylon.....	28
6.8	Eutylon.....	29
6.9	MDPV.....	29
6.10	Mefedron.....	30
6.11	Methylon.....	31
6.12	Naphyron.....	32
6.13	N-ethylhexedron.....	33
6.14	Penthylon.....	33
6.15	PV8.....	33
6.16	Pyrovaleron.....	34
6.17	α -PHP.....	34
6.18	α -PVP.....	34
6.19	Látky, ke kterým chybí informace o toxikokinetice.....	35
7	Metabolismus.....	38
8	Toxikodynamika.....	41
8.1	2-ME- α -PVP.....	47
8.2	3,4 – DMMC.....	47
8.3	3-MMC.....	47
8.4	4-MePPP.....	48
8.5	Buphedrone.....	48
8.6	Buthylon.....	48
8.7	Dipenthylon.....	48
8.8	Diphenidin.....	49

8.9	Ephylon.....	49
8.10	Eutylon.....	50
8.11	MDPBP.....	50
8.12	MDPPP	51
8.13	MDPV.....	51
8.14	MDPV8.....	51
8.15	Mefedron	52
8.16	Methylon.....	54
8.17	MFPVP	55
8.18	<i>N,N</i> -Dimethylkatinon.....	55
8.19	Naphyron	56
8.20	<i>N</i> -Butylpentylon + <i>N</i> -Butylhexedron	56
8.21	<i>N</i> -Ethylhexedron.....	56
8.22	Penthylon.....	57
8.23	PV8	57
8.24	Pyrovaleron.....	58
8.25	α -D2PV	58
8.26	α -PCYP.....	59
8.27	α -PHP	59
8.28	α -PPP	60
8.29	α -PVP	60
9	Humánní účinky zjištěné na základě kazuistik a informací získaných od uživatelů	62
10	Nežádoucí účinky	63
11	SAR (strukturální determinanty aktivity syntetických katinonů).....	71
12	Diskuze	74
13	Závěr.....	76
	Literatura.....	77

Seznam zkratek

5-HT	serotonin
AMPH	amfetamin
C _{max}	maximální koncentrace
CNS	centrální nervová soustava
DA	dopamin
DAT	dopaminový transportér
EMA	European Medicines Agency
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
GIT	Gastrointestinální trakt
HEB	hematoencefalická bariéra
i.p.	intraperitoneální
i.v.	intravenózní
MAO-B	Monoaminoxidáza typu B
MATs	monoaminové transportéry
MDMA	extáze (droga ze skupiny amfetaminů)
METH	metamfetamin
NE	noradrenalin (norepinefrin)
NET	noradrenalinový transportér
NPC	nová psychotropní substance
OCT, OCTs	transportér organických kationtů (množ. číslo)
p.o.	perorální
s.c.	subkutánní
SC, SCs	syntetický katinon (množ. číslo)

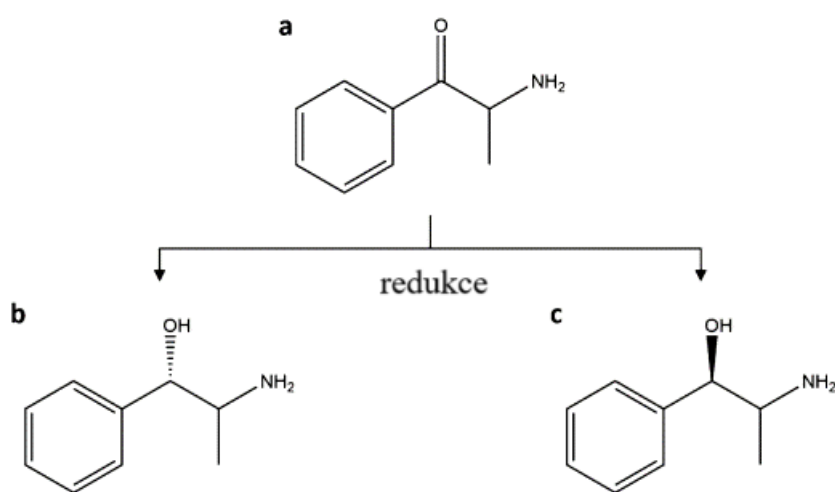
SERT	serotoninový transportér
T _{1/2}	poločas
TAAR1	trace amine associated receptor 1
T _{max}	čas dosažení maximální koncentrace
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime
V _d	zdánlivý distribuční objem
VMATs	vezikulární monoaminové transportéry

1 Úvod

První syntetické katinony (SCs) byly syntetizovány ve 20. letech 20. století (Hyde et al. 1928, Saem de Burnaga Sanchez 1929). Nejprve byly zkoumány pro jejich potenciální využití v medicíně, zejména jako antidepresiva a léčiva snižující chuť k jídlu (Deramos 1964, Gardos a Cole 1971, Soroko et al. 1977). Teprve začátkem 21. století prorazily jako rekreační drogy a rychle si získaly celosvětovou oblibu, zejména díky své snadné dostupnosti a nízké ceně, ale i proto, že byly zpočátku legální (Bossong et al. 2005, Corkery et al. 2018). Přes veškerou snahu o zastavení šíření těchto látek (Bonson et al. 2019, Portuguese Government Autonomous Region of Madeira-Legislative Assembly 2017, Portuguese Government Ministry for Health 2013, UNODC 1971) jsou drogovými designéry neustále produkovány nové deriváty, které mají nahradit látky již označené za ilegální. Informací o toxikologii těchto látek není mnoho (Zawilska a Wojcieszak 2018) a produkty se stejným jménem se často liší ve složení i čistotě (Araújo et al. 2015). Není tedy pochyb, že představují vážné zdravotní riziko. Tato práce se pokusí shrnout dostupné informace o chemické struktuře, toxikokinetice, toxikodynamice a farmakotoxikologii syntetických katinonů. Informace jsou čerpány především ze studií na zvířatech, dále z kazuistik a jen výjimečně z pokusů na dobrovolnících.

2 Historie

Catha edulis (též známá pod názvem Khat) byla poprvé popsána Petrusem Forskålem v 18. století, po kterém byla pojmenována *Catha edulis* Forskål. Tato rostlina, ač původní ve Východní Africe, se dnes vyskytuje i v Jižní a Jihozápadní Africe, na Jihovýchodě Arabského poloostrova a v Afganistánu (Al-Hebshi a Skaug 2005, Alles et al. 1961, Getasetegn 2016; Krikorian 1984, Odenwald et al. 2015). Mezi domorodými obyvateli těchto oblastí je velmi rozšířené užívání khatu pro jeho psychostimulační účinky na lidský organismus. Žvýkání khatových listů je praktikováno nejen při



Obr. 1

Na obrázku je znázorněna přeměna katinonu (a) na katin (b) a (-)-norefedrin (c), ke které dochází při vadnutí a vysychání listů khatu

zvláštních příležitostech, jako jsou náboženské rituály, ale i jako běžná denní činnost (Al-Hebshi a Skaug 2005, Al-Motarreb et al. 2002; Dunne et al. 2015, Odenwald et al. 2015, Rättsch a Hofmann 2005). Společně s migrací se tento zvyk postupně rozšířil i do Evropy a Severní Ameriky (EMCDDA 2011, Nakajima et al. 2017, UNODC 2014).

Čerstvý khat obsahuje vícero složek – alkaloidy, flavonoidy, taniny, glykosidy, steroly, terpeny, aminokyseliny, vitaminy a minerály (Getasetegn 2016, Halbach 1972, Kalix a Braenden 1985, Szendrei 1980, Wabe 2011). Psychostimulační efekty byly zprvu připisovány katinu ((1S,2S)-2-amino-1-fenylpropan-1-ol) (Fluckiger a Gerock 1887), popsanému v roce 1930, nicméně postupně vědci dospěli k názoru, že tato látka sama o sobě pravděpodobně za účinky zodpovědná nebude (v. Brücke 1941). V roce 1975 pak byl poprvé z čerstvého rostlinného materiálu izolován a identifikován katinon ((2S)-2-

amino-1-fenylpropan-1-on) (United Nations Division of Narcotic Drugs 1975). Katinon je hlavní psychoaktivní složkou, jelikož je mnohem účinnější než katin (Brenneisen et al. 1986) a zároveň je jeho bioaktivním prekurzorem (Brenneisen et al. 1986). Důvodem, proč katinon nebyl identifikován dříve, je nejspíš jeho chemická nestabilita. Katinon je totiž identifikovatelný pouze v čerstvých listech, většina studií však zkoumala sušený materiál (Friebel a Brilla 1963, Glennon et al. 1984, Griffiths et al. 1997, Kalix a Khan 1984, Zelger et al. 1980, Schorno et al. 1982). Během vadnutí a vysychání khatu se navíc obsah katinonu výrazně snižuje kvůli jeho enzymatické redukci na katin a (-)-norefedrin (Obr. 1) (Al-Hebshi a Skaug 2005, Brenneisen et al. 1986; Geisshüsler a Brenneisen 1987). Z uvedeného mimo jiné také vyplývá, že khat se musí pro dosažení kýženého efektu žvýkat co nejdříve po sklizení (Al-Motarreb et al. 2002, Cox a Rampes 2003). Degradace katinonu trvá jen pár dní a žvýkání listů je nejučinnější v prvních hodinách od utržení (EMCDDA Khat).

V roce 1928, tedy dva roky před objevením katinu, byla popsána příprava methkatinonu (2-(methylamino)-1-fenylpropan-1-on) (Hyde et al. 1928) a rok na to mefedronu (2-(methylamino)-1-(4-methylfenyl)propan-1-on) (Saem de Burnaga Sanchez 1929). Podobnost těchto látek s amfetaminy, jak po stránce chemické, tak toxikologické, zapříčinila zájem o jejich syntézu pro klinické využití (Mehta 1974, Schütte 1961, Thomae 1963, Wander 1963). Ve 30. letech byl tak methkatinon uveden na farmaceutický trh v Sovětském svazu jako antidepresivum a později byl v USA testován jako analeptikum, nicméně tam se v klinické praxi neprosadil (Barceloux 2012, Cozzi et al. 1999, DeRuiter et al. 1994, Patel 2018, Sikk a Taba 2015). V roce 1958 byl amfepramon (2-(diethylamino)-1-fenylpropan-1-on) obchodován jako přípravek pro potlačení chuti k jídlu (Bolding 1974, Clein a Benady 1962; Deramos 1964, Seaton et al. 1961). V tomto období byl také syntetizován pyrovaleron (1-(4-methylfenyl)-2-pyrrolidin-1-ylpentan-1-on) pro klinické použití v terapii letargie a chronické únavy a zároveň jako anorektikum (Gardos a Cole 1971, Goldberg et al. 1973). Na konci 90 let byl pak vyvinut methylon (1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)propan-1-on) se zamýšleným využitím jako antiparkinsonikum a antidepresivum (Jacob a Shulgin 1996).

Ze všech SCs, které byly vyvinuty pro medicínské využití je dnes na trhu pouze jedna molekula a to bupropion (2-(terc-butylamino)-1-(3-chlorofenyl)propan-1-on) (Costa et al. 2019b, Soroko et al. 1977). Ten našel využití jako antidepresivum, antiobezikum a

pro odvykání kouření a jiných návykových látek. Zkoumá se též jeho potenciál v terapii ADHD (Carroll et al. 2009, Castells et al. 2016, Hughes et al. 2014; Magovern a Crawford-Faucher 2017, Saunders et al. 2018; Stahl et al. 2004, Verbeeck et al. 2017, Ng 2017, Hamedi et al. 2014).

Hlavní limitací pro uplatnění SCs v medicíně je možnost jejich zneužití, vznik závislosti a jejich nežádoucí účinky (Clein a Benady 1962, Dal Cason et al. 1997, Deniker et al. 1975, DeRuiter et al. 1994). Proto se postupně z rukou zdravotníků přesunuly do rukou rekreačních uživatelů. První zmínky o vstupu SCs na drogovou scénu pocházejí ze Sovětského svazu ze 70. let, kde bylo odhaleno užívání methkatinonu. O přibližně 20 let později se objevuje i v USA pod obchodními názvy „cat“, „jeff“ nebo „mulka“ (Dal Cason et al. 1997, Emerson a Cisek 1993, Patel 2018), byl tak později zahrnut do 1971 United Nations (UN) Convention on Psychotropic Substances (UNODC 1971). Krátce po syntéze amfepramonu a pyrovaleronu bylo i u nich zjištěno zneužívání, což vedlo k jejich stažení z trhu a zahrnutí do UNODC 1971 (Clein a Benady 1962, Deniker et al. 1975, UNODC 1971). Dalšími látkami ze skupiny SCs které ve zmiňovaném dokumentu nalezneme jsou katinon a katin, samotný khat ale zmíněn není (UNODC 1971).

Jedním z SCs které se nikdy nedostaly na trh s léčivy je methylon a to díky svým silným psychostimulačním účinkům podobným 3,4-methylendioxyamfetaminu (MDMA, extáze) (Dal Cason et al. 1997). Byl však mezi prvními SCs dostupnými jako „legal high“ (nové rekreační drogy, které zatím nejsou ilegální) v Evropě a Japonsku, kde se dal zakoupit ve „smartshopech“ (specializované obchody prodávající konopí a další rekreační drogy) a po internetu na počátku 21. století (Bossong et al. 2005). V tomto období se zároveň v Izraeli krátce rozmohlo užívání katinonu obchodovaného pod názvem „Hagigat“, který zapříčinil vzestup počtu hospitalizací (Bentur et al. 2008, Schifano et al. 2011). Důsledkem byl zákaz katinonu a do hry také vstoupila nestabilita trhu s MDMA v Evropě. Ta vedla k zahájení distribuce mefedronu izraelskou společností Neorganics nejen do Evropy, ale později i do Austrálie a USA (Bruno et al. 2012, Brunt et al. 2011, Camilleri et al. 2010, Dickson et al. 2010, Schifano et al. 2011). Tou dobou byl zároveň skrze Early Warning System poprvé zaznamenán výskyt 1-(3-fluorofenyl)-2-(methylamino)propan-1-onu (3-FMC), 1-(4-fluorofenyl)-2-(methylamino)propan-1-onu (flefedron nebo 4-FMC), 2-(ethylamino)-1-fenylpropan-1-onu (N-ethylkatinon), 1-(1,3-benzo-dioxol-5-yl)-2-(methylamino)butan-1-onu

(buthylon) a 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-pyrrolidin-1-ylpentan-1-onu (MDPV) (EMCDDA-Europol 2008). K rychlému zvyšování poptávky po těchto látkách přispívalo mnoho faktorů: jejich účinky podobné amfetaminům a kokainu (euforie, empatie, otevřenost, zvýšené libido a sexuální výkonnost), snadná dostupnost a nízká cena, vizuálně atraktivní balení (Obr.2), status „legal heights“, vysoká předpokládaná bezpečnost, nedostatek testovacích metod pro dokázání jejich užití (Corkery et al. 2018). Zároveň se objevily ve vhodnou dobu, aby nahradily tou dobou hůře dostupné amfetamin, MDMA a kokain (Carhart-Harris et al. 2011, Measham et al. 2010). V roce 2019 byly Světovou antidopingovou agenturou odhaleny stopy SCs v moči, a to nejen u lidí, ale i u závodních koní (Loganathan et al. 2021)



Obr. 2

Na obrázku jsou některé z obalů, ve kterých jsou nabízeny přípravky obsahující SCs.

V průběhu dalších let pak byly další SCs uváděny na drogový trh pod označeními „koupelové soli“ („bath salts“), „hnojivo“, „chemikálie pro výzkumné účely“ často s popisky „není určeno pro lidskou spotřebu“ nebo „pouze pro vědecké účely“ ve snaze obejít zákon (Zawilska a Wojcieszak 2018). Brzy byly rozšířeny po celém světě jako dostupnější alternativa klasických návykových látek. Jejich prodej probíhal a dodnes probíhá jak skrze „smartshopy“ a lokální dealery, tak po internetu a jsou dostupné v různých formách, například jako prášek, krystaly, kapsle nebo tablety (Karila a Benyamina 2018, Valente et al. 2014). Stoupající popularita SCs, a obzvláště mefedronu, je doprovázena hlášením toxicity a dokonce úmrtí po požití (Dickson et al. 2010, Gustavsson a Escher 2009, Wood et al. 2010a, b, 2011). V roce 2010 tak začala ve Spojeném království důkladná kontrola a sledování výskytu mefedronu (Advisory Council on the Misuse of Drugs 2010, Morris 2010). Omezení jednoho SC mělo však

jen malý efekt, jelikož mefedron byl okamžitě nahrazen dalšími 26 SCs zaznamenanými Early Warning Systémem (EMCDDA-Europol 2010). Později mezi roky 2012 a 2015 se na trh dostalo dalších 69 nových derivátů. Spolu s rozmanitostí a dostupností těchto produktů narůstala i frekvence hlášení jejich zneužití, toxicity i závažnost otrav (Adamowicz et al. 2014, Bertol et al. 2014, Cosbey et al. 2013, Fudalej et al. 2013, Joksovic et al. 2012, Karinen et al. 2014, Kesha et al. 2013; Kudo et al. 2015, Namera et al. 2013, Rojek et al. 2012, Sauer et al. 2011, Sellors et al. 2014, Thornton et al. 2012, Zuba et al. 2013)

Ve snaze kontrolovat tento trh se Komise OSN pro narkotika skrze Early Warning System pokouší včas identifikovat nové deriváty, získávat o nich informace a posilovat mezinárodní spolupráci v této oblasti, což by mělo umožnit včasný zásah (Commission on Narcotic Drugs 2013). Každá země má pak k problematice SCs trochu jiný přístup. Někde kontrole podléhají jednotlivé deriváty, jinde jsou brány jako skupina (UNODC 2013). Ačkoliv regulace státem neměla vždy pozitivní dopady (například v Portugalsku došlo k přesunu prodeje ze „smartshopů“ do mnohem hůře kontrolovatelného prostředí dark webu) (Portuguese Government Autonomous Region of Madeira-Legislative Assembly 2017, Portuguese Government Ministry for Health 2013, Corkery et al. 2018), došlo od roku 2015 poprvé k poklesu hlášení zneužití SCs a tento trend přetrvává (EMCDDA-Europol 2019, EMCDDA – New psychactive substances).

3 Aktuální situace v Evropě

Situace na trhu s drogami se mění každou chvílí a jakékoliv informace, které o ní získáme, jsou vždy s určitým zpožděním.

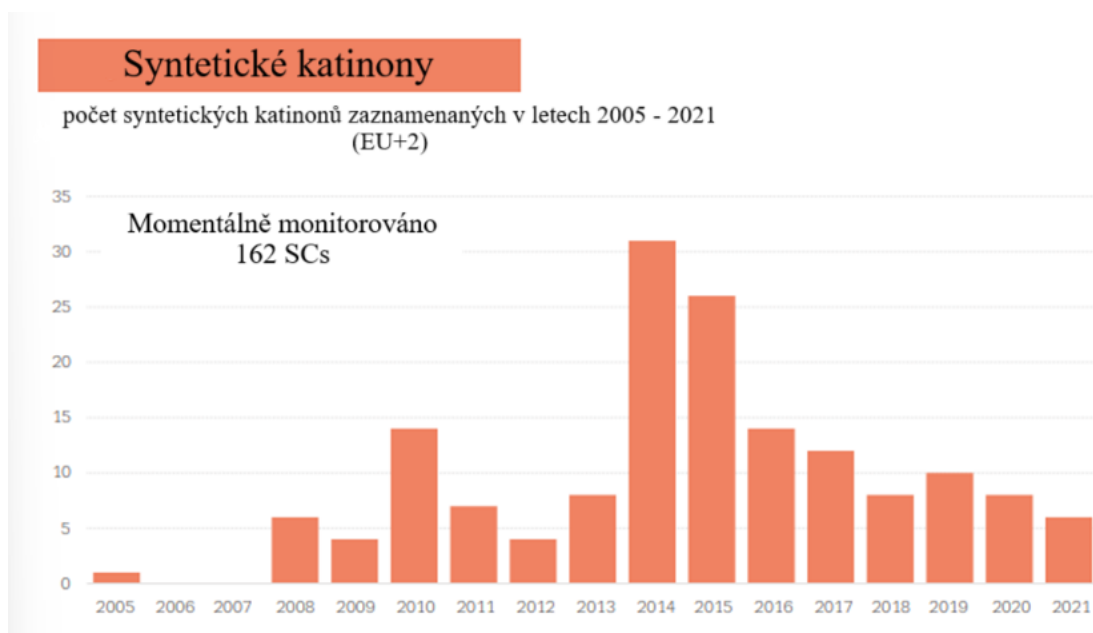
Aby prodleva byla co nejkratší, operuje na evropské úrovni od roku 1997 takzvaný Early Warning Systém (EWS) (systém včasného varování). Ten je řízen EMCDDA (Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost) v úzké spolupráci s Europolem. Jedná se o multidisciplinární spolupráci, které se kromě zmíněných agentur účastní i 27 států EU, Norsko, Turecko, EMA a další subjekty.

Primární snahou této organizace je vybudovat, udržet a posilovat povědomí, připravenost a schopnost odpovídat na národní i EU úrovni na nové psychoaktivní látky (NPC). Je prvním krokem v postupu, který umožňuje EU detekovat, vyhodnocovat a reagovat na sociální a zdravotní hrozby, které s sebou tyto látky přinášejí (obr. 5,6,7).

V momentě, kdy se objeví nové NPC, tato agentura sestaví co nejrychleji počáteční report, ve kterém tato rizika načrtne. Díky jejich činnosti máme například informace o původu zabavených SCs. Ty do EU byly zpočátku dováženy z Číny, ale po pandemii Covid-19 přestala v Číně být jejich produkce legální a od roku 2020 je většina SCs v zásilkách z Indie. Nepovolené laboratoře zabývající se jejich přípravou jsou už ale i na území EU – od roku 2015 do roku 2020 bylo na evropských hranicích zabaveno 3,3 tuny prekurzorů katinonů (obr.3,4). Šlo především o α -bromketon používaný k přípravě mefedronu. Ze 40 % se jednalo o zásilky odeslané ze zemí mimo Evropu. Většinou mířily do Nizozemí, Polska, Španělska a UK. Prekurzory zabavené v EU byly hlavně z ilegálních laboratoří v Maďarsku, Nizozemí a Polsku (EMCDDA – New psychoactive substances 2022).

Mefedron je mezi uživateli pravděpodobně nejoblíbenějším zástupcem SCs. V roce 2010 byl dokonce údajně šestou nejoblíbenější drogou ve Velké Británii (Prevcentrum: Nové syntetické drogy). Jeho masivnější distribuce v Evropě začala v roce 2006 a to především v prostředí internetu. Produkce probíhá převážně v Číně. Na území Evropy byl zachycen v mnoha formách – od klasických tablet až po vizuálně atraktivní velké barevné krystaly (Drogy-info: Zaostřeno na drogy, 2010).

Velmi zajímavým fenoménem je tzv. maskování SCs. Jedná se o postup, kdy se za účelem distribuce SC převede na nekontrolovanou substanci, která pak může být velmi snadno konvertována na SC. V roce 2019 tak bylo například zabaveno 350kg 3-MMC převedeného na N-acetyl-3-MMC. Zpětná konverze je snadno proveditelná hydrolyzou například kyselinou chlorovodíkovou (EMCDDA – New psychoactive substances 2022).



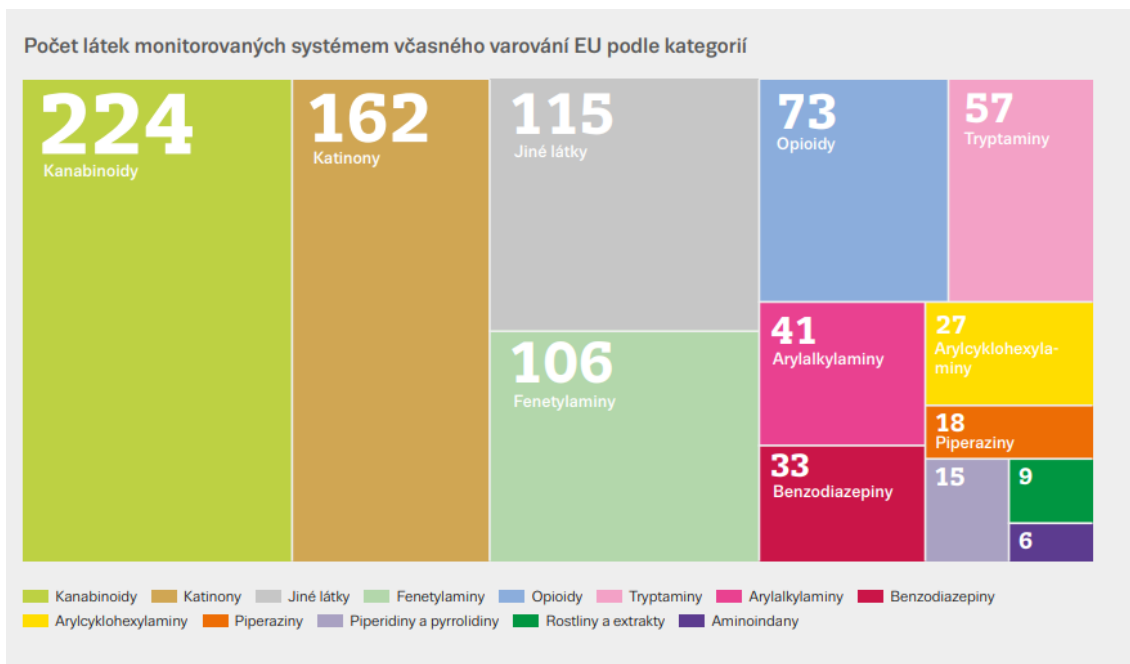
Obr. 3

Graf zobrazuje vývoj počtu nově zaznamenaných SCs od roku 2005 do roku 2021 v EU. Převzato a upraveno z: EMCDDA – New psychoactive substances 2022



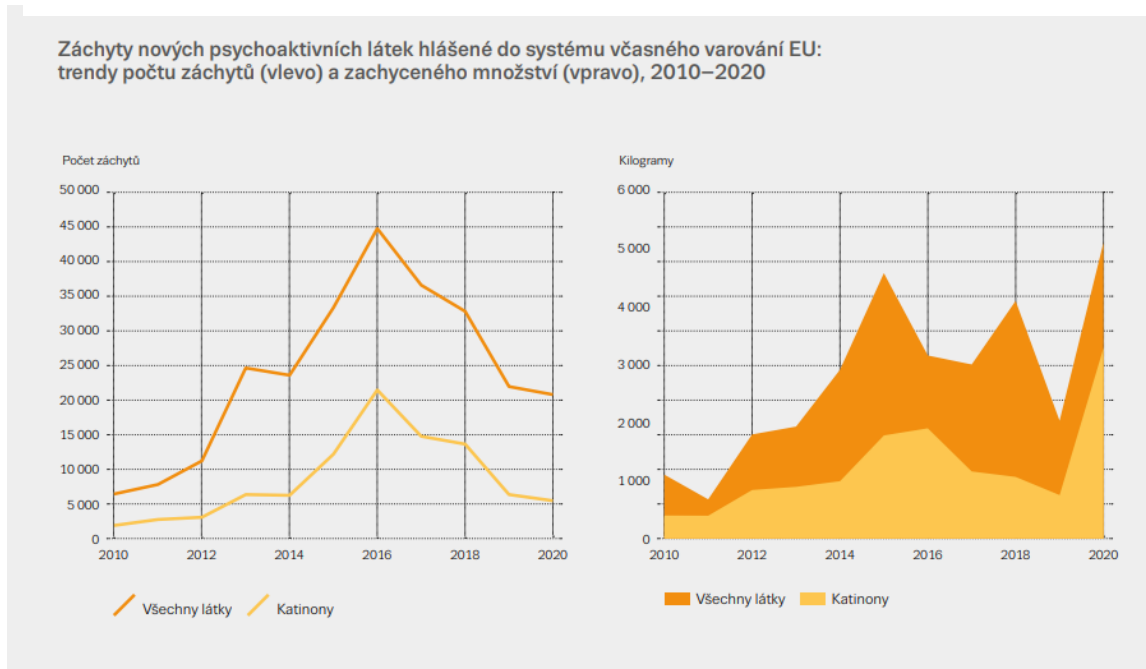
Obr. 4

Graf zobrazuje vývoj počtu zásahů, při kterých byly zabaveny SCs a jejich celkové zabavené množství v EU v letech 2005-2020. Převzato a upraveno z: EMCDDA – New psychoactive substances 2022



Obr. 4

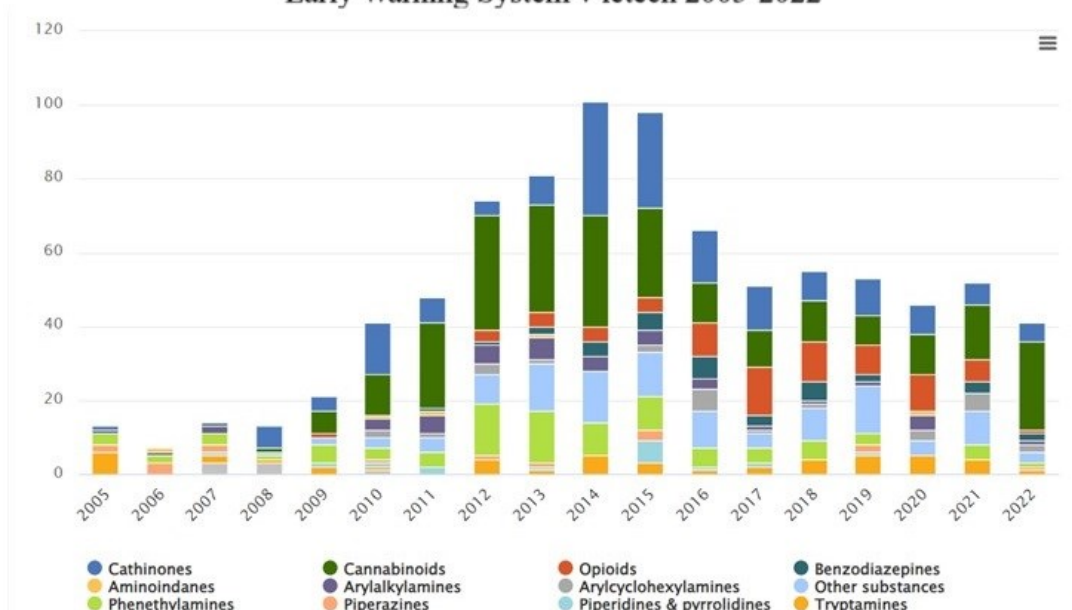
Tato grafika ukazuje počet látek jednotlivých kategorií NPC, které byly monitorovány Early Warning systémem EU v roce 2022. Převzato z: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2022): European Drug Report 2022: Trends and Developments



Obr. 3

Tyto grafy zobrazují záchyty katinonů a všech NPC Early Warning systémem v letech 2010–2020. Graf vlevo ukazuje počet záchytů a graf vpravo ukazuje množství zabaveného materiálu v kilogramech. Převzato z: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2022): European Drug Report 2022: Trends and Developments

Počet nových psychoaktivních látek různých kategorií, které poprvé zaznamenal EU Early Warning System v letech 2005-2022



Obr. 5

Graf ukazuje počet nových psychoaktivních látek různých kategorií, které poprvé zaznamenal EU Early Warning Systém v letech 2005-2022. Katinony jsou zobrazeny modrou barvou jako první části sloupcového grafu shora. Převzato z: *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2023): European Drug Report 2023: Trends and Developments*

4 Situace v České republice

Na území ČR jsou obecně NPC zatím méně rozšířeny než ve zbytku Evropy. Dovoz probíhá především letecky v malých zásilkách a prodej přes dark web. I u nás mezi NPC vedou kanabinoidy a hned po nich SCs (Policie ČR: Výroční zpráva NPC 2021). Záchyty provádí nejčastěji Celní správa a Policie v Praze. Nejvíce derivátů bylo zachyceno v roce 2017- celkem se jednalo o 20 druhů SCs v menších množstvích (tabulka 1). Lze však předpokládat, že na trhu bylo mnohem více látek. Často jsou také zabavovány kombinace látek, například v roce 2015 bylo v Praze velmi oblíbené „Funky“, které mělo různé složení, především však obsahovalo MDPBP, MDPPP, MDPVa α -PVP. Nejdéle se u nás sleduje samotný khat. Prodej probíhá čím dál častěji přes internet, což není trend vyhrazený pro NPC, ale v poslední době se celkově obchod s drogami přesouvá na dark web. Běžné je pak zasílání návykových látek zásilkovými společnostmi a kurýry (Policie ČR: Výroční zpráva NPC 2013-2022). V případě NPC je se také možné setkat s podvodnými nabídkami, kde inzerent tvrdí, že po uhrazení

objednávky balíček odešle, ale přitom nikdy neměl objednanou látku k dispozici. Zajímavý je i vliv války na Ukrajině na trh s drogami. S příchodem uprchlíků totiž náhle vzrostla aktivita na sociální síti Telegram, která až dosud byla v ČR velmi málo používaná. V posledních letech se na ni ale přesunula velká část uživatelů dark webu. Další modernizací, které se černý trh v posledních letech dočkal, je používání mobilních telefonů s kryptovanou komunikační platformou. Takové telefony zároveň často disponují funkcemi, které znemožňují jeho lokalizaci a jsou tak ideálním nástrojem pro organizované skupiny (Policie ČR: Výroční zpráva NPC 2021, 2022).

Tab. 1

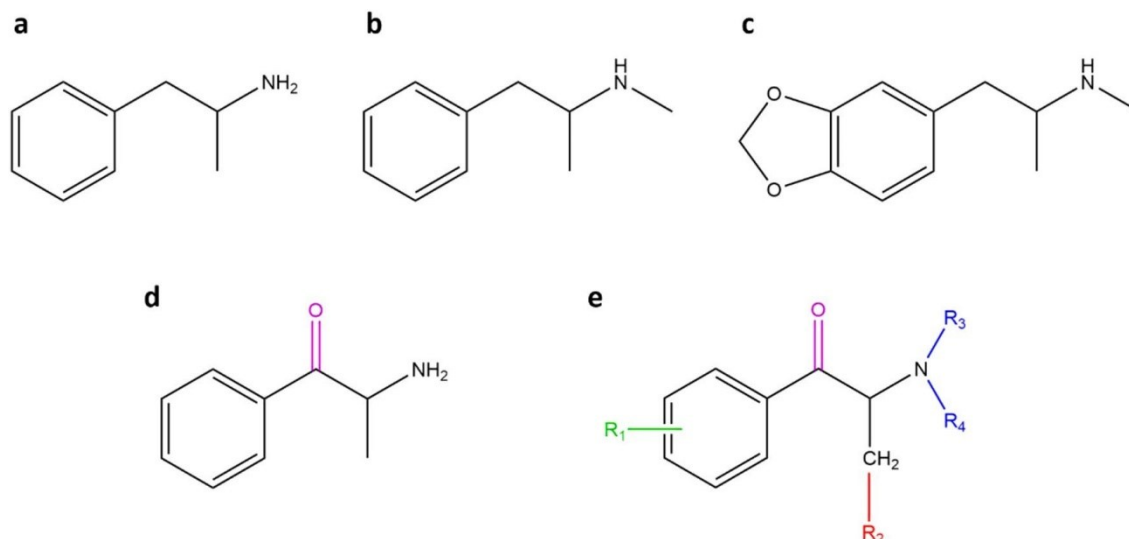
Množství zabaveného materiálu v ČR. Data jsou získána z výročních zpráv Policie ČR (policie: Výroční zpráva NPC 2015-2022). Do roku 2015 ve zprávách množství SCs nebylo udáváno. Pro Khat chybí údaje z let 2015 a 2022.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<i>Catha edulis</i> (g)		700000	99995	115823,3	563583	113467,2	62630	
celkové množství SCs (g)	>28327,8	>112,7	>5000	7511,46	203	30186	27,46	896,5

5 Chemické aspekty syntetických katinonů

Ačkoliv se tato práce zabývá primárně toxikologií SCs, je pro pochopení následujících toxikologických kapitol a celistvost práce nezbytné vysvětlit i chemickou podstatu těchto látek. Ta totiž úzce souvisí jak s toxikokinetikou, tak i s toxikodynamikou.

SCs jsou deriváty katinonu (Obr.8d), alkaloidu přirozeně se vyskytujícího v listech a větvičkách *Catha Edulis* (khatu). Po chemické stránce se řadí mezi methylyfenylaminy (přesněji deriváty 2-amino-1-fenylpropan-1-onu), které vykazují strukturální podobnost s amfetaminy (Obr. 8a-c). Rozdíl mezi těmito dvěma skupinami je v β -keto substituentu na amino-alkylovém postranním řetězci (Obr.8d) (Banks et al. 2014, Coppola a Mondola 2012, Kelly 2011, Valente et al. 2014)

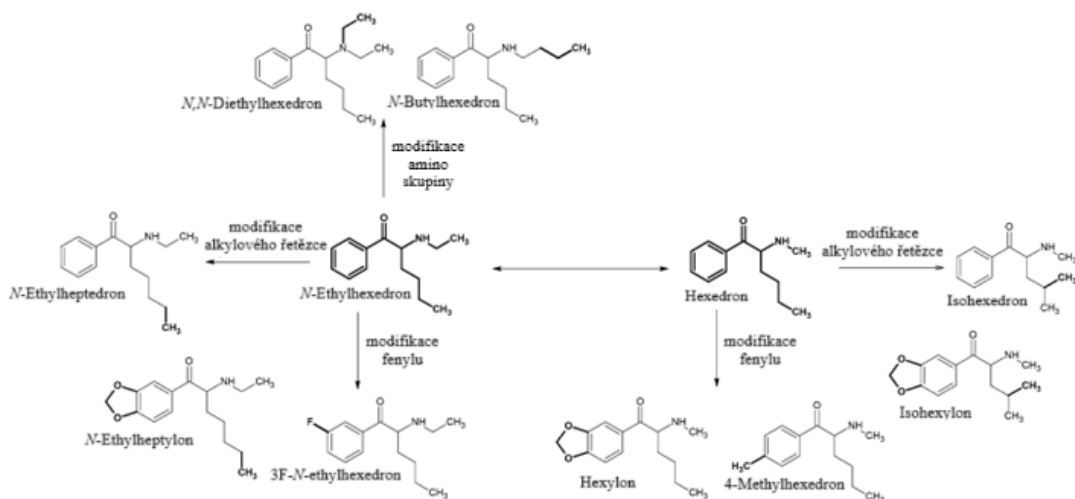


Obr. 6

Chemické struktury amfetaminu (a), metamfetaminu (b), 3,4-methylenedioxyamfetaminu (c), katinonu (d) a obecné struktury syntetických katinonů (e). β -keto skupina vybarvená fialově je hlavním rozdílem mezi klasickými amfetaminy a katinonem a SCs. R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou pozice na kterých mohou být provedeny substituce vedoucí ke vzniku různých SCs. Převzato z: Soares et al. 2021

Základní kostru katinonu (Obr. 8e) lze modifikovat na čtyřech polohách: aromatický kruh (R₁), vedlejší alkylový řetězec (R₂) a aminoskupina (R₃, R₄). Díky těmto obměnám mohou být syntetizovány mnohé deriváty s podobnými vlastnostmi (Kelly 2011, Paillet-Loilier et al. 2014, Valente et al. 2014), což dokazuje fakt, že v roce 2023 bylo EMCDDA zaznamenáno celkem 164 SCs (EMCDDA-Europol 2019, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2023): European Drug Report 2023: Trends and Developments)

Díky tomu v momentě, kdy je znemožněn prodej některého derivátu, může černý trh rychle reagovat tvorbou mírně pozměněné struktury. Jako příklad můžeme uvést N-ethylhexedron. Ten je znám od roku 2016, ale na vrcholu popularity byl v letech 2017 a 2018 (Lajtai et al. 2020, Liu et al. 2017). Od roku 2019 do roku 2021 se pak objevovalo mnoho látek, které lze považovat za jeho deriváty (Obr.9). Modifikace na atomu dusíku vedly ke vzniku dvou derivátů, elongace N-alkylového řetězce pak vytvořila strukturu N-butylhexedronu a adice druhého N-ethylvého řetězce přinesla N,N-diethylhexedron. Modifikace fenylového kruhu substitucí atomu fluoru na meta pozici vytvořila 3F-N-ethylhexedron. Elongace postranního alkylového řetězce N-ethylhexedronu o jeden uhlík vedla ke vzniku N-ethylheptedronu, ze kterého další úpravou vznikl N-ethylheptylon – stačilo modifikovat fenylový kruh 3,4 – methylenedioxy skupinou (Kuropka et al. 2023a).



Obr. 7

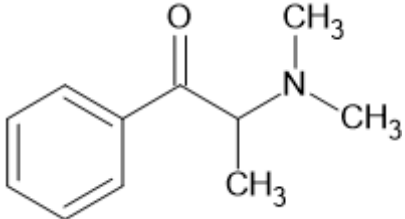
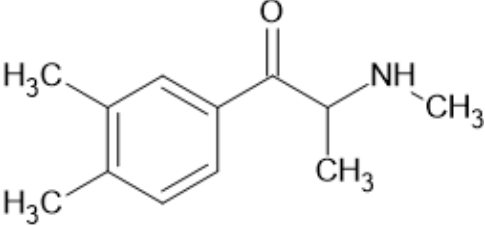
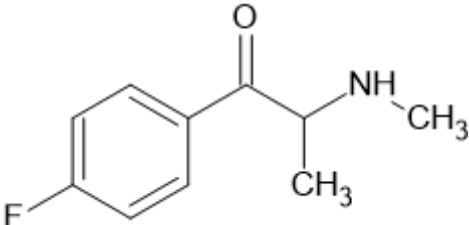
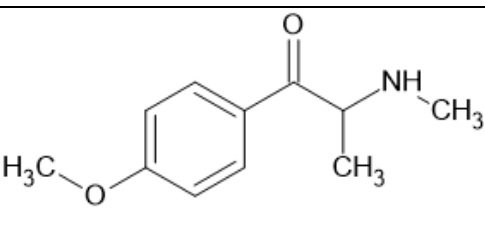
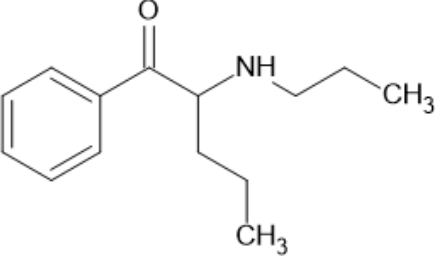
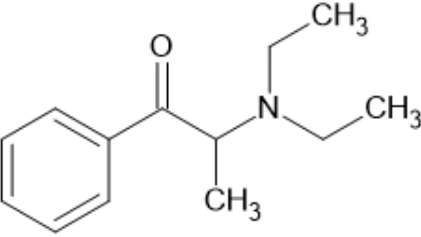
Na obrázku je *N*-ethylhexedron a jeho analoga. Modifikace jsou na strukturách zobrazeny tučně. Převzato z: Kuropka et al. 2023a

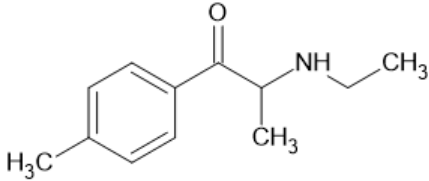
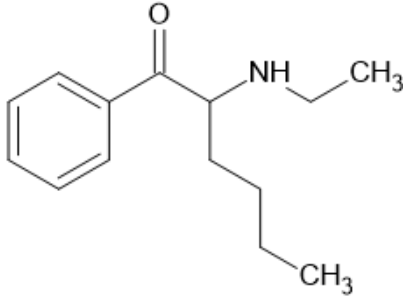
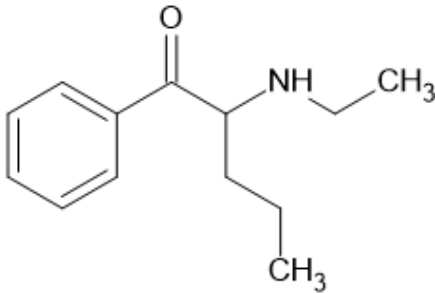
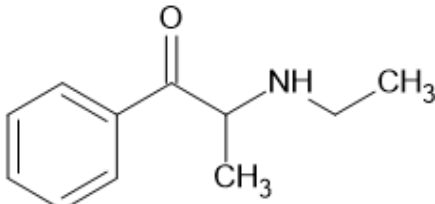
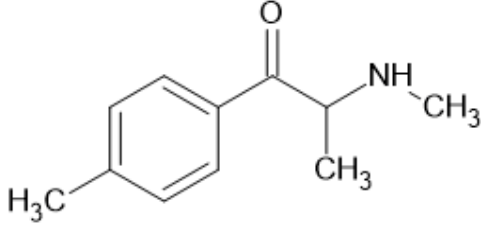
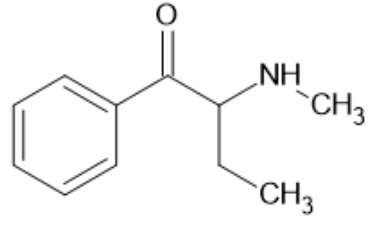
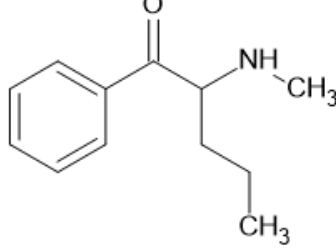
Deriváty syntetických kationů můžeme dle provedených substitucí dělit do čtyř skupin (Kelly 2011, Valente et al. 2014):

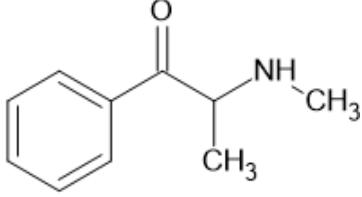
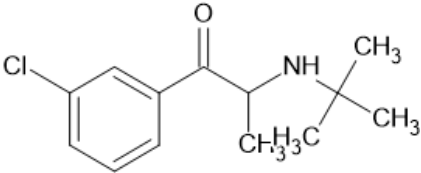
- (1) *N*-alkyl kationy (tabulka 2), které mají amino skupinu substituovanou alkylovým řetězcem, a mohou mít halogen vázaný na aromatický kruh a/nebo alkylový řetězec na α uhlíku postranního řetězce;
- (2) *N*-pyrrolidinové kationy (tabulka 3), pro které je typická pyrrolidinová substituce amino skupiny a někdy i alkylace či halogenace aromátu a/nebo alkylová substituce na α uhlíku;
- (3) 3,4 – metyldioxy-*N*-alkyl kationy (tabulka 4) charakteristické 3,4-metyldioxy skupinou na aromatickém kruhu, alkylovanou aminoskupinou a možnou alkylací jak α uhlíku postranního řetězce tak aromátu;
- (4) 3,4 – metyldioxy-*N*-pyrrolidinové kationy (tabulka 5), u kterých najdeme 3,4 – metyldioxy skupinu na aromatickém kruhu a amino skupina je substituována pyrrolidinylem, na α uhlíku postranního řetězce i na aromátu může být substituce alkylem. Některé SCs, které svou strukturou nezapadají do žádné z uvedených skupin (například β -naphyron), mohou být sdruženy do speciální páté skupiny (tabulka 6) (Soares et al. 2021)

Tab. 2

V tabulce jsou zleva chemické názvy, běžně používané názvy a struktury některých N-alkyl SCs. Modifikováno dle: Soares et al. 2021

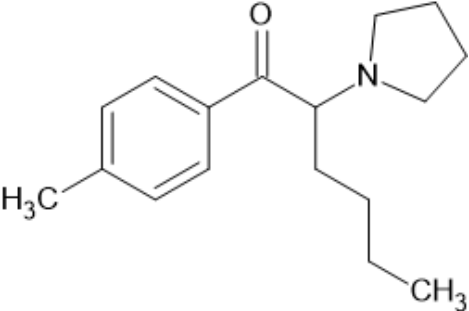
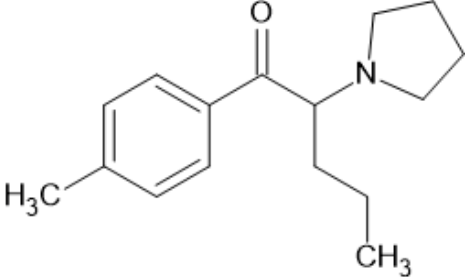
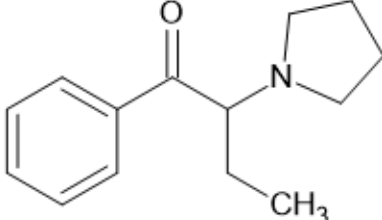
(2S)-2-(Dimethylamino)-1-fenylpropan-1-on	N,N-Dimethylkatinon; Metamfepramon	
1-(3,4-Dimethylfenyl)-2-(methylamino)propan-1-on	3,4-Dimethylmethkatinon; 3,4-DMMC	
1-(4-Fluorofenyl)-2-(methylamino)propan-1-on	4-Fluoromethkatinon; 4-FMC; Flephedron	
1-(4-Methoxyfenyl)-2-(methylamino)propan-1-on	4-Methoxymethkatinon; βk-PMMA, Methedron	
1-Fenyl-2-(propylamino)pentan-1-on	α-Propylaminopentiofenon; N-PP	
2-(Diethylamino)-1-fenylpropan-1-on	N,N-Diethylkatinon; Amfepramon	

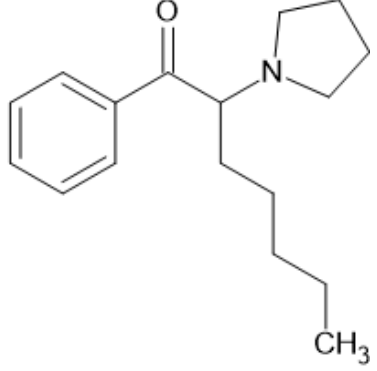
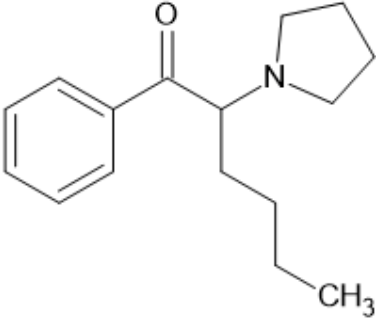
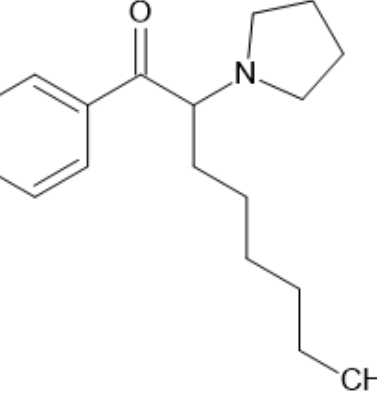
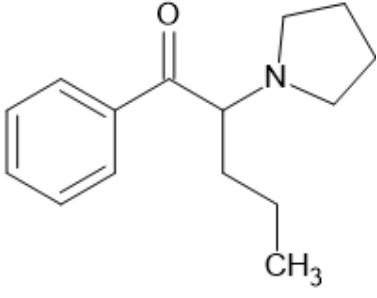
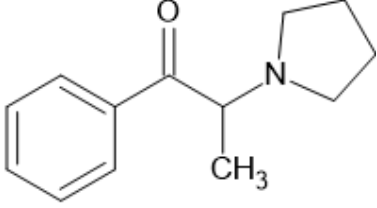
2-(Ethylamino)-1-(4-methylphenyl)propan-1-on	4-Methylethkatinon; NRG-2; 4-MEC	
2-(Ethylamino)-1-fenylhexan-1-on	N-Ethylhexedron	
2-(Ethylamino)-1-fenylpentan-1-on	α -Ethylaminopentiofenon; α -EAPP	
2-(Ethylamino)-1-fenylpropan-1-on	N-Ethylkatinon; Ethkatinon	
2-(Methylamino)-1-(4-methylphenyl)propan-1-on	4-Methylaminobutyrofenon; Mephedron; 4-MMC	
2-(Methylamino)-1-fenylbutan-1-on	α -Methylaminobutyrofenon; Buphedron	
2-(Methylamino)-1-fenylpentan-1-on	α -Methylaminovalerofenon; Pentedron	

2-(Methylamino)-1-fenylpropan-1-on	α -Methylaminopropiofenon; Methkatinon; Efedron	
2-(Terc-butylamino)-1-(3-chlorfenyl)propan-1-on	α -(Terc-butylamino)-m-chloropropiofenon; Amfebutamon; Bupropion	

Tab. 3

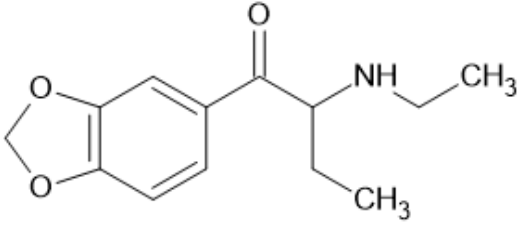
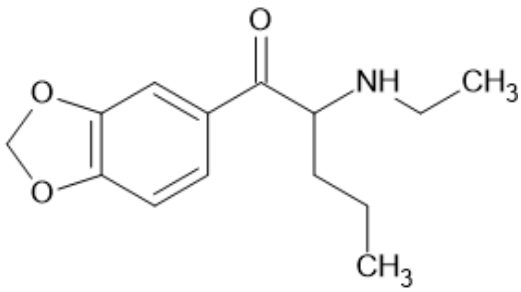
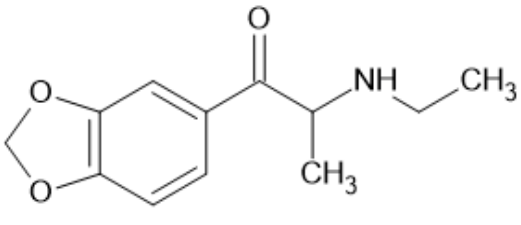
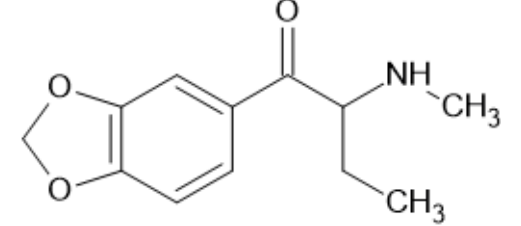
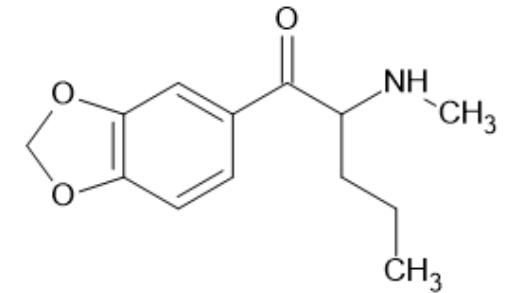
V tabulce jsou zleva chemické názvy, běžně používané názvy a struktury některých N-pyrrolidinových SCs. Modifikováno dle: Soares et al. 2021

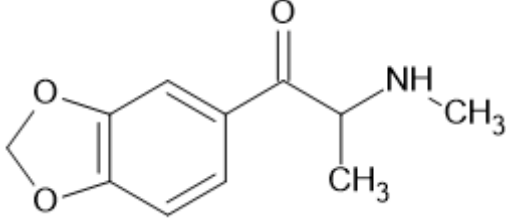
1-(4-methylfenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-on	4-Methyl- α -pyrrolidinohexanophenon; MPHP	
1-(4-methylfenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on	4-Methyl- α -pyrrolidinovalerophenon; Pyrovaleron	
1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on	α -pyrrolidinobutiophenon; α -PBP	

1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)heptan-1-on	α -pyrrolidinoheptanophenon; α -PHPP; PV8	
1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-on	α -pyrrolidinohexanophenon; α -PHP; PV7	
1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)oktan-1-on	α -pyrrolidinooktanophenon; α -POP; PV9	
1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on	α -pyrrolidinopentiophenon; α -Pyrrolidinovalerophenon; α -PVP	
1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on	α -pyrrolidinopropiophenon; α -PPP	

Tab. 4

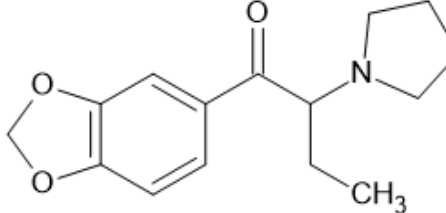
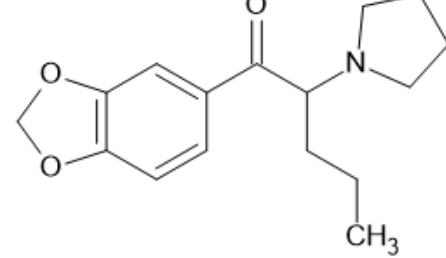
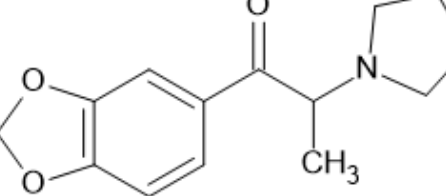
V tabulce jsou zleva chemické názvy, běžně používané názvy a struktury některých 3,4-methylenedioxy-N-alkylových SCs. Modifikováno dle: Soares et al. 2021

1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)butan-1-on	βk-EBDB; Euthylon	
1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)pentan-1-on	βk-EBDP; N-Ethylpentylon; Ephylon	
1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)propan-1-on	βk-MDEA; Ethylon	
1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)butan-1-on	βk-MBDB; Buthylon	
1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)pentan-1-on	βk-MBDP; Penthylon	

1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)propan-1-on	βk-MDMA; Methylon	
--	----------------------	--

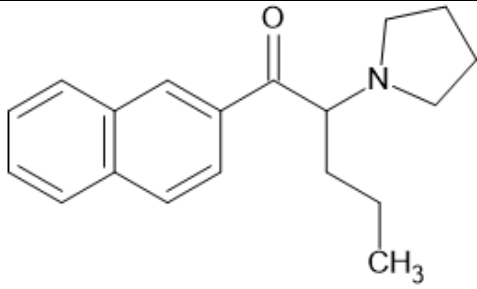
Tab. 5

V tabulce jsou zleva chemické názvy, běžně používané názvy a struktury některých 3,4-methylenedioxy-N-pyrrolidinových SCs. Modifikováno dle: Soares et al. 2021

1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on	3,4-Methylenedioxy-α-pyrrolidinobutiofenon, MDPBP	
1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on	3,4-Methylenedioxyprovaleron, MDPV	
1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on	3,4-Methylenedioxy-α-pyrrolidinopropiophenon, MDPPP	

Tab. 6

V tabulce jsou zleva chemické názvy, běžně používané názvy a struktury některých SCs, které nelze zařadit do žádné z předchozích skupin. Modifikováno dle: Soares et al. 2021

1-(naftalen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one	Naftylpyrovaleron, NRG-1, β -Naphyron	
---	---	--

SCs disponují chirálním centrem a mohou tedy existovat ve dvou stereoizomerech, které se vzájemně mohou lišit toxikologickými vlastnostmi (Coppola a Mondola 2012, Paillet-Loilier et al. 2014), nicméně v přírodě obvykle najdeme racemickou směs. Vyskytují se i keto-enol tautomery (Coppola a Mondola 2012)

Odlíšnosti struktur kationů se samozřejmě promítají do jejich toxikokinetických a toxikodynamických vlastností. Obě témata budou dále rozvinuta v následujících kapitolách.

6 Toxikokinetika

Pro khat je typický a tradiční způsob podání žvýkáním čerstvých listů a větévek, ačkoliv existují i jiné možnosti, jako inhalace kouře, příprava nálevu, požití mleté sušené rostliny s cukrem či medem či s dalšími rostlinnými extrakty a vodou ve formě pasty. Khatový nálev může být také fermentován s medem. Sušené khatové listy mohou být smotány spolu s tabákem či hašíšem a vykouřeny. Tyto způsoby jsou však využívány poměrně vzácně (Alles et al. 1961, Rättsch a Hofmann 2005, Wabe 2011).

Psychoaktivní alkaloidy jsou při žvýkání uvolňovány do slin a vstřebávány převážně přes sliznici. Zbytek je pak po spolknutí rychle vstřebán v GIT (gastrointestinální trakt). Systémové cirkulace je tedy dosaženo rychle po podání (Dunne et al. 2015, Toennes et al. 2003). Běžné sezení trvá 3-4 hodiny a uživatel při něm zkonzumuje 100-500g khatu.

Některé relace pak mohou trvat až 24h – jedná se takzvané „binge“ (záchvatovité užívání mnoha dávek po sobě po delší dobu) (Arunotayanun a Gibbons 2012, Patel 2018). Obsah alkaloidů v rostlinném materiálu kolísá v závislosti na původu a odrůdě rostliny, době, která uplynula od sklizně a také způsobu skladování (Kalix 1990). Khat z Keni, Etiopie, Severního Jemenu a Madagaskaru má na 100g průměrně 36 mg katinonu (Geissshüsler a Brenneisen 1987). V ostatních částech Jemenu najdeme rostliny s obsahem 77,7 – 342,8 mg/100g (Al-Motarreb et al. 2002). Plazmatické hladiny katinonu nebyly u uživatelů v průběhu seance nikdy měřeny, bylo však provedeno několik studií na zdravých dobrovolnících bez předchozí zkušenosti s touto drogou. U nich byla maximální koncentrace 58,9-127 ng/mL a bylo jí dosaženo během 1,5-3,5 hodin (Halket et al. 1995, Toennes et al. 2003, Widler et al. 1994). Šňupání má rychlejší nástup účinku a vyžaduje nižší dávku oproti perorálnímu podání (Gonçalves et al. 2019; Kelly 2011; Prosser a Nelson 2012; Valente et al. 2014).

Přestože jsou prokázány stimulační účinky khatu na CNS, katinon vykazuje jen velmi slabý průchod hematoencefalickou bariérou (Patel 2018). V lidském těle je katinon rychle a z velké části metabolizován na katin a (-)-norefedrin. Tato reakce zahrnuje redukci β -ketonu na příslušný alkohol enzymy I. fáze. Katinon je vylučován převážně močí v metabolizované formě. V moči však najdeme jen maximálně 7% vstřebané dávky (Brenneisen et al. 1986, Kalix a Braenden 1985, Toennes a Kauert 2002, Widler et al. 1994). Eliminační poločas katinonu se nachází v rozsahu 1,5 – 4,3 hodin (Toennes et al. 2003, Widler et al. 1994).

Na rozdíl od khatu, který má jeden hlavní, tradiční způsob podávání, se u SCs setkáme s mnoha vynalézavými možnostmi. Nejčastější a nejjednodušší je perorální podání ve formě tablet, kapslí, či tak zvaný „bombing“, kdy je prášková forma zabalena do cigaretového papírku a takto spolknuta. Dále je možné rozpuštění v nápoji a vypití, šňupání nebo „keying“, kdy se klíčem nabere prášek a z něho se šnupe (Valente et al. 2014, Zawilska a Wojcieszak 2013) (Obr. 10) V poslední době se také objevuje intravenózní podávání („slamming“) (Karila a Benyamina 2018, Riley et al. 2020). Dalšími popsányými, ačkoliv méně častými způsoby je intramuskulární či subkutánní injekce, rektální inserce („booty bumping“, „plugging“), vtírání do dásní, sublingvální podání, inhalace (vaporizací či e-cigaretou), vkládání do očí (eyeballing) (Gonçalves et al. 2019, Karila a Benyamina 2018, Papaseit et al. 2017, Riley et al. 2020). Někdy je

během jednoho drogového sezení využito více podání zároveň (Karila a Benyamina 2018, Prosser a Nelson 2012).



Obr. 8

„Keying“ – v současné době populární způsob užívání návykových látek. Prášková forma se nabere na klíč a z něj se potom šňupe.

SCs jsou často užívány ve směsích s dalšími látkami, ať už úmyslně (například v kontextu tzv. „chemsex party“, kde je časté užívání mefedronu spolu s metamfetaminem, 4-hydroxybutanovou kyselinou, nebo jejím prekurzorem oxolan – 2 – onem, pro usnadnění a prodloužení sexuálních prožitků (McCall et al. 2015, Stuart 2016)) nebo neúmyslně (často třeba pro nedostatek informací o obsahu přípravku – obzvláště časté jsou kombinace mefedronu, MDMA a kofeinu (Europol-EMCDDA 2010)). Další látky, se kterými jsou SCs často kombinovány, jsou amfetaminy, kokain, kanabinoidy, ketamin a léky vázané na lékařský předpis. Z těch se uplatňují Z-drugs (zolpidem, zaleplon, zopiklon) pro prohloubení psychoaktivních účinků, benzodiazepiny, β -blokátory a inhibitory protonové pumpy pro kompenzaci některých nepříjemných vedlejších účinků jako jsou úzkostné stavy, tachykardie a

gastrointestinální potíže, či selektivní inhibitory fosfodiesterázy 5 pro zvýšení libida a posílení sexuálních funkcí (Corkery et al. 2018, Zawilska a Wojcieszak 2013).

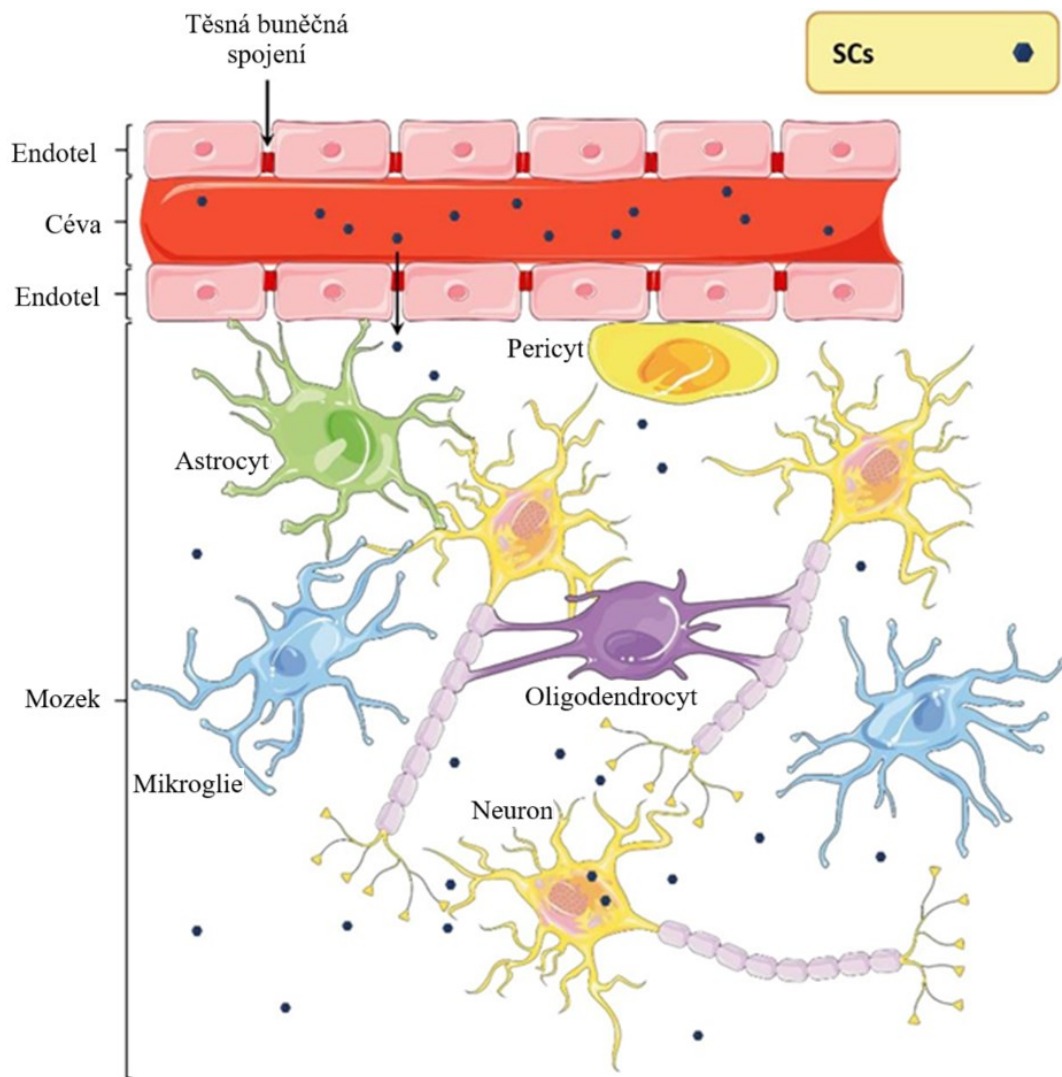
SCs jsou také velmi často kombinovány s alkoholem. Tato kombinace potencuje nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém (například zvyšuje riziko dysrytmie) a prohlubuje euforické prožitky. Mefedron navíc snižuje sedativní efekt alkoholu. Velmi časté je podání alkoholu před užitím SCs a poté snížení dávek alkoholu. Někteří uživatelé mají pocit, že mefedron zruší účinky alkoholu a další zmínili, že právě alkohol jim dal odvahu vzít si další substanci (Pieprzyca et al. 2022).

Dávkování SCs je různé a pohybuje se od několika miligramů po gramové dávky. Záleží přitom nejen na derivátu ale i na způsobu podání, čistotě a koncentraci a přítomnosti dalších složek, přičemž údaje od prodejce málokdy odpovídají realitě. To může vést k nežádoucím účinkům či předávkování (Brandt et al. 2011, Davies et al. 2010, Kelly 2011, Paillet-Loilier et al. 2014, Prosser a Nelson 2012, Zawilska a Wojcieszak 2018). Situaci dále komplikuje fakt, že produkty se stejným názvem a obalem často obsahují zcela jiné SCs v různé čistotě a kombinacích (Araújo et al. 2015, Brandt et al. 2011, Davies et al. 2010, Schneir et al. 2014, Zancajo et al. 2014, Zuba a Byrska 2013). Nízká biodostupnost některých SCs je pravděpodobně způsobena first-pass efektem, což vysvětluje vyšší náklonnost uživatelů k podání skrz nosní sliznici (Martínez-Clemente et al. 2013, Shimshoni et al. 2015). Pokud bývá preferována orální cesta, je to obvykle proto, že SCs (zejména 3,4-DMMC a mefedron) mohou způsobit poškození sliznice (Kelly 2011, Rouxinol et al. 2020a).

Dalším faktorem, který má vliv na biodostupnost SCs, jsou další složky preparátu. Ty mohou ovlivnit pH prostředí, membránové přenašeče, rozpustnost SCs a disoluci formy přípravku (Paul 2019a). SCs a především *N*-alkylové deriváty jsou obecně méně lipofilní než příslušné amfetaminy. To je způsobeno přítomností β -ketonu. U *N*-pyrrolidinových derivátů přítomnost pyrrolidinového kruhu snižuje hydrofilitu způsobenou β -ketonovou skupinou (Coppola et al. 2016, Kelly 2011, Valente et al. 2014). Je možné, že právě nižší lipofilita SCs oproti amfetaminům je důvodem jejich nižší účinnosti a nižší prostupnosti skrz HEB. V reportech o zneužívání SCs je zmiňována potřeba vyšších a častějších dávek oproti amfetaminům pro dosažení ekvipotentního účinku (Erowid 2015a, b, Kelly 2011, Prosser a Nelson 2012). Nicméně jsou známy případy fatálního předávkování SCs, kde byly stopy těchto látek nalezeny

v mozku pacienta (Adamowicz et al. 2020, Gerace et al. 2014, Hasegawa et al. 2014, 2015, Majchrzak et al. 2018a, Marinetti a Antonides 2013, Sykutera et al. 2015, Vignali et al. 2019, Wyman et al. 2013). Některé *in vivo* studie navíc naměřily poměr koncentrací mozek/plasma či mozek/sérum u některých SCs vyšší než 1, což poukazuje na jejich dobrou schopnost prostupovat HEB. Některé látky mají i schopnost kumulace ve tkáních (Hitchcock a Pennington 2006, Rouxinol et al. 2020b, Vignali et al. 2019).

Čtyři SCs, konkrétně MDPV, mefedron, methylon, methkatinon, prokázaly vysoký průnik endoteliálními TY09 buňkami lidské HEB. Mefedron a MDPV měly nejvyšší permeabilitu nejen ve srovnání s dalšími dvěma SCs, ale i v porovnání s AMPH (Amfetamin), METH(metamfetamin) a MDMA (Simmler et al. 2013). Jejich schopnost procházet HEB tímto způsobem je znázorněna na obr.11.



Obr. 9

Schematické znázornění prostupování SCs hematoencefalickou bariérou. Převzato z: Soares et al. 2021

Většina *in vivo* studií byla bohužel provedena na hlodavcích, kde je přenos získaných údajů na člověka nesnadný. Nicméně je k dispozici například i studie na prasatech Landrace (uvedeno dále). Na lidských dobrovolnících bylo provedeno jen velmi málo studií, těmi dostupnými se budu zabývat níže. Kromě toho jsou k dispozici kazuistiky, ve kterých však intoxikace často nejsou způsobeny pouze SCs. Dostupná data o toxikokinetice některých SCs jsou shrnuta v tabulce 7 a 8.

Po podání a absorpci do systémové cirkulace jsou látky nejprve distribuovány do vysoce prokrvených orgánů, jako je mozek, plíce, játra, nebo ledviny. Tato fáze zodpovídá za časné účinky a vstup do mozku je závislý na jejich schopnosti procházet HEB. V druhé fázi distribuce se pak látky dostávají do svalů, tukové tkáně, kůže. To může za fenomén zvaný redistribuce, který u některých substancí pozorujeme. Celkový proces distribuce je ovlivňován několika faktory, především vazbou na plazmatické proteiny, vazbou na tkáně, srdečním výdejem, průtokem krve, permeabilitou kapilární stěny a lokálním pH (Paul 2019b).

SCs mají obecně nízkou vazbu na plazmatické proteiny. Tento toxikokinetický parametr je spojován s krátkým poločasem a rychlou eliminací (López-Arnau et al. 2013, Martínez-Clemente et al. 2013).

Pro některé látky jsou známy podrobnější toxikologické údaje získané v různých studiích, jejichž závěry shrnuji níže. Látky jsou v následujícím textu řazeny abecedně.

6.1 3,4 – DMMC

(1-(3,4-Dimethylfenyl)-2-(methylamino)propan-1-on; 3,4-Dimethylmethkatinon)

K této látce je k dispozici studie na Wistar potkanech. V ní bylo zjištěno, že tato látka je rychle distribuována do mnoha tkání, přičemž nejvyšší orgánové koncentrace byly naměřeny v plicích, ledvinách, slezině a mozku. Koncentrace byla nejnižší v plazmě a poté v játrech, což můžeme vysvětlovat aktivním influxem do tkání nebo nízkou vazbou na plasmatické proteiny. Při dávce 40 mg/kg se 3,4-DMMC začal akumulovat ve tkáních, je tedy možné, že kolem této dávky dochází k saturaci degradačních enzymů (Rouxinol et al. 2020b).

6.2 3-MMC

(2-(Methylamino)-1-(3-methylfenyl)propan-1-one; metaphedron)

Toxikokinetickými parametry 3-MMC se zabývala jedna studie na prasatech Landrace. Těm byl 3-MMC podán intravenózně v dávce 0.3mg/kg a perorálně v dávce 3mg/kg s třídním odstupem (wash-out). Po perorálním podání bylo dosaženo C_{max} 27 $\mu\text{g/L}$ v čase T_{max} 0.08h a BA byla 7%. Totální clearance byla 199 L/h a V_d 240L. Průměrný poločas $T_{1/2}$ byl 0.83h. Většina 3-MMC byla rychle vyloučena a v plazmě nebyl detekovatelný již po 4 h (Shimshoni et al. 2015).

6.3 Buphedron

(α -Methylaminobutyrofenon; 2-(Methylamino)-1-fenylbutan-1-on)

Buphedron byl podán myším v dávce 64mg/kg a pak byl stanovován v jejich moči nasbírané za 24h. Naměřená koncentrace byla průměrně 146.2 $\mu\text{g/mL}$ (Carrola et al. 2020).

6.4 Buthylon

(β k-MBDB; 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)butan-1-on)

Po podání buthylonu s.c. Sprague-Dawley potkanům v dávce 20mg/kg byly získány tyto parametry: C_{max} v plazmě 1844.6 $\mu\text{g/L}$, T_{max} 0.5h, zdánlivý V_d 2.36 L, plazmatická clearance 1.2 L/h, C_{max} v CNS 13.458 $\mu\text{g/L}$ dosažené v T_{max} 1h a poločas 1.17h (Grecco et al. 2017).

6.5 Dipenthylon

(*N,N*-Dimethylpentylon; 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(dimethylamino)pentan-1-on)

Dipenthylon figuroval v několika toxikologických kazuistikách v rozsahu krevních koncentrací od 3.3 do 970 ng/mL (Fogarty et al. 2023)

6.6 Diphenidín

(1-(1,2-Difenylethyl)piperidin)

Dle zkušeností uživatelů sdílených na internetu je u diphenidinu nejčastější podání orální, intramuskulární, a intranasální. Dávkování je v rozsahu 10-500 mg. Prahová dávka, při které uživatel pociťuje účinky je 50-70 mg. Za nízké jsou považovány dávky 70-80 mg, běžné dávky jsou 85-110 mg, vysoké dávky 110-150 mg, a velmi vysoké dávky jsou 150 mg a více. Nástup účinku je během 15-30 minut a trvání je 2-5 h. Pozdní účinky se dostávají po 4-24 h. Neodborné online zdroje tvrdí, že nástup účinku

je rychlejší, pokud se diphenidin kouří nebo vaporizuje. Při tom se má použít jen 20% perorální dávky. Tento způsob podání je pravděpodobně kancerogenní.

Dále jsou k dispozici některé kazuistiky, ve kterých figuroval mimo jiné látky i diphenidin. Pro stručnost uvádím jen naměřené hodnoty: První pacient měl v plazmě naměřeno 308 ng/mL a v moči 631ng/mL. Druhý případ otravy vícero látkami udává koncentraci 1.38 µg/mL v plné krvi. U třetího případu byla koncentrace v krvi (715 ± 28.3 ng/mL), moči (376 ± 23.7 ng/mL), mozku (1550 ± 49.1 ng/g), myokardu (2070 ± 73.5 ng/g), plicích (1600 ± 13.9 ng/g), játrech (2960 ± 34.0 ng/g), slezině (1300 ± 31.9 ng/g), ledvinách (2510 ± 32.9 ng/g), slinivce břišní (1910 ± 38.1 ng/g) a tukové tkáni ($11\ 100 \pm 1\ 120$ ng/g). Z této distribuce ve tkáních je patrná vysoká lipofilita diphenidinu. Pro účely prokázání této substance se tedy zdá být nejlepší tuková tkáň. Čtvrtý případ fatální intoxikace vykázal koncentraci 73 ng/ml ve femorální krvi. V post-mortem krvi odebrané pátému pacientovi byla koncentrace diphenidinu 12 ng/ml. Zde se jednalo o pacienta, který byl starší než většina ostatních (Katselou et al. 2018).

Další zdroj uvádí, že koncentrace diphenidinu v séru intoxikovaných pacientů se pohybovala mezi 2 a 262 (průměr: 88.4, medián: 69.5) ng/mL. V moči pak mezi 8 a 19 000 (průměr: 2 213, medián: 621) ng/mL. Po normalizaci koncentrací v moči na koncentraci kreatininu, aby bylo vykompenzováno zředění, byl poměr diphenidin/kreatinin mezi 1.2 a 1 158 (průměr:247, medián: 125) g/mmol. V těchto kazuistikách se jednalo o otravy vícero látkami (Helander et al. 2015).

6.7 Ephylon

(βk-EBDP; N-Ethylpenthylon; 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)pentan-1-on)

Studie na Sprague-Dawley potkanech zkoumala některé kinetické parametry této látky. Po podání 20 mg/kg *i.p.* byla v *nucleus accumbens* naměřena maximální koncentrace C_{max} 237.43 ng/ml v čase T_{max} 40min. Poločas $T_{1/2}$ byl 50.33min. V plasmě pak byla C_{max} 5811.50 ng/ml, T_{max} 9.00 min, $T_{1/2}$ 57.49 min. Při dávce 50mg/kg byly na *nucleus accumbens* naměřeny tyto parametry: C_{max} 347.24 ng/ml, T_{max} 46.67 min, $T_{1/2}$ 34.41 min. Plasmatické parametry byly: C_{max} 10355.97 ng/ml, T_{max} 15.83 min, $T_{1/2}$ 108.35 min. (Lin et al. 2020).

Kromě těchto informací víme i o případě předávkování pouze ephylonem. Naměřená koncentrace byla 170 ng/ml. U případu vážné intoxikace následované trvalým

cerebrovaskulárním poškozením byla naměřena koncentrace 149 ng/ml. U případů méně závažných otrav byly naměřeny nižší koncentrace. Z těchto údajů lze usoudit že koncentrace nad 100 ng/ml jsou životu nebezpečné a mohou zapříčinit trvalé následky. Jiní autoři však zase tvrdí, že fatální koncentrace se pohybují mezi 12 a 50 000 ng/ml (Costa et al. 2019a).

6.8 Eutylon

(βk-EBDB; 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)butan-1-on)

Průměrná krevní koncentrace euthylonu v post-mortem odebrané krvi byla 1 020 ng/ml. Rozsah hodnot naměřených u 67 pacientů je však široký – 1.2-11 000 ng/ml. Koncentrace v mozku byla 6.2 ng/g a v játrech 10 000 ng/g. V post-mortem moči byly naměřené hodnoty 60, 3 400 a >10 000 ng/ml.

Další informace máme ze studie DUID, která zkoumala případy řízení pod vlivem návykových látek. V ní byla průměrná koncentrace euthylonu v krvi účastníků 942 ng/ml s hodnotami v rozmezí 17 – 3 600 ng/ml. Je tedy patrný překryv s výše uvedenou studií, ačkoliv ve studii DUID bylo zahrnuto jen 7 subjektů. U obou studií byla většina intoxikací způsobena vícero látkami (Krotulski et al. 2021).

6.9 MDPV

(3,4-Methylenedioxypropylvaleron; 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on)

Dle výpovědí uživatelů se jednorázová perorální dávka MDPV pohybuje od 2 do 25 mg (Erowid 2015a, b).

I u této látky se zkoumal průnik HEB. Novellas et al. (2015) našel poměr mozek/plasma po podání MDPV v dávce 1mg/kg Sprague-Dawley potkanům v hodnotě 2.21. Ostatní studie udávají podobnou hodnotu (kolem 2) poměru mozek/sérum u této látky po s.c. podání 2mg/kg u Wistar potkanů (Horsley et al. 2018). Simmler et al. (2013) i u této látky zjistili vysoký průnik endoteliárními TY09 buňkami i ve srovnání s AMPH a METH.

Vlastnosti MDPV byly dále zkoumány *in vivo*. Jako model byli zvoleni Sprague-Dawley potkani a jim byla subkutánně podána dávka 1mg/kg. Přibližná hodnota C_{max} činila 0.95 µg/g, T_{max} byla 0.41h, a $T_{1/2}$ 1.02h. Měření se ale tentokrát odehrávalo na striatu (Novellas et al. 2015).

Na plasmě měření prováděla skupina Anizan et al. Podali dávku 0.5, 1, a 2 mg/kg subkutánně Sprague-Dawley potkanům. Získali následující hodnoty: C_{max} (74.2, 165.0, 271.0 $\mu\text{g/L}$) T_{max} (0.26, 0.22, 0.31h), $T_{1/2}$ (1.63, 1.3, 1.4h). 8 hodin po zahájení experimentu bylo v plasmě detekováno jen 1% C_{max} (Anizan et al. 2016).

Stejně dávky MDPV podané do stejného modelu, ovšem tentokrát peritoneálně, přinesly C_{max} (20.54; 135 $\mu\text{g/L}$), T_{max} (0.17 h pro všechny dávky), $T_{1/2}$ (1.53, 1.32, 1.65 h) (Baumann et al. 2017)

Na Wistar potkanech po s.c. aplikaci byl dále opět otestován MDPV a to v dávce 2 mg/kg. Nejvyšší koncentrace v séru byla 140 $\mu\text{g/L}$, v mozku 0.26 $\mu\text{g/g}$ a v plicích 0.53 $\mu\text{g/g}$ a bylo jich dosaženo za 0.5hodiny. Autoři však udávají, že je možné že jejich výsledky jsou nižší než reálné hodnoty (Horsley et al. 2018).

6.10 Mefedron

(4-Methylaminobutyrofenon; 4-MMC; 2-(methylamino)-1-(4-methylfenyl)propan-1-on)

Jednorázová perorální dávka mefedronu se pohybuje dle výpovědí uživatelů mezi 15-300 mg, zatímco při šňupání se snižuje na 5-125 mg. Při opakovaném užívání je často potřeba dávky zvyšovat (Erowid 2015 a, b). V průběhu binge pak může uživatel spotřebovat až 9 g mefedronu různými způsoby (Dargan et al. 2011, German et al. 2014, Wood et al. 2010 a, b). Jiné průzkumy zase ukázaly, že uživatel mefedronu obvykle užije 0.5-1.9 g v několika dávkách v průběhu 9-10 hodin, přičemž někdy se seance může prodloužit až na 48 hodin (Carhart-Harris et al. 2011, Jones et al. 2016; Kapitány-Fövény et al. 2013, Lea et al. 2011, Newcombe 2009, Winstock et al. 2011b).

Biodostupnost mefedronu je kolem 7-11% (Martínez-Clemente et al. 2013). Má-li látka poměr koncentrací mozek/plazma nebo mozek/sérum vyšší než 1, znamená to, že je schopna volně prostupovat HEB (Hitchcock a Pennington 2006). U Mefedronu byl naměřen poměr koncentrací mozek/plazma 6.18 a 8.2 u potkanů druhu Wistar a Sprague-Dawley po intravenózní dávce 1mg/kg (Aarde et al. 2013). Jiná studie po podání i.v. dávky 10mg/kg u Sprague-Dawley naměřila poměr 1,85 (Martínez-Clemente et al. 2013). Mefedron prokázal i vysoký průnik endoteliálními TY09 buňkami lidské HEB a to i při srovnání s AMPH a METH (Simmler et al. 2013). Co se týče vazby na plasmatické bílkoviny, ta byla v jedné studii stanovena na 21.59%. Při ní bylo potkanům podáno perorálně 30mg/kg mefedronu (Martínez-Clemente et al. 2013).

Kontrolovaná klinická studie provedená Papaseitem a spol. se poprvé pokusila vyhodnotit toxikokinetické parametry mefedronu na zdravých rekreačních uživatelích. Po podání 200mg mefedronu per os byla průměrná maximální plazmatická koncentrace 134.6 µg/L a bylo jí dosaženo za 1.25 hodiny. Průměrný eliminační poločas činil 2.15 h a 24 h po podání byla látka nedetekovatelná (Papaseit et al. 2016). Tyto údaje souhlasí s popisy typických rekreačních scénářů – rychlý nástup účinku a krátké trvání. V jiné studii byl mefedron podán zdravým rekreačním uživatelům v dávce 150mg p.o. a následně byla naměřena průměrná C_{max} 122.6µg/L, T_{max} 1h, $T_{1/2}$ 2.2h, renální clearance 5.6L/h, V_d 123.5L (výpočet vycházel z hypotetické biodostupnosti 10%)(Olesti et al. 2017).

Další zajímavá studie byla opět provedena na Sprague-Dawley potkanech. Zde byl mefedron podán intravenózně (10mg/kg) nebo perorálně (30 nebo 60mg/kg). Při intravenózním podání byla C_{max} 7221 µg/L, $T_{1/2}$ 0.37 h, totální plazmatická clearance 1.69L/h a V_d při steady state 0.58 L. Mefedron byl detekovatelný po dobu 4 hodin. U perorální aplikace v dávce 30mg/kg byla C_{max} 331 µg/L, T_{max} 0.93h, zatímco v dávce 60mg/kg bylo dosaženo C_{max} 960 µg/L a T_{max} 0.43h. U obou perorálně podaných dávek byl poločas $T_{1/2}$ 0.55h. Biodostupnost byla stanovena na 7.3% u 30mg p.o. a 11.2% u 60mg/kg p.o. V plazmě byl detekovatelný po dobu 9 h (Martínez-Clemente et al. 2013).

V jiné studii na stejném zvířecím modelu byla C_{max} mefedronu stanovena na 318 µg/L, T_{max} 0.08h, $T_{1/2}$ 1.2h, clearance 5.86 L/h, V_d 9.75 L po i.v. podání 1mg/kg. Studie provedená za stejných podmínek, ale na Wistar potkanech poskytla podobné údaje: C_{max} byla 269 µg/L, T_{max} byla stejná, $T_{1/2}$ byla nižší (konkrétně 0.8h), clearance byla podobná (téměř 5.78 L/h) a V_d zhruba 7.73L (Aarde et al. 2013).

K dispozici je i jedna novější studie z roku 2017, která zkoumala toxikokinetiku mefedronu u Wistar potkanů po s.c. aplikaci dávky 5 mg/kg. Autoři uvádějí C_{max} kolem 826 µg/L v séru, 0.77 µg/g v mozku, 1.04 µg/g v plicích. T_{max} byla 0.5h (Šíchová et al. 2017).

6.11 Methylon

(βk-MDMA; 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)propan-1-on)

Po perorálním podání methylonu v dávce 30mg/kg Sprague-Dawley potkanům byl výsledný poměr plazma/mozek 1.42 (López-Arnau et al. 2013). U Wistar druhu bylo u s.c. podání methylonu naměřen poměr mozek/sérum 7.97 po dávce 10mg/kg (Štefková

et al. 2017). Methylon byl také jednou z látek, u kterých byl prokázán vysoký průnik TY09 buňkami lidské HEB (Simmler et al. 2013).

Ze studie na potkanech vyplývá, že methylon má nízkou vazbu na plasmatické proteiny (30.82% při dávce 30mg/kg p.o.) (López-Arnau et al. 2013).

López-Arnau a jeho tým podali methylon Sprague-Dawley potkanům i.v. cestou v dávce 10mg/kg a p.o. cestou v dávce 15 nebo 30mg/kg. Po i.v. podání bylo dosaženo těchto hodnot: C_{max} 5 271.6 $\mu\text{g/L}$, $T_{1/2}$ 0.95 h, totální plasmatická clearance 0.53 L/h a V_d ve steady state kolem 0.54 L. Co se týče perorální aplikace, tam byly parametry odlišné: V_d byla u dávky 15mg/kg zhruba 0.43 L, tedy nižší než po i.v. aplikaci. C_{max} dosahovala hodnot 1 456.67 a 1 896 $\mu\text{g/L}$ v časech T_{max} 0.5 a 0.96h pro 15 a 30mg/kg v tomto pořadí. Poločas byl u obou dávek stejný a to 0.55h a totální plasmatická clearance byla podobná jako po i.v. podání (0.53 L/h). Biodostupnost byla u nižší dávky 89% a u vyšší 78.4% (López-Arnau et al. 2013).

Stejně zvířecí modely a stejná látka, tentokrát však aplikována subkutánně, byly využity i v další studii. Dávky tentokrát činily 3.6 a 12mg/kg a C_{max} byly 620, 1 410 a 3 170 $\mu\text{g/L}$. C_{max} bylo dosaženo u všech dávek ve stejném čase a to T_{max} 0.25h. $T_{1/2}$ se zase různily podle dávky a byly stanoveny na 0.8, 0.95, a 1.1h se stoupající dávkou (Elmore et al. 2017).

Pro methylon je dostupná i studie na Wistar potkanech. Byla provedena v dávce 10 mg/kg která byla aplikována subkutánně. V těchto podmínkách bylo dosaženo C_{max} 2 000 $\mu\text{g/L}$, T_{max} 0.5 h. Maximální koncentrace v mozku zde byla asi pětikrát vyšší (Štefková et al. 2017).

V roce 2017 Grecco a jeho spolupracovníci provedli výzkum toxikokinetiky 3 SCs – methylonu, buthylonu, pentylonu. Sprague-Dawley potkanům byla s.c. podána dávka 20mg/kg jedné z uvedených látek. Pro methylon byly naměřeny tyto parametry: C_{max} v plasmě 949.9 $\mu\text{g/L}$ dosažená v čase T_{max} 0.5 h, zdánlivý V_d 4.23 L, plasmatická clearance 4.44 L/h, C_{max} v CNS 12 215 $\mu\text{g/L}$ dosažené v T_{max} 1h a poločas $T_{1/2}$ 2.25 h (Grecco et al. 2017).

6.12 Naphyron

(Naphtylpyrovaleron; NRG-1; β -Naphyron; 1-(naftalen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one)

Naphyron byl podán laboratorním potkanům v dávce 10mg/kg. Zvířata byla usmrcena po 30, 60, 120, 240 nebo 480 minutách (pro každý časový úsek bylo použito 8 zvířat) a bylo jim odebráno sérum, mozek, plíce a játra a biologický materiál bych zamrazen do doby analýzy. Medián maximální sérové koncentrace byl 269 ng/mL a bylo jej dosaženo 30 minut po podání dávky. Po další 2 hodiny byla hladina SC v séru stabilní a poté se začala snižovat. V mozku bylo maximální koncentrace 1 737 ng/kg dosaženo taktéž po 30 minutách a poté se postupně snižovala po dobu 8 hodin. Poměr mozek/sérum byl tedy 6.5 po 30 minutách a 3.4 po 2 hodinách. Po 4 hodinách se poměr zvýšil na 12.8 a po 6 hodinách klesl na 5.5. V plicích bylo maximální koncentrace dosaženo po 1 hodině a byla značně vysoká – 3.025mg/kg. V játrech byla maximální koncentrace 425 ng/kg dosažena také 1 hodinu po podání (Pinterova-Leca et al. 2021).

Ta samá látka byla testována i na CD-1 myších po i.p. podání dávky 30mg/kg. Výsledná C_{max} byla 3 992 $\mu\text{g/L}$ a bylo jí dosaženo mezi 0.08 a 0.17h. Poločas $T_{1/2}$ byl 0.3h a V_d ve steady statu byl cca 0.29L. totální clearance dosahovala hodnoty 0.37L/h s tím že detekovatelnost naftyronu nepřesáhla 24h po podání (Mégarbane et al. 2020). Podle ohlášených nefatálních intoxikací se však u lidí odhaduje delší poločas, a to až 37 h, je tedy otázkou, na kolik lze výsledky na laboratorních zvířatech přenést na člověka (Derungs et al. 2011, Fujita et al. 2018).

6.13 *N*-ethylhexedron

(2-(Ethylamino)-1-fenylhexan-1-on)

Je známa jedna kazuistika fatální intoxikace několika zneužívanými látkami, mezi nimiž byl i *N*-ethylhexedron. Jeho koncentrace byla 145 ng/ml (Domagalska et al. 2021).

6.14 Penthylon

(β k-MBDP; 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)pentan-1-on)

V roce 2017 Grecco a jeho spolupracovníci provedli výzkum toxikokinetiky pentylonu. Sprague-Dawley potkanům byla s.c. podána dávka 20 mg/kg a byly získány tyto parametry: C_{max} v plasmě 5735.7 $\mu\text{g/L}$ dosažené v čase T_{max} 0.5 h, zdánlivý V_d 3.68 L, plasmatická clearance 0.59 L/h, C_{max} v CNS 7 425.6 $\mu\text{g/L}$ dosažené v T_{max} 1h a poločas $T_{1/2}$ 1.4 h (Grecco et al. 2017).

6.15 PV8

(α -pyrrolidinoheptanophenon; α -PHPP; 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)heptan-1-on)

K tomuto derivátu zatím není znám žádný případ, kdy by došlo k předávkování pouze touto látkou. Jeden soubor kazuistik udává naměřené hodnoty kombinovaných otrav v rozsahu 0.07-0.26 µg/mL (Pieprzyca et al. 2018). Další kazuistika pak u fatální otravy mnoha drogami naměřila 2.69 µg/mL v krvi odebrané z femuru, 5.36 µg/mL v krvi z pravé části srdce a 5.68 µg/mL z levé části , 3.81 µg/mL v moči a 492 µg/mL v žaludečním obsahu (Kudo et al. 2015).

Co se týče poločasu, ten byl zatím stanoven na 28.8 min a mikrosomální clearance je 24.2 µg/min/ml. Jaterní clearance u lidí je odhadována na 22.7 ml/min/kg (Swortwood et al. 2016).

6.16 Pyrovaleron

(4-Methyl- α -pyrrolidinovalerophenon; 1-(4-methylfenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on)

U pyrovaleronu byla studována toxikokinetika na potkanech. První poločas v plazmě byl 0.34h a druhý poločas byl 1.50h. V moči byl spolu se svým metabolitem detekovatelný po dobu 18h (Shin et al. 1996)

6.17 α -PHP

(α -pyrrolidinohexanophenon; PV7; 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-on)

U α -PHP je známa jedna kazuistika, na které je dobře vidět jeho velmi dlouhý poločas. Intoxikovanému pacientovi byla naměřena hladina této látky v krvi 175.0 ng/ml a trvalo 96h než se snížila na 15.7 ng/ml. Kompletní eliminace této látky z těla tedy trvá až 150h. Autoři studie uvádí, že tento dlouhý poločas může být připisován postupnému uvolňování nakumulovaného α -PHP z tkání (Vignali et al. 2019).

6.18 α -PVP

(α -pyrrolidinopentiophenon; α -Pyrrolidinovalerophenon; 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on)

Nástup účinku α -PVP trvá 10-40 minut, účinky trvají hodiny, někdy i dny. Běžná dávka této drogy závisí na způsobu podání. Dle uživatelů se zdá, že perorálně podané dávky 1-2 mg mají psychoaktivní efekt, 20-25 mg má silné účinky. 1-25 mg je dávka běžná při šňupání. Pro kouření je obvykle použije 10 mg a pro vaporizaci 400 mg. Kouření a vaporizace mají údajně urychlit nástup účinku, u zvířat se však tato vlastnost nepotvrdila. Mezi roky 2012 a 2015 proběhl ve Švédsku projekt STRIDA, ve kterém

bylo zkoumáno 42 případů užití samotného α -PVP. 3 uživatelé tvrdili že užili 30-500 mg, 10 případů zvolilo intravenózní podání, 6 inhalaci/kouření či šňupání a dva uživatelé zkombinovali vícero způsobů podání.

Pyrovaleronové katinony jsou silně lipofilní a mají tedy vysokou prostupnost HEB a vysoký distribuční objem. To způsobuje delší krevní i tkáňový poločas. Po inhalačním podání je možné α -PVP detekovat v krvi po dobu 6 hodin a po rektálním podání dokonce 20 hodin.

Poločas této látky je dle analýzy moči uživatelů odhadován na 22 hodin v prvních 5 dnech po podání a 40 hodin 6-10. den po podání.

Přítomnost β -ketonu zvyšuje polaritu molekuly SCs oproti příslušným amfetaminům. To snižuje jejich schopnost prostupovat lipidickými membránami, jako je i HEB. Z toho důvodu uživatelé často konzumují vyšší dávky a pořádají binge k dosažení ekvipotentního efektu. Pokud je krevní koncentrace SC vyšší než 100-200 ng/mL, zvyšuje se prevalence nežádoucích účinků jako jsou tachykardie, agitace, hypertenze, halucinace, hypertermie, acidóza, delirium či mydriáza.

Koncentrace katinonů v krvi zachycených uživatelů jsou různé dle situace. Uživatelé ve studii DUID, která se zabývala řízením pod vlivem návykových látek, měli v krvi 6.4-99 ng/mL, uživatelé, kteří zavinili dopravní nehodu 10.2-30 ng/mL, uživatelé obvinění z držení drog 1-98 ng/mL, nefatální intoxikace 12-56 ng/mL, úmrtí 1.1-6200 ng/mL a další nespecifikované případy 2.6-136 ng/mL (Nóbrega a Dinis-Oliveira 2018).

K této látce je k dispozici ještě jedna studie na potkanech, kdy se testovalo, zda vakcinace α -PVP několik měsíců před podáním bude mít vliv na toxikokinetiku po podání bolusové dávky. U vakcinovaných potkanů došlo k časově závislému snížení koncentrace α -PVP v mozku, ledvinách a srdci oproti kontrolní skupině (McClenahan et al. 2021).

6.19 Látky, ke kterým chybí informace o toxikokinetice

K některým látkám, které jsou zmíněny v kapitole o toxikodynamice, bohužel nejsou dostupné informace o toxikokinetice. Jedná se o:

- N-butylpentylon
- N-butylhexedron
- N,N-dimethylkatinon

- MDPPP
- MDPBP
- 2-Me- α -PVP
- MFPVP
- MDPV8
- α -PCYP
- α -D2PV
- α -PPP
- 4-MePPP

Tab. 7

Shrnutí vybraných toxikokinetických údajů získaných za studií na zvířatech

Studie na potkanech (popř. jiném zvířeti)						
látka	cesta podání	C _{max} (µg/L)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	V _d (L)	BA mozek/plasma vazba na plasm. bílk.
mefedron	i.v.	7221; 318; 269	0,08	0,37; 1,2; 0,8	0,58; 7,73; 9,75	
	s.c.	826		0,5		1,85-8,2
3,4-DMMC	p.o.	331; 960	0,93; 0,43	0,55		7-11% 21,59%
	s.c.	1844,6	0,5		2,36	
Buthylion	i.v.	5271,6		0,95	0,54	
	s.c.	620; 1410; 3170; 2000; 949; 9	0,25; 0,5	0,8; 0,95; 1,1	4,23	7,97
Methylon	p.o.	1456,67; 1896	0,5; 0,96	0,55	0,43	89; 78,4 1,42
	s.c.	5735,7	0,5		3,68	30,82%
MDPV	s.c.	74,2; 165; 271; 140	0,26; 0,22; 0,31; 0,5	1,63; 1,3; 1,4		
	i.p.	20,54; 135	0,17	1,53; 1,32; 1,65		
β-naftylon	s.c.	269	0,5			6,5
	i.p. (mys)	3992	0,08-0,17	0,3	0,29	
3-MMC	p.o. (prase)	27	0,08	0,83		7%
α-PHP						
N-ethylhexedron						
Ephylon	i.p.	5811,5; 10355,97	0,15; 0,26	0,96; 1,81		
Eutylon						
PV8						
Diphenidin						
Dipentylon						
Naphylon	s.c.	269	30			3,4-12,8
Buphedron						
Pyrovaleron						
d-PVP						

Tab. 8

Shrnutí vybraných toxikokinetických údajů získaných z kazuistik a studií na lidských

Kazuistiky a studie na lidských dobrovolnících		
Látka	Dávka	Koncentrace v krvi
Mefedron	15-300mg (p.o.) 5-125mg (šňupání)	134.6; 122.6 µg/L (plazmatická Cmax po podání 200mg a 150mg)
3,4-DMMC		
Buthylon		
Methylon		
Penthyton		
MDPV	2-25mg	
β-naftyron		
3-MMC		
α-PHP		175.0 ng/ml
N -ethylhexedron		145.0 ng/ml
ephylon		170; 149 ng/ml
eutyton		942 ng/ml (průměr ve studii DUID- dopravní nehody) 1020ng/ml (post-mortem)
PV8		0.07-0.26µg/ml (post mortem) 308 ng/ml (plasma)
Diphenidin	10-500mg	1.38; 0.72 µg/ml 2-262 (sérum)
Dipentylon		3.3-970 ng/ml
Buphedron		
Pyrovaleron		
α-PVP	1-25mg (šňupání) 10mg (kouření) 400mg (vaporizace)	1-6200ng/ml 12-56ng/ml (nefatální intoxikace)

7 Metabolismus

Katinon, stejně tak jako jeho syntetické deriváty, podstupuje extenzivní metabolizaci první fáze (zprostředkované primárně cytochromem P450) a/nebo druhé fáze (zprostředkované konjugacími enzymy). Téměř všechny SCs jsou zároveň vylučovány i močí v nezměněné podobě (Kelly 2011, Tyrkkö et al. 2016, Zaitso 2018). Pro lepší pochopení hlavních metabolických cest SCs je nezbytné se seznámit s jejich rozdělením do pěti chemických kategorií zmíněných v kapitole „Chemické aspekty syntetických katinonů“ (Zaitso 2018).

Pro *N*-alkylové SCs první fáze metabolismu obvykle zahrnuje následující kroky: (1) *N*-dealkylace primárního aminu, (2) redukce β-ketonu na příslušný alkohol, (3) aromatická hydroxylace v případě, že je na aromatický kruh vázán halogen, (4) hydroxylace alkyly (je-li přítomen) vázaného na aromatický kruh a α-alkylu na postranním řetězci. Následuje další oxidace na příslušné karboxylové kyseliny. Metabolity první fáze

mohou postupovat do druhé fáze, kde dochází zejména ke glukuronidaci a/nebo succinylaci (Tyrkkö et al. 2016, Zaitso 2018).

Metabolismus mefedronu, který je součástí této skupiny, byl studován *in vivo* (Martínez-Clemente et al. 2013, Meyer et al. 2010b, Pozo et al. 2015) i *in vitro* (Khreit et al. 2013, Pedersen et al. 2013b). Pedersen a jeho spolupracovníci zjistili, že v mikrozomech lidských jater se na metabolismu mefedronu v první fázi podílí především enzym CYP2D6 (Pedersen et al. 2013b). Metabolismus první fáze mefedronu zahrnoval *N*-demethylaci primárního aminu, redukci β -ketonu na příslušný alkohol, hydroxylaci methylového substituentu na aromatickém kruhu a na α -alkylovém postranním řetězci a další oxidaci na příslušné karboxylové kyseliny. Ve druhé fázi následuje glukuronidace a v menším rozsahu i succinylace (Khreit et al. 2013, Martínez-Clemente et al. 2013, Meyer et al. 2010b, Pedersen et al. 2013b, Pozo et al. 2015)

N-pyrrolidinové SCs projdou v první fázi metabolismu následujícími reakcemi: (1) redukce β -ketonu na příslušný alkohol (kromě 1-(4-methylfenyl)-2-pyrrolidin-1-ylpropan-1-onu a 1-(4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidin-1-ylpropan-1-onu), (2) hydroxylace a následující dehydrogenace pyrrolidinového kruhu na laktam, (3) rozevření pyrrolidinového kruhu a další oxidace na příslušné karboxylové kyseliny, (4) degradace pyrrolidinového kruhu na primární amin, (5) hydroxylace fenylového kruhu, alkylového substituentu, je-li přítomný, na fenylovém kruhu a na α -alkylovém vedlejším řetězci, následovaná oxidací na příslušné karboxylové kyseliny a (6) oxidativní deaminací. Další glukuronidace a/nebo sulfatace metabolitů první fáze může ale nemusí následovat (Tyrkkö et al. 2016, Zaitso 2018). Zástupcem této skupiny, který byl prozkoumán *in silico*, *in vitro* i *in vivo* je α -PVP. Některé z jeho metabolitů byly nalezeny i u lidí, stejně jako samotná mateřská látka (Grapp et al. 2016, Namera et al. 2014, Negreira et al. 2015, Sauer et al. 2009, Shima et al. 2014, Tyrkkö et al. 2013, Uralets et al. 2014) V lidském organismu byla pozorována následující metabolizace: (1) redukce β -ketonu na příslušný alkohol, (2) hydroxylace a další dehydrogenace pyrrolidinového kruhu na laktam a jeho rozevření následované oxidací, (3) degradace pyrrolidinového kruhu na primární amin, (4) hydroxylace následovaná oxidací na α -alkylovém postranním řetězci a (6) některé kombinované formy (Tyrkkö et al. 2013) Přestože u potkanů zřejmě probíhá glukuronidace a sulfatace (Sauer et al. 2009), v mikrozomech a cytosolu lidských jaterních buněk byly nalezeny jen některé glukuronidy (Negreira et al. 2015).

Tyto výsledky poukazují na odlišnosti v metabolismu těchto látek u lidí a u hlodavců. Lidské CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4 byly označeny za zodpovědné za hydroxylaci α -alkylového řetězce ve studii na zvířatech (Sauer et al. 2009), zatímco v pozdější studii se prokázaly jako nejvýznamnější enzymy v metabolismu α -PVP lidské rekombinantní CYP2D6, CYP2B6 a CYP2C19 (Negreira et al. 2015).

Nyní přejdeme k metabolismu 3,4-methylendioxy-*N*-alkyl SCs. Ty mohou podstupovat demethylaci následovanou *O*-methylací na 3,4-methylendioxy kruhu spolu s *N*-dealkylací primárního aminu a s redukcí β -ketonu na příslušný alkohol (nebylo pozorováno v případě methylonu) (Tyrkkö et al. 2016, Uralets et al. 2014, Zaitsu 2018) Pozorovaná snížená efektivita β -ketonové redukce může být připisována přítomnosti 3,4 – methylendioxy kruhu (Majchrzak et al. 2018b). Výsledné metabolity mohou podstupovat metabolismus 2. fáze, a to především glukuronidaci a sulfataci, dle studií na lidech a Wistar potkanech (Kamata et al. 2006, Zaitsu et al. 2009)

Lidský rekombinantní CYP2D6 se zdá být hlavním enzymem zodpovědným za katalýzu demethylace v lidských játrech, přičemž vedlejšími byly CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 (Pedersen et al. 2013a). Meziprodukt metabolizace byl dále zpracováván katechol-*O*-methyltransferasou (Kamata et al. 2006, Zaitsu et al. 2009).

Metabolismus 3,4-methylendioxy-*N*-pyrrolidinových SCs je vlastně kombinací reakcí pozorovaných u *N*-pyrrolidinů a 3,4 – methoxy – *N*-alkylových derivátů. Dochází tedy k demethylaci následované *O*-methylací na 3,4-methylendioxy kruhu, dále k hydroxylaci a další dehydrogenaci α -alkylového řetězce, oxidativní deaminaci a redukcí β -ketonu na příslušný alkohol (tato reakce byla zaznamenána jen MDPV). Konkrétní sloučeniny u kterých byly tyto reakce vyzorovány jsou 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-pyrrolidin-1-ylpropan-1-on (MDPPP), 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-pyrrolidin-1-ylbutan-1-on (MDPBP) a MDPV (Tyrkkö et al. 2016, Zaitsu 2018). Metabolity první fáze mohou postoupit do druhé fáze, ve které jsou konjugovány glukuronidací a/nebo sulfatací, podle studií na Wistar potkanech (Meyer et al. 2014, Springer et al. 2003), ale i podle výzkumných prací prováděných na mikrozomech a cytosolu lidských jater (Negreira et al. 2015). V případě MDPBP byly v moči uživatelů nalezeny pouze glukuronidy (Meyer et al. 2014). Glukuronidy MDPV byly detekovány v moči jak lidských uživatelů, tak pokusných zvířat (Bertol et al. 2014, Meyer et al. 2010a).

Za demethylaci jsou primárně zodpovědné enzymy CYP2C19 a CYP2D6 pro MDPPP (Springer et al. 2005) a pro MDPBP (Meyer et al. 2014) a CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2 (Meyer et al. 2010a) spolu s CYP2B6 a CYP2C9 pro MDPV (Negreira et al. 2015)

Mayer spolu se svou skupinou popsali metabolismus naphyronu u Wistar potkanů. Metabolismus 1. fáze zahrnoval hydroxylaci následovanou dehydrogenací pyrrolidinového kruhu na laktam, hydroxylaci naftylového kruhu a/nebo alkylového řetězce a oxidativní deaminaci. Ve druhé fázi metabolismu dochází zřejmě jen ke glukuronidaci. CYP2C19 a CYP2C9 jsou enzymy zodpovědné za hydroxylaci naftyly (Meyer et al. 2013).

Důležitým poznatkem je, že metabolismus druhé fáze, především glukuronidace, může probíhat i bez předchozí první fáze (Kamata et al. 2006, Shima et al. 2013, Zaitso et al. 2009) díky již zmíněné keto-enol tautomerizace.

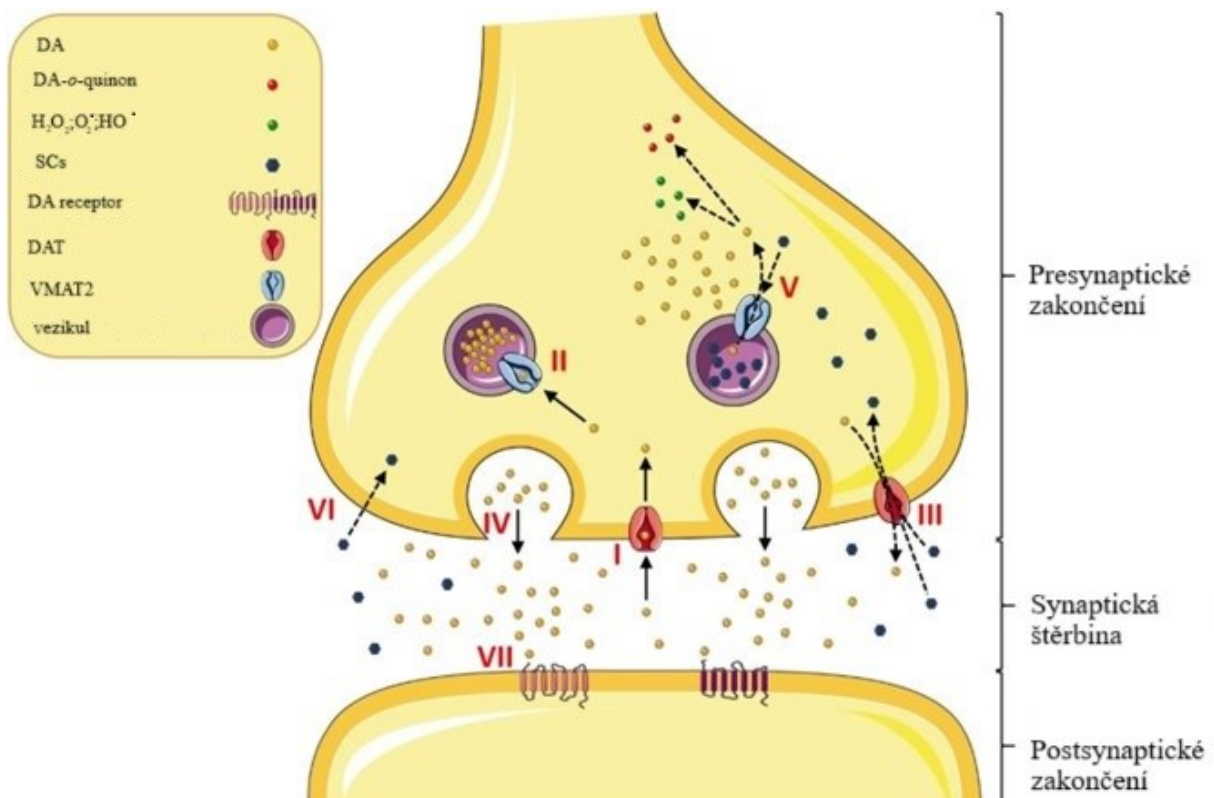
Vysoká variabilita a komplexnost metabolismu SCs má za důsledek časté interakce s dalšími toxikologicky aktivními látkami a vysoký vliv genetických předpokladů, což s sebou nese rizika pro uživatele.

8 Toxikodynamika

Mechanismem účinku SCs je jejich působení na monoaminové transportéry (Soares et al. 2021). Existují 3 hlavní typy monoaminových transportérů (MATs): DAT, NET, SERT. Jejich úlohou je transport neurotransmiterů ze synaptické štěrbině zpět do neuronu. Za fyziologických podmínek je reuptake hlavním mechanismem inaktivujícím signalizaci (Amara a Sonders 1998, Rothman a Baumann 2003). Další důležitou skupinou proteinů zasahujících do transportu monoaminů v neuronu jsou vezikulární monoaminové transportéry (VMATs). Ty jsou zodpovědné za transport neurotransmiterů z cytoplazmy do synaptického vezikulu, čímž zajišťují správnou cirkulaci a recyklaci monoaminů.

Interakce SCs s MAT jsou různorodé. I malá změna ve struktuře může mít velký dopad na sílu a selektivitu, takže jednotlivé SCs mají různé toxikologické účinky, vyžadují různé dávkování a mají jinou tendenci vyvolávat závislost (Glennon a Dukat 2017, Luethi a Liechti 2020). Existují dva způsoby, kterými mohou SCs interagovat s MATs: mohou je blokovat tím, že se na ně naváží; nebo mohou skrz ně prostoupit do neuronu a

tam jednak fungovat jako kompetitivní inhibitor a jednak obrátit směr transportu monoaminů (těmto látkám pak říkáme substráty). To může být ještě usnadněno působením na VMATs. Tím se nejen naruší kumulace monoaminů ve vezikulech, ale zároveň je vzniklý přebytek z plazmy sekretován do synaptické štěrbině skrze MATs. Ve srovnání se svými ne- β -keto analogy mají však SCs na tyto proteiny nižší vliv (Cozzi et al. 1999, Eshleman et al. 2013, Pifl et al. 2015), zatímco k MATs mají většinou srovnatelnou, nebo dokonce i vyšší afinitu, alespoň dle *in vitro* studií (Baumann et al. 2013, Eshleman et al. 2013, 2017, Kolanos et al. 2015a, López- Arnau et al. 2012, Luethi et al. 2018a, Martínez-Clemente et al. 2012, Marusich et al. 2014, Rickli et al. 2015, Saha et al. 2015, Simmler et al. 2013, 2014)



Obr. 10

Schéma popisuje toxikodynamické účinky SCs na dopaminergní neurony. Dopamin (DA) je transportován ze synaptické štěrbině skrze DA transportér (DAT) (I). Když se dostane do presynaptického neuronu, je DA uskladněn do vezikul skrze vezikulární monoaminové transportéry (VMAT2) (II). SCs mohou interagovat s DAT (III) a chovat se jako substráty, čímž indukují uvolňování DA (IV) a/nebo jako blokátory inhibovat DA uptake (III). Oba způsoby vedou ke zvyšování koncentrace DA v synaptické štěrbině. Navíc mohou SCs narušit proces skladování DA ve vezikulech a tím zvýšit jeho koncentraci v cytosolu, která vede ke vzniku DA-orto-quinonu a tím i k produkci reaktivních forem kyslíku (V). Je také možné, že za některých podmínek mohou SCs do neuronů prostupovat prostou difuzí (VI). Zvýšení koncentrace DA v synaptické štěrbině vede k hyperstimulaci postsynaptických DA receptorů. Převzato z: Soares et al. 2021

Ať už SC funguje jedním či druhým způsobem, efekt je vždy podobný – zvýšení koncentrace monoaminových neurotransmiterů uvnitř synaptické štěrbině a tím zvýšená stimulace postsynaptického neuronu (obr. 12) (Eshleman et al. 2013, Simmler 2018, Simmler et al. 2013, Sitte a Freissmuth 2015).

Ve srovnání s amfetaminy mají SCs menší tendenci interagovat s monoaminovými receptory (Eshleman et al. 2013, Rickli et al. 2015, Simmler 2018, Simmler et al. 2014). Například amfetaminové halucinogeny často přímo interagují se serotoninovými receptory a aktivují je. Serotonergní vlastnosti SCs ale nevyplývají z přímé aktivace receptorů, ale ze zvýšení koncentrace serotoninu v synaptické štěrbině. Některé SCs se sice mohou vázat na serotoninové receptory s nízkou afinitou, ale neaktivují je a vliv tohoto jevu na výsledné toxikologické vlastnosti je minimální až zanedbatelný (Eshleman et al. 2013, Rickli et al. 2015, Simmler et al. 2014). Existují však i výjimky – například mefedron. Některé deriváty (α -PPP, 4-MePPP), měly ve studiích *in vitro* na 5-HT_{2A} dokonce antagonistické účinky (Chen et al. 2019).

Některé SCs mají také slabou afinitu k α_1A a α_2A adrenergním receptorům, které jsou zodpovědné za jejich sympatomimetický efekt (Kolaczynska et al. 2021, Luethi et al., 2018a). α -PHP pak v *in vitro* studiích interagoval antagonisticky s muskarinovými receptory M₁ a M₂ a tudíž mohou mít anticholinergní účinky (Chen a Canal 2020). Katinony a některé jejich syntetické deriváty také selektivně inhibují MAO-B (Osorio-Olivares et al. 2004). Je zajímavé, že žádná studie nikdy neprokázala afinitu SCs k dopaminovým receptorům, takže za jejich dopaminergní vlastnosti je zřejmě zodpovědná čistě jen interakce s DAT (Kolaczynska et al. 2021, Luethi et al. 2018a, Rickli et al. 2015, Simmler 2018).

Další zajímavou vlastností, kterou se SCs liší od amfetaminů, je jejich zanedbatelná interakce s TAAR1 (trace amine associated receptor 1). Aktivace těchto receptorů snižuje aktivitu dopaminergních neuronů, čímž snižují psychostimulační efekt a návykovost (Miller 2011, Simmler et al. 2016). Amfetaminy jsou silnými agonisty tohoto receptoru, což snižuje jejich stimulační účinky. Aktivita SCs na tomto receptoru je však minimální (Kolaczynska et al. 2021, Rickli et al. 2015, Simmler et al. 2014, 2016). Existují však dvě výjimky – 2,4-dimethylmethkatinon, (1-(2,4-dimethylfenyl)-2-(methylamino)propan-1-on) a 2,3-dimethylmethkatinon, které při pokusech na myších a potkaních TAAR1 ukázaly vysokou afinitu (Luethi et al. 2018a). U TAAR1 receptoru

jsou však výrazné mezidruhové variability a je možné že *in vitro* aktivita těchto SCs u zvolených zvířat vůbec nemusí odpovídat jejich chování v lidském organismu (Simmler et al. 2016). Tato absence regulace dopaminergní aktivity skrze TAAR1 může být příčinou vyššího návykového potenciálu SCs v porovnání s amfetaminy (Miller 2011, Simmler et al. 2013).

Zajímavým neurochemickým jevem je interakce mezi blokátory a substráty MAT. Substráty způsobí, že MAT začne uvolňovat monoaminy do synaptické štěrby, zatímco inhibitory transportu zabraňují. Tyto látky by tedy teoreticky měli při současném podání jedna druhou antagonizovat. Paradoxně se však spolu velmi často vyskytují ve směsích – například velmi častá směs MDPV (inhibitor) a mefedronu (substrát) – kde navzájem potencují své účinky a jejich kombinace vyvolá velmi silné stimulační účinky. Užití této kombinace je nejen známé z kazuistik, ale jsou k dispozici i studie na hlodavcích. U hlodavců došlo k výrazné lokomoční stimulaci – v porovnání s podáním látek individuálně byl efekt aditivní (Allen et al. 2019, Benturquia et al. 2019). Na bázi další *in vitro* studie pak byl jev vysvětlován takto: mefedron nejprve zaúčinkoval jako substrát a až pak se uplatnil inhibiční vliv MDPV (Cameron et al. 2013a). Nicméně i ve velmi nízkých koncentracích má MDPV tak nízkou afinitu k MAT, že mefedron v jeho přítomnosti má jen mizivou šanci obrátit směr přenosu. Navíc sledování lokomoční aktivity u potkanů vždy došlo k závěru, že efekt je pouze aditivní (Baumann et al. 2013, Benturquia et al. 2019, Mayer et al. 2019). Tato prvotní hypotéza se tedy zdá být neplatná. Lepším vysvětlením tohoto fenoménu může být založeno na přítomnosti transportéru organických kationtů (OCT) v dopaminergních regionech CNS. OCTs jsou proteiny zodpovědné za endoteliární transport malých, organických, hydrofilních kationtů, včetně neurotransmiterů a xenobiotik (Couroussé a Gautron 2015). V dopaminergním systému napomáhají DA reuptaku v případě inhibice DAT (Couroussé a Gautron 2015). Transport však může probíhat i opačným směrem a OCTs mohou monoaminy i uvolňovat. Tyto proteiny mají tedy pravděpodobně nezanedbatelný vliv na mechanismy účinků xenobiotik stimulujících centrální nervový systém. Úplné osvětlení jejich role však vyžaduje detailní studii (Angenoorth et al. 2021, Gasser 2019, Jensen et al. 2020, Koepsell 2021, Maier et al. 2021). *Ex vivo* studie prokázala, že v přítomnosti MDPV blokujícího MAT, způsobí mefedron efflux monoaminů skrze OCT3, které na blokaci MDPV není citlivé. Toto vysvětlení lépe odpovídá pozorované paradoxní synergii inhibitorů a substrátů (Mayer et al. 2019).

Ačkoliv jsme si uvedli dělení SCs dle jejich chemické struktury, tato klasifikace se běžně nepoužívá, protože vlastnosti látek se mohou v rámci skupiny významně lišit. Uplatňuje se tedy především klasifikace dle jejich toxikologických vlastností (Simmler et al. 2013, 2014).

In vitro testy ukázaly, že téměř všechny SCs jsou silné NET uptake inhibitory. To znamená že rozdíly v jejich toxikologických vlastnostech jsou zapříčiněny vlivem na ostatní monoaminové systémy, tedy dopaminergní a serotoninergní (Simmler 2018), v menší míře se ale podílí i sterické efekty nebo lipofilita (Luethi a Liechti 2020, Giorgetti et al. 2021). Tyto NPC můžeme rozdělit do 3 skupin: (1) SCs které selektivně inhibují SERT, podobně jako MDMA nebo SCs které neselektivně inhibují DAT, NET a SERT, podobně jako kokain, a zvyšují uvolňování monoaminů; (2) SCs, které selektivně inhibují DAT a zároveň se chovají jako monoaminové uvolňovače (především DA), podobně jako METH; a (3) SCs, které vyvolají silnou inhibici DAT a NET, zatímco na SERT mají zanedbatelný vliv a do uvolňování monoaminů nezasahují (Simmler et al. 2013) (tabulka 10). Účinky vyvolané stimulací těchto systémů jsou stručně shrnuty v tabulce 9.

Vysoká serotoninergní aktivita se projevuje především entaktogenním efektem (Simmler 2018, Luethi a Liechti 2020, Luethi et al. 2018a, Rudin et al. 2021). Vysoce serotoninergní katinony mohou způsobovat serotoninový syndrom. Toto riziko však především plyne z jejich kombinací s dalšími látkami ovlivňujícími tento systém, například inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (MAOI) (Zaami et al. 2018, Schifano et al. 2021, Francescangeli et al. 2019).

Druhá skupina zahrnuje katinon a několik dalších derivátů. Deriváty této skupiny jsou obvykle silné NET inhibitory, které selektivně inhibují DAT. Zvyšují také většinou uvolňování DA a NA. Některé deriváty mají afinitu i k adrenergním receptorům, konkrétně α_1A a α_2A . Tím že inhibice DAT je o tolik vyšší než inhibice SERT, mají tyto substance vyšší potenciál ke zneužití (Cozzi a Foley 2003, Kalix 1990, Nagai et al. 2007, Simmler et al. 2013, 2014, Simmler 2018, Luethi a Liechti 2020, Luethi et al. 2018a, Rudin et al. 2021). Na druhou stranu však byla provedena studie na opicích rhesus, kdy se zkoumalo, jak různá transportérová selektivita ovlivní frekvenci, s jakou

si zvířata drogu opakovaně intravenózně aplikovala a žádná souvislost se neprokázala (de Moura et al. 2021).

Pyrovaleronové deriváty typicky patří do třetí skupiny. Jedná se o velmi silné blokátory DAT a NET s velmi slabým vlivem na SERT. Díky jejich vysoké účinnosti jsou známé případy fatálních intoxikací těmito substráty (Baumann et al. 2013, Eshleman et al. 2017, Meltzer et al. 2006, Rickli et al. 2015, Simmler et al. 2013, 2014; Zawilska a Wojcieszak 2017).

Tab. 9

Tabulka popisuje účinky vyvolané stimulací 3 monoaminových systémů, které ovlivňují SCs. Převzato z: Kuropka et al. 2023b

Stimulovaný monoaminový systém	Klinické a toxické účinky
Dopaminergní	Psychostimulace, vysoká návykovost, euforie, lokomoční stimulace, psychózy
Noradrenergní	Sympatomimetické účinky, kardiostimulace, psychostimulace
Serotoninergní	Entaktogenní účinky, hypertermie, hyponatrémie, halucinace, záchvaty, snížená návykovost

Tab. 10

Tabulka charakterizuje odlišnosti mezi třemi toxikodynamickými skupinami SCs

Skupina	Ovlivnění monoaminových systémů
1.	Působí na DAT, NET i na SERT (jako MDMA a kokain)
2.	Působí na DAT, NET a chová se i jako substrát
3.	Působí na DAT, NET a nechová se jako substrát

Následující kapitoly shrnují podrobnější toxikodynamické informace o některých derivátech. Stejně jako v části věnované toxikokinetice, jsou i zde látky řazeny abecedně, níže je tabulka 11, v níž je rozdělení substancí do tří skupin dle toxikodynamických účinků a tabulka 12, kde jsou uvedeny látky, k jejichž zařazení nemáme potřebné informace.

8.1 2-ME- α -PVP

(1-(2-methylfenyl)-2-pyrrolidin-1-ylpentan-1-on)

2-Me- α -PVP, také známý pod názvem orto-pyrovaleron se od pyrovaleronu liší polohou methylové skupiny na fenylovém kruhu. Podobně jako pyrovaleron je silným DAT inhibitorem. Inhibuje i reuptake norepinefrinu a vůči SERT je inaktivní. V porovnání s pyrovaleronem je ale jeho vliv na DAT a NET asi dvakrát slabší (Meltzer et al. 2006). Uživatelé uvádí, že za nízké dávky je považováno 20-30 mg a za vysoké 50mg. Samozřejmě opět záleží na způsobu podání. Nejčastěji je po požití popisována euforie a stimulace, z nežádoucích efektů pak paranoia, halucinace, poškození vizu a mluvení, panické ataky. Uživatelé také zmiňují silnou návykovost v porovnání s α -PVP (Reddit 2021e, Bluelight 2021)

Stejně jako α -PVP je i tento jeho derivát zástupcem 3. skupiny SCs.

8.2 3,4 – DMMC

(1-(3,4-Dimethylfenyl)-2-(methylamino)propan-1-on; 3,4-Dimethylmethkatinon)

Tato droga je podobná jak stimulantům, tak psychoaktivním fenethylaminům. Má vysokou afinitu k 5-HT₂ a adrenergním receptorům, inhibuje monoaminové transportéry (obzvláště serotoninové), ale nechová se jako substrát (Rouxinol et al. 2020a). Tím bychom jej zařadili do první skupiny SCs.

Účinky, které popisují uživatelé této drogy, jsou například: lehká euforie, empatie, zvýšený krevní tlak a tep. Vysoké dávky způsobovaly údajně pouze insomnii, na rozdíl od mefedronu nebyly přítomny nežádoucí účinky jako studené ruce a nohy, bolesti na hrudi a palpitace. Odeznívání účinků bylo spojeno s bolestmi hlavy a zvýšenou sekrecí z nosu. Uživatelé dále uvádějí, že trvání účinků této drogy je velmi krátké a je obvykle užívána v kombinacích pro dosažení lepších výsledků – větší euforie, vyšší excitace. Obvyklé kombinace jsou s 3-MMC nebo s benzodiazepiny (pro snížení stimulačních účinků). Často se mezi uživateli doporučuje užívání jednou týdně, aby nedocházelo ke vzniku tolerance (Rouxinol et al. 2020a).

U této látky byla *in vitro* prokázána značná hepatotoxicita (Roque Bravo et al. 2021).

8.3 3-MMC

(2-(Methylamino)-1-(3-methylfenyl)propan-1-one; metaphedrone)

3-MMC inhibuje DAT a NET výrazně více než SERT, je tedy podobný amfetaminům. Chová se i jako substrát a zvyšuje tak uvolňování DA s NA, patří tedy do 2. skupiny SCs. Autoři jedné studie navíc uvádějí, že se silně váže na 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptory. Navíc má i nízkou afinitu k α_1A a α_2A receptorům. Dávkování u této látky se pohybuje v rozsahu od 0,5 – 2g (Ferreira 2019b).

Byla zkoumána i hepatotoxicita této látky a prokázala se indukce oxidačního stresu, apoptózy a autofagie v potkaních hepatocytech (Dias da Silva et al. 2019)

8.4 4-MePPP

(1-(4-methylfenyl)-2-(1-pyrrolidiny)-1-propanone; 4'-Methyl- α -pyrrolidinopropiophenon)

4-MePPP inhibuje DAT silněji než SERT a vyvolává robustní motorickou stimulaci. Zároveň je antagonistu na 5HT_{2A}, stejně jako α -PPP (NEURO). Pravděpodobně tak spadá pod 3. skupinu SCs (Saha et al. 2015).

8.5 Buphedrone

(α -Methylaminobutyrofenon; 2-(Methylamino)-1-fenylbutan-1-on)

O buphedronu je nám známo, že má vysoké účinky na dopaminergní systém a tudíž vysokou návykovost (Oh et al. 2018).

Dále u něj byl prokázán hepatotoxický potenciál (Roque Bravo et l. 2021).

Nejspíše se jedná o jednoho ze zástupců 2. skupiny SCs.

8.6 Buthylon

(β k-MBDB; 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)butan-1-on)

Buthylon je podobně jako kokain neselektivním inhibítorem reuptake monoaminů a zároveň indukuje eflux serotoninu, podobně jako MDMA a ostatní entaktogeny (Simmler et al. 2013). Spadá tedy do první skupiny SCs.

8.7 Dipenthylon

(N,N-Dimethylpenthylon; 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(dimethylamino)pentan-1-one)

Dipenthylon byl zatím detekován ve 32 toxikologických případech napříč USA. Detekované koncentrace v krvi odebrané *post mortem* byly od 33 do 970ng/ml. Na drogových diskusních fórech je však k nalezení poměrně málo informací o této látce. Je

popisován jako slabší droga, která je proléčivem mono-*N*-methylového analoga – penthylonu. Ten skutečně může být hlavním metabolitem dipenthylonu, vezmeme-li v úvahu, že hlavním krokem v metabolismu SCs je *N*-dealkylace (Gonçalves et al. 2019, Zaitsu 2018, Lopes et al. 2020). Kromě těchto údajů je k dispozici jen jedna kazuistika, kde byl dipenthylon detekován při otravě kombinací mnoha substancí. toxikologický profil této látky byl však již několikrát zkoumán. Ve srovnání s MDPV má pětkrát nižší afinitu k DAT (Kolanos et al. 2013) a asi desetkrát vyšší selektivitu vůči DAT oproti SERT (Eshleman et al. 2019). Výzkumy na potkanech prokázaly, že lokomoční stimulace byla podobně výrazná jako u kokainu a zároveň méně než u metamfetaminu. Obě látky předčil v délce trvání, nicméně dávky potřebné k dosažení kýženého efektu byly vyšší, což znamená zvýšené riziko vedlejších účinků (Gatch et al. 2021). Potřeba vysokých dávek může být vysvětlena nízkou prostupností skrz HEB. Mírně odlišný strukturální izomer ephylon (*N,N*-dimethyl vs *N*-ethyl) má téměř 14krát vyšší permeabilitu (Fabregat-Safont et al. 2021).

Na základě příbuznosti s penthylonem můžeme předpokládat, že náleží k 1. skupině SCs, ale k učinění jednoznačného závěru nám chybí potřebné informace o toxikodynamickém profilu tohoto SC.

8.8 Diphenidin

(1-(1,2-Difenylethyl)piperidin)

Diphenidin je víceméně ekvipotentní na DAT a NET s velmi slabým vlivem na 5-HT. Nechová se jako substrát. Je tedy zástupcem 3. skupiny SCs (Luethi et al. 2018b). LD₅₀ u myši je přibližně 325mg/kg při s.c. podání. Toxická dávka u člověka zatím známa není (Katselou et al. 2018).

8.9 Ephylon

(βk-EBDP; *N*-Ethylpenthylon; 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)pentan-1-on)

Ephylon je silným inhibítozem DAT, ale prokazuje i vliv na NET a SERT, i když ne tak silný (Costa et al. 2019a). U potkanů vyvolal stimulaci lokomoce podobně jako metamfetamin, avšak mírně slabší a kratší (Załęski et al. 2019, Li et al. 2019). Opakované podávání potkanům působilo anxiolyticky, indukovalo depresivní chování a agresí (Li et al. 2019, Espinosa-Velasco et al. 2022). Víceero studií na hlodavcích poukázalo na velmi vysokou návykovost této látky (Gatch et al. 2019, Espinosa-Velasco

et al. 2022, Nadal-Gratacós et al. 2021, Lin et al. 2020). Je k dispozici i jedna studie na Dániu pruhovaném, která uvádí neurotoxicitu, kardiotoxicitu a negativní vliv na vývoj jedince (Fan et al. 2021). Kazuistiky intoxikací mají jak fatální (Pieprzyca et al. 2021, Costa et al. 2019a, Blanco et al. 2021, WHO 2018, Zawadzki et al. 2020, Giachetti et al. 2020, Woźniak et al. 2020, Krotulski et al. 2018b, Atherton et al. 2019, Thirakul et al. 2017, Ikeji et al. 2018) tak i nefatální závěr (Costa et al. 2019a, Krotulski et al. 2018b, Serre et al. 2019, Ling et al. 2020) a uvádí naměřené koncentrace v krvi 1-50,000ng/ml a 7-149 ng/ml. Dávkování se pohybuje v rozsahu 1-100mg dle způsobu podání. Intoxikace vedla k srdeční zástavě, rhabdomyolýze, hypertermii, tachykardií, psychomotorické agitaci, palpitacím, bludům, psychózám, paranoie a agresivitě (Kuroпка et al. 2023a).

Ephylon se dle dostupných zdrojů nechová jako substrát a měl by být zařazen do 3. skupiny SCs (Costa et al. 2019a).

8.10 Eutylon

(β k-EBDB; 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)butan-1-on)

Eutylon je populární alternativou k ephylonu. Má hybridní aktivitu – je částečným substrátem SERT a zároveň je inhibítozem DAT a NET. Byly hlášeny fatální (Krotulski et al. 2021, WHO 2021, Nakamura et al. 2022) i nefatální (Krotulski et al. 2021, WHO 2021, Adamowicz 2016b, Weng et al. 2021, Chen et al. 2021, Ferrari a Caldas 2022) intoxikace, u kterých byly naměřeny koncentrace 1-11 000 ng/ml a 1-3 600 ng/ml. Dávky u nasálního podání byly kolem 50 mg a i perorálního podání až 200mg (WHO 2021). Uživatelé uvádí, že účinky jsou euforické a stimulační, zatímco nežádoucí účinky jsou tachykardie, hypertermie, agitace, hypertenze, halucinace, delirium, paranoia, úzkosti, záchvaty, srdeční zástava a rhabdomyolýza (Kuroпка et al. 2023a).

Dle těchto informací se zdá, že by eutylon měl patřit do 1. skupiny SCs.

8.11 MDPBP

(1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on; 3,4-Methylendioxy- α -pyrrolidinobutiofenon)

Tato látka preferenčně inhibuje DAT, což znamená, že je vysoce návyková, což se prokázalo na studiích na potkanech. Podobně jako předchozí látku i MDPBP řadíme do 3. skupiny SCs (Gannon et al. 2018b).

8.12 MDPPP

(1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on; 3,4-Methylendioxy- α -pyrrolidinopropiophenon)

MDPPP má nejvyšší potenci na DAT receptoru – oproti SERT až 40x. Jeho návykovost je vyšší než u kokainu, což souvisí se silným vlivem na dopaminergní systém. Nejvíce se tedy hodí jej zařadit do 3. skupiny SCs (Gannon et al. 2018a).

8.13 MDPV

(3,4-Methylendioxyprovaleron; 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on)

MDPV snadno prostupuje HEB a je vysoce selektivním inhibítozem reuptake DAT a NET. Nechová se jako substrát. V porovnání s kokainem je u MDPV blokáce DAT 50x silnější a NET 10x silnější *in vitro*. To poukazuje na jeho velmi silnou návykovost. Je navíc schopen downregulovat glutamátový transportér subtypu 1 (GLT-1) (Karila et al. 2018, Glennon a Young 2016)

S dostupnými informacemi bychom MDPV zařadili do 3. skupiny SCs.

MDPV má dvě isoformy – R a S. S izomer je mnohem účinnější, ale běžně je MDPV dostupný jako racemát (Baumann et al. 2017)

8.14 MDPV8

(MDPEP; 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-heptan-1-on)

MDPV8 je vyšší homolog MDPHP a zároveň methylenedioxy derivát PV8. Tyto příbuzné látky byly na rozdíl od MDPV8 studovány a máme u nich dokumentovány případy otrav (CFSRE 2021). U MDPV8 nemáme žádné kazuistiky, kde by figuroval samotný. Koncentrace nalezené u fatálních intoxikací PV8 byly 70-260 ng/ml v krvi a 110-130ng/ml v moči. PV8 byl také detekován v játrech a ledvinách. Autopsie prokázaly plicní a mozkové edémy a patologické změny na srdci (Pieprzyca et al. 2018, Fels et al. 2019, Mochizuki et al. 2021). U nefatálních intoxikací byly v moči pacientů naměřeny koncentrace 2-1 270 ng/ml (Beck et al. 2018). Běžné jednorázové dávky PV8 se pohybují mezi 20-40 mg, ale byly zaznamenány i dávky kolem 400mg (La Maida et al. 2021, Zawilska a Wojcieszak 2017). Pyrrolidinové katinony s prodlouženými alifatickými postranními řetězci jako je PV8 vykazují vyšší cytotoxicitu, která se ještě zvyšuje připojením methylenedioxy skupiny (kterou má právě i MDPV8), zatímco

psychostimulační efekt se snižuje (Wojcieszak et al. 2018a, Matsunaga et al. 2017b, Wojcieszak et al. 2018b, Matsunaga et al. 2017a, Morikawa et al. 2021). Koncentrace u případů fatálních otrav MDPHP se pohybovala v rozmezí 7-399 ng/ml v krvi odebrané posmrtně (Fels et al. 2019, Woźniak et al. 2020, Adamowicz a Hydzik 2019, Di Candia et al. 2022) zatímco u nefatálních intoxikací byly koncentrace v krvi mezi 3-140 a v moči 2-5 950 ng/ml (Beck et al. 2018, Adamowicz a Hydzik 2019, Grapp et al. 2020). Typické dávky MDPHP se pohybují kolem 5-50 mg (Adamowicz a Hydzik 2019) a typické symptomy otravy zahrnují hypertenzi, tachykardii, euforii, úzkosti, závratě, rozmazané vidění, nespavost, potíže s dýcháním, paranoiu, zvýšení teploty, psychózy, agresivitu, bolest na hrudníku, halucinace (Beck et al. 2018, Adamowicz a Hydzik 2019, Grapp et al. 2020). Vzhledem k podobnosti těchto tří látek se dá uvažovat, že MDPV8 bude mít podobné toxikologické vlastnosti jako zbylé dvě (Kuropka et al. 2023a).

Stejně jako PV8 je nejspíše zástupcem 3. skupiny SCs.

8.15 Mefedron

(4-Methylaminobutyrofenon; 4-MMC; 2-(Methylamino)-1-(4-methylfenyl)propan-1-on)

Mefedron, podobně jako amfetaminy a MDMA, má ve struktuře chirální centrum a existuje tedy ve dvou enantiomerech. Běžně se na trhu s drogami vyskytuje jako racemát.

Stejně jako MDMA je i mefedron neselektivním uvolňovačem i reuptake inhibitorem monoaminů v mozku i na periférii. Kromě toho se u něj *in vitro* prokázala i aktivace halucinogenních 5-HT_{2A} receptorů, které tedy patrně mají na svědomí halucinogenní účinky, zmiňované některými uživateli (Luethi et al. 2018a).

Preklinické studie prováděné na bezobratlých a na hlodavcích vyhodnocovaly jeho akutní účinky. U potkanů mefedron vyvolává lokomoční hyperaktivitu, zvyšuje tlak krve a tepovou frekvenci, způsobuje změny v teplotě organismu. Máme jen nepatrné množství dat o toxikodynamice u lidí po podání při laboratorních podmínkách. Většina informací ohledně psychologických a subjektivních účinků mefedronu je založena na výpovědích uživatelů dostupných na sociálních sítích, v průzkumech, dotaznících. Data o akutní klinické toxicitě nám poskytují především oddělení urgentní medicíny a toxikologické poradny (Papaseit et al. 2017).

Jedna skupina vědců však měla možnost poprvé provést randomizovanou, dvojité zaslepenou, zkříženou studii mefedronu oproti placebo a MDMA. Dávka mefedronu byla zvolena po sérii pilotních studií, které testovaly dávky obou látek od 50mg do 200mg. Vybrány byly dávky 200mg mefedronu a 100mg MDMA. Mefedron znatelně zvýšil arteriální krevní tlak a tepovou frekvenci, mírně rozšířil zornice a způsobil mírné změny orální teploty. Intenzita těchto účinků byla velmi podobná u testované dávky MDMA s výjimkou dilatace zornic, která byla u mefedronu méně výrazná. Subjektivní účinky mefedronu byly hlavně pocity euforie, pohody, uspokojení, stimulace a mírné změny vnímání avšak bez halucinogenních a psychotických symptomů. Tyto účinky byly také podobné jako po MDMA. Obě látky byly dobře tolerovány a nebyly u nich pozorovány žádné závažné vedlejší účinky. Délka trvání účinků byla u mefedronu 2-3 hodiny a nástup účinků trval 30-45 minut. Nástup účinků MDMA trval 45 minut až 1 hodinu a účinkoval po dobu 3-5 hodin. Mefedron také podobně jako MDMA narušil krátkodobou paměť, ale neměl vliv na schopnost plnění úkolů simulujících jízdu autem. Lze tedy říct, že efekt mefedronu je podobný jako poloviční dávka MDMA až na to že má rychlejší nástup účinku a kratší trvání (Papaseit et al. 2017).

Podle zkušeností uživatelů jsou účinky mefedronu sympatomimetické, psychostimulační, a empato-entaktogenní, podobně jako MDMA, kokain a amfetaminy. Další popisované účinky jsou v závislosti na dávce a způsobu podání euforizující, energizující, zlepšující náladu, zvyšující výřečnosti, zvýšení vnímání hudby, posílení smyslů, sexuální vzrušení, a změny vnímání. Zmiňované nežádoucí účinky jsou svírání čelisti, bruxismus, pocení, palpitace, úzkosti, třes, rozmazané vidění, dýchavičnost, bolest hlavy, chlad a ztuhlost koncových částí těla, nauzea, zvracení, neklid, agresivita, paranoia, panika. Většina nežádoucích účinků je však mírného charakteru a není zapotřebí lékařské pomoci. Po odeznění efektů se dostavuje craving, snížení chuti k jídlu, snížení motivace, paranoia, nespavost, podrážděnost. Tyto příznaky odezní za 2-4 dny (Papaseit et al. 2017).

Akutní toxicita mefedronu se vyznačuje kardiovaskulárními poruchami a neuropsychiatrickými poruchami a v některých případech může dojít i k hrožení života. Kazuistiky nejčastěji zmiňují hypertenzi, arytmiie, bolest na hrudi, paranoiu, psychózy, halucinace, neklid, agresivitu a sebevražedné pokusy (Papaseit et al. 2017).

Dlouhodobá toxicita mefedronu zatím nebyla na lidech zkoumána, byly provedeny pouze studie na zvířatech, kde se nepodařilo prokázat rozvoj neurotoxicity při dlouhodobém podávání (Papaseit et al. 2017), i když bylo zjištěno, že pokud je hlodavec vystaven během experimentu vyšší než laboratorní teplotě (za účelem simulace hypertermie), je mnohem vyšší šance vzniku poškození nervové soustavy (Pantano et al. 2017). Lze však usuzovat, že mefedron bude mít u lidí po dlouhodobém podávání podobnou toxicitu jako jemu strukturně blízké látky: MDMA, amfetaminy a katinon (Papaseit et al. 2017). Je k dispozici jedna studie, která zkoumala vliv mefedronu na HEB. Jejím výstupem bylo, že expozice mefedronu poškozuje funkci HEB a zvyšuje její permeabilitu (Buzhdygan et al. 2021).

S informacemi, které o této látce máme, můžeme mefedron bezpečně zařadit do první skupiny SCs.

8.16 Methylon

(β k-MDMA; 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)propan-1-on)

Methylon je dalším SC, které je podobné MDMA, oproti kterému má ale celkově rychlejší kinetiku – rychlejší nástup účinku i rychlejší eliminaci. Kromě toho že vyvolává příjemné pocity, jako je stimulace, euforie, pohoda a empatie, také pozměňuje vnímání a zvyšuje srdeční frekvenci a krevní tlak (Poyatos et al. 2023)

Tato látka inhibuje reuptake monoaminů v následujícím pořadí dle potence: NET>DAT>SERT. Oproti amfetaminům má vyšší účinky na SERT, ale nižší na DAT a NET (Sogawa et al. 2011)

Methylon byl testován pro své možné využití v psychiatrii. Měl příznivý efekt u pacientů s post-traumatickou stresovou poruchou a se silnými depresemi v první fázi klinických studií. I preklinická studie na potkanech prokázala silný antidepressivní účinek. Na tyto studie pak navázala další studie na hlodavcích, která výsledky potvrdila a prokázala účinnost na několika stresových a depresivních modelech. V závěru autoři uvádí, že díky entaktogenním účinkům by tato látka mohla být kandidátem i na terapii různých sociálních deficitů (Li et al. 2024).

Svými vlastnostmi methylon zapadá do první skupiny SCs.

8.17 MFPVP

(3-Methyl-4-fluoro- α -pyrrolidinovalerophenon; 1-(3-methyl-4-fluorofenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on)

U této látky je k dispozici jedna kazuistika 30letého muže s fatální intoxikací čistě touto látkou. Posmrtné koncentrace se měřily na femorální krvi (26ng/ml), srdeční krvi (30ng/ml) a ve sklivcovém moku (20ng/ml). MFPVP byl kvalitativní analýzou potvrzen i v moči. Intoxikace se projevovала ventrikulární tachykardií a srdeční zástavou. Autopsie odhalila edém plic, kardiomegalii, edém mozku. Požadované účinky jsou známé z online diskusí od uživatelů – jedná se o pocit návalu energie a euforii (Catalani et al. 2020, Hyperreal 2020). Dávkování se pohybuje v rozsahu 10-90 mg. Účinky údajně přetrvávají po 3-5 hodin. Vzhledem k tomu, že MFPVP je prvním SC, který je substituován zároveň halogenem a alkylem, nejsou zatím k dispozici žádné studie jeho toxikologie a toxicologie. Strukturálně nejpříbuznější je mu 4F- α -PVP (1-(4-fluorofenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on). U něj při nefatální intoxikaci byly naměřeny sérové koncentrace 23-43 ng/ml. Jsou známy i případy zneužití v kombinaci s dalšími katinony, jedním z nich je 20letý muž, který před smrtí vykazoval neobvyklé chování a byl nalezen po smrti nahý s hlavou zaraženou ve zdi (Mochizuki et al. 2021). Zajímavá je i kazuistika difúzní alveolární hemoragie po inhalaci 4F- α -PVP a N-ethylpentedronu (Nitta et al. 2020) Typická dávka je zřejmě 10-20mg (Zawilska a Wojcieszak 2017). V porovnání s lipofilnějšími příbuznými látkami vykazoval nižší cytotoxicitu a zároveň výraznější stimulační efekt při stejné dávce (Wojcieszak et al. 2018a, Wojcieszak et al. 2020). Přítomnost fluoru v para pozici u pyrrolidinových derivátů však cytotoxicitu spíše zvyšovala (Matsunaga et al. 2017b) a para-halogenace obecně snižovala sílu inhibice DAT a silnější serotonergní efekt, spojený pravděpodobně s anorektickými účinky (Eshleman et al. 2019, Nadal-Gratacós et al. 2022, Bonano et al. 2015).

S dostupnými informacemi o toxikodynamice bohužel není možné přesně určit zařazení MFPVP v rámci třídění SCs do 3 skupin, ale jelikož je příbuznou látkou α -PVP, bude pravděpodobně spolu s ním ve 3. skupině.

8.18 *N,N*-Dimethylkatinon

(Metamfepramon; (2S)-2-(Dimethylamino)-1-fenylpropan-1-on)

N,N-dimethylkatinon působí na DA a NE a nechová se jako substrát. Patří tedy do druhé skupiny (Simmler et al. 2014).

8.19 Naphyron

(Naftylpyrovaleron; NRG-1; β -Naphyron; 1-(naftalen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one)

Naphyron interaguje se všemi 3 transportéry s vysokou potencí, s tím, že inhibice DAT a NET je 10x silnější oproti kokainu. Je tedy zástupcem první skupiny SCs. Dávkování se pohybuje kolem 20-25 mg, což vyžaduje jistou přesnost a tím se zvyšuje riziko předávkování. Mezi časté nežádoucí účinky patří změny nálad, abdominální křeče či extrémní žízeň (Vardakou et al. 2012).

8.20 *N*-Butylpentylon + *N*-Butylhexedron

(1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(butylamino)pentan-1-one – pentylon; 2-(butylamino)-1-fenylhexan-1-on)

N-butylpentylon je analog ephylonu s prodlouženým *N*-alkylovým řetězcem, zatímco *N*-butylhexedron je vyšším analogem populárního *N*-ethylhexedronu. Tyto dvě příbuzné látky byly již popsány výše. Ačkoliv tyto látky byly opakovaně detekovány v mnoha zemích, v literatuře zatím nejsou dostupné kazuistiky otrav (NMS Labs 2019, Lajtai et al. 2020, UNODC 2020). Toxikologie těchto látek také nebyla zatím studována. SAR (structure-activity relationship) studie naznačují, že objemnější a lipofilnější substituent na amino skupině by mohl zvyšovat inhibiční potenciál reuptaku dopaminu. To znamená silný stimulační efekt a aktivaci centra odměn. Tento vztah však není lineární: zatímco změna z *N*-methylu na *N*-ethyl potenci zvyšovala, substituce pyrrolidinu piperidinem nebo *N,N*-diethylem potenci snižuje (Nadal-Gratacós et al. 2021, Kolanos et al. 2013, Duart-Castells et al. 2021). Je tedy pravděpodobné i to, že by *N*-butylová analoga měla nižší stimulační efekt než jejich *N*-ethylové protějšky. K potvrzení nebo vyvrácení této teorie je však zapotřebí mnohem hlubší výzkum.

K zařazení těchto látek nemáme dostatek podkladů, na základě podobnosti s dalšími deriváty ale můžeme vyslovit předpoklad, že budou tyto deriváty náležet k 1. skupině.

8.21 *N*-Ethylhexedron

(2-(Ethylamino)-1-fenylhexan-1-on)

N-ethylhexedron je čistý a silný inhibitor DAT a NET reuptaku, jeho vliv na SERT je velmi malý. Jeho toxikologický profil je tedy podobný jako u pyrolidinových kationů. U potkanů prokázal vysoký potenciál ke zneužití, stimuloval lokomoci podobně jako kokain, ale s delším trváním (Gatch et al. 2021) Informace od uživatelů však uvádí, že efekt nebyl dlouhý dostatečně, což vedlo k bingingu (Mikołajczyk et al. 2017). *N*-ethylhexedron je prokazatelně neurotoxický (de Mello-Sampayo et al. 2020), přičemž jsou dostupné kazuistiky s popisy fatálních (Adamowicz et al. 2020, Domagalska et al. 2021, Fels et al. 2019, Kovács et al. 2019, Nowak et al. 2021, Woźniak et al. 2020) i nefatálních (Wagmann et al. 2020, Mikołajczyk et al. 2017, Woźniak et al. 2020, Pelletier et al. 2022, Załęski et al. 2019) otrav. U nich byly v krvi pacientů naměřeny koncentrace 4-285 ng/ml a 1-84 ng/ml. Symptomy odpovídaly sympatomimetickému a serotoninergnímu toxidromu – euforie, stimulace, agitace, tachykardie, hypertermie, agresivita atd. Typická dávka se uvádí 50-60 mg, ale v závislosti na cestě podání můžeme uvažovat mnohem širší rozsah (Mikołajczyk et al. 2017)

Tuto látku bychom díky podobnosti s pyrovalerony zařadili pravděpodobně do 3. skupiny.

8.22 Penthylon

(βk-MBDP; 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)pentan-1-on)

Penthylon zvyšuje *in vivo* koncentrace DA a 5-HT v nucleu accumbens potkanů a to především blokadí DAT, zvýšení hladiny DA je tedy markantnější. Je tedy podobný metamfetaminům a je vysoce návykový. Dle autorů by patřil do první skupiny SCs (Dolan et al. 2018, Javadi-Paydar et al. 2018, Saha et al. 2019).

8.23 PV8

(α-pyrrolidinoheptanophenon; α-PHPP; 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)heptan-1-on)

U PV8 proběhly studie, které na myších pozorovaly lokomoční aktivaci a zvýšení extracelulární koncentrace DA a 5-HT ve striatu. Je však méně potentní než α-PVP. Celkově mají pyrovalerony při zachování dávky výrazně nižší účinnost než metamfetamin (Wojcieszak et al. 2018b).

Jakožto pyrovaleron by měl být členem 3. skupiny SCs.

8.24 Pyrovaleron

(4-Methyl- α -pyrrolidinovalerophenon; 1-(4-methylfenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on)

Pyrovaleron účinně inhibuje reuptake NE i DA, vliv na 5-HT je však zanedbatelný, přesně tak, jak bychom u základního zástupce pyrovaleronů a tedy 3. skupiny SCs čekali. Existuje ve dvou izomerních formách, z nichž je S enantiomer ten účinnější (Prosser a Nelson 2012). Pyrovaleron *in vitro* snížil mitochondriální aktivitu (Wojcieszak et al. 2016) a u dávia pruhovaného snižuje expresi dopaminergních receptorů o zhruba 60% (Souders et al. 2019).

8.25 α -D2PV

(1,2-difenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-one)

Přítomnost fenylu na místě alkylového postranního řetězce zřetelně odlišuje α -D2PV od ostatních syntetických katinonů. Může být považován za analog α -PVP, ale zároveň strukturou připomíná další zkoumané látky ze skupiny 1,2-difenylethylaminů, které si získaly popularitu jako alternativy arylcyklohexylaminů, které nedisponují β -keto skupinou charakteristickou pro syntetické katinony (Wallach a Brandt 2018). Jednou z látek příbuzných α -D2PV je diphenidin (1-(1,2-difenylethyl)piperidin), který se od α -D2PV liší kromě absence β -ketonu ještě přítomností piperidinu namísto pyrrolidinu (WHO 2020). DPPy (1-(1,2-difenylethyl)pyrrolidin) je pak analogen α -D2PV odlišný pouze absencí β -ketonu (Wallach a Brandt 2018, Dybek et al. 2019). Zmíněná analoga účinkují především skrze své antagonistické účinky na *N*-methyl-D-aspartátové receptory (NMDARs), působí tedy disociativně. Interagují však s dalšími molekulárními cíly, například s přenašeči monoaminových neurotransmiterů. Jsou známy případy jak fatálních tak nefatálních otrav diphenidinem (Wallach a Brandt 2018, WHO 2020, Katselou et al. 2018, Helander et al. 2015). Nejčastěji popisované symptomy takové otravy jsou hypertenze, tachykardie, úzkostné stavy, pozměněný duševní stav a halucinace. Je pravděpodobné, že i přes přítomnost β -ketonu bude mít α -D2PV podobný efekt jako tyto substance. Tato hypotéza však stále čeká na potvrzení ve studiích. Uživatelé této drogy na internetových diskusích však potvrzují, že má trochu jiné účinky než ostatní SCs. Často zmiňují mírnou euforii, stimulaci, zvýšené libido, vazokonstrikci, úzkost a neschopnost soustředění. Typická dávka je 20-50 mg a

účinkuje kolem 2 hodin. Je často inhalován prostřednictvím e-cigaret (Reddit 2021d, Reddit 2021a, Reddit 2021c).

Informací pro bezpečné zařazení této látky nemáme dostatek, můžeme se jen domnívat, že bude patřit spolu s příbuznými pyrovalerony do 3. skupiny SCs.

8.26 α -PCYP

(2-cyclohexyl-1-fenyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethan-1-on)

α -PCYP je jeden z α -PVP analogů, které byly v roce 2015 studovány na potkaních synaptosomech (Kolanos et al. 2015a). Přítomnost velmi objemného lipofilního cyklohexylu na místě alkylového postranního řetězce znamená, že interakce α -PCYP s DAT bude dvakrát silnější než u α -PVP. To může znamenat vyšší návykovost (Kolanos et al. 2015a). Podle uživatelů se jednorázové dávky pohybují kolem 20-40 mg a efekt přetrvává 2-5 hodin. Opět přitom hraje roli způsob podání. Účinky, které uživatele vedou ke zneužívání této látky jsou stimulační a euforizující, zatímco nežádoucí účinky jsou úzkost, napjatost, psychózy, tachykardie a hypertermie (Erowid 2020, Bluelight 2020, Reddit 2020b, Reddit 2020a, Reddit 2021b).

S největší pravděpodobností lze tuto látku zařadit do 3. skupiny SCs.

8.27 α -PHP

(α -pyrrolidinohexanophenon; PV7; 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-on)

α -pyrrolidinofenony mají obecně nižší afinitu k NET než k DAT a velmi slabou afinitu k SERT. Žádná z této skupiny látek se nechová jako substrát, jsou tedy zástupci 3. skupiny SCs. Díky vysoké stimulaci dopaminergního systému jsou tyto drogy velmi návykové a silně stimulační. Na druhou stranu α -pyrrolidinofenony postrádají entaktogenní účinky a neovlivní výrazněji termoregulaci (Zawilska a Wojcieszak 2017).

Tato látka, podobně jako další ze zmíněné skupiny, má velmi dobrou permeabilitu HEB. Díky dobré distribuci je pravděpodobné, že je absorbována do tkání, odkud je při poklesu koncentrace v krvi následně uvolňována a redistribuována do mozku, čemuž odpovídají i pozorované účinky a hlavně jejich dlouhé trvání (Fujita et al. 2018).

Zneužívání vede k tachykardii, hypertenzi, psychiatrickým poruchám včetně poruch paměti podobně jako je tomu u halucinogenů působících jako antagonisté muskarinových receptorů. Proto byly provedeny pokusy, které měly za úkol zjistit, zda

tato látka nemá podobné toxikodynamické vlastnosti. Podařilo se *in vitro* prokázat, že α -PHP je skutečně M₂R antagonistou a další navazující studie potvrdily i antagonismus na M₁R. Oba tyto receptory jsou široce zastoupeny v autonomním a centrálním nervovém systému, takže anticholinergní aktivita může být relevantním vysvětlením některých nežádoucích účinků α -PHP (Chen a Canal 2020).

8.28 α -PPP

(α -pyrrolidinopropiophenon; 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on)

α -PPP inhibuje DAT a NET, na SERT nemá téměř žádný vliv. V porovnání s α -PVP je asi 10x slabší (Maier et al. 2021).

Jeden z možných důvodů jeho nižší účinnosti je jeho antagonismus na 5-HT_{2A} receptorech, kterým jsou sníženy psychostimulační účinky. Tento jev se podařilo zatím prokázat jen *in vitro* (Chen et al. 2019).

Kromě toho je zřejmě α -PPP schopen také inhibovat lidské přenašeče organických kationtů 1 a 2 (human organic cation transporters) a o něco méně silně také lidské monoaminové přenašeče plasmatické membrány (human plasma membrane monoamine transporters) (Maier et al. 2021).

Jakožto pyrovaleron je α -PPP zástupcem 3. skupiny SCs.

8.29 α -PVP

(α -pyrrolidinopentiophenon; α -Pyrrolidinovalerophenon; 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on)

α -PVP je asi nejdiskutovanější látkou ze skupiny pyrovaleronů. Je velmi potentním inhibitorem DAT a NET ale ne SERT. Jako substrát se tato látka nechová (Glennon a Young 2016)

Patří tedy jednoznačně do 3. skupiny SCs.

Díky nižšímu vlivu na SERT není po požití tolik ovlivněna termoregulace, ale entaktogenní účinky zůstávají zachovány. Návykovost této látky je vyšší než návykovost kokainu či amfetaminů (Nóbrega a Dinis-Oliveira 2018).

Tato látka má velmi dobrou schopnost prostoupit HEB (Karila et al. 2018), což přispívá k velmi robustním účinkům zahrnujícím halucinace, vzrušení, sklony k násilnému chování, agresi a pocitu euforie (Kolesnikova et al. 2018).

Stimulační efekt této drogy je zprostředkován především skrze D₁ a D₂ receptory (Karila et al. 2018).

Jejich aktivace se potvrdila ve studii, kde bylo prokázáno snížení stimulace při použití antagonistů těchto receptorů (Nóbrega a Dinis-Oliveira 2018).

Tato látka prokazatelně narušuje homeostázu mozku hlodavců již při jednorázovém podání. Došlo u nich k modulaci genové exprese ve frontálním laloku, striatu i hippocampu. Dle autorů zmíněné studie toto zjištění může do budoucna pomoci objasnit některé mechanismy toxicity této látky a jejích derivátů. Vzhledem k tomu, že u potkanů se po podání MDPV vyvinuly různé poruchy paměti, je možné usuzovat, že tato látka bude mít podobné nežádoucí účinky. Tato hypotéza však zatím nebyla nijak ověřena (Nóbrega a Dinis-Oliveira 2018).

Tab. 11

V tabulce jsou látky zmíněné v této kapitole rozděleny do skupin dle toxikokinetických vlastností, pokud k jejich zařazení máme potřebné informace. U některých látek lze jejich zařazení předpokládat (většinou podle chemické struktury), ale není zcela jisté. Takové látky jsou v tabulce označeny otazníkem.

1.SKUPINA	2.SKUPINA	3.SKUPINA
3,4-DMMC	3-MMC	2-Me- α -PVP
Buthylon	Buphedron	4-Me-PPP
Dipentylon?	<i>N,N</i> -dimethylkatinon	Diphenidin
Euthylon?		Ephylon
Mefedron		MDPBP
Methylon		MDPPP
Naphyron		MDPV
<i>N</i> -butylhexedron?		MDPV8
<i>N</i> -butylpentylon?		MFPVP?
Penthylon		<i>N</i> -ethylhexedron
		PV8
		Pyrovaleron
		α -D2PV?
		α -PCYP
		α -PHP

α-PPP

α-PVP

Tab. 12

Tabulka udává SCs, u kterých zatím není možné určit, do které toxikologické skupiny budou patřit.

Látky, k jejichž zařazení chybí potřebné informace

2,3-Dimethylkatinon

2,4-Dimethylkatinon

4-Ethylmethkatinon

MPHP

9 Humánní účinky zjištěné na základě kazuistik a informací získaných od uživatelů

Posuzování účinků látek na psychiku a chování není snadno měřitelné a mnohdy vychází z dotazníkových šetření, která jsou z principu subjektivní. Nicméně i tak tato šetření představují důležitý nástroj pro sledování účinků psychoaktivních látek.

Khat je užíván na denní bázi pro jeho stimulační účinky na CNS. Obvykle je po požití u uživatele pozorováno zvýšení výřečnosti, euforie, zvýšená pozornost, energie, excitace, sebevědomí a obecně dobrá nálada. To má za důsledek příjemnou atmosféru při užívání ve skupinových seancích. Dalšími účinky této drogy jsou snížení únavy a hladu. Lze s nimi dokonce zvrátit i depresivní a melancholické stavy (Al-Motarreb et al. 2002, Brenneisen a Mathys 1992, Kalix 1990, Widler et al. 1994).

SCs jsou podobně jako khat zneužívány pro jejich účinky připomínající kokain a amfetaminy. Jedná se zejména o (1) zvýšení pozornosti (2) zlepšení nálady a celkové pohody, (3) zvýšení energie, (4) euforie, (5) empatie, (6) zvýšení motivace, (7) zvýšení produktivity a pracovního nasazení, (8) zvýšení sebevědomí, otevřenosti, společenskosti, výřečnosti, (9) prohloubení smyslového vnímání, (10) halucinace, (11) snížení potřeby spánku a insomnie, (12) snížení chuti k jídlu, (13) motorická excitace, (14) zvýšené libido (Erowid 2015a, b, Johnson a Johnson 2014, Karila et al. 2015,

Marusich et al. 2016, Prosser a Nelson 2012, Rosenbaum et al. 2012, Schifano et al. 2016, 2019, Shimizu et al. 2007, Simmons et al. 2018, Winstock et al. 2011a, b, Zawilska a Wojcieszak 2013, 2017).

10 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které jsou typické pro samotný khat jsou: (1) psychická závislost (Awas et al. 1999, Duresso et al. 2018, El-Setouhy et al. 2016, Kassim et al. 2012, 2013, Nakajima et al. 2014, 2017a, Odenwald et al. 2012, 2015, Widler et al. 1994, Widmann et al. 2014, Young et al. 2016), (2) mírný abstinenční syndrom při chronickém užívání či užívání vysokých dávek, provázený úzkostmi, depresí, nespavostí, vznětlivostí, neschopností soustředění, letargií, nočními můrami paranoidního typu, slabým třesem a širokým spektrem psychiatrických poruch (Al-Habori 2005, Al-Motarreb et al. 2002, Alem a Shibre 1997, Awas et al. 1999, Bhui et al. 2003, Corkery et al. 2011, Dhadphale et al. 1981, Dhadphale a Omolo 1988; Griffiths et al. 1997, Hassan et al. 2002, Jager a Sireling 1994, Kennedy et al. 1980, Kroll et al. 2011, Odenwald et al. 2005, 2007a, b, 2009, Pantelis et al. 1989, Tulloch et al. 2012, Warfa et al. 2007, Widmann et al. 2014, Wondemagegn et al. 2017, Yousef et al. 1995) a (3) postižení kognitivních funkcí (Colzato et al. 2010, 2011, 2012, 2013, Hoffman a al'Absi 2013, Khattab a Amer 1995). Další zdravotní problémy vyplývající ze zneužívání khatu jsou sympatomimetické (např. rozmazané vidění, sucho v ústech, hypertermie, mydriáza), kardiovaskulární (např.: zvýšení tlaku a srdeční frekvence, akutní koronární vasospasmus, infarkt myokardu a cévní mozkové příhody), gastrointestinální (např.: nemoci dásní, stomatitida, ezofagitida, gastritida, zácpa), a také postižení rozmnožovacího ústrojí (spermatorrhea). Uvádí se i karcinogenní potenciál (především karcinom hlavy a krku) (Al-Habori 2005, Al-Motarreb et al. 2002, Al Suwaidi et al. 2013, Capriola 2013, Chapman et al. 2010, Cox a Rampes 2003, Halboub et al. 2009, Kalix 1990, Lukandu et al. 2015, Mega a Dabe 2017, Mwenda et al. 2003, Patel 2018). Jsou známé i případy úmrtí (Corkery et al. 2011).

I SCs mají nežádoucí účinky, které jsou velmi podobné těm pozorovaným u khatu. Mohou se projevit jak akutně po intoxikaci, tak jako následek dlouhodobého užívání. Nejčastěji jsou uváděny neurologické, psychiatrické a kardiovaskulární nežádoucí účinky. Dalšími méně častými vedlejšími účinky jsou gastrointestinální problémy a postižení jater (např.: bolesti břicha, nauzea, zvracení, zvýšení jaterních enzymů a

akutní selhání jater), hematologické (např.: disseminovaná intravaskulární koagulace), muskuloskeletární (např.: zvýšení kreatinkinázy v séru, rhabdomyolýza, kompartmentový syndrom), plicní (např.: dechové selhání a respirační acidóza), ledvinné (např.: zvýšení kreatinu v séru a akutní poškození ledvin) (Karila a Benyamina 2018, Riley et al. 2020, Weinstein et al. 2017, Zawilska a Wojcieszak 2013). Hrozí až orgánové selhání a smrt.

Jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, SCs mají stimulační efekt na dopaminergní systém. To je spojováno s vysokým potenciálem ke zneužití a ke vzniku závislosti. Dojít může až ke vzniku cravingu, vytvoření tolerance a syndromu z vysazení, užije-li se opakovaně vysoká dávka (Erowid 2015a, b, Karila a Benyamina 2018, Valente et al. 2014, Zawilska a Wojcieszak 2013).

Neklid, úzkosti, kognitivní poruchy, zrakové a sluchové halucinace, agresivita, paranoia, psychózy a záchvaty jsou častými neurologickými a psychiatrickými nežádoucími účinky provázejícími intoxikace SCs. Objevují se i poškození mozku (např.: cévní mozková příhoda, encefalopatie, komatózní stavy, konvulze), která jsou typická pro amfetaminy a MDMA. Vzhledem k tomu, že neurotoxicita SCs je vysoká, je i intenzivně zkoumána, budu se jí tedy věnovat více než ostatním typům toxicity (Capela et al. 2009, Tsatsakis et al. 2019, Turcant et al. 2017, Wiergowski et al. 2017, Wurita et al. 2014).

Ačkoliv jsme zatím velmi vzdáleni kompletnímu pochopení mechanismu vzniku neurotoxicity u těchto substancí, již víme, že u všech předchozích studií byla prokázána zvýšená produkce kyslíkových a dusíkových radikálů (ROS a RNS). K tomu máme záznamy i o dalších změnách, například snížení exprese gama-glutamylcystein syntetázy, aktivity glutathionreduktázy a celkové snížení koncentrace glutathionu a/nebo zvýšení jeho oxidované formy (Matsunaga et al. 2017a, Soares et al. 2020, Valente et al. 2017b). Premedikace antioxidanty (např.: N-acetyl-L-cystein) výrazně utlumila cytotoxické působení α -PNP (Matsunaga et al. 2017a), 3-4-DMMC, amfepramonu, mefedronu, methkatinonu, *N,N*-dimethylkatinonu, pentedronu a α -pyrrolidinopropiofenonu) (Soares et al. 2019, 2020), methylonu a MDPV (Valente et al. 2017a), což podporuje domněnku o velké roli oxidačního stresu v neurotoxické způsobené SCs.

Mitochondrie, hlavní producent energie pro buňku, mimo jiné syntetizují adenosin 5'-trifosfát (ATP), který se v neuronech tvoří především při oxidativní fosforylaci, dále pak mitochondrie produkují ROS, syntetizují a inaktivují neurotransmitery, udržují homeostázu kalcia a zodpovídají za apoptózu (Flippo a Strack 2017). Je tedy možné, že za neurotoxicitu SCs může z části mitochondriální poškození. V literatuře lze dohledat, že SCs a jejich metabolity snížily schopnost mikroglíí redukovat soli tetrazolia na formazany (Coccini et al. 2019, de Mello-Sampayo et al. 2020, Ferreira et al. 2019a, Lantz et al. 2017, Matsunaga et al. 2017, Soares et al. 2019, 2020, Valente et al. 2017a, b, Wojcieszak et al. 2018a, Wojcieszak et al. 2016), což signalizuje mitochondriální dysfunkci nebo jejich sníženou aktivitu (Aslantürk 2018). Navíc mefedron (den Hollander et al. 2014), methylbenzamidové produkty rozkladu mefedronu a methylonu (den Hollander et al. 2015), buthylon, MDPV a penthylon (Leong et al. 2020) snížily mitochondriální dýchání v lidských SH-SY5Y buňkách. V poslední citované studii bylo u daných SCs zaznamenáno i zvýšení intracelulárního Ca^{2+} , deplece ATP a mitochondriální stres (Leong et al. 2020). Při použití podobného modelu se ukázalo, že i 3,4-DMMC a mefedron mají podobné vlastnosti (Soares et al. 2020).

Všechna tato data tedy podtrhují schopnost SCs způsobit změny v buněčné homeostáze. Jak samy SCs, tak i jejich metabolity mohou vyvolat apoptózu mikrogliových a neuron-like buněk *in vitro*. Důkazem je zaznamenaná aktivace příslušných kaspáz, morfologické změny buňky (např.: retrakce neuritů, snížení plochy buňky a jejího průměru, ztráta typického tvaru, kondenzace chromatinu, pyknotické jádro), zvýšení p53 tumor supresorového proteinu a TNF- α (tumor necrosis factor), snížení exprese anti-apoptických B-buněčných lymfomatických proteinů 2 (Bcl-2), zvýšení proapoptického Bcl-2 asociovaného X-proteinu a zvýšení cytosolické koncentrace cytochromu C (Coccini et al. 2019, de Mello-Sampayo et al. 2020, den Hollander et al. 2015, Leong et al. 2020, Matsunaga et al. 2017a, Rosas- Hernandez et al. 2016, Siedlecka-Kroplewska et al. 2014, Siedlecka-Kroplewska et al. 2018, Valente et al. 2017a, b). V jedné studii se podařilo na myším mozku prokázat velmi vážné narušení homeostázy hippocampu již při nízké dávce SCs a lze tedy předpokládat, že užití SCs bude mít u lidí vážný dopad na neuroplasticitu (Caffino et al. 2021).

Autofagie, která je za normálních okolností nízká, může být zvýšena stresovým prostředím, jako je například podání léčiva/drogy. Tento proces, kdy poškozené makromolekuly nebo i celé organely jsou obaleny membránou za vzniku autofagozomů

a po splynutí s lysosozomy jsou stráveny, může skončit smrtí buňky ale i jejím přežitím (Chen et al. 2018, Mariño et al. 2014). Zda jsou SCs schopny spustit autofagii v lidských neuron-like buňkách se pokoušelo zjistit pouze pět *in vitro* studií (Matsunaga et al. 2017a, Soares et al. 2019, 2020, Valente et al. 2017a, Siedlecka-Kroplewska et al. 2018). Není jisté, jak podání SCs ovlivní osud buňky a v tomto ohledu je zapotřebí provést další výzkum. Totéž platí i o dalších zneužívaných látkách, například METH (Pitaksalee et al. 2015, Xu et al. 2018).

O neurotoxicitě SCs však nevypovídají jen data z laboratoří, ale i chování jejich uživatelů, kteří se často setkávají s již zmiňovanými nepříjemnostmi: neklidem, úzkostmi, paranoiou, halucinacemi, kognitivními poruchami a psychózami (Capela et al. 2009, Tsatsakis et al. 2019, Turcant et al. 2017, Wierowski et al. 2017, Wurita et al. 2014).

Jedna studie se zabývala právě schopností SCs vyvolávat psychotické stavy. K psychózám měli větší sklony starší pacienti a pacienti, kteří tyto drogy užívali déle než 21 dní po sobě. α -PVP mělo na svědomí častější vznik psychózy. Rehabilitující pacienti měli psychózy méně časté. Následující kombinace faktorů zvyšovala riziko psychózy: ženské pohlaví, vyšší věk, delší doba denního užívání, známky mentální nedospělosti, strach ze tmy v dětství (Vinnikova a Severtsev 2023). Je prokázáno, že tendence vyvolávat psychózy, násilné chování a sklony k sebepoškození je u SCs podobná jako u metamfetaminu (Lin et al. 2023). Další zajímavá studie se věnovala užívání SCs v těhotenství. Zkoumáno v ní bylo pět případů těhotných žen, u kterých byl pozitivně testován α -PHP. Všechny tyto ženy prokázaly snížený zájem o péči o dítě a další aspekty spojené s užíváním návykových látek, jako je snížená schopnost udržovat osobní hygienu, dezorganizace, a to i po negativních testech a abstinenci. Čtyři z pěti žen porodily před 38. týdnem a tři z nich umístily dítě do institutu náhradní péče (Frew et al. 2023).

Dalším systémem, na který mají SCs toxické účinky, je kardiovaskulární systém. Mezi nejčastější kardiální vedlejší účinky se řadí: (1) bolest na hrudi, (2) hypertenze, (3) tachykardie (Adamowicz et al. 2016a, 2014, 2020, Adamowicz a Hydzik 2019, Bäckberg et al. 2015, Bertol et al. 2014, Desharnais et al. 2017, Joksovic et al. 2012, Kesha et al. 2013, Ling et al. 2019, Patel et al. 2017, Roberts et al. 2017, Sauer et al. 2011, Thornton et al. 2012, Turcant et al. 2017, Vignali et al. 2019). Tyto symptomy

mohou být součástí dvou častých toxických syndromů spojovaných s užíváním SCs – sympatomimetický a halucinogenní syndrom. Přítomno je i riziko rozvoje deliria a serotoninového syndromu (Kronstrand et al. 2018).

Sympatomimetický syndrom zahrnuje neurologické či psychiatrické symptomy jako je neklid, úzkost, deziluze, hyperaktivita, paranoia, záchvaty, diaforéza, hypertermie, mydriáza, hypertenze, tachykardie atd. (King et al. 2018, Kronstrand et al. 2018, Bäckberg et al. 2015, Derungs et al. 2011, Froberg et al. 2015, Hall et al. 2014, Spiller et al. 2011).

Halucinogenní syndrom zahrnuje dezorientaci, halucinace, poruchy paměti, psychotické epizody, tachypnoe, úzkosti, paranoiu, hypertenzi, tachykardii (Kronstrand et al. 2018, Penders a Gestring 2011).

U deliria dochází k psychomotorickému neklidu, agresivitě, hemodynamickým dysbalancím, poruchám metabolismu a může vést i k úmrtí pacienta (Hall 2016, Byard et al. 2016, Grapp et al. 2016, Kesha et al. 2013, Lusthof et al. 2011, Murray et al. 2012, Nagai et al. 2014, Penders et al. 2012).

Serotoninový syndrom se klinicky projevuje mentálními poruchami (například neklid, úzkost, zmatenost), hyperaktivitou autonomního nervového systému (např.: diaforéza, hypertenze, hypertermie, tachykardie) (Scotton et al. 2019, Batisse et al. 2014, Garrett a Sweeney 2010, Joksovic et al. 2012, Mugele et al. 2012, Rojek et al. 2012, Warrick et al. 2012).

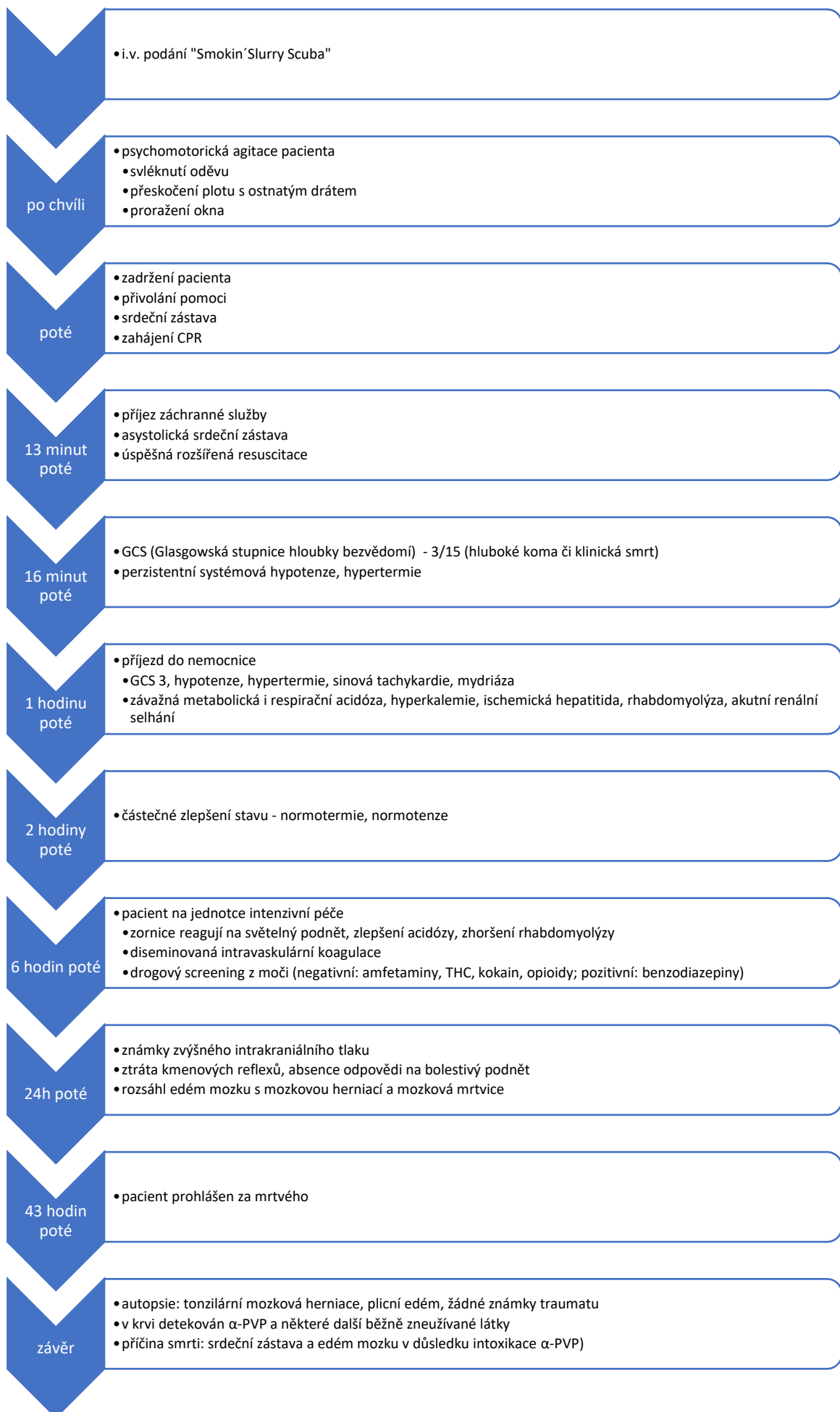
U uživatelů SCs se navíc objevila i manganovo-methkatinonová encefalopatie, což je vzácný parkinsonský syndrom, k němuž dochází při podávání podomácku připravených směsí methkatinonu a manganu (Dolgan et al. 2015, Ennok et al. 2020, Fudalej et al. 2013). Mangan se využívá při syntézách methkatinonu běžně především v Rusku jako oxidant a v domácích podmínkách zřídka probíhá purifikace konečného produktu (Sikk a Taba 2015).

Intoxikace a předávkování SCs mohou vést ke smrti uživatele více způsoby. Někdy je příčinou užití kombinací látek (Byard et al. 2016, Cosbey et al. 2013, Dickson et al. 2010, Jamey et al. 2016, Karinen et al. 2014, Kesha et al. 2013, Kudo et al. 2015, Maskell et al. 2011, Namera et al. 2013, Rojek et al. 2012, Sellors et al. 2014, Yonemitsu et al. 2016), jindy se jedná o sebevraždu (Cawrse et al. 2012, deRoux a

Dunn 2017, Krotulski et al. 2018b, Lee et al. 2015, Marinetti a Antonides 2013, Spiller et al. 2011, Tomczak et al. 2018), vraždu (často u α -PVP, někdy řazené do skupiny tzv. „zombie drugs“, podobně jako například xalazin – smrt může být zaviněna druhou osobou, která je konfrontována agresivním chováním intoxikovaného jedince (Drogy-info: Zaostřeno na drogy, 2020, Debnath a Chawla 2023, deRoux a Dunn 2017, Krotulski et al. 2018b, Marinetti a Antonides 2013), nebo je na vině řízení pod vlivem těchto látek (Gil et al. 2013, Marinetti a Antonides 2013, Maskell et al. 2011, Rojek et al. 2016, Zuba et al. 2013). Obrázek 13 popisuje letální intoxikaci α -PVP na časové ose. Zaznamenané klinické symptomy souhlasí s popisem deliria (Sellors et al. 2014).

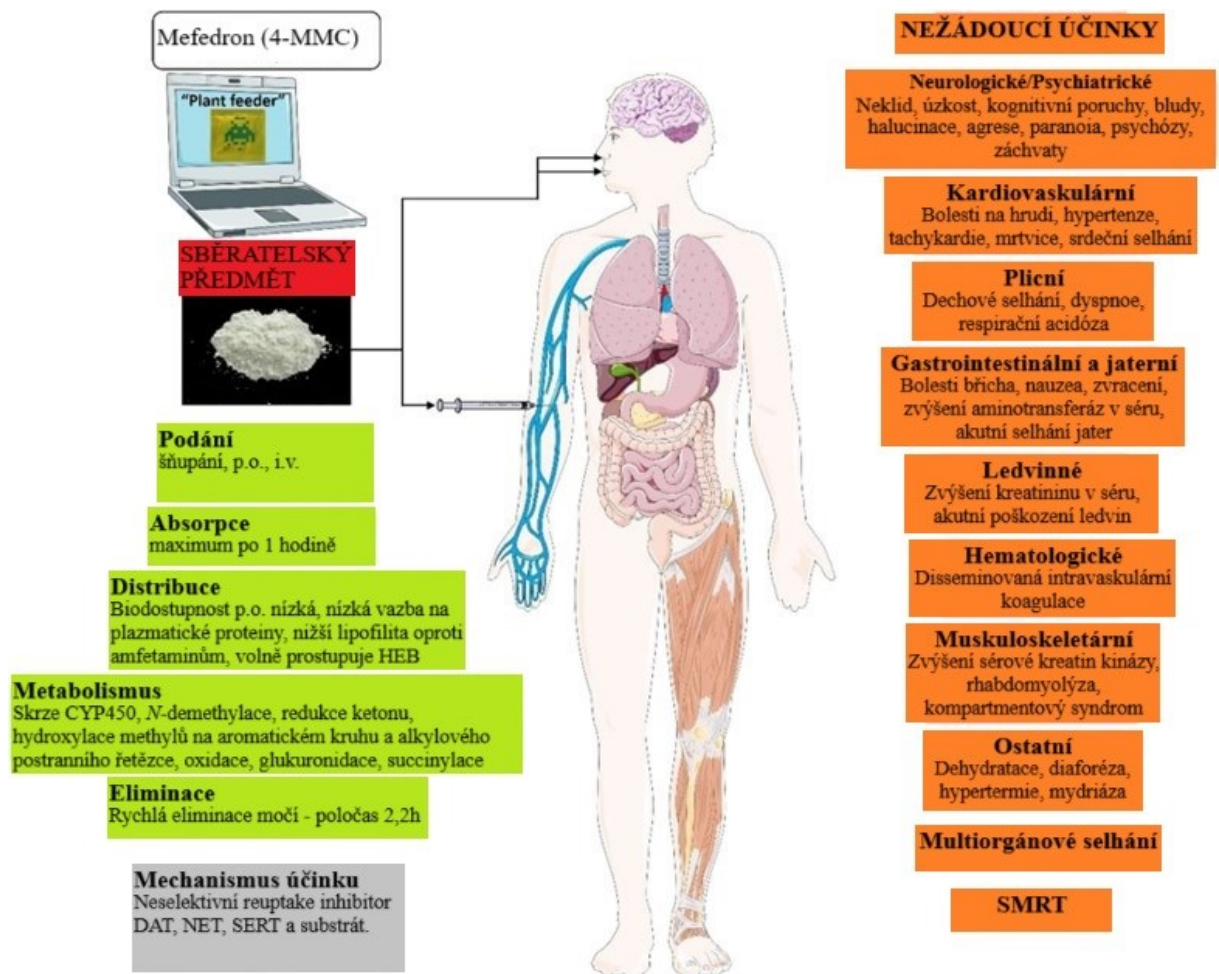
Na obrázku 14 najdeme shrnutí obecných toxikologických a toxikokinetických parametrů mefedronu a hlavní klinické důsledky intoxikace SCs.

Terapie intoxikace těmito látkami je symptomatická a zatím nemáme dostatek zkušeností s těmito látkami. Dle kazuistik, ve kterých většina pacientů užila SCs spolu s kanabinoidy, je na místě podání benzodiazepinů, neuroleptik a myorelaxancií, s tím že ve farmakoterapii autoři doporučují zaměřit se zejména na psychomotorickou agitaci (Ordak et al. 2021).



Obr. 11

Letální intoxikace α -PVP na časové ose. Převzato ze: Soares et al. 2021



Obr. 12

Shrnutí obecných toxikologických a toxikokinetických parametrů mefedronu a hlavní klinické důsledky intoxikace SCs. Převzato ze: Soares et al. 2021

11 SAR (strukturální determinanty aktivity syntetických katinonů)

SAR studie jsou cenným nástrojem k posouzení toxikologického profilu SCs. Při tak velkém množství derivátů jsou jejich výsledky velkou pomocí při předpovídání vlastností nově vyvinutých látek. To se hodí pro odhadování příznaků a typu předávkování. Je však důležité poznamenat, že SAR studie jsou prováděny *in vitro* nebo na hlodavcích a jejich závěry je nutno brát s rezervou, jelikož reálné chování substancí v lidském těle může být jiné. Látky také reagují s jinými strukturami než těmi, které jsou zahrnuty do studie. Na reálné chování látky může mít také vliv toxikokinetika (Eshleman et al. 2019, Glennon a Dukat 2017).

Chceme-li ze struktury usoudit, zda se SC bude chovat jako substrát nebo inhibitor, bude pro nás nejpodstatnější počet a velikost substituentů amino skupiny. Čím objemnější a početnější substituce, tím vyšší má látka potenciál blokovat MAT (Glennon a Dukat 2017). Terciární aminy a sekundární aminy s objemnými substituenty jsou obecně silnými inhibitory a nestimulují uvolňování neurotransmiterů do synaptické štěrbině. Na druhou stranu primární aminy a sekundární aminy s malými substituenty působí především jako substráty (Glennon a Dukat 2017). Nicméně zvětšení objemu substituentu aminu nemusí nutně vést ke zvýšení síly inhibice. *In vitro* bylo zjištěno, že inhibice DA reuptaku na lidském DAT je silnější, pokud je *N*-methyl nahrazen *N*-ethylem, ale pokud nahradíme pyrrolidin větším piperidinem, je inhibice oslabena. Se závěry této studie se shodují i výsledky molekulárního dockingu (Duart-Castells et al. 2021, Kolanos, et al. 2015a, Nadal-Gratacós et al. 2021). Dalším faktorem ovlivňujícím inhibiční vlastnosti SCs je prodloužení alkylového postranního řetězce na α -uhlíku. *In vitro* studie dospěla k závěru, že pokud prodloužíme tento řetězec o jeden až pět uhlíků, můžeme inhibici zesílit až stonásobně (Eshleman et al. 2017, 2019, Kolanos et al. 2015a, Saha et al. 2019, Zwartsen et al. 2020). Nutno však poznamenat, že *in vivo* studie lokomoce ukázaly, že tato změna zvyšuje tento účinek u myši jen do jisté míry. PV8 a PV9 mají 5-ti a 6-ti uhlíkové řetězce, zatímco α -PVP má 3-uhlíkový. Přitom však jsou PV8 a PV9 méně potentní než α -PVP, což potvrzují i výpovědi uživatelů těchto drog. Na vině může v tomto případě být toxikokinetická odlišnost látek (Wojcieszak et al. 2018a). Je zajímavé že většina SCs populárních v posledních letech má postranní řetězce prodloužené (Kuropka et al. 2023a, Majchrzak et al. 2018b).

U MDPV bylo zjištěno, že pokud u něj odstraníme β -keton, snížíme několikanásobně jeho inhibiční potenciál vůči DAT a zvýšíme inhibiční potenciál vůči SERT. Toto zjištění koresponduje s faktem, že amfetaminová analoga SCs jsou méně potentní inhibitory DAT (Kolanos et al. 2013, Simmler 2018, Simmler et al. 2014). V případě pyrovaleronů má přítomnost 3,4-methylendioxy skupiny zanedbatelný vliv na účinky na DAT. Bez této skupiny je α -PVP podobně silným blokátorem jako MDPV (Kolaczynska et al. 2021, Kolanos et al. 2013, Rickli et al. 2015). Na druhou stranu délka řetězce N - α uhlíku má na inhibiční potenciál markantní vliv. Zkrácení postranního řetězce MDPV o 2 uhlíky způsobilo více jak 25násobnou redukci inhibice. Náhrada pyrrolidinového kruhu méně objemným N,N -dimethylem snížil inhibiční potenciál asi pětikrát (Kolanos et al. 2013). Snížení množství substituentů aminové skupiny ze 3 na 2 snížil inhibiční potenciál DAT také výrazně. Jak dlouhý primární amin tak i krátkořetězcové terciární aminy však působí jako MAT blokátory, ačkoliv efekt je nejsilnější u terciárních aminů s prodlouženým postranním uhlíkovým řetězcem. To znamená že naopak deriváty bez N -substituentů a bez prodlouženého postranního řetězce se chovají jako MAT substráty (Kolanos et al. 2013, Kolanos et al. 2015a).

Jedním z užitečných parametrů pro srovnávání působení SCs je jejich relativní selektivita k DAT a SERT. DAT/SERT poměr inhibice se vypočte jako $1/\text{DAT IC}_{50}:1/\text{SERT IC}_{50}$. Čím vyšší je výsledná hodnota, tím je selektivita k DAT vyšší a čím nižší je hodnota, tím vyšší je selektivita k SERT. Hodnoty pod 0,1 znamenají MDMA-like účinky – entaktogenní efekty. Hodnoty nad 10 znamenají metamfetamin-like účinky – silná návykovost a psychostimulace (Liechti 2015, Luethi a Liechti 2020, Simmler et al. 2013). Nejvyšších hodnot dosahují pyrovalerony, které mohou dosahovat několika tisícových hodnot. Jedná se vysoce návykové látky (Gannon et al. 2018a, Liechti 2015). U SCs které mají střední návykovost a efekty podobné kokainu mají hodnoty DAT/SERT kolem 1 (Liechti 2015, Luethi a Liechti 2020, Simmler et al. 2013). Uplatnění tohoto parametru je však také omezené, jelikož SCs se stejnými hodnotami mají někdy v realitě odlišné vlastnosti. Methylonová analoga s odlišnostmi v alkylovém řetězci mají poměr DAT/SERT podobný, ale prodloužení tohoto řetězce způsobuje změnu ze substrátu na inhibitor, přičemž jejich aktivita jako substráty SERT je zachována (Eshleman et al. 2013, 2017, Saha et al. 2019) Jak penthylon tak buthylon zvyšují *in vivo* koncentrace DA a 5-HT v *nucleu accumbens* laboratorních potkanů. Penthylon ale funguje primárně jako DAT blokátor a zvýšení DA je po něm

markantnější. Buthylon má postranní řetězec o jeden uhlík kratší a je primárně potentním SERT substrátem a více než DA zvyšuje hladiny 5-HT. Výsledkem je, že účinky penthylonu jsou podobné dopaminergním metamfetaminům a u potkanů vyvolávají silnější lokomoční aktivitu, zatímco buthylon je působením blízký MDMA a má nižší návykovost (Dolan et al. 2018, Javadi-Paydar et al. 2018, Saha et al. 2019).

Stereoizomerie má zásadní vliv na účinky SCs. V případě SCs s pyrrolidinovým kruhem, jako například MDPV a α -PVP, jsou jejich S-stereoizomery mnohem účinnější než R-stereoizomery (Glennon a Dukat 2017, Kolanos et al. 2015b, Nelson et al. 2019). Ve studiích na potkanech bylo potřeba podat 30x více (R)- α -PVP k dosažení stejného efektu jako po podání (S)- α -PVP (Schindler et al. 2020). Podobných výsledků bylo dosaženo i se stereoizomery MDPV (Gannon et al. 2016, Schindler et al. 2016). Vliv stereochemie je výraznější u látek, které působí jako substráty. Ovlivněna je nejen jejich síla, ale i jejich DAT/SERT selektivita (Glennon a Dukat 2017). V případě mefedronu stereoizomery nemají vliv na potenci účinku na DAT, ale R izomer je selektivní pro DAT, zatímco S izomer interaguje i se SERT. R izomer je tedy víc stimulační, což se v pokusech na potkanech projevilo jako vyšší lokomoční aktivace (Glennon a Dukat 2017, Gregg et al. 2015). SAR studie se však obvykle provádí na racemátech, které jsou běžně prodávány a užívány (Simmler 2018).

Pro SCs substrátového typu je velmi důležitý typ substituentu na aromatickém kruhu, jeho poloha a schopnost odtahovat elektrony (Blough et al. 2019, Bonano et al. 2015, Eshleman et al. 2019). DAT/SERT selektivita může být změnami tohoto substituentu silně ovlivněna. *In vitro* se para-substituce zdá být více potentní vůči SERT a orto-substituce je hlavně dopaminergní. Meta-deriváty mají spíše nižší DAT/SERT poměr (Blough et al. 2019, Grifell et al. 2017, Walther et al. 2019, Suyama et al. 2016). DAT/SERT selektivita nesubstituovaného mefedronu je přes 300, zatímco methedron s methoxy substituentem v para-poloze interaguje čtyřikrát silněji se SERT než s DAT a má tedy pravděpodobně entaktogenní účinky podobné MDMA (Simmler et al. 2014, Suyama et al. 2016, Walther et al. 2019). Disubstituované deriváty a deriváty se stericky objemnými substituenty na fenylu interagují spíše se SERT (Blough et al. 2019). U SCs bez pyrrolidinu zvyšuje substituce aromátu 3,4-methyldioxy skupinou SERT inhibici (Bonano et al. 2015, Nadal-Gratacós et al. 2021). To se však nemusí vždy projevit, vzhledem k tomu že penthylon a jeho protějšek bez 3,4-methyldioxy skupiny, penthedron, měli u potkanů jen malé rozdíly v behaviorálních změnách (Javadi-Paydar

et al. 2018). Na druhou stranu pyrovaleronové deriváty s 3,4 – methyendioxy skupino měly *in vitro* jen mírně vyšší schopnost inhibovat SERT než deriváty bez této skupiny (Kolaczynska et al. 2021).

Podobně jako klasické amfetaminy mají i katinon, jeho metabolity a některé syntetické deriváty methylovou skupinu na α -pozici vůči dusíkovému atomu, což jim poskytuje určitou ochranu vůči metabolizaci monoaminoxidázou (MAO) (Carvalho et al. 2012)

12 Diskuze

Khat se užívá po staletí pro stimulační vliv na CNS, který je připisován především kationonu. Ten má chemickou strukturu a toxikologické vlastnosti podobné amfetaminu. Na drogové scéně mají od začátku 21.století stále větší význam jeho syntetické deriváty. Některé syntetické katinony byly připraveny již 45 let před objevem katinonu a ačkoliv byly ze začátku zkoumány pro možné farmaceutické využití (jako antidepressiva, anorektika), poměrně rychle se dostaly na drogovou scénu a začaly být prodávány jako legální náhrady klasických drog, například MDMA (extáze). Užívání těchto látek s sebou od počátku nese odpovídající rizika. Již při koupi na ilegálním trhu uživatel nemá garantovaný přesný obsah ani kvalitu produktu, který kupuje, jako laik nemá potřebné znalosti o toxikologickém a toxikokinetickém profilu kupované látky a kromě toho jsou možná rizika prodejci mnohdy zlehčována. Na konci minulého desetiletí se poptávka po těchto látkách i distribuce nebezpečně zvýšily a spolu s nimi přibýly i zprávy o úmrtích nebo vážných důsledcích intoxikace. V České republice došlo k nárustu množství zabavených SCs od roku 2015. Důsledkem byl postupný zákaz některých substancí, ale i velmi rychlé zvýšení syntézy nových derivátů. Tyto deriváty navozují obdobné účinky, nicméně protože se strukturně liší (často nepatrně), nejsou zahrnuty v seznamu ilegálních látek a zákaz se na ně proto nevztahuje. Bez pochyb platí, že výrobci nových psychoaktivních katinonů jsou vždy o několik kroků napřed před zákonem a na ilegální trh dodávají stále nové a nové deriváty.

Chování různých SCs není stejné, ale můžeme nalézt některé společné rysy. V toxikokinetice rychlost absorpce závisí na připravené formě, způsobu podání a faktorech individuálního uživatele. SCs jsou obvykle metabolizovány, nicméně část podané látky může být vyloučena močí v nezměněné podobě. Hlavní enzymy podílející se na metabolizaci jsou odlišné pro každý derivát. Obecně platí, že první fáze metabolismu se odehrává za účasti různých izoenzymů CYP450 (důležitou roli hrají

především CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4), ačkoliv se mohou účastnit i další enzymy, jako je katechol-*O*-methyltransferáza. Ke druhé fázi metabolismu může a nemusí dojít. Výsledný metabolit je z největší části vyloučen močí. Mezi uživateli jsou pravděpodobně interindividuální rozdíly.

Toxikodynamicky SCs podobně jako jejich ne- β -keto analoga interagují s monoaminovými transportéry, konkrétně DAT, SERT, NET. Chovají se jako jejich substráty a/nebo blokátory, čímž zvyšují obsah monoaminů v synaptické štěrbině. Rozdíly mezi deriváty v síle, afinitě a selektivitě korelují s jejich různými účinky, jak žádoucími, tak nežádoucími.

I když jsou SCs uživateli vyhledávány pro své psychostimulační a halucinogenní efekty, jejich užití bývá spojeno s mnoha dalšími, mnohdy nežádoucími účinky. Nejčastějšími jsou neurologické poškození, psychiatrické a kardiologické poruchy, nicméně zaznamenána byla i gastrotoxická, hepatotoxická, hematotoxická, muskuloskeletární změny, renální a plicní dysfunkce. Intoxikace může být až letální a to jak z důvodu předávkování, tak z důvodu pochybné kvality přípravku. Na závažných intoxikacích se velmi pravděpodobně podílí také interakce s dalšími legálními i ilegálními psychoaktivními látkami, ale podrobné informace mnohdy zatím chybí. Při akutní intoxikaci se zatím volí především symptomatická a podpůrná léčba, nicméně do budoucna je zásadní hlubší pochopení mechanismu účinku SCs. První pomoc může být značně komplikována kombinacemi s dalšími látkami a obtížnou identifikovatelností požitých drog nebo kombinací drog.

Ačkoliv některé SCs jsou již na seznamech zakázaných látek a jsou sledovány nebo zkoumány v základním výzkumu, každým rokem přibývají nové deriváty, které sledování unikají a poznatky o nich jsou jen orientační. Podobně nedostatečná je znalost jejich účinků, rizik, interakcí s dalšími látkami a možnosti léčby eventuálních komplikací.

Zneužívání katinonů představuje závažný zdravotní a společenský problém a jeho řešení není snadné. Vzhledem k tomu, že drogový trh má mezinárodní charakter, je nutná celosvětová snaha o získání kontroly nad výrobou a prodejem těchto látek a o včasné odhalování nově obchodovaných derivátů. Tato opatření by mohla vést ke snížení dostupnosti SCs a tím i ke snížení počtu intoxikací těmito substancemi. Neméně důležitá je osvěta, která by dostala do všeobecného povědomí nebezpečnost

psychostimulačních látek včetně katinonů. Dalším problémem je národní i mezinárodní legislativa, která vykazuje oproti pružnému drogovému trhu výrazné zpoždění. Možným řešením by bylo odhalení chemické struktury, která by umožnila obecně definovat psychoaktivní látky a hromadně je tak pokrýt zákonem. To je ovšem nesmírně obtížné samo o sobě a situaci dále komplikují neobyčejná vynalézavost a rychlost ilegálních výrobců.

13 Závěr

V tomto review jsem se pokusila shrnout co nejvíce dostupných informací o *Catha edulis*, katinonu a jeho syntetických derivátech. Jedná se o nové psychoaktivní substance na drogovém trhu, které se objevily na začátku 21.století a od té doby jsou hned po syntetických kanabinoidech nejčastější skupinou zneužívaných designer drugs. Podobně jako u syntetických kanabinoidů je i u katinonů problémem je regulace zákonem a také jejich detekce. Molekulu lze mnoha způsoby relativně snadno modifikovat, aniž by pozbyla psychoaktivních vlastností. Díky tomu jsou produkovány výrobci nové a nové látky s podobnými účinky, které však zatím nejsou na seznamech zakázaných látek a nejsou pro ně ani vyvinuté standardní metody detekce.

Obecně mají katinony podobné účinky jako MDMA, amfetaminy či kokain. I když jejich užívání s sebou nese vysoké riziko nežádoucích účinků a předávkování, jsou užívány mnohdy lehkovážně. Jejich nebezpečí je dále často umocněno neuváženou kombinací s jinými psychoaktivními látkami. Kromě toho produkty zakoupené na ilegálním trhu nepodléhají žádné kontrole kvality a mnohdy neodpovídají kvalitativně ani kvantitativně. K řešení problému zneužívání syntetických katinonů je nezbytné prohloubení našich znalostí o těchto látkách. Patří sem především dobrá znalost toxikokinetiky a toxikodynamiky včetně možných interakcí a také účinné a dostupné metody pro jejich detekci, nejlépe skupinovou. Kromě toho je nezbytná včasná národní i nadnárodní regulace. Optimálně bychom potřebovali obecnou chemickou strukturu, která by umožnila pokrýt legislativou stávající i budoucí nové deriváty syntetických katinonů. Jen tak můžeme získat náskok oproti pružnému drogovému trhu. Vyřešení tohoto celosvětového problému je však zatím v nedohlednu.

Literatura

1. Aarde SM, Angrish D, Barlow DJ et al (2013) Mephedrone (4-methylmethcathinone) supports intravenous self-administration in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Addict Biol* 18(5):786–799. <https://doi.org/10.1111/adb.12038> (Převzato z: Soares et al. 2021)
2. Adamowicz P, Zuba D, Byrska B (2014) Fatal intoxication with 3-methyl-N-methylcathinone (3-MMC) and 5-(2-aminopropyl) benzofuran (5-APB). *Forensic Sci Int* 245:126–132. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.10.016> (Převzato z: Soares et al. 2021)
3. Adamowicz P, Gieroń J, Gil D, Lechowicz W, Skulska A, Tokarczyk B (2016a) 3-Methylmethcathinone—interpretation of blood concentrations based on analysis of 95 cases. *J Anal Toxicol* 40(4):272–276. <https://doi.org/10.1093/jat/bkw018> (Převzato z: Soares et al. 2021)
4. Adamowicz P, Gieroń J, Gil D, Lechowicz W, Skulska A, Tokarczyk B (2016b) The prevalence of new psychoactive substances in biological material—a three-year review of casework in Poland. *Drug Test Anal* 8:63–70. <https://doi.org/10.1002/dta.1924> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
5. Adamowicz P, Hydzik P (2019) Fetal death associated with the use of 3,4-MDPHP and alpha-PHP. *Clin Toxicol (Phila)* 57(2):112–116. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1502443> (Převzato z: Soares et al. 2021)
6. Adamowicz P, Jurczyk A, Gil D, Szustowski S (2020) A case of intoxication with a new cathinone derivative α -PiHP—a presentation of concentrations in biological specimens. *Leg Med (tokyo)* 42:101626. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2019.101626> (Převzato z: Soares et al. 2021)
7. Advisory Council on the Misuse of Drugs (2010) Advisory Council on the Misuse of Drugs report on the consideration of the cathinones (Převzato z: Soares et al. 2021)
8. Al Suwaidi J, Ali WM, Aleryani SL (2013) Cardiovascular complications of khat. *Clin Chim Acta* 419:11–14. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.01.007> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
9. Alem A, Shibre T (1997) Khat induced psychosis and its medico-legal implication: a case report. *Ethiop Med J* 35(2):137–139 (Převzato z: Soares et al. 2021)
10. Al-Habori M (2005) The potential adverse effects of habitual use of *Catha edulis* (khat). *Expert Opin Drug Saf* 4(6):1145–1154. <https://doi.org/10.1517/14740338.4.6.1145> (Převzato z: Soares et al. 2021)
11. Al-Hebshi NN, Skaug N (2005) Khat (*Catha edulis*)—an updated review. *Addict Biol* 10(4):299–307. <https://doi.org/10.1080/13556210500353020> (Převzato z: Soares et al. 2021)
12. Allen, S. A., Tran, L. H., Oakes, H. v., Brown, R. W., & Pond, B. B. (2019). Dopaminergic effects of major bath salt constituents 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV), mephedrone, and methylone are enhanced following co-exposure. *Neurotoxicity Research*, 36(1), 132–143. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00020-2> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
13. Alles GA, Fairchild MD, Jensen M (1961) Chemical pharmacology of *Catha edulis*. *J Med Pharm Chem* 3:323–352. <https://doi.org/10.1021/jm50015a010> (Převzato z: Soares et al. 2021) (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
14. Al-Motarrab A, Baker K, Broadley KJ (2002) Khat: pharmacological and medical aspects and its social use in Yemen. *Phytother Res* 16(5):403–413. <https://doi.org/10.1002/ptr.1106> (Převzato z: Soares et al. 2021)
15. Amara, S. G., & Sonders, M. S. (1998). Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug and Alcohol Dependence*, 51(1–2), 87–96. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(98\)00068-4](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(98)00068-4) (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
16. Angenoorth, T. J. F., Stankovic, S., Niello, M., Holy, M., Brandt, S. D., Sitte, H. H., & Maier, J. (2021). Interaction profiles of central nervous system active drugs at human organic cation transporters 1–3 and human plasma membrane monoamine transporter. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12995. <https://doi.org/10.3390/ijms222312995> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
17. Anizan S, Concheiro M, Lehner KR et al (2016) Linear pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) and its metabolites in the rat: relationship to pharmacodynamic effects. *Addict Biol* 21(2):339–347. <https://doi.org/10.1111/adb.12201> (Převzato z: Soares et al. 2021)
18. Araújo AM, Valente MJ, Carvalho M et al (2015) Raising awareness of new psychoactive substances: chemical analysis and in vitro toxicity screening of ‘legal high’ packages containing synthetic cathinones. *Arch Toxicol* 89(5):757–771. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1278-7> (Převzato z: Soares et al. 2021)
19. Arunotayanun W, Gibbons S (2012) Natural product ‘legal highs.’ *Nat Prod Rep* 29(11):1304–1316. <https://doi.org/10.1039/c2np20068f> Aslantürk ÖS (2018) In vitro cytotoxicity and cell

- viability assays: principles, advantages, and disadvantages. In: Larramendy ML, Soloneski S (eds) *Genotoxicity—a predictable risk to our actual world*. BoD—Books on Demand, pp 1–17 (Převzato z: Soares et al. 2021)
20. Atherton D, Dye D, Robinson CA, Beck R (2019) n-Ethyl pentylone-related deaths in Alabama. *J Forensic Sci* 64:304–308. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13823> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
 21. Awas M, Kebede D, Alem A (1999) Major mental disorders in Butajira, southern Ethiopia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 397:56–64. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10695.x> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 22. Bäckberg M, Lindeman E, Beck O, Helander A (2015) Characteristics of analytically confirmed 3-MMC-related intoxications from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)* 53(1):46–53. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.981823> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 23. Banks ML, Worst TJ, Rusyniak DE, Sprague JE (2014) Synthetic cathinones (“bath salts”). *J Emerg Med* 46(5):632–642. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.11.104> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 24. Barceloux DG (2012) Methcathinone, mephedrone, and methylone. In: Barceloux DG (ed) *Medical toxicology of drug abuse: synthesized chemicals and psychoactive plants*. Wiley Online Books. Wiley, Hoboken, pp 120–125 (Převzato z: Soares et al. 2021)
 25. Batisse A, Fortias M, Bourgogne E, Grégoire M, Sec I, Djeddar S (2014) Case series of 21 synthetic cathinones abuse. *J Clin Psychopharmacol* 34(3):411–413. <https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000116> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 26. Baumann MH, Bukhari MO, Lehner KR et al (2017) Neuropharmacology of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV), its metabolites, and related analogs. *Curr Top Behav Neurosci* 32:93–117. https://doi.org/10.1007/7854_2016_53
 27. Baumann MH, Partilla JS, Lehner KR et al (2013) Powerful cocaine-like actions of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV), a principal constituent of psychoactive ‘bath salts’ products. *Neuropsychopharmacology* 38(4):552–562. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.204> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 28. Beck O, Bäckberg M, Signell P, Helander A (2018) Intoxications in the STRIDA project involving a panorama of psychostimulant pyrovalerone derivatives, MDPV copycats. *Clin Toxicol* 56:256–263. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1370097> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
 29. Bentur Y, Bloom-Krasik A, Raikhlin-Eisenkraft B (2008) Illicit cathinone (“Hagigat”) poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 46(3):206–210. <https://doi.org/10.1080/15563650701517574> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 30. Benturquia, N., Chevillard, L., Poiré, C., Roussel, O., Cohier, C., Declèves, X., Laplanche, J. L., Etheve-Quellejeu, M., Chen, H., & Mégarbane, B. (2019). Is the 3,4-methylenedioxypyrovalerone/mephedrone combination responsible for enhanced stimulant effects? A rat study with investigation of the effect/concentration relationships. *Psychopharmacology (Berl)*, 236(3), 891–901. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4962-0> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023b)
 31. Bertol E, Mari F, Boscolo Berto R, Mannaioni G, Vaiano F, Favretto D (2014) A mixed MDPV and benzodiazepine intoxication in a chronic drug abuser: determination of MDPV metabolites by LC-HRMS and discussion of the case. *Forensic Sci Int* 243:149–155. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.08.002> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 32. Bhui K, Abdi A, Abdi M et al (2003) Traumatic events, migration characteristics and psychiatric symptoms among Somali refugees— preliminary communication. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 38(1):35–43. <https://doi.org/10.1007/s00127-003-0596-5> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 33. Blanco G, Vidler D, Roper C, Wood DM, Dargan PI, Keating L, Macfarlane R, Emmett S, Johnson G, Eddleston M, Hill SL, Thomas SHL (2021) Acute toxicity from the synthetic cathinone N-ethylpentylone (ephylone) in the United Kingdom. *Clin Toxicol* 59:1270–1273. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1909730> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
 34. Blough, B. E., Decker, A. M., Landavazo, A., Namjoshi, O. A., Partilla, J. S., Baumann, M. H., & Rothman, R. B. (2019). The dopamine, serotonin and norepinephrine releasing activities of a series of methcathinone analogs in male rat brain synaptosomes. *Psychopharmacology (Berl)*, 236(3), 915–924. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5063-9> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023b)
 35. Bluelight.org (2020) a-PCYP revisited: a functional stimulant. <https://bluelight.org/xf/threads/a-pcyp-revisited-a-functional-stimulant.887375/>. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)

36. Bluelight.org (2021) 2-ME-PVP. <https://bluelight.org/xf/threads/2-me-pvp.907210/>. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
37. Bolding OT (1974) Diethylpropion hydrochloride: an effective appetite suppressant. *Curr Ther Res Clin Exp* 16(1):40–48 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
38. Bonano, J. S., Banks, M. L., Kolanos, R., Sakloth, F., Barnier, M. L., Glennon, R. A., Cozzi, N. v, Partilla, J. S., Baumann, M. H., & Negus, S. S. (2015). Quantitative structure-activity relationship analysis of the pharmacology of para-substituted methcathinone analogues. *British Journal of Pharmacology*, 172(10), 2433–2444. <https://doi.org/10.1111/bph.13030> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023b)
39. Bonson KR, Dalton T, Chiapperino D (2019) Scheduling synthetic cathinone substances under the controlled substances act. *Psychopharmacology* 236(3):845–860. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5129-8> (Převzato z: Soares et al. 2021)
40. Bossong MG, Van Dijk JP, Niesink RJ (2005) Methylone and mCPP, two new drugs of abuse? *Addict Biol* 10(4):321–323. <https://doi.org/10.1080/13556210500350794> (Převzato z: Soares et al. 2021)
41. Brandt SD, Freeman S, Sumnall HR, Measham F, Cole J (2011) Analysis of NRG ‘legal highs’ in the UK: identification and formation of novel cathinones. *Drug Test Anal* 3(9):569–575. <https://doi.org/10.1002/dta.204> (Převzato z: Soares et al. 2021)
42. Brenneisen R, Geissshüsler S, Schorno X (1986) Metabolism of cathinone to (-)-norephedrine and (-)-norpseudoephedrine. *J Pharm Pharmacol* 38(4):298–300. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1986.tb04571.x> (Převzato z: Soares et al. 2021)
43. Brenneisen R, Mathys K (1992) Catha. In: Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (eds) *Hagers handbuch der pharmazeutischen praxis*. vol 4, 5th edn. Springer, Berlin, pp 730–740 (Převzato z: Soares et al. 2021)
44. Bruno R, Matthews AJ, Dunn M et al (2012) Emerging psychoactive substance use among regular ecstasy users in Australia. *Drug Alcohol Depend* 124(1–2):19–25. <https://doi.org/10.1016/j.druga.lcdep.2011.11.020> (Převzato z: Soares et al. 2021)
45. Brunt TM, Poortman A, Niesink RJM, van den Brink W (2011) Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: mephedrone. *J Psychopharmacol* 25(11):1543–1547. <https://doi.org/10.1177/0269881110378370> (Převzato z: Soares et al. 2021)
46. Buzhdygan, T. P., Rodrigues, C. R., McGary, H. M., Khan, J. A., Andrews, A. M., Rawls, S. M., & Ramirez, S. H. (2021). The psychoactive drug of abuse mephedrone differentially disrupts blood-brain barrier properties. *Journal of neuroinflammation*, 18(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02116-z>
47. Byard RW, Cox M, Stockham P (2016) Blunt craniofacial trauma as a manifestation of excited delirium caused by new psychoactive substances. *J Forensic Sci* 61(6):1546–1548. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13212> (Převzato z: Soares et al. 2021)
48. Caffino, L., Mottarlini, F., Bilel, S., Targa, G., Tirri, M., Maggi, C., Marti, M., & Fumagalli, F. (2021). Single Exposure to the Cathinones MDPV and α -PVP Alters Molecular Markers of Neuroplasticity in the Adult Mouse Brain. *International journal of molecular sciences*, 22(14), 7397. <https://doi.org/10.3390/ijms22147397>
49. Cameron, K. N., Kolanos, R., Solis, E., Glennon, R. A., & De Felice, L. J. (2013). Bath salts components mephedrone and methylenedioxypropylvalerone (MDPV) act synergistically at the human dopamine transporter. *British Journal of Pharmacology*, 168(7), 1750–1757. <https://doi.org/10.1111/bph.12061> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023b)
50. Camilleri A, Johnston MR, Brennan M, Davis S, Caldicott DGE (2010) Chemical analysis of four capsules containing the controlled substance analogues 4-methylmethcathinone, 2-fluoromethamphetamine, alpha-phthalimidopropiophenone and N-ethylcathinone. *Forensic Sci Int* 197(1–3):59–66. <https://doi.org/10.1016/j.forsc.iint.2009.12.048> (Převzato z: Soares et al. 2021)
51. Capela JP, Carmo H, Remião F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F (2009) Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Mol Neurobiol* 39(3):210–271. <https://doi.org/10.1007/s12035-009-8064-1> (Převzato z: Soares et al. 2021)
52. Capriola M (2013) Synthetic cathinone abuse. *Clin Pharmacol* 5:109–115. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S42832> (Převzato z: Soares et al. 2021)
53. Carhart-Harris RL, King LA, Nutt DJ (2011) A web-based survey on mephedrone. *Drug Alcohol Depend* 118(1):19–22. <https://doi.org/10.1016/j.druga.lcdep.2011.02.011> (Převzato z: Soares et al. 2021)
54. Carrola, J., Duarte, N., Florindo, P., Henriques, S., da Silva, G., Bijlsma, L., Moreira, R., Correia, C., Perry, M. J., Lopes, Á., de Mello-Sampayo, C., & Bronze, M. D. R. (2020).

- Metabolism of N-ethylhexedrone and buphedrone: An in vivo study in mice using HPLC-MS/MS. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 1159, 122340. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122340>
55. Carroll FI, Blough BE, Abraham P et al (2009) Synthesis and biological evaluation of bupropion analogues as potential pharmacotherapies for cocaine addiction. *J Med Chem* 52(21):6768–6781. <https://doi.org/10.1021/jm901189z> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 56. Carvalho M, Carmo H, Costa VM et al (2012) Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol* 86(8):1167–1231. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0815-5> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 57. Castells X, Cunill R, Pérez-Mañá C, Vidal X, Capellà D (2016) Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD007380. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007380.pub4> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 58. Catalani V, Arillotta D, Corkery JM, Guirguis A, Vento A, Schifano F (2020) Identifying new/emerging psychoactive substances at the time of COVID-19; a web-based approach. *Front Psychiatry* 11:632405. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.632405> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
 59. Cawrse BM, Levine B, Jufer RA et al (2012) Distribution of methylone in four postmortem cases. *J Anal Toxicol* 36(6):434–439. <https://doi.org/10.1093/jat/bks046> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 60. CFSRE (2021) Methylenedioxy-PV8. https://www.npsdiscovery.org/wp-content/uploads/2021/04/Methylenedioxy-PV8_042321_CFSRE-Toxicology_Report.pdf. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
 61. Clein LJ, Benady DR (1962) Case of diethylpropion addiction. *Br Med J* 2(5302):456. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5302.456> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 62. Coccini T, Vecchio S, Crevani M, De Simone U (2019) Cytotoxic effects of 3,4-catechol-PV (one major MDPV metabolite) on human dopaminergic SH-SY5Y cells. *Neurotox Res* 35(1):49–62. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9924-0> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 63. Colzato LS, Ruiz MJ, van den Wildenberg WPM, Bajo MT, Hommel B (2010) Long-term effects of chronic khat use: impaired inhibitory control. *Front Psychol* 1:219. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00219> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 64. Colzato LS, Ruiz MJ, van den Wildenberg WPM, Hommel B (2011) Khat use is associated with impaired working memory and cognitive flexibility. *PLoS One* 6(6):e20602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020602> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 65. Colzato LS, Ruiz MJ, van den Wildenberg WPM, Hommel B (2012) Khat use is associated with increased response conflict in humans. *Hum Psychopharmacol* 27(3):315–321. <https://doi.org/10.1002/hup.2229> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 66. Colzato LS, Sellaro R, Ruiz MJ, Sikora K, Hommel B (2013) Acute khat use reduces response conflict in habitual users. *Front Hum Neurosci* 7:285. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00285> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 67. Commission on Narcotic Drugs (2013) Resolution 56/4 Enhancing international cooperation in the identification and reporting of new psychoactive substances (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
 68. Coppola M, Mondola R (2012) Synthetic cathinones: chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as “bath salts” or “plant food.” *Toxicol Lett* 211(2):144–149. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.03.009> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 69. Coppola M, Mondola R, Oliva F, Picci RL, Ascheri D, Trivelli F (2016) Chapter 63—treating the phenomenon of new psychoactive substances: synthetic cannabinoids and synthetic cathinones. In: Preedy VR (ed) *Neuropathology of drug addictions and substance misuse, vol 1: foundations of understanding, tobacco, alcohol, cannabinoids and opioids*. Academic Press, San Diego, pp 679–686 (Převzato z: Soares et al. 2021)
 70. Corkery JM, Schifano F, Oyefeso A et al (2011) ‘Bundle of fun’ or ‘bunch of problems’? Case series of khat-related deaths in the UK. *Drugs Educ Prev Policy* 18(6):408–425. <https://doi.org/10.3109/09687637.2010.504200> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 71. Corkery JM, Guirguis A, Papanti DG, Orsolini L, Schifano F (2018) Synthetic cathinones—prevalence and motivations for use. In: Zawilska JB (ed) *Synthetic cathinones, Curr Top Neurotox*, vol12. Springer, Cham, pp 153–189 (Převzato z: Soares et al. 2021)
 72. Cosbey SH, Peters KL, Quinn A, Bentley A (2013) Mephedrone (methylmethcathinone) in toxicology casework: a Northern Ireland perspective. *J Anal Toxicol* 37(2):74–82. <https://doi.org/10.1093/jat/bks094> (Převzato z: Soares et al. 2021)

73. Costa JL, Cunha KF, Lanaro R, Cunha RL, Walther D, Baumann MH (2019a) Analytical quantification, intoxication case series, and pharmacological mechanism of action for N-ethylnorpentyl-one (N-ethylpentylone or ephylone). *Drug Test Anal* 11:461–471. <https://doi.org/10.1002/dta.2502>
74. Costa R, Oliveira NG, Dinis-Oliveira RJ (2019b) Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion: integrative overview of relevant clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev* 51(3):293–313. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1620763> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
75. Couroussé, T., & Gautron, S. (2015). Role of organic cation transporters (OCTs) in the brain. *Pharmacology & Therapeutics*, 146, 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.09.008> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023b)
76. Cox G, Rampes H (2003) Adverse effects of khat: a review. *Adv Psychiatr Treat* 9(6):456–463. <https://doi.org/10.1192/apt.9.6.456> (Převzato z: Soares et al. 2021)
77. Cozzi NV, Sievert MK, Shulgin AT, Jacob P III, Ruoho AE (1999) Inhibition of plasma membrane monoamine transporters by β -ketoamphetamines. *Eur J Pharmacol* 381(1):63–69. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00538-5](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00538-5) (Převzato z: Soares et al. 2021)
78. Cozzi, N. V., & Foley, K. F. (2003). Methcathinone is a substrate for the serotonin uptake transporter. *Pharmacology & toxicology*, 93(5), 219–225. <https://doi.org/10.1046/j.1600-0773.2003.pto930504.x>
79. Dal Cason TA, Young R, Glennon RA (1997) Cathinone: an investigation of several N-alkyl and methylenedioxy-substituted analogs. *Pharmacol Biochem Behav* 58(4):1109–1116. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(97\)00323-7](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(97)00323-7) (Převzato z: Soares et al. 2021)
80. Dargan PI, Sedefov R, Gallegos A, Wood DM (2011) The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mephedrone (4-methylmethcathinone). *Drug Test Anal* 3(7–8):454–463. <https://doi.org/10.1002/dta.312> (Převzato z: Soares et al. 2021)
81. Davies S, Wood DM, Smith G et al (2010) Purchasing “legal highs” on the internet—is there consistency in what you get? *QJM* 103(7):489–493. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq056> (Převzato z: Soares et al. 2021)
82. de Mello-Sampayo C, Vaz AR, Henriques SC et al (2020) Designer cathinones N-ethylhexedrone and buphedrone show different in vitro neurotoxicity and mice behaviour impairment. *Neurotox Res*. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00229-6> (Převzato z: Soares et al. 2021)
83. de Moura, F. B., Sherwood, A., Prisinzano, T. E., Paronis, C. A., Bergman, J., & Kohut, S. J. (2021). Reinforcing effects of synthetic cathinones in rhesus monkeys: Dose-response and behavioral economic analyses. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 202, 173112. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173112>
84. Debnath, R., & Chawla, P. A. (2023). Xylazine addiction turning humans to zombies: Fact or myth? *Health Sciences Review*, 9, 100132. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100132>
85. den Hollander B, Sundström M, Pelander A et al (2014) Keto amphetamine toxicity—focus on the redox reactivity of the cathinone designer drug mephedrone. *Toxicol Sci* 141(1):120–131. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu108> (Převzato z: Soares et al. 2021)
86. den Hollander B, Sundström M, Pelander A et al (2015) Mitochondrial respiratory dysfunction due to the conversion of substituted cathinones to methylbenzamides in SH-SY5Y cells. *Sci Rep* 5:14924. <https://doi.org/10.1038/srep14924> (Převzato z: Soares et al. 2021)
87. Deniker P, Lôo H, Cuche H, Roux JM (1975) Abuse of pyrovalerone by drug addicts. *Ann Med Psychol (paris)* 2(4):745–748 (Převzato z: Soares et al. 2021)
88. Deramos EC (1964) The use of diethylpropion in the treatment of obesity. *Br J Clin Pract* 18:210–211 (Převzato z: Soares et al. 2021)
89. deRoux SJ, Dunn WA (2017) “Bath salts” the New York city medical examiner experience: a 3-year retrospective review. *J Forensic Sci* 62(3):695–699. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13316> (Převzato z: Soares et al. 2021)
90. DeRuiter J, Hayes L, Valaer A, Clark CR, Noggle FT (1994) Methcathinone and designer analogues: synthesis, stereochemical analysis, and analytical properties. *J Chromatogr Sci* 32(12):552–564. <https://doi.org/10.1093/chromsci/32.12.552> (Převzato z: Soares et al. 2021)
91. Derungs A, Schietzel S, Meyer MR, Maurer HH, Krähenbühl S, Liechti ME (2011) Sympathomimetic toxicity in a case of analytically confirmed recreational use of naphyrone (naphthylpyrovalerone). *Clin Toxicol (Phila)* 49(7):691–693. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.592838> (Převzato z: Soares et al. 2021)
92. Desharnais B, Dazé Y, Huppertz LM, Mireault P, Skinner CD (2017) A case of fatal idiosyncratic reaction to the designer drug 3,4-methylenedioxypropylpyrovalerone (MDPV) and review of the

- literature. *Forensic Sci Med Pathol* 13(3):350–354. <https://doi.org/10.1007/s12024-017-9894-1> (Převzato z: Soares et al. 2021)
93. Dhadphale M, Mengech A, Chege SW (1981) Miraa (*Catha edulis*) as a cause of psychosis. *East Afr Med J* 58(2):130–135 (Převzato z: Soares et al. 2021)
 94. Dhadphale M, Omolo OE (1988) Psychiatric morbidity among khat chewers. *East Afr Med J* 65(6):355–359 (Převzato z: Soares et al. 2021)
 95. Di Candia D, Boracchi M, Ciprandi B, Giordano G, Zoja R (2022) A unique case of death by MDPHP with no other co-ingestion: a forensic toxicology case. *Int J Legal Med* 136:1291–1296. <https://doi.org/10.1007/s00414-022-02799-w> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
 96. Dias da Silva, D., Ferreira, B., Roque Bravo, R., Rebelo, R., Duarte de Almeida, T., Valente, M. J., Silva, J. P., Carvalho, F., Bastos, M. L., & Carmo, H. (2019). The new psychoactive substance 3-methylmethcathinone (3-MMC or metaphedrone) induces oxidative stress, apoptosis, and autophagy in primary rat hepatocytes at human-relevant concentrations. *Archives of toxicology*, 93(9), 2617–2634. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02539-x>
 97. Dickson AJ, Vorce SP, Levine B, Past MR (2010) Multiple-drug toxicity caused by the coadministration of 4-methylmethcathinone (mephedrone) and heroin. *J Anal Toxicol* 34(3):162–168. <https://doi.org/10.1093/jat/34.3.162> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 98. Dolan, S. B., Chen, Z., Huang, R., & Gatch, M. B. (2018). “Ecstasy” to addiction: Mechanisms and reinforcing effects of three synthetic cathinone analogs of MDMA. *Neuropharmacology*, 133, 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.020> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
 99. Dolgan A, Budrewicz S, Koszewicz M et al (2015) Acute hyperkinetic syndrome due to ephedrone abuse. *J Addict Med* 9(3):244–245. <https://doi.org/10.1097/ADM.000000000000048> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 100. Domagalska E, Banaszkiwicz L, Woźniak MK, Kata M, Szpiech B, Kaliszczan M (2021) Fatal N-ethylhexedrone intoxication. *J Anal Toxicol* 45:e1–e6. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa159>
 101. *Drogy-info: Zaostřeno na drogy (2010)* [12.12.2023] dostupné z: https://www.drogy-info.cz/data/obj_files/4587/567/Zaostreno%204_10_Web.pdf
 102. *Drogy-info: Zaostřeno na drogy: Nové psychoaktivní substance (2020)* [10.2.2024] dostupné z: https://www.drogy-info.cz/data/obj_files/33187/900/Zaostreno_2020-01_Nove-psychoaktivni-substance.pdf
 103. Duart-Castells, L., Nadal-Gratacós, N., Muralter, M., Puster, B., Berzosa, X., Estrada-Tejedor, R., Niello, M., Bhat, S., Pubill, D., Camarasa, J., Sitte, H. H., Escubedo, E., & López-Arnau, R. (2021). Role of amino terminal substitutions in the pharmacological, rewarding and psychostimulant profiles of novel synthetic cathinones. *Neuropharmacology*, 186, 108475. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108475> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
 104. Dunlop LC, Wood D, Archer J, Hudson S, Dargan P (2020) Severe toxicity to the new psychoactive substances 3-hydroxyphenylpyrrolidine and N-ethylhexedrone: an analytically confirmed case report. *J Med Toxicol* 16:67–70. <https://doi.org/10.1007/s13181-019-00734-x> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
 105. Dunne FJ, Jaffar K, Hashmi S (2015) Legal highs—not so new and still growing in popularity. *BJMP* 8:25–33 (Převzato z: Soares et al. 2021)
 106. Duresso SW, Matthews AJ, Ferguson SG, Bruno R (2018) Using the severity of dependence scale to screen for DSM-5 khat use disorder. *Hum Psychopharmacol* 33(2):e2653. <https://doi.org/10.1002/hup.2653> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 107. Dybek M, Wallach J, Kavanagh PV, Colestock T, Filemban N, Dowling G, Westphal F, Elliott SP, Adejare A, Brandt SD (2019) Syntheses and analytical characterizations of the research chemical 1-[1-(2-fluorophenyl)-2-phenylethyl]pyrrolidine (fluorolintane) and five of its isomers. *Drug Test Anal* 11:1144–1161. <https://doi.org/10.1002/dta.2608> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
 108. Elmore JS, Dillon-Carter O, Partilla JS et al (2017) Pharmacokinetic profiles and pharmacodynamic effects for methylone and its metabolites in rats. *Neuropsychopharmacology* 42(3):649–660. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.213> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 109. El-Setouhy M, Alsanosy RM, Alsharqi A, Ismail AA (2016) Khat dependency and psychophysical symptoms among chewers in Jazan region, kingdom of Saudi Arabia. *Biomed Res Int* 2016:2642506. <https://doi.org/10.1155/2016/2642506> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 110. EMCDDA-Europol (2008) EMCDDA-Europol 2008 annual report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA (Převzato z: Soares et al. 2021)
 111. EMCDDA-Europol (2010) EMCDDA-Europol 2010 annual report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA (Převzato z: Soares et al. 2021)

112. EMCDDA-Europol (2011) EMCDDA-Europol 2011 annual report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA (Převzato z: Soares et al. 2021)
113. EMCDDA-Europol (2019) EU drug markets report 2019. Publications Office of the European Union, Luxembourg (Převzato z: Soares et al. 2021)
114. Emerson TS, Cisek JE (1993) Methcathinone: a Russian designer amphetamine infiltrates the rural midwest. *Ann Emerg Med* 22(12):1897–1903. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(05\)80419-6](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(05)80419-6) (Převzato z: Soares et al. 2021)
115. Ennok M, Sikk K, Haldre S, Taba P (2020) Cognitive profile of patients with manganese-methcathinone encephalopathy. *Neurotoxicology* 76:138–143. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.10.007> (Převzato z: Soares et al. 2021)
116. Erowid (2015a) 4-Methylmethcathinone. In: https://www.erowid.org/chemicals/4_methylmethcathinone/4_methylmethcathinone_dose.shtml. Accessed 27 May 2020 (Převzato z: Soares et al. 2021)
117. Erowid (2015b) MDPV. In: https://www.erowid.org/chemicals/mdpv/mdpv_dose.shtml. Accessed 27 May 2020 (Převzato z: Soares et al. 2021)
118. Erowid.org (2020) α -PCYP. <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=114194>. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
119. Eshleman AJ, Wolfrum KM, Hatfield MG, Johnson RA, Murphy KV, Janowsky A (2013) Substituted methcathinones differ in transporter and receptor interactions. *Biochem Pharmacol* 85(12):1803–1815. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.04.004> (Převzato z: Soares et al. 2021)
120. Eshleman AJ, Wolfrum KM, Reed JF et al (2017) Structure-activity relationships of substituted cathinones, with transporter binding, uptake, and release. *J Pharmacol Exp Ther* 360(1):33–47. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.236349> (Převzato z: Soares et al. 2021)
121. Eshleman, A. J., Nagarajan, S., Wolfrum, K. M., Reed, J. F., Swanson, T. L., Nilsen, A., & Janowsky, A. (2019). Structure-activity relationships of bath salt components: Substituted cathinones and benzofurans at biogenic amine transporters. *Psychopharmacology (Berl)*, 236(3), 939–952. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5059-5> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023b)
122. Espinosa-Velasco M, Reguilón MD, Bellot M, Nadal-Gratacós N, Berzosa X, Puigseslloses P, Gómez-Canela C, Rodríguez-Arias M, Pubill D, Camarasa J, Escubedo E, López-Arnau R (2022) Behavioural and neurochemical effects after repeated administration of N-ethylpentylone (ephylone) in mice. *J Neurochem* 160:218–233. <https://doi.org/10.1111/jnc.15542> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
123. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2022), New psychoactive substances: 25 years of early warning and response in Europe. An update from the EU Early Warning System (June 2022)*, [3.11.2023] dostupné z: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/update-eu-early-warning-system-2022_en>
124. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2022): European Drug Report 2022: Trends and Developments* [3.11.2023] dostupné z: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2022_en
125. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2023), European Drug Report 2023: Trends and Developments* [4.11.2023] dostupné z: https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en
126. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: Drug profiles: Khat* [28.12.2023] dostupné z: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/khat_en>
127. Fabregat-Safont D, Barneo-Muñoz M, Carbón X, Hernández F, Martínez-García F, Ventura M, Stove CP, Sancho JV, Ibáñez M (2021) Understanding the pharmacokinetics of synthetic cathinones: evaluation of the blood-brain barrier permeability of 13 related compounds in rats. *Addict Biol* 26:e12979. <https://doi.org/10.1111/adb.12979> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
128. Fan E, Xu Z, Yan J, Wang F, Sun S, Zhang Y, Zheng S, Wang X, Rao Y (2021) Acute exposure to N-ethylpentylone induces developmental toxicity and dopaminergic receptor-regulated aberrances in zebrafish larvae. *Toxicol Appl Pharmacol* 417:115477. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115477> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
129. Fels H, Lottner-Nau S, Sax T, Roeder G, Graw M, Auwärter V, Musshoff F (2019) Postmortem concentrations of the synthetic opioid U-47700 in 26 fatalities associated with the drug. *Forensic Sci Int* 301:e20–e28. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.04.010> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
130. Ferrari Júnior E, Caldas ED (2022) Determination of new psychoactive substances and other drugs in postmortem blood and urine by UHPLC–MS/MS: method validation and analysis of

- forensic samples. *Forensic Toxicol* 40:88–101. <https://doi.org/10.1007/s11419-021-00600-y> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
131. Ferreira C, Vaz AR, Florindo PR, Lopes Á, Brites D, Quintas A (2019a) Development of a high throughput methodology to screen cathinones' toxicological impact. *Forensic Sci Int* 298:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.02.022>
 132. Ferreira, B., Dias da Silva, D., Carvalho, F., de Lourdes Bastos, M., & Carmo, H. (2019b). The novel psychoactive substance 3-methylmethcathinone (3-MMC or metaphedrone): A review. *Forensic science international*, 295, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.11.024>
 133. Flippo KH, Strack S (2017) Mitochondrial dynamics in neuronal injury, development and plasticity. *J Cell Sci* 130(4):671–681. <https://doi.org/10.1242/jcs.171017> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 134. Fluckiger FA, Gerock JE (1887) Contribution to the knowledge of Catha leaves. *Pharm J Transvaal* 18:221–224 (Převzato z: Soares et al. 2021)
 135. Fogarty, M. F., Krotulski, A. J., Papsun, D. M., Walton, S. E., Lamb, M., Truver, M. T., Chronister, C. W., Goldberger, B. A., & Logan, B. K. (2023). N,N-Dimethylpentylone (dipentylone)-A new synthetic cathinone identified in a postmortem forensic toxicology case series. *Journal of analytical toxicology*, 47(8), 753–761. <https://doi.org/10.1093/jat/bkad037>
 136. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A (2019) The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Mol Sci* 20:2288. <https://doi.org/10.3390/ijms20092288> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
 137. Frew, J. R., Goodman, D., & Brunette, M. (2023). Perinatal outcomes of synthetic cathinone (“bath salts”) use in pregnancy: a case series. *Journal of Substance Use*, 1–4. <https://doi.org/10.1080/14659891.2023.2183151>
 138. Friebel H, Brilla R (1963) Über den zentralerregenden wirkstoff der frischen blätter und zweigspitzen von *Catha edulis* Forskal. *Naturwissenschaften* 50(9):354–355. <https://doi.org/10.1007/BF00629421> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 139. Froberg BA, Levine M, Beuhler MC et al (2015) Acute methylenedioxypropylvalerone toxicity. *J Med Toxicol* 11(2):185–194. <https://doi.org/10.1007/s13181-014-0446-8> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 140. Fudalej S, Kołodziejczyk I, Gajda T, Majkowska-Zwolińska B, Wojnar M (2013) Manganese-induced parkinsonism among ephedrone users and drug policy in Poland. *J Addict Med* 7(4):302–303. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e3182915dce> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 141. Fujita Y, Mita T, Usui K et al (2018) Toxicokinetics of the synthetic cathinone α -pyrrolidinohexanophenone. *J Anal Toxicol* 42(1):e1–e5. <https://doi.org/10.1093/jat/bkx080>
 142. Gannon, B. M., Baumann, M. H., Walther, D., Jimenez-Morigosa, C., Sulima, A., Rice, K. C., & Collins, G. T. (2018a). The abuse-related effects of pyrrolidine-containing cathinones are related to their potency and selectivity to inhibit the dopamine transporter. *Neuropharmacology*, 43(12), 2399–2407. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0209-3> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
 143. Gannon, B. M., Galindo, K. I., Mesmin, M. P., Sulima, A., Rice, K. C., & Collins, G. T. (2018b). Relative reinforcing effects of second-generation synthetic cathinones: Acquisition of self-administration and fixed ratio dose-response curves in rats. *Neuropharmacology*, 134(Pt A), 28–35.
 144. Gardos G, Cole JO (1971) Evaluation of pyrovalerone in chronically fatigued volunteers. *Curr Ther Res Clin Exp* 13(10):631–635 (Převzato z: Soares et al. 2021)
 145. Garrett G, Sweeney M (2010) The serotonin syndrome as a result of mephedrone toxicity. *BMJ Case Rep*. <https://doi.org/10.1136/bcr.04.2010.2925> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 146. Gasser, P. J. (2019). Roles for the uptake2 transporter OCT3 in regulation of dopaminergic neurotransmission and behavior. *Neurochemistry International*, 123, 46–49. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.07.008> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
 147. Gatch MB, Dolan SB, Forster MJ (2019) Locomotor activity and discriminative stimulus effects of five novel synthetic cathinone analogs in mice and rats. *Drug Alcohol Depend* 199:50–58. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.02.016> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
 148. Gatch MB, Shetty RA, Sumien N, Forster MJ (2021) Behavioral effects of four novel synthetic cathinone analogs in rodents. *Addict Biol* 26:e12987. <https://doi.org/10.1111/adb.12987> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
 149. Geissshüsler S, Brenneisen R (1987) The content of psychoactive phenylpropyl and phenylpentenyl khatamines in *Catha edulis* Forsk. of different origin. *J Ethnopharmacol* 19(3):269–277. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(87\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0378-8741(87)90004-3) (Převzato z: Soares et al. 2021)

150. Gerace E, Petrarulo M, Bison F, Salomone A, Vincenti M (2014) Toxicological findings in a fatal multidrug intoxication involving mephedrone. *Forensic Sci Int* 243:68–73. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.04.038> (Převzato z: Soares et al. 2021)
151. German CL, Fleckenstein AE, Hanson GR (2014) Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon. *Life Sci* 97(1):2–8. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.07.023> (Převzato z: Soares et al. 2021)
152. Getasetegn M (2016) Chemical composition of *Catha edulis* (khat): a review. *Phytochem Rev* 15(5):907–920. <https://doi.org/10.1007/s11101-015-9435-z> (Převzato z: Soares et al. 2021)
153. Giachetti AD, Kahl JH, Zaney ME, Hime GW, Boland DM (2020) Method validation of seven synthetic cathinones by LC-MS/MS analysis and the prevalence of N-ethylpentylone in postmortem casework. *J Anal Toxicol* 46:122–127. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa194> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
154. Gil D, Adamowicz P, Skulska A, Tokarczyk B, Stanaszek R (2013) Analysis of 4-MEC in biological and non-biological material— three case reports. *Forensic Sci Int* 228(1–3):e11–e15. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2013.03.011> (Převzato z: Soares et al. 2021)
155. Giorgetti A, Pascali JP, Fais P, Pelletti G, Gabbin A, Franchetti G, Cecchetto G, Viel G (2021) Molecular mechanisms of action of novel psychoactive substances (NPS). A new threat for young drug users with forensic-toxicological implications. *Life* 11:440. <https://doi.org/10.3390/life11050440> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
156. Glennon RA, Schechter MD, Rosecrans JA (1984) Discriminative stimulus properties of S(–)- and R(+)-cathinone, (+)-cathine and several structural modifications. *Pharmacol Biochem Behav* 21(1):1–3. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(84\)90121-7](https://doi.org/10.1016/0091-3057(84)90121-7) (Převzato z: Soares et al. 2021)
157. Glennon, R. A., & Young, R. (2016). Neurobiology of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) and α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP). *Brain research bulletin*, 126(Pt 1), 111–126. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.04.011>
158. Glennon, R. A., & Dukat, M. (2017). Structure-activity relationships of synthetic cathinones. In M. Baumann, R. Glennon, & J. Wiley (Eds.), *Neuropharmacology of new psychoactive substances (NPS). Current topics in behavioral neurosciences* (Vol. 32). Springer. https://doi.org/10.1007/7854_2016_41 (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
159. Goldberg J, Gardos G, Cole JO (1973) A controlled evaluation of pyrovalerone in chronically fatigued volunteers. *Int Pharma- copsychiatry* 8(1):60–69. <https://doi.org/10.1159/000467975> (Převzato z: Soares et al. 2021)
160. Gonçalves JL, Alves VL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS (2019) Synthetic cathinones: an evolving class of new psychoactive substances. *Crit Rev Toxicol* 49:549–566. <https://doi.org/10.1080/10408444.2019.1679087> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
161. Grapp M, Sauer C, Vidal C, Müller D (2016) GC-MS analysis of the designer drug α -pyrrolidinovalerophenone and its metabolites in urine and blood in an acute poisoning case. *Forensic Sci Int* 259:e14–e19. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.12.020> (Převzato z: Soares et al. 2021)
162. Grapp M, Kaufmann C, Schwelm HM, Neukamm MA, Blaschke S, Eidizadeh A (2020) Intoxication cases associated with the novel designer drug 3',4'-methylenedioxy- α -pyrrolidinohexanophenone and studies on its human metabolism using high-resolution mass spectrometry. *Drug Test Anal* 12:1320–1335. <https://doi.org/10.1002/dta.2869> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
163. Grecco GG, Kisor DF, Magura JS, Sprague JE (2017) Impact of common clandestine structural modifications on synthetic cathinone “bath salt” pharmacokinetics. *Toxicol Appl Pharmacol* 328:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.010> (Převzato z: Soares et al. 2021)
164. Gregg, R. A., Baumann, M. H., Partilla, J. S., Bonano, J. S., Vouga, A., Tallarida, C. S., Velvadapu, V., Smith, G. R., Peet, M. M., Reitz, A. B., Negus, S. S., & Rawls, S. M. (2015). Stereochemistry of mephedrone neuropharmacology: Enantiomer-specific behavioural and neurochemical effects in rats. *British Journal of Pharmacology*, 172(3), 883–894. <https://doi.org/10.1111/bph.12951> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
165. Grifell, M., Ventura, M., Carbón, X., Quintana, P., Galindo, L., Palma Á., Fornis, I., Gil, C., Farre, M., & Torrens, M. (2017). Patterns of use and toxicity of new para-halogenated substituted cathinones: 4-CMC (clephedrone), 4-CEC (4-chloroethcathinone) and 4-BMC (brephepedrone). *Human Psychopharmacology*, 32(3). e2621, <https://doi.org/10.1002/hup.2621> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
166. Griffiths P, Gossop M, Wickenden S, Dunworth J, Harris K, Lloyd C (1997) A transcultural pattern of drug use: qat (khat) in the UK. *Br J Psychiatry* 170:281–284. <https://doi.org/10.1192/bjp.170.3.281> (Převzato z: Soares et al. 2021)

167. Gustavsson D, Escher C (2009) Mephedrone—internet drug which seems to have come and stay. Fatal cases in Sweden have drawn attention to previously unknown substance. *Lakartidningen* 106(43):2769–2771 (Převzato z: Soares et al. 2021)
168. Halbach H (1972) Medical aspects of the chewing of khat leaves. *Bull World Health Organ* 47(1):21–29 (Převzato z: Soares et al. 2021)
169. Halboub E, Dhaifullah E, Abdulhuq M (2009) Khat chewing and smoking effect on oral mucosa: a clinical study. *Acta Medica (hradec Kralove)* 52(4):155–158. <https://doi.org/10.14712/18059694.2016.122> (Převzato z: Soares et al. 2021)
170. Halket JM, Karasu Z, Murray-Lyon IM (1995) Plasma cathinone levels following chewing khat leaves (*Catha edulis* Forsk.). *J Ethnopharmacol* 49(2):111–113. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(95\)90038-1](https://doi.org/10.1016/0378-8741(95)90038-1) (Převzato z: Soares et al. 2021)
171. Hall C, Heyd C, Butler C, Yarema M (2014) “Bath salts” intoxication: a new recreational drug that presents with a familiar toxidrome. *CJEM* 16(2):171–176. <https://doi.org/10.2310/8000.2013.131042> (Převzato z: Soares et al. 2021)
172. Hall CA (2016) Excited delirium. In: Payne-James J, Byard RW (eds) *Encyclopedia of forensic and legal medicine*, vol 2, 2nd edn. Academic Press (Elsevier), Oxford, pp 441–452 (Převzato z: Soares et al. 2021)
173. Hamed M, Mohammadi M, Ghaleiha A, Keshavarzi Z, Jafarnia M, Keramatfar R, Alikhani R, Ehyaii A, Akhondzadeh S. Bupropion in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a randomized, double-blind study. *Acta Med Iran.* 2014;52(9):675-80. PMID: 25325205.
174. Hasegawa K, Suzuki O, Wurita A et al (2014) Postmortem distribution of α -pyrrolidinovalerophenone and its metabolite in body fluids and solid tissues in a fatal poisoning case measured by LC–MS–MS with the standard addition method. *Forensic Toxicol* 32(2):225–234. <https://doi.org/10.1007/s11419-014-0227-8> (Převzato z: Soares et al. 2021)
175. Hasegawa K, Wurita A, Minakata K et al (2015) Postmortem distribution of PV9, a new cathinone derivative, in human solid tissues in a fatal poisoning case. *Forensic Toxicol* 33(1):141–147. <https://doi.org/10.1007/s11419-014-0262-5> (Převzato z: Soares et al. 2021)
176. Hassan NA, Gunaid AA, El-Khally FM, Murray-Lyon IM (2002) The effect of chewing khat leaves on human mood. *Saudi Med J* 23(7):850–853 (Převzato z: Soares et al. 2021)
177. Helander A, Beck O, Bäckberg M (2015) Intoxications by the dissociative new psychoactive substances diphenidine and methoxyphenidine. *Clin Toxicol* 53:446–453. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1033630>
178. Hitchcock SA, Pennington LD (2006) Structure-brain exposure relationships. *J Med Chem* 49(26):7559–7583. <https://doi.org/10.1021/jm060642i> (Převzato z: Soares et al. 2021)
179. Hoffman R, al’ Absi M (2013) Working memory and speed of information processing in chronic khat users: preliminary findings. *Eur Addict Res* 19(1):1–6. <https://doi.org/10.1159/000338285> (Převzato z: Soares et al. 2021)
180. Horsley RR, Lhotkova E, Hajkova K et al (2018) Behavioural, pharmacokinetic, metabolic, and hyperthermic profile of 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV) in the Wistar Rat. *Front Psychiatry* 9:144. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00144> (Převzato z: Soares et al. 2021)
181. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T (2014) Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub4> (Převzato z: Soares et al. 2021)
182. Hyde JF, Browning E, Adams R (1928) Synthetic homologues of d,l-ephedrine. *J Am Chem Soc* 50(8):2287–2292. <https://doi.org/10.1021/ja01395a032> (Převzato z: Soares et al. 2021)
183. Hyperreal.info (2020) MFPVP. <https://hyperreal.info/talk/mfpvp-t69296.html>. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
184. Chapman MH, Kajihara M, Borges G et al (2010) Severe, acute liver injury and khat leaves. *N Engl J Med* 362(17):1642–1644. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0908038> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
185. Chen H-Y, Chien W-C, Huang M-N, Fang C-C, Weng T-I (2021) Analytically confirmed eutylone (bk-EBDB) exposure in emergency department patients. *Clin Toxicol* 59:846–848. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1868491> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
186. Chen Q, Kang J, Fu C (2018) The independence of and associations among apoptosis, autophagy, and necrosis. *Signal Transduct Target Ther* 3:18. <https://doi.org/10.1038/s41392-018-0018-5> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
187. Chen, Y., Blough, B. E., Murnane, K. S., & Canal, C. E. (2019). The synthetic cathinone psychostimulant α -PPP antagonizes serotonin 5-HT_{2A} receptors: In vitro and in vivo evidence. *Drug Testing and Analysis*, 11(7), 990–998. <https://doi.org/10.1002/dta.2582>

188. Chen, Y., & Canal, C. E. (2020). Structure-activity relationship study of psychostimulant synthetic cathinones reveals nanomolar antagonist potency of α -pyrrolidinohexiophenone at human muscarinic M2 receptors. *ACS Chemical Neuroscience*, *11*(6), 960–968. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00008>
189. Ikeji C, Sittambalam CD, Camire LM, Weisman DS (2018) Fatal intoxication with N-ethylpentylone: a case report. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 8:307–310. <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1510711> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
190. Jacob P, Shulgin AT (1996) Novel N-substituted-2-amino-3',4'-methylene-dioxypropiofenones. Neurobiological Technologies Inc., California, USA. WO-9639133-A1 (Převzato z: Soares et al. 2021)
191. Jager AD, Sireling L (1994) Natural history of khat psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 28(2):331–332. <https://doi.org/10.3109/00048679409075648> (Převzato z: Soares et al. 2021)
192. Jamey C, Kintz P, Martrille L, Raul JS (2016) Fatal combination with 3-methylmethcathinone (3-MMC) and gamma-hydroxybutyric acid (GHB). *J Anal Toxicol* 40(7):546–552. <https://doi.org/10.1093/jat/bkw058> (Převzato z: Soares et al. 2021)
193. Javadi-Paydar, M., Nguyen, J. D., Vandewater, S. A., Dickerson, T. J., & Taffe, M. A. (2018). Locomotor and reinforcing effects of pentedrone, pentylone and methylone in rats. *Neuropharmacology*, *134*, 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.09.002> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
194. Jensen, O., Rafahi, M., Gebauer, L., & Brockmöller, J. (2020). Cellular up-take of psychostimulants - are high- and low-affinity organic cation transporters drug traffickers? *Frontiers in Pharmacology*, *11*, 609811. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.609811> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
195. Johnson PS, Johnson MW (2014) Investigation of “bath salts” use patterns within an online sample of users in the United States. *J Psychoact Drugs* 46(5):369–378. <https://doi.org/10.1080/02791072.2014.962717> (Převzato z: Soares et al. 2021)
196. Joksovic P, Mellos N, van Wattum PJ, Chiles C (2012) “Bath salts”- induced psychosis and serotonin toxicity. *J Clin Psychiatry* 73(8):1125. <https://doi.org/10.4088/JCP.12cr07819> (Převzato z: Soares et al. 2021)
197. Jones L, Reed P, Parrott A (2016) Mephedrone and 3,4-methylene-dioxy-methamphetamine: comparative psychobiological effects as reported by recreational polydrug users. *J Psychopharmacol* 30(12):1313–1320. <https://doi.org/10.1177/0269881116653106> (Převzato z: Soares et al. 2021)
198. Kalix P, Khan I (1984) Khat: an amphetamine-like plant material. *Bull World Health Organ* 62(5):681–686 (Převzato z: Soares et al. 2021)
199. Kalix P, Braenden O (1985) Pharmacological aspects of the chewing of khat leaves. *Pharmacol Rev* 37(2):149–164 (Převzato z: Soares et al. 2021)
200. Kalix P (1990) Pharmacological properties of the stimulant khat. *Pharmacol Ther* 48(3):397–416. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(90\)90057-9](https://doi.org/10.1016/0163-7258(90)90057-9) (Převzato z: Soares et al. 2021)
201. Kamata HT, Shima N, Zaitso K et al (2006) Metabolism of the recently encountered designer drug, methylone, in humans and rats. *Xenobiotica* 36(8):709–723. <https://doi.org/10.1080/00498250600780191> (Převzato z: Soares et al. 2021)
202. Kapitány-Fövény M, Kertész M, Winstock A et al (2013) Substitutional potential of mephedrone: an analysis of the subjective effects. *Hum Psychopharmacol* 28(4):308–316. <https://doi.org/10.1002/hup.2297> (Převzato z: Soares et al. 2021)
203. Karila L, Megarbane B, Cottencin O, Lejoyeux M (2015) Synthetic cathinones: a new public health problem. *Curr Neuropharmacol* 13(1):12–20. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666141210224137> (Převzato z: Soares et al. 2021)
204. Karila L, Benyamina A (2018) The effects and risks associated with synthetic cathinones use in humans. In: Zawilska JB (ed) *Synthetic cathinones*. *Curr Top Neurotox*, vol 12. Springer, Cham, pp 191–202 (Převzato z: Soares et al. 2021)
205. Karila, L., Lafaye, G., Scocard, A., Cottencin, O., & Benyamina, A. (2018). MDPV and α -PVP use in humans: The twisted sisters. *Neuropharmacology*, *134*(Pt A), 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.10.007>
206. Karinen R, Tuv SS, Rogde S et al (2014) Lethal poisonings with AH-7921 in combination with other substances. *Forensic Sci Int* 244:e21–e24. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.08.013> (Převzato z: Soares et al. 2021)
207. Kassim S, Hawash A, Johnston A, Croucher R (2012) Validation of self-reported khat chewing amongst khat chewers: an exploratory study. *J Ethnopharmacol* 140(1):193–196. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.040> (Převzato z: Soares et al. 2021)

208. Kassim S, Croucher R, al'Absi M (2013) Khat dependence syndrome: a cross sectional preliminary evaluation amongst UK-resident Yemeni khat chewers. *J Ethnopharmacol* 146(3):835–841. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.011> (Převzato z: Soares et al. 2021)
209. Katrin Sikk, & Taba, P. (2015). Methcathinone “Kitchen Chemistry” and Permanent Neurological Damage. *International Review of Neurobiology*, 257–271. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2015.02.002>
210. Katselou, M., Papoutsis, I., Nikolaou, P., Misailidi, N., Spiliopoulou, C., & Athanaselis, S. (2018). Diphenidine: a dissociative NPS makes an entrance on the drug scene. *Forensic Toxicology*, 36(2), 233–242. <https://doi.org/10.1007/s11419-018-0421-1>
211. Kelly JP (2011) Cathinone derivatives: a review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Test Anal* 3(7–8):439–453. <https://doi.org/10.1002/dta.313> (Převzato z: Soares et al. 2021)
212. Kennedy JG, Teague J, Fairbanks L (1980) Qat use in North Yemen and the problem of addiction: a study in medical anthropology. *Cult Med Psychiatry* 4(4):311–344. <https://doi.org/10.1007/BF00051810> (Převzato z: Soares et al. 2021)
213. Kesha K, Boggs CL, Ripple MG et al (2013) Methylenedioxypropylvalerone (“bath salts”), related death: case report and review of the literature. *J Forensic Sci* 58(6):1654–1659. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12202> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
214. Khattab NY, Amer G (1995) Undetected neuropsychophysiological sequelae of khat chewing in standard aviation medical examination. *Aviat Space Environ Med* 66(8):739–744 (Převzato z: Soares et al. 2021)
215. Khreit OIG, Grant MH, Zhang T, Henderson C, Watson DG, Sutcliffe OB (2013) Elucidation of the phase I and phase II metabolic pathways of (±)-4'-methylmethcathinone (4-MMC) and (±)-4'-(trifluoromethyl)methcathinone (4-TFMMC) in rat liver hepatocytes using LC–MS and LC–MS2. *J Pharm Biomed Anal* 72:177–185. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.08.015> (Převzato z: Soares et al. 2021)
216. King A, Dimovska M, Bisoski L (2018) Sympathomimetic toxidromes and other pharmacological causes of acute hypertension. *Curr Hypertens Rep* 20(1):8. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0807-9> (Převzato z: Soares et al. 2021)
217. Koepsell, H. (2021). Update on drug-drug interaction at organic cation transporters: Mechanisms, clinical impact, and proposal for advanced in vitro testing. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 17(6), 635–653. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1915284> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
218. Kolaczynska, K. E., Thomann, J., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2021). The pharmacological profile of second generation pyrovalerone cathinones and related cathinone derivative. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8277. <https://doi.org/10.3390/ijms22158277> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
219. Kolanos, R., Solis, E., Sakloth, F., de Felice, L. J., & Glennon, R. A. (2013). “Deconstruction” of the abused synthetic cathinone methyl-enedioxypropylvalerone (MDPV) and an examination of effects at the human dopamine transporter. *ACS Chemical Neuroscience*, 4(12), 1524–1529. <https://doi.org/10.1021/cn4001236> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
220. Kolanos R, Sakloth F, Jain AD, Partilla JS, Baumann MH, Glennon RA (2015a) Structural modification of the designer stimulant α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP) influences potency at dopamine transporters. *ACS Chem Neurosci* 6(10):1726–1731. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00160> (Převzato z: Soares et al. 2021)
221. Kolanos, R., Partilla, J. S., Baumann, M. H., Hutsell, B. A., Banks, M. L., Negus, S. S., & Glennon, R. A. (2015b). Stereoselective actions of methylenedioxypropylvalerone (MDPV) to inhibit dopamine and norepinephrine transporters and facilitate intracranial self-stimulation in rats. *ACS Chemical Neuroscience*, 6(5), 771–777. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00006> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
222. Kolesnikova, T. O., Khatsko, S. L., Demin, K. A., Shevyrin, V. A., & Kalueff, A. V. (2018). DARK Classics in Chemical Neuroscience: α -Pyrrolidinovalerophenone (“Flakka”). *ACS Chemical Neuroscience*, 10(1), 168–174. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00525>
223. Kovács K, Kereszty É, Berkecz R, Tiszlavicz L, Sija É, Körmöczi T, Jenei N, Révész-Schmehl H, Institóris L (2019) Fatal intoxication of a regular drug user following N-ethyl-hexedrone and ADB-FUBINACA consumption. *J Forensic Leg Med* 65:92–100. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2019.04.012> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
224. Krikorian AD (1984) Kat and its use: an historical perspective. *J Ethnopharmacol* 12(2):115–178. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(84\)90047-3](https://doi.org/10.1016/0378-8741(84)90047-3) (Převzato z: Soares et al. 2021)

225. Kroll J, Yusuf AI, Fujiwara K (2011) Psychoses, PTSD, and depression in Somali refugees in Minnesota. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 46(6):481–493. <https://doi.org/10.1007/s00127-010-0216-0> (Převzato z: Soares et al. 2021)
226. Kronstrand R, Guerrieri D, Vikingsson S, Wohlfarth A, Gréen H (2018) Fatal poisonings associated with new psychoactive substances. *Handb Exp Pharmacol* 252:495–541. https://doi.org/10.1007/164_2018_110 (Převzato z: Soares et al. 2021)
227. Krotulski AJ, Mohr ALA, Papsun DM, Logan BK (2018a) Dibutylone (bk-DMBDB): intoxications, quantitative confirmations and metabolism in authentic biological specimens. *J Anal Toxicol* 42(7):437–445. <https://doi.org/10.1093/jat/bky022> (Převzato z: Soares et al. 2021)
228. Krotulski AJ, Papsun DM, De Martinis BS, Mohr ALA, Logan BK (2018b) N-Ethyl pentylone (ephylone) intoxications: quantitative confirmation and metabolite identification in authentic human biological specimens. *J Anal Toxicol* 42:467–475. <https://doi.org/10.1093/jat/bky025> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
229. Krotulski AJ, Papsun DM, Chronister CW, Homan J, Crosby MM, Hoyer J, Goldberger BA, Logan BK (2021) Eutylone intoxications—an emerging synthetic stimulant in forensic investigations. *J Anal Toxicol* 45:8–20. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa113> (open access article)
230. Kudo K, Usumoto Y, Kikura-Hanajiri R, Sameshima N, Tsuji A, Ikeda N (2015) A fatal case of poisoning related to new cathinone designer drugs, 4-methoxy PV8, PV9, and 4-methoxy PV9, and a dissociative agent, diphenidine. *Leg Med (Tokyo)* 17(5):421–426. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2015.06.005>
231. Kuropka, P., Zawadzki, M., & Szpot, P. (2023a). A review of synthetic cathinones emerging in recent years (2019-2022). *Forensic toxicology*, 41(1), 25–46. <https://doi.org/10.1007/s11419-022-00639-5>
232. Kuropka, P., Zawadzki, M., & Paweł Szpot. (2023b). A narrative review of the neuropharmacology of synthetic cathinones—Popular alternatives to classical drugs of abuse. <https://doi.org/10.1002/hup.2866>
233. La Maida N, Di Trana A, Giorgetti R, Tagliabracchi A, Busardò FP, Huestis MA (2021) A review of synthetic cathinone-related fatalities from 2017 to 2020. *Ther Drug Monit* 43:52–68. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000808> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
234. Lajtai A, Mayer M, Lakatos Á, Kuzma M, Miseta A (2020) New psychoactive versus conventional stimulants—a ten-year review of casework in Hungary. *Leg Med* 47:101780. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2020.101780> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
235. Lantz SM, Rosas-Hernandez H, Cuevas E et al (2017) Monoaminergic toxicity induced by cathinone phthalimide: an in vitro study. *Neurosci Lett* 655:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.06.059> (Převzato z: Soares et al. 2021)
236. Lea T, Reynolds R, De Wit J (2011) Mephedrone use among same-sex attracted young people in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Rev* 30(4):438–440. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2011.00288.x> (Převzato z: Soares et al. 2021)
237. Lee D, Chronister CW, Hoyer J, Goldberger BA (2015) Ethylone-related deaths: toxicological findings. *J Anal Toxicol* 39(7):567–571. <https://doi.org/10.1093/jat/bkv053> (Převzato z: Soares et al. 2021)
238. Leong HS, Philp M, Simone M, Witting PK, Fu S (2020) Synthetic cathinones induce cell death in dopaminergic SH-SY5Y cells via stimulating mitochondrial dysfunction. *Int J Mol Sci*. <https://doi.org/10.3390/ijms21041370> (Převzato z: Soares et al. 2021)
239. Li J, Lin Z, Tao X, Huang Z, Zhang Y, Zheng S, Wang H, Rao Y (2019) Effects of N-ethylpentylone on locomotor activity and anxiety-like behavior in rats. *Behav Pharmacol* 30:500–505. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000484> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
240. Li, Z., Peng, H. Y., Lee, C. S., Lin, T. B., Hsieh, M. C., Lai, C. Y., Wu, H. F., Chen, L. C., Chen, M. C., & Chou, D. (2024). Methylone produces antidepressant-relevant actions and prosocial effects. *Neuropharmacology*, 242, 109787. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109787>
241. Liechti, M. E. (2015). Novel psychoactive substances (designer drugs): Overview and pharmacology of modulators of monoamine signalling. *Swiss Medical Weekly*, 145, 1–12. <https://doi.org/10.4414/smww.2015.14043> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
242. Lin Z, Chen Y, Li J, Xu Z, Wang H, Lin J, Ye X, Zhao Z, Shen Y, Zhang Y, Zheng S, Rao Y (2020) Pharmacokinetics of N-ethylpentylone and its effect on increasing levels of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens of conscious rats. *Addict Biol* 25:e12755. <https://doi.org/10.1111/adb.12755>
243. Lin, C. H., Chen, J. J., & Chan, C. H. (2023). Comparison of Psychiatric and Clinical Profiles Between People Who Use Synthetic Cathinones and Methamphetamine: A Matched Case-

- Control Study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 43(2), 122–130.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001649>
244. Ling DA, Weng TI, Chen JY, Chen GY, Hwa HL, Fang CC (2019) Clinical manifestation and quantitative urinary analysis of N-ethylnorpentylone abuse in patients to the emergency department. *Clin Toxicol (Phila)* 10(1080/15563650):1705972 (Převzato z: Soares et al. 2021)
 245. Liu C, Jia W, Li T, Hua Z, Qian Z (2017) Identification and analytical characterization of nine synthetic cathinone derivatives N-ethylhexedrone, 4-Cl-pentedrone, 4-Cl- α -EAPP, propylone, N-ethylnorpentylone, 6-MeO-bk-MDMA, α -PiHP, 4-Cl- α -PHP, and 4-F- α -PHP. *Drug Test Anal* 9:1162–1171. <https://doi.org/10.1002/dta.2136> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
 246. Loganathan D, Yi R, Patel B, Zhang J, Kong N (2021) A sensitive HPLC-MS/MS method for the detection, resolution and quantitation of cathinone enantiomers in horse blood plasma and urine. *Anal Bioanal Chem* 413(8):2147–2161. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03182-1> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 247. Lopes BT, Caldeira MJ, Gaspar H, Antunes AMM (2020) Metabolic profile of four selected cathinones in microsome incubations: identification of phase I and II metabolites by liquid chromatography high resolution mass spectrometry. *Front Chem* 8:609251. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.609251> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
 248. López-Arnau R, Martínez-Clemente J, Pubill D, Escubedo E, Camarasa J (2012) Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone. *Br J Pharmacol* 167(2):407–420. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01998.x> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 249. López-Arnau R, Martínez-Clemente J, Carbó MI, Pubill D, Escubedo E, Camarasa J (2013) An integrated pharmacokinetic and pharmacodynamic study of a new drug of abuse, methylone, a synthetic cathinone sold as “bath salts.” *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 45:64–72. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.007> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 250. Luethi D, Kolaczynska KE, Docci L, Krähenbühl S, Hoener MC, Liechti ME (2018a) Pharmacological profile of mephedrone analogs and related new psychoactive substances. *Neuropharmacology* 134(Pt A):4–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.07.026> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 251. Luethi, D., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2018b). Effects of the new psychoactive substances diclofensine, diphenidine, and methoxphenidine on monoaminergic systems. *European journal of pharmacology*, 819, 242–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.12.012>
 252. Luethi, D., & Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: Mechanism of action and adverse effects. *Archives of Toxicology*, 94(4), 1085–1133. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02693-7> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
 253. Lukandu OM, Koech LS, Kiarie PN (2015) Oral lesions induced by chronic khat use consist essentially of thickened hyperkeratinized epithelium. *Int J Dent* 2015:104812. <https://doi.org/10.1155/2015/104812> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 254. Lusthof KJ, Oosting R, Maes A, Verschraagen M, Dijkhuizen A, Sprong AGA (2011) A case of extreme agitation and death after the use of mephedrone in The Netherlands. *Forensic Sci Int* 206(1–3):e93–e95. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.12.014> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 255. Magovern MK, Crawford-Faucher A (2017) Extended-release bupropion for preventing seasonal affective disorder in adults. *Am Fam Physician* 95(1):10–11 (Převzato z: Soares et al. 2021)
 256. Maier, J., Rauter, L., Rudin, D., Niello, M., Holy, M., Schmid, D., Wilson, J., Blough, B. E., Gannon, B. M., Murnane, K. S., & Sitte, H. H. (2021). α -PPP and its derivatives are selective partial releasers at the human norepinephrine transporter: A pharmacological characterization of interactions between pyrrolidinopropiophenones and uptake1 and uptake2 monoamine transporters. *Neuropharmacology*, 190, 108570. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108570>
 257. Majchrzak M, Celiński R, Kowalska T, Sajewicz M (2018a) Fatal case of poisoning with a new cathinone derivative: α -propylaminopentiophenone (N-PP). *Forensic Toxicol* 36(2):525–533. <https://doi.org/10.1007/s11419-018-0417-x> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 258. Majchrzak M, Celiński R, Kuś P, Kowalska T, Sajewicz M (2018b) The newest cathinone derivatives as designer drugs: an analytical and toxicological review. *Forensic Toxicol* 36(1):33–50. <https://doi.org/10.1007/s11419-017-0385-6> (Převzato z: Soares et al. 2021)
 259. Marinetti LJ, Antonides HM (2013) Analysis of synthetic cathinones commonly found in bath salts in human performance and post-mortem toxicology: method development, drug distribution and interpretation of results. *J Anal Toxicol* 37(3):135–146. <https://doi.org/10.1093/jat/bks136> (Převzato z: Soares et al. 2021)

260. Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, Kroemer G (2014) Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15(2):81–94. <https://doi.org/10.1038/nrm3735> (Převzato z: Soares et al. 2021)
261. Martínez-Clemente J, Escubedo E, Pubill D, Camarasa J (2012) Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 22(3):231–236. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.009> (Převzato z: Soares et al. 2021)
262. Martínez-Clemente J, López-Arnau R, Carbó M, Pubill D, Camarasa J, Escubedo E (2013) Mephedrone pharmacokinetics after intravenous and oral administration in rats: relation to pharmacodynamics. *Psychopharmacology* 229(2):295–306. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3108-7> (Převzato z: Soares et al. 2021)
263. Marusich JA, Antonazzo KR, Wiley JL, Blough BE, Partilla JS, Baumann MH (2014) Pharmacology of novel synthetic stimulants structurally related to the “bath salts” constituent 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *Neuropharmacology* 87:206–213. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.02.016> (Převzato z: Soares et al. 2021)
264. Marusich JA, Lefever TW, Blough BE, Thomas BF, Wiley JL (2016) Pharmacological effects of methamphetamine and alpha-PVP vapor and injection. *Neurotoxicology* 55:83–91. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.05.015> (Převzato z: Soares et al. 2021)
265. Maskell PD, De Paoli G, Seneviratne C, Pounder DJ (2011) Mephedrone (4-methylmethcathinone)-related deaths. *J Anal Toxicol* 35(3):188–191. <https://doi.org/10.1093/anatox/35.3.188> (Převzato z: Soares et al. 2021)
266. Matsunaga T, Morikawa Y, Kamata K et al (2017a) α -Pyrrolidinononaphenone provokes apoptosis of neuronal cells through alterations in antioxidant properties. *Toxicology* 386:93–102. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.05.017> (Převzato z: Soares et al. 2021)
267. Matsunaga T, Morikawa Y, Tanigawa M, Kamata K, Shibata A, Sasajima Y, Suenami K, Sato K, Takekoshi Y, Endo S, El-Kabbani O, Ikari A (2017b) Structure-activity relationship for toxicity of α -pyrrolidinophenones in human aortic endothelial cells. *Forensic Toxicol* 35:309–316. <https://doi.org/10.1007/s11419-017-0359-8> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
268. Mayer, F. P., Schmid, D., Holy, M., Daws, L. C., & Sitte, H. H. (2019). “Polytox” synthetic cathinone abuse: A potential role for organic cation transporter 3 in combined cathinone-induced efflux. *Neurochemistry International*, 123, 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.09.008> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023b)
269. McCall H, Adams N, Mason D, Willis J (2015) What is chemsex and why does it matter? *BMJ* 351:h5790. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5790> (Převzato z: Soares et al. 2021)
270. McClenahan, S., Gunnell, M., & Owens, M. (2021). Pharmacokinetics of α -Pyrrolidinovalerophenone in Male Rats with and without Vaccination with an α -Pyrrolidinovalerophenone Vaccine. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*, 24, 267–276. <https://doi.org/10.18433/jpps31832>
271. Measham F, Moore K, Newcombe R, Welch Z (2010) Tweaking, bombing, dabbing and stockpiling: the emergence of mephedrone and the perversity of prohibition. *Drugs Alcohol Today* 10(1):14–21. <https://doi.org/10.5042/daat.2010.0123> (Převzato z: Soares et al. 2021)
272. Mega TA, Dabe NE (2017) Khat (*Catha edulis*) as a risk factor for cardiovascular disorders: systematic review and meta-analysis. *Open Cardiovasc Med J* 11:146–155. <https://doi.org/10.2174/1874192401711010146> (Převzato z: Soares et al. 2021)
273. Mégarbane B, Gamblin C, Roussel O et al (2020) The neurobehavioral effects of the designer drug naphyrone—an experimental investigation with pharmacokinetics and concentration/effect relationship in mice. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05510-2> (Převzato z: Soares et al. 2021)
274. Mehta NB (1974) Meta chloro substituted- α -butylaminopropiophenones. Burroughs Wellcome Co., North Carolina, USA. US-3819706-A (Převzato z: Soares et al. 2021)
275. Meltzer PC, Butler D, Deschamps JR, Madras BK (2006) 1-(4-Methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one (pyrovalerone) analogues: a promising class of monoamine uptake inhibitors. *J Med Chem* 49:1420–1432. <https://doi.org/10.1021/jm050797a> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
276. Meyer MR, Du P, Schuster F, Maurer HH (2010a) Studies on the metabolism of the α -pyrrolidinophenone designer drug methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV) in rat and human urine and human liver microsomes using GC-MS and LC-high-resolution MS and its detectability in urine by GC-MS. *J Mass Spectrom* 45(12):1426–1442. <https://doi.org/10.1002/jms.1859> (Převzato z: Soares et al. 2021)

277. Meyer MR, Wilhelm J, Peters FT, Maurer HH (2010b) Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 397(3):1225–1233. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-3636-5> (Převzato z: Soares et al. 2021)
278. Meyer MR, Prosser D, Maurer HH (2013) Studies on the metabolism and detectability of the designer drug β -naphyrone in rat urine using GC–MS and LC–HR–MS/MS. *Drug Test Anal* 5(4):259–265. <https://doi.org/10.1002/dta.1443> (Převzato z: Soares et al. 2021)
279. Meyer MR, Mauer S, Meyer GMJ et al (2014) The in vivo and in vitro metabolism and the detectability in urine of 3',4'-methylene-dioxy-alpha-pyrrolidinobutyrophenone (MDPBP), a new pyrrolidinophenone-type designer drug, studied by GC–MS and LC–MS(n). *Drug Test Anal* 6(7–8):746–756. <https://doi.org/10.1002/dta.1559> (Převzato z: Soares et al. 2021)
280. Mikołajczyk A, Adamowicz P, Tokarczyk B, Sekuła K, Gieroń J, Wrzesień W, Stanaszek R (2017) Determination of N-ethyl-hexedrone, a new cathinone derivative, in blood collected from drivers—analysis of three cases. *Prob Forensic Sci* 109:53–63 (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
281. Miller, G. M. (2011). The emerging role of trace amine-associated receptor1 in the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity. *Journal of Neurochemistry*, 116(2), 164–176. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07109.x> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
282. Mochizuki A, Adachi N, Shojo H (2021) Detection of 4-FMC, 4-MeO- α -PVP, 4-F- α -PVP, and PV8 in blood in a forensic case using liquid chromatography–electrospray ionization linear ion trap mass spectrometry. *Forensic Sci Int* 325:110888. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110888> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
283. Morikawa Y, Miyazono H, Sakai Y, Suenami K, Sasajima Y, Sato K, Takekoshi Y, Monguchi Y, Ikari A, Matsunaga T (2021) 4'-Fluoropyrrolidinononanophenone elicits neuronal cell apoptosis through elevating production of reactive oxygen and nitrogen species. *Forensic Toxicol* 39:123–133. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00550-x> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
284. Morris K (2010) UK places generic ban on mephedrone drug family. *Lancet* 375(9723):1333–1334. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60559-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60559-4) (Převzato z: Soares et al. 2021)
285. Mugele J, Nañagas KA, Tormoehlen LM (2012) Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann Emerg Med* 60(1):100–102. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.11.033> (Převzato z: Soares et al. 2021)
286. Murray BL, Murphy CM, Beuhler MC (2012) Death following recreational use of designer drug “bath salts” containing 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *J Med Toxicol* 8(1):69–75. <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0196-9> (Převzato z: Soares et al. 2021)
287. Mwenda JM, Arimi MM, Kyama MC, Langat DK (2003) Effects of khat (*Catha edulis*) consumption on reproductive functions: a review. *East Afr Med J* 80(6):318–323. <https://doi.org/10.4314/eamj.v80i6.8709> (Převzato z: Soares et al. 2021)
288. Nadal-Gratacós, N., Alberto-Silva, A. S., Rodríguez-Soler, M., Urquizu, E., Espinosa-Velasco, M., Jäntschi, K., Holy, M., Batllori, X., Berzosa, X., Pubill, D., Camarasa, J., Sitte, H. H., Escubedo, E., & López-Arnau, R. (2021). Structure-activity relationship of novel second-generation synthetic cathinones: Mechanism of action, locomotion, reward, and immediate-early genes. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 749429. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.749429> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
289. Nadal-Gratacós N, Lleixà E, Gibert-Serramià M, Estrada-Tejedor R, Berzosa X, Batllori X, Pubill D, Camarasa J, Escubedo E, López-Arnau R (2022) Neuropsychopharmacology of emerging drugs of abuse: meta- and para-halogen-ring-substituted α -PVP (“flakka”) derivatives. *Int J Mol Sci* 23:2226. <https://doi.org/10.3390/ijms23042226> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
290. Nagai H, Saka K, Nakajima M et al (2014) Sudden death after sustained restraint following self-administration of the designer drug α -pyrrolidinovalerophenone. *Int J Cardiol* 172(1):263–265. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.262> (Převzato z: Soares et al. 2021)
291. Nagai, M., Re, D. B., Nagata, T., Chalazonitis, A., Jessell, T. M., Wichterle, H., & Przedborski, S. (2007). Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons. *Nature neuroscience*, 10(5), 615–622. <https://doi.org/10.1038/nn1876>
292. Nakajima M, Dokam A, Alsameai A, AlSoofi M, Khalil N, al'Absi M (2014) Severity of khat dependence among adult khat chewers: the moderating influence of gender and age. *J Ethnopharmacol* 155(3):1467–1472. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.07.030> (Převzato z: Soares et al. 2021)
293. Nakajima M, Hoffman R, al'Absi M (2017a) Level of khat dependence, use patterns, and psychosocial correlates in Yemen: a cross-sectional investigation. *East Mediterr Health J* 23(3):161–167. <https://doi.org/10.26719/2017.23.3.161> (Převzato z: Soares et al. 2021)

294. Nakajima M, Molla K, Belachew B et al (2017b) Khat use is associated with tobacco, alcohol, and illicit drug use: a cross-sectional examination in the United States. *J Psychoact Drugs* 49(5):413–419. <https://doi.org/10.1080/02791072.2017.1342155> (Převzato z: Soares et al. 2021)
295. Nakamura M, Takaso M, Takeda A, Hitosugi M (2022) A fatal case of intoxication from a single use of eutylone: clinical symptoms and quantitative analysis results. *Leg Med* 58:102085. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2022.102085> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
296. Namera A, Urabe S, Saito T et al (2013) A fatal case of 3,4-methylenedioxypropylone poisoning: coexistence of α -pyrrolidinobutylphenone and α -pyrrolidinovalerophenone in blood and/or hair. *Forensic Toxicol* 31(2):338–343. <https://doi.org/10.1007/s11419-013-0192-7> (Převzato z: Soares et al. 2021)
297. Namera A, Konuma K, Kawamura M et al (2014) Time-course profile of urinary excretion of intravenously administered α -pyrrolidinovalerophenone and α -pyrrolidinobutylphenone in a human. *Forensic Toxicol* 32(1):68–74. <https://doi.org/10.1007/s11419-013-0203-8> (Převzato z: Soares et al. 2021)
298. Negreira N, Erratico C, Kosjek T et al (2015) In vitro phase I and phase II metabolism of α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP), methylenedioxypropylone (MDPV) and methedrone by human liver microsomes and human liver cytosol. *Anal Bioanal Chem* 407(19):5803–5816. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8763-6> (Převzato z: Soares et al. 2021)
299. Newcombe R (2009) Mephedrone: the use of mephedrone (m-cat, meow) in Middlesbrough. Manchester, UK (Převzato z: Soares et al. 2021)
300. Ng QX. A Systematic Review of the Use of Bupropion for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017 Mar;27(2):112–116. doi: 10.1089/cap.2016.0124. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27813651.
301. Nitta M, Tamakawa T, Kamimura N, Honda T, Endoh H (2020) A case of diffuse alveolar hemorrhage following synthetic cathinone inhalation. *World J Emerg Med* 11:182–184. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.03.009> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
302. NMS Labs (2019) N-Butyl-pentylone. https://www.npsdiscoverry.org/wp-content/uploads/2019/06/N-butyl-Pentylone_051619_NMSLabs_Report.pdf. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
303. Nóbrega, L., & Dinis-Oliveira, R. J. (2018). The synthetic cathinone α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP): pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical and forensic aspects. *Drug metabolism reviews*, 50(2), 125–139. <https://doi.org/10.1080/03602532.2018.1448867>
304. Novellas J, López-Arnau R, Carbó ML, Pubill D, Camarasa J, Escubedo E (2015) Concentrations of MDPV in rat striatum correlate with the psychostimulant effect. *J Psychopharmacol* 29(11):1209–1218. <https://doi.org/10.1177/0269881115598415> (Převzato z: Soares et al. 2021)
305. Nowak K, Szpot P, Zawadzki M (2021) Fatal intoxication with U-47700 in combination with other NPS (N-ethylhexedrone, adinazolam, 4-CIC, 4-CMC) confirmed by identification and quantification in autopsy specimens and evidences. *Forensic Toxicol* 39:493–505. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00568-1> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
306. Odenwald M, Neuner F, Schauer M et al (2005) Khat use as risk factor for psychotic disorders: a cross-sectional and case-control study in Somalia. *BMC Med* 3:5. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-3-5> (Převzato z: Soares et al. 2021)
307. Odenwald M, Hinkel H, Schauer E et al (2007a) The consumption of khat and other drugs in Somali combatants: a cross-sectional study. *PLoS Med* 4(12):e341. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040341> (Převzato z: Soares et al. 2021)
308. Odenwald M, Lingenfelder B, Schauer M et al (2007b) Screening for posttraumatic stress disorder among Somali ex-combatants: a validation study. *Confl Health* 1:10. <https://doi.org/10.1186/1752-1505-1-10> (Převzato z: Soares et al. 2021)
309. Odenwald M, Hinkel H, Schauer E et al (2009) Use of khat and post-traumatic stress disorder as risk factors for psychotic symptoms: a study of Somali combatants. *Soc Sci Med* 69(7):1040–1048. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.07.020> (Převzato z: Soares et al. 2021)
310. Odenwald M, Lingenfelder B, Peschel W et al (2012) A pilot study on community-based outpatient treatment for patients with chronic psychotic disorders in Somalia: change in symptoms, functioning and co-morbid khat use. *Int J Ment Health Syst* 6(1):8. <https://doi.org/10.1186/1752-4458-6-8> (Převzato z: Soares et al. 2021)
311. Odenwald M, Klein A, Warfa N (2015) Khat addiction. In: el-Guebaly N, Carrà G, Galanter M (eds) *Textbook of addiction treatment: international perspectives*. Springer, Milan, pp 455–466 (Převzato z: Soares et al. 2021)

312. Oh, J. H., Hwang, J. Y., Hong, S. I., Ma, S. X., Seo, J. Y., Lee, S. Y., Kim, H. C., & Jang, C. G. (2018). The new designer drug buphedrone produces rewarding properties via dopamine D1 receptor activation. *Addiction biology*, 23(1), 69–79. <https://doi.org/10.1111/adb.12472>
313. Olesti E, Pujadas M, Papaseit E et al (2017) GC–MS quantification method for mephedrone in plasma and urine: application to human pharmacokinetics. *J Anal Toxicol* 41(2):100–106. <https://doi.org/10.1093/jat/bkw120> (Převzato z: Soares et al. 2021)
314. Ordak, M., Zmysłowska, A., Bielski, M., Rybak, D., Tomaszewska, M., Wyszomierska, K., Kmiec, A., Garlicka, N., Zalewska, M., Zalewski, M., Nasierowski, T., Muszynska, E., & Bujalska-Zadrozny, M. (2021). Pharmacotherapy of Patients Taking New Psychoactive Substances: A Systematic Review and Analysis of Case Reports. *Frontiers in psychiatry*, 12, 669921. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.669921>
315. Osorio-Olivares M, Rezende MC, Sepúlveda-Boza S, Cassels BK, Fierro A. MAO inhibition by arylisopropylamines: the effect of oxygen substituents at the beta-position. *Bioorg Med Chem*. 2004 Aug 1;12(15):4055-66. doi: 10.1016/j.bmc.2004.05.033. PMID: 15246083. (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
316. Paillet-Loilier M, Cesbron A, Le Boisselier R, Bourguine J, Debruyne D (2014) Emerging drugs of abuse: current perspectives on substituted cathinones. *Subst Abuse Rehabil* 5:37–52. <https://doi.org/10.2147/SAR.S37257> (Převzato z: Soares et al. 2021)
317. Pantano, F., Tittarelli, R., Mannocchi, G., Pacifici, R., di Luca, A., Busardò, F. P., & Marinelli, E. (2017). Neurotoxicity Induced by Mephedrone: An up-to-date Review. *Current neuropharmacology*, 15(5), 738–749. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161130130718>
318. Pantelis C, Hindler CG, Taylor JC (1989) Use and abuse of khat (*Catha edulis*): a review of the distribution, pharmacology, side effects and a description of psychosis attributed to khat chewing. *Psychol Med* 19(3):657–668. <https://doi.org/10.1017/s0033291700024259> (Převzato z: Soares et al. 2021)
319. Papaseit E, Pérez-Mañá C, Mateus JA et al (2016) Human pharmacology of mephedrone in comparison with MDMA. *Neuropsychopharmacology* 41(11):2704–2713. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.75> (Převzato z: Soares et al. 2021)
320. Papaseit E, Moltó J, Muga R, Torrens M, de la Torre R, Farré M (2017) Clinical pharmacology of the synthetic cathinone mephedrone. In: Baumann MH, Glennon RA, Wiley JL (eds) *Neuropharmacology of new psychoactive substances (NPS)*. *Curr Top Behav Neurosci*, vol 32. Springer, Cham, pp 313–331 (Převzato z: Soares et al. 2021)
321. Patel N, Ford L, Jones R, Bradberry SM, Vale JA (2017) Poisoning to α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP), a synthetic cathinone. *Clin Toxicol (Phila)* 55(2):159–160. <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1248291> (Převzato z: Soares et al. 2021)
322. Patel NB (2018) Khat—a natural source of cathinone. In: Zawilska JB (ed) *Synthetic cathinones*. *Curr Top Neurotox*, vol 12. Springer, Cham, pp 25–40 (Převzato z: Soares et al. 2021)
323. Paul A (2019a) Drug absorption and bioavailability. In: Raj GM, Raveendran R (eds) *Introduction to basics of pharmacology and toxicology*, vol 1: general and molecular pharmacology: principles of drug action. Springer, Singapore, pp 81–88 (Převzato z: Soares et al. 2021)
324. Paul A (2019b) Drug distribution. In: Raj GM, Raveendran R (eds) *Introduction to basics of pharmacology and toxicology*, vol 1: general and molecular pharmacology: principles of drug action. Springer, Singapore, pp 89–98 (Převzato z: Soares et al. 2021)
325. Pedersen AJ, Petersen TH, Linnet K (2013a) In vitro metabolism and pharmacokinetic studies on methylone. *Drug Metab Dispos* 41(6):1247–1255. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.050880> (Převzato z: Soares et al. 2021)
326. Pedersen AJ, Reitzel LA, Johansen SS, Linnet K (2013b) In vitro metabolism studies on mephedrone and analysis of forensic cases. *Drug Test Anal* 5(6):430–438. <https://doi.org/10.1002/dta.1369> (Převzato z: Soares et al. 2021)
327. Pelletier R, le Daré B, Grandin L, Couette A, Ferron P-J, Morel I, Gicquel T (2022) New psychoactive substance cocktail in an intensive care intoxication case elucidated by molecular networking. *Clin Toxicol* 60:122–125. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1931693> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
328. Penders TM, Gestring R (2011) Hallucinatory delirium following use of MDPV: “Bath Salts.” *Gen Hosp Psychiatry* 33(5):525–526. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2011.05.014> (Převzato z: Soares et al. 2021)
329. Penders TM, Gestring RE, Vilensky DA (2012) Excited delirium following use of synthetic cathinones (bath salts). *Gen Hosp Psychiatry* 34(6):647–650. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.06.005> (Převzato z: Soares et al. 2021)

330. Pieprzyca E, Skowronek R, Korczyńska M, Kulikowska J, Chowanec M (2018) A two fatal cases of poisoning involving new cathinone derivative PV8. *Leg Med* 33:42–47. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2018.05.002>
331. Pieprzyca E, Skowronek R, Czekaj P (2021) Toxicological analysis of intoxications with synthetic cathinones. *J Anal Toxicol* 46:705–711. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab102> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
332. Pieprzyca, E., Skowronek, R., & Czekaj, P. (2022). Toxicological Analysis of Intoxications with Synthetic Cathinones. *Journal of analytical toxicology*, 46(7), 705–711. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab102>
333. Pifl C, Reither H, Hornykiewicz O (2015) The profile of mephedrone on human monoamine transporters differs from 3,4-methylenedioxymethamphetamine primarily by lower potency at the vesicular monoamine transporter. *Eur J Pharmacol* 755:119–126. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.004> (Převzato z: Soares et al. 2021)
334. Pinterova-Leca, N., Horsley, R. R., Danda, H., Žídková, M., Lhotková, E., Šíchová, K., Štefková, K., Balíková, M., Kuchař, M., & Páleníček, T. (2021). Naphyrone (naphthylpyrovalerone): Pharmacokinetics, behavioural effects and thermoregulation in Wistar rats. *Addiction biology*, 26(2), e12906. <https://doi.org/10.1111/adb.12906>
335. Pitaksalee R, Sanvarinda Y, Sinchai T et al (2015) Autophagy inhibition by caffeine increases toxicity of methamphetamine in SH- SY5Y neuroblastoma cell line. *Neurotox Res* 27(4):421–429. <https://doi.org/10.1007/s12640-014-9513-9> (Převzato z: Soares et al. 2021)
336. *Policie: Výroční zpráva NPC (2013)* [14.12.2023] dostupné z: <https://www.policie.cz/clanek/vyrocní-zpravy-annual-reports-jahresbericht.aspx>
337. *Policie: Výroční zpráva NPC (2014)* [14.12.2023] dostupné z: <https://www.policie.cz/clanek/vyrocní-zpravy-annual-reports-jahresbericht.aspx>
338. *Policie: Výroční zpráva NPC (2015)* [14.12.2023] dostupné z: <https://www.policie.cz/clanek/vyrocní-zpravy-annual-reports-jahresbericht.aspx>
339. *Policie: Výroční zpráva NPC (2016)* [14.12.2023] dostupné z: <https://www.policie.cz/clanek/vyrocní-zpravy-annual-reports-jahresbericht.aspx>
340. *Policie: Výroční zpráva NPC (2017)* [14.12.2023] dostupné z: <https://www.policie.cz/clanek/vyrocní-zpravy-annual-reports-jahresbericht.aspx>
341. *Policie: Výroční zpráva NPC (2018)* [14.12.2023] dostupné z: <https://www.policie.cz/clanek/vyrocní-zpravy-annual-reports-jahresbericht.aspx>
342. *Policie: Výroční zpráva NPC (2019)* [14.12.2023] dostupné z: <https://www.policie.cz/clanek/vyrocní-zpravy-annual-reports-jahresbericht.aspx>
343. *Policie: Výroční zpráva NPC (2020)* [14.12.2023] dostupné z: <https://www.policie.cz/clanek/vyrocní-zpravy-annual-reports-jahresbericht.aspx>
344. *Policie: Výroční zpráva NPC (2021)* [14.12.2023] dostupné z: <https://www.policie.cz/clanek/vyrocní-zpravy-annual-reports-jahresbericht.aspx>
345. *Policie: Výroční zpráva NPC (2022)* [14.12.2023] dostupné z: <https://www.policie.cz/clanek/vyrocní-zpravy-annual-reports-jahresbericht.aspx>
346. Portuguese Government Autonomous Region of Madeira-Legislative Assembly (2017) Decreto Legislativo Regional no. 7/2017/M. *Diário da República* no 48, pp 1283–1292 (Převzato z: Soares et al. 2021)
347. Portuguese Government Ministry for Health (2013) Decreto-Lei no 54/2013. *Diário da República* no 75, pp 2250–2254 (Převzato z: Soares et al. 2021)
348. Poyatos, L., Pérez-Mañá, C., Hladun, O., Núñez-Montero, M., de la Rosa, G., Martín, S., Barriocanal, A. M., Carabias, L., Kelmendi, B., Taoussi, O., Busardò, F. P., Fonseca, F., Torrens, M., Pichini, S., Farré, M., & Papaseit, E. (2023). Pharmacological effects of methylone and MDMA in humans. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1122861. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1122861>
349. Pozo ÓJ, Ibáñez M, Sancho JV et al (2015) Mass spectrometric evaluation of mephedrone in vivo human metabolism: identification of phase I and phase II metabolites, including a novel succinyl (Převzato z: Soares et al. 2021)
350. *Preventrum: Nové syntetické drogy* [12.12.2023] dostupné z: (<https://www.preventrum.cz/informace-o-drogach/nove-synteticke-drogy/>)
351. Prosser JM, Nelson LS (2012) The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol* 8(1):33–42. <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0193-z>
352. Rätsch C, Hofmann A (2005) *Catha edulis* (Vahl) Forsskál ex Endlicher The encyclopedia of psychoactive plants: ethnopharmacology and its applications. Park Street Press (Inner Traditions International), Rochester, Vermont, USA, pp 367–378 (Převzato z: Soares et al. 2021)

- 353.Reddit.com (2020a) A-PCYP (α -PCYP) report. https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/fhp906/apcyp_%CE%B1pcyp_report/. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
- 354.Reddit.com (2020b) Tonight's A-PCYP binge. Along with other substances. https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/jppwjn/tonights_apcyp_binge_along_with_other_substances/. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
- 355.Reddit.com (2021a) Another report of a-d2pv. https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/miou5o/another_report_of_ad2pv/. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
- 356.Reddit.com (2021b) Any info on a-PCYP really interested. https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/lvjr1w/any_info_on_apcyp_really_interested/. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
- 357.Reddit.com (2021c) Does A-d2pv have a sexual stimulant effect? Is there a change in tactile sensation? https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/l3xcgv/does_ad2pv_have_a_sexual_stimulant_effect_is/. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
- 358.Reddit.com (2021d) My experience with a-D2PV and ethyl-hep- tedrone. https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/pajz70/my_experience_with_ad2pv_and_ethylheptedrone/. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
- 359.Reddit.com (2021e) What do U think about 2-me-pvp? https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/n5agui/what_do_u_think_about_2mepvp/. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
- 360.Rickli A, Hoener MC, Liechti ME (2015) Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones. *Eur Neuropsychopharmacol* 25(3):365–376. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.12.012> (Převzato z: Soares et al. 2021)
- 361.Riley AL, Nelson KH, To P et al (2020) Abuse potential and toxicity of the synthetic cathinones (i.e., “Bath salts”). *Neurosci Biobehav Rev* 110:150–173. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.07.015> (Převzato z: Soares et al. 2021)
- 362.Roberts L, Ford L, Patel N, Vale JA, Bradberry SM (2017) 11 analytically confirmed cases of mexedrone use among polydrug users. *Clin Toxicol (Phila)* 55(3):181–186. <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1271424> (Převzato z: Soares et al. 2021)
- 363.Rojek S, Kłys M, Strona M, Maciów M, Kula K (2012) “Legal highs”- toxicity in the clinical and medico-legal aspect as exemplified by suicide with bk-MBDB administration. *Forensic Sci Int* 222(1– 3):e1–e6. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.04.034> (Převzato z: Soares et al. 2021)
- 364.Rojek S, Kula K, Maciów-Głęb M, Kłys M (2016) New psychoactive substance α -PVP in a traffic accident case. *Forensic Toxicol* 34:403–410. <https://doi.org/10.1007/s11419-016-0309-x> (Převzato z: Soares et al. 2021)
- 365.Roque Bravo, R., Carmo, H., Valente, M. J., Silva, J. P., Carvalho, F., Bastos, M. L., & Dias da Silva, D. (2021). From street to lab: in vitro hepatotoxicity of buphedrone, butylone and 3,4-DMMC. *Archives of toxicology*, 95(4), 1443–1462. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-02990-9>
- 366.Rosas-Hernandez H, Cuevas E, Lantz SM et al (2016) 3,4-methylen- edioxypyrovalerone (MDPV) induces cytotoxic effects on human dopaminergic SH-SY5Y cells. *J Drug Alcohol Res* 5:1–6. <https://doi.org/10.4303/jdar/235991> (Převzato z: Soares et al. 2021)
- 367.Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM (2012) Here today, gone tomorrow...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, *Salvia divinorum*, methoxetamine, and piperazines. *J Med Toxicol* 8(1):15–32. <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0202-2> (Převzato z: Soares et al. 2021)
- 368.Rothman, R. B., & Baumann, M. H. (2003). Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *European Journal of Pharmacology*, 479(1–3), 23–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.08.054> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023b)
- 369.Rouxinol D, Carmo H, Carvalho F, Bastos ML, Dias da Silva D (2020a) Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicity of the new psychoactive substance 3,4-dimethylmethcathinone (3,4- DMMC). *Forensic Toxicol* 38(1):15–29. <https://doi.org/10.1007/s11419-019-00494-x>
- 370.Rouxinol, D., Dias da Silva, D., Silva, J. P., Carvalho, F., Bastos, M. L., & Carmo, H. (2020b). Biodistribution and metabolic profile of 3,4-dimethylmethcathinone (3,4-DMMC) in Wistar rats

- through gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) analysis. *Toxicology letters*, 320, 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.10.003>
371. Rudin D, Liechti ME, Luethi D (2021) Molecular and clinical aspects of potential neurotoxicity induced by new psychoactive stimulants and psychedelics. *Exp Neurol* 343:113778. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113778> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
372. Saem de Burnaga Sanchez J (1929) Sur un homologue de l'éphédrine [On a homologue of ephedrine]. *Bull Soc Chim Fr* 45:284–286 (Převzato z: Soares et al. 2021)
373. Saha K, Partilla JS, Lehner KR et al (2015) 'Second-generation' mephedrone analogs, 4-MEC and 4-MePPP, differentially affect monoamine transporter function. *Neuropsychopharmacology* 40(6):1321–1331. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.325>
374. Saha, K., Li, Y., Holy, M., Lehner, K. R., Bukhari, M. O., Partilla, J. S., Sandtner, W., Sitte, H. H., & Baumann, M. H. (2019). The synthetic cathinones, butylone and pentylone, are stimulants that act as dopamine transporter blockers but 5-HT transporter substrates. *Psychopharmacology (Berl)*, 236(3), 953–962. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5075-5> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023b)
375. Sauer C, Peters FT, Haas C, Meyer MR, Fritschi G, Maurer HH (2009) New designer drug alpha-pyrrolidinovalerophenone (PVP): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques. *J Mass Spectrom* 44(6):952–964. <https://doi.org/10.1002/jms.1571> (Převzato z: Soares et al. 2021)
376. Sauer C, Hoffmann K, Schimmel U, Peters FT (2011) Acute poisoning involving the pyrrolidinophenone-type designer drug 4'-methyl-alpha-pyrrolidinohexanophenone (MPHP). *Forensic Sci Int* 208(1–3):e20–e25. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.02.026> (Převzato z: Soares et al. 2021)
377. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ (2018) Obesity pharmacotherapy. *Med Clin N Am* 102(1):135–148. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.010> (Převzato z: Soares et al. 2021)
378. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM (2019) Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptophan Res* 12:1178646919873925. <https://doi.org/10.1177/1178646919873925> (Převzato z: Soares et al. 2021)
379. Seaton DA, Duncan LJ, Rose K, Scott AM (1961) Diethyl-propion in the treatment of "refractory" obesity. *Br Med J* 1(5231):1009–1011. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5231.1009> (Převzato z: Soares et al. 2021)
380. Sellors K, Jones A, Chan B (2014) Death due to intravenous use of α -pyrrolidinopentiophenone. *Med J Aust* 201(10):601–603. <https://doi.org/10.5694/mja13.00203> (Převzato z: Soares et al. 2021)
381. Serre A, Vuillot O, Eiden C, Gambier J, Berger A, Mathieu O, Nefau T, Sebbane M, Donnadieu-Rigole H, Peyrière H (2019) Acute psychiatric disorders related to fake cathinone: ephylone. *J Anal Toxicol* 43:e1–e2. <https://doi.org/10.1093/jat/bkz020> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
382. Shima N, Katagi M, Kamata H et al (2013) Urinary excretion and metabolism of the newly encountered designer drug 3,4-dimethylmethcathinone in humans. *Forensic Toxicol* 31(1):101–112. <https://doi.org/10.1007/s11419-012-0172-3> (Převzato z: Soares et al. 2021)
383. Shima N, Katagi M, Kamata H et al (2014) Metabolism of the newly encountered designer drug α -pyrrolidinovalerophenone in humans: identification and quantitation of urinary metabolites. *Forensic Toxicol* 32(1):59–67. <https://doi.org/10.1007/s11419-013-0202-9> (Převzato z: Soares et al. 2021)
384. Shimizu E, Watanabe H, Kojima T et al (2007) Combined intoxication with methylone and 5-MeO-MIPT. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(1):288–291. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.012> (Převzato z: Soares et al. 2021)
385. Shimshoni JA, Britzi M, Sobol E, Willenz U, Nutt D, Edery N (2015) 3-Methyl-methcathinone: pharmacokinetic profile evaluation in pigs in relation to pharmacodynamics. *J Psychopharmacol* 29(6):734–743. <https://doi.org/10.1177/0269881115576687> (Převzato z: Soares et al. 2021)
386. Shin, H.-S., Shin, Y.-S. O., Lee, S., & Park, B.-B. (1996). Detection and Identification of Pyrovalerone and Its Hydroxylated Metabolite in the Rat. *Journal of Analytical Toxicology*, 20(7), 568–572. <https://doi.org/10.1093/jat/20.7.568>
387. Schifano F, Albanese A, Fergus S et al (2011) Mephedrone (4-methyl- methcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology* 214(3):593–602. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2070-x> (Převzato z: Soares et al. 2021)

388. Schifano F, Papanti GD, Orsolini L, Corkery JM (2016) Novel psychoactive substances: the pharmacology of stimulants and hallucinogens. *Expert Rev Clin Pharmacol* 9(7):943–954. <https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1167597> (Převzato z: Soares et al. 2021)
389. Schifano F, Napoletano F, Chiappini S et al (2019) New/emerging psychoactive substances and associated psychopathological consequences. *Psychol Med.* <https://doi.org/10.1017/S0033291719001727> (Převzato z: Soares et al. 2021)
390. Schifano F, Chiappini S, Miuli A, Corkery JM, Scherbaum N, Napoletano F, Arillotta D, Zangani C, Catalani V et al (2021) New psychoactive substances (NPS) and serotonin syndrome onset: a systematic review. *Exp Neurol* 339:113638. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113638> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
391. Schneir A, Ly BT, Casagrande K et al (2014) Comprehensive analysis of “bath salts” purchased from California stores and the internet. *Clin Toxicol (Phila)* 52(7):651–658. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.933231> (Převzato z: Soares et al. 2021)
392. Schorno HX, Brenneisen R, Steinegger E (1982) Qualitative und quantitative untersuchungen über das vorkommen ZNS-aktiver phenylpropylamine in handelsdrogen und über deren verteilung in verschiedenen organen von *Catha edulis* Forsk. (Celastraceae). *Pharm Acta Helv* 57:168–176 (Převzato z: Soares et al. 2021)
393. Schütte J (1961) Anorexigenic propiophenones. Temmler-Werke, Hamburg-Neugraben, Germany. US-3001910-A (Převzato z: Soares et al. 2021)
394. Siedlecka-Kroplewska K, Szczerba A, Lipinska A, Slebioda T, Kmiec Z (2014) 3-Fluoromethcathinone, a structural analog of mephedrone, inhibits growth and induces cell cycle arrest in HT22 mouse hippocampal cells. *J Physiol Pharmacol* 65(2):241–246 (Převzato z: Soares et al. 2021)
395. Siedlecka-Kroplewska K, Wrońska A, Stasiłojć G, Kmiec Z (2018) The designer drug 3-fluoromethcathinone induces oxidative stress and activates autophagy in HT22 neuronal cells. *Neurotox Res* 34(3):388–400. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9898-y> (Převzato z: Soares et al. 2021)
396. Sikk K, Taba P (2015) Methcathinone “kitchen chemistry” and permanent neurological damage. In: Taba P, Lees A, Sikk K (eds) *International review of neurobiology*, vol 120, 1st edn. Elsevier Inc., Academic Press, pp 257–271 (Převzato z: Soares et al. 2021)
397. Simmler LD, Buser TA, Donzelli M et al (2013) Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br J Pharmacol* 168(2):458–470. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02145.x>
398. Simmler LD, Rickli A, Hoener MC, Liechti ME (2014) Monoamine transporter and receptor interaction profiles of a new series of designer cathinones. *Neuropharmacology* 79:152–160. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.11.008>
399. Simmler LD, Buchy D, Chaboz S, Hoener MC, Liechti ME (2016) In vitro characterization of psychoactive substances at rat, mouse, and human trace amine-associated receptor 1. *J Pharmacol Exp Ther* 357(1):134–144. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.229765> (Převzato z: Soares et al. 2021)
400. Simmler LD (2018) Monoamine transporter and receptor interaction profiles of synthetic cathinones. In: Zawilska JB (ed) *Synthetic cathinones*. *Curr Top Neurotox*, vol 12. Springer, Cham, pp 97–115 (Převzato z: Soares et al. 2021)
401. Simmons SJ, Leyrer-Jackson JM, Oliver CF et al (2018) DARK classics in chemical neuroscience: cathinone-derived psychostimulants. *ACS Chem Neurosci* 9(10):2379–2394. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00147> (Převzato z: Soares et al. 2021)
402. Sitte, H. H., & Freissmuth, M. (2015). Amphetamines, new psychoactive drugs and the monoamine transporter cycle. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.11.006> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
403. Soares J, Costa VM, Gaspar H et al (2019) Structure-cytotoxicity relationship profile of 13 synthetic cathinones in differentiated human SH-SY5Y neuronal cells. *Neurotoxicology* 75:158–173. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.08.009> (Převzato z: Soares et al. 2021)
404. Soares J, Costa VM, Gaspar H et al (2020) Adverse outcome pathways induced by 3,4-dimethylmethcathinone and 4-methyl-methcathinone in differentiated human SH-SY5Y neuronal cells. *Arch Toxicol* 94(7):2481–2503. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02761-y> (Převzato z: Soares et al. 2021)
405. Soares, J., Costa, V. M., Bastos, M. L., Carvalho, F., & Capela, J. P. (2021). An updated review on synthetic cathinones. *Archives of toxicology*, 95(9), 2895–2940. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03083-3>

406. Sogawa, C., Sogawa, N., Ohyama, K., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., Sora, I., & Kitayama, S. (2011). Methylone and monoamine transporters: correlation with toxicity. *Current neuropharmacology*, 9(1), 58–62. <https://doi.org/10.2174/157015911795017425>
407. Soloneski S (eds) Genotoxicity—a predictable risk to our actual world. BoD—Books on Demand, pp 1–17 (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
408. Soroko FE, Mehta NB, Maxwell RA, Ferris RM, Schroeder DH (1977) Bupropion hydrochloride ((+/-) alpha-t-butylamino-3-chloropropiophenone HCl): a novel antidepressant agent. *J Pharm Pharmacol* 29(12):767–770. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1977.tb11460.x> (Převzato z: Soares et al. 2021)
409. Souders, C. L., 2nd, Davis, R. H., Qing, H., Liang, X., Febo, M., & Martyniuk, C. J. (2019). The psychoactive cathinone derivative pyrovalerone alters locomotor activity and decreases dopamine receptor expression in zebrafish (*Danio rerio*). *Brain and behavior*, 9(11), e01420. <https://doi.org/10.1002/brb3.1420>
410. Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, Jansen J (2011) Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol (Phila)* 49(6):499–505. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.590812> (Převzato z: Soares et al. 2021)
411. Springer D, Staack RF, Paul LD, Kraemer T, Maurer HH (2005) Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of 3',4'-methylenedioxy-alpha-pyrrolidinopropiophenone (MDPPP), a designer drug, in human liver microsomes. *Xenobiotica* 35(3):227–237. <https://doi.org/10.1080/00498250400028239> (Převzato z: Soares et al. 2021)
412. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S (2004) A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 6(4):159–166. <https://doi.org/10.4088/pcc.v06n0403> (Převzato z: Soares et al. 2021)
413. Stuart D (2016) A chemsex crucible: the context and the controversy. *J Fam Plann Reprod Health Care* 42(4):295–296. <https://doi.org/10.1136/jfprhc-2016-101603> (Převzato z: Soares et al. 2021)
414. Suyama, J. A., Sakloth, F., Kolanos, R., Glennon, R. A., Lazenka, M. F., Negus, S. S., & Banks, M. L. (2016). Abuse-related neurochemical effects of para-substituted methcathinone analogs in rats: Micro-dialysis studies of nucleus accumbens dopamine and serotonin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 356(1), 182–190. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.229559> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023b)
415. Swortwood, M. J., Ellefsen, K. N., Wohlfarth, A., Diao, X., Concheiro-Guisan, M., Kronstrand, R., & Huestis, M. A. (2016). First metabolic profile of PV8, a novel synthetic cathinone, in human hepatocytes and urine by high-resolution mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 408(18), 4845–4856. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9599-4>
416. Sykutera M, Cychowska M, Bloch-Boguslawska E (2015) A fatal case of pentedrone and α -pyrrolidinovalerophenone poisoning. *J Anal Toxicol* 39(4):324–329. <https://doi.org/10.1093/jat/bkv011> (Převzato z: Soares et al. 2021)
417. Szendrei K (1980) The chemistry of khat. *Bull Narc* 32(3):5–35 (Převzato z: Soares et al. 2021)
418. Šichová K, Pinterová N, Židková M et al (2017) Mephedrone (4-methylmethcathinone): acute behavioral effects, hyperthermic, and pharmacokinetic profile in rats. *Front Psychiatry* 8:306. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00306> (Převzato z: Soares et al. 2021)
419. Štefková K, Židková M, Horsley RR et al (2017) Pharmacokinetic, ambulatory, and hyperthermic effects of 3,4-methylenedioxy-N-methylcathinone (methylone) in rats. *Front Psychiatry* 8:232. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00232> (Převzato z: Soares et al. 2021)
420. Thirakul P, Hair LS, Bergen KL, Pearson JM (2017) Clinical presentation, autopsy results and toxicology findings in an acute N-ethylpentylone fatality. *J Anal Toxicol* 41:342–346. <https://doi.org/10.1093/jat/bkx004> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
421. Thomae K (1963) α -Pyrrolidino-ketones. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riss, Germany. GB-933507-A (Převzato z: Soares et al. 2021)
422. Thornton SL, Gerona RR, Tomaszewski CA (2012) Psychosis from a bath salt product containing flephedrone and MDPV with serum, urine, and product quantification. *J Med Toxicol* 8(3):310–313. Toennes SW, Kauert GF (2002) Excretion and detection of cathinone, cathine, and phenylpropanolamine in urine after khat chewing. *Clin Chem* 48(10):1715–1719. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.10.1715> (Převzato z: Soares et al. 2021)
423. <https://doi.org/10.1007/s13181-012-0232-4> (Převzato z: Soares et al. 2021)
424. Toennes SW, Harder S, Schramm M, Niess C, Kauert GF (2003) Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. *Br J Clin Pharmacol*

- 56(1):125–130. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01834.x> (Převzato z: Soares et al. 2021)
425. Tomczak E, Woźniak MK, Kata M, Wiergowski M, Szpiech B, Biziuk M (2018) Blood concentrations of a new psychoactive substance 4-chloromethcathinone (4-CMC) determined in 15 forensic cases. *Forensic Toxicol* 36(2):476–485. <https://doi.org/10.1007/s11419-018-0427-8> (Převzato z: Soares et al. 2021)
426. Tsatsakis A, Docea AO, Calina D et al (2019) A mechanistic and pathophysiological approach for stroke associated with drugs of abuse. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm8091295> (Převzato z: Soares et al. 2021)
427. Tulloch AD, Frayn E, Craig TKJ, Nicholson TRJ (2012) Khat use among Somali mental health service users in South London. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 47(10):1649–1656. <https://doi.org/10.1007/s00127-011-0471-8> (Převzato z: Soares et al. 2021)
428. Turcant A, Deguigne M, Ferec S et al (2017) A 6-year review of new psychoactive substances at the Centre Antipoison Grand-Ouest d'Angers: clinical and biological data. *Toxicol Anal Clin* 29(1):18–33. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2016.12.001> (Převzato z: Kuroпка et al. 2023a)
429. Tyrkkö E, Pelander A, Ketola RA, Ojanperä I (2013) In silico and in vitro metabolism studies support identification of designer drugs in human urine by liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 405(21):6697–6709. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7137-1> (Převzato z: Soares et al. 2021)
430. Tyrkkö E, Andersson M, Kronstrand R (2016) The toxicology of new psychoactive substances: synthetic cathinones and phenylethylamines. *Ther Drug Monit* 38(2):190–216. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000263> (Převzato z: Soares et al. 2021)
431. United Nations Division of Narcotic Drugs (1975) Studies on the chemical composition of khat. III. Investigations on the phenylalkylamine fraction. United Nations document MNAR/11/75 (Převzato z: Soares et al. 2021)
432. UNODC (1971) United Nations convention on psychotropic substances. In: United Nations conference for the adoption of a protocol on psychotropic substances, Vienna, Austria (Převzato z: Soares et al. 2021)
433. UNODC (2013) The challenge of new psychoactive substances: a report from the global SMART programme (Převzato z: Soares et al. 2021)
434. UNODC (2014) Global synthetic drugs assessment (United Nations publication, Sales No. E.14.XI.6) (Převzato z: Soares et al. 2021)
435. UNODC (2020) Synthetic drugs in East and Southeast Asia— latest developments and challenges global smart programme. https://www.unodc.org/documents/scientific/ATS/2020_ESEA_Regional_Synthetic_Drug_Report_web.pdf. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Soares et al. 2021)
436. Uralets V, Rana S, Morgan S, Ross W (2014) Testing for designer stimulants: metabolic profiles of 16 synthetic cathinones excreted free in human urine. *J Anal Toxicol* 38(5):233–241. <https://doi.org/10.1093/jat/bku021> (Převzato z: Soares et al. 2021)
437. v. Brücke FT (1941) Über die zentral erregende wirkung des alkaloides cathin. *Archiv f Experiment Pathol u Pharmakol* 198(1):100–106. <https://doi.org/10.1007/BF01861611> (Převzato z: Soares et al. 2021)
438. Valente MJ, Guedes de Pinho P, Bastos ML, Carvalho F, Carvalho M (2014) Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch Toxicol* 88(1):15–45. <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1163-9> (Převzato z: Soares et al. 2021)
439. Valente MJ, Amaral C, Correia-da-Silva G et al (2017a) Methylone and MDPV activate autophagy in human dopaminergic SH-SY5Y cells: a new insight into the context of β -keto amphetamines-related neurotoxicity. *Arch Toxicol* 91(11):3663–3676. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1984-z> (Převzato z: Soares et al. 2021)
440. Valente MJ, Bastos ML, Fernandes E, Carvalho F, Guedes de Pinho P, Carvalho M (2017b) Neurotoxicity of β -keto amphetamines: deathly mechanisms elicited by methylone and MDPV in human dopaminergic SH-SY5Y cells. *ACS Chem Neurosci* 8(4):850–859. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00421> (Převzato z: Soares et al. 2021)
441. Vardakou, I., Pistos, C., Dona, A., Spiliopoulou, C., & Athanaselis, S. (2012). Naphyrone: a "legal high" not legal any more. *Drug and chemical toxicology*, 35(4), 467–471. <https://doi.org/10.3109/01480545.2011.642381>
442. Verbeecq W, Bekkering GE, Van den Noortgate W, Kramers C (2017) Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD009504. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009504.pub2> (Převzato z: Soares et al. 2021)

443. Vignali, C., Moretti, M., Groppi, A., Osculati, A. M. M., Tajana, L., & Morini, L. (2019). Distribution of the Synthetic Cathinone α -Pyrrolidinohexiophenone in Biological Specimens. *Journal of analytical toxicology*, 43(1), e1–e6. <https://doi.org/10.1093/jat/bky047>
444. Vinnikova, M. A., & Severtsev, V. V. (2023). Faktory riska razvitiya psichoticheskikh rasstroystv, svyazannykh s upotrebleniem sinteticheskikh katinonov [Risk factors for the development of psychotic disorders associated with synthetic cathinones usage]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*, 123(5), 153–159. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123051153>
445. Wabe NT (2011) Chemistry, pharmacology, and toxicology of khat (*Catha edulis* Forsk): a review. *Addict Health* 3(3–4):137–149 (Převzato z: Soares et al. 2021)
446. Wagmann L, Manier SK, Eckstein N, Maurer HH, Meyer MR (2020) Toxicokinetic studies of the four new psychoactive substances 4-chloroethcathinone, N-ethylnorpentylone, N-ethylhexedrone, and 4-fluoro- α -pyrrolidinohexiophenone. *Forensic Toxicol* 38:59–69. <https://doi.org/10.1007/s11419-019-00487-w> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
447. Wallach J, Brandt SD (2018) 1,2-Diarylethylamine- and ketamine-based new psychoactive substances. *Handb Exp Pharmacol* 252:305–352. https://doi.org/10.1007/164_2018_148 (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
448. Walther, D., Shalabi, A. R., Baumann, M. H., & Glennon, R. A. (2019). Systematic structure-activity studies on selected 2-3-and 4- monosubstituted synthetic methcathinone analogs as monoamine transporter releasing agents. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(1), 740–745. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00524> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)
449. Wander A (1963) α -Pyrrolidino-valerophenones. Dr. A. Wander S.A., Bern, Switzerland. GB-927475-A (Převzato z: Soares et al. 2021)
450. Warfa N, Klein A, Bhui K, Leavey G, Craig T, Stansfeld SA (2007) Khat use and mental illness: a critical review. *Soc Sci Med* 65(2):309–318. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2007.04.038> (Převzato z: Soares et al. 2021)
451. Warrick BJ, Wilson J, Hedge M, Freeman S, Leonard K, Aaron C (2012) Lethal serotonin syndrome after methylone and butylone ingestion. *J Med Toxicol* 8(1):65–68. <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0199-6> (Převzato z: Soares et al. 2021)
452. Weinstein AM, Rosca P, Fattore L, London ED (2017) Synthetic cathinone and cannabinoid designer drugs pose a major risk for public health. *Front Psychiatry* 8:156. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00156> (Převzato z: Soares et al. 2021)
453. Weng T-I, Chin LW, Chen L-Y, Chen J-Y, Chen G-Y, Fang C-C (2021) Clinical characteristics of patients admitted to emergency department for the use of ketamine analogues with or without other new psychoactive substances. *Clin Toxicol* 59:528–531. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1826506> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
454. WHO (2018) Critical review report: N-ethylnorpentylone. https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/N-Ethyl_norpentylone.pdf. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
455. WHO (2020) Critical review report: diphenidine. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/controlled-substances/43rd-ecdd/diphenidine-report-complete.pdf?sfvrsn=4f7ad16d_2. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
456. WHO (2021) Critical review report: EUTYLONE. <https://www.who.int/publications/m/item/eutylone-critical-review-report>. Accessed 18 July 2022 (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
457. Widler P, Mathys K, Brenneisen R, Kalix P, Fisch HU (1994) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of khat: a controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 55(5):556–562. <https://doi.org/10.1038/clpt.1994.69> (Převzato z: Soares et al. 2021)
458. Widmann M, Warsame AH, Mikulica J et al (2014) Khat use, PTSD and psychotic symptoms among Somali refugees in Nairobi—a pilot study. *Front Public Health* 2:71. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00071> (Převzato z: Soares et al. 2021)
459. Wiergowski M, Aszyk J, Kalisz M et al (2017) Identification of novel psychoactive substances 25B-NBOMe and 4-CMC in biological material using HPLC-Q-TOF-MS and their quantification in blood using UPLC-MS/MS in case of severe intoxications. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 1041–1042:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.12.018> (Převzato z: Soares et al. 2021)
460. Winstock AR, Mitcheson LR, Deluca P, Davey Z, Corazza O, Schifano F (2011a) Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction* 106(1):154–161. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03130.x> (Převzato z: Soares et al. 2021)

461. Winstock A, Mitcheson L, Ramsey J, Davies S, Puchnarewicz M, Marsden J (2011b) Mephedrone: use, subjective effects and health risks. *Addiction* 106(11):1991–1996. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03502.x> (Převzato z: Soares et al. 2021)
462. Wojcieszak J, Andrzejczak D, Woldan-Tambor A, Zawilska JB (2016) Cytotoxic activity of pyrovalerone derivatives, an emerging group of psychostimulant designer cathinones. *Neurotox Res* 30(2):239–250. <https://doi.org/10.1007/s12640-016-9640-6>
463. Wojcieszak J, Andrzejczak D, Kedzierska M, Milowska K, Zawilska JB (2018a) Cytotoxicity of α -pyrrolidinophenones: an impact of α -aliphatic side-chain length and changes in the plasma membrane fluidity. *Neurotox Res* 34(3):613–626. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9923-1> (Převzato z: Soares et al. 2021)
464. Wojcieszak J, Andrzejczak D, Wojtas A, Gołombiowska K, Zawilska JB (2018b) Effects of the new generation α -pyrrolidinophenones on spontaneous locomotor activities in mice, and on extracellular dopamine and serotonin levels in the mouse striatum. *Forensic Toxicol* 36:334–350. <https://doi.org/10.1007/s11419-018-0409-x> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
465. Wojcieszak J, Kuczyńska K, Zawilska JB (2020) Four synthetic cathinones: 3-chloromethcathinone, 4-chloromethcathinone, 4-fluoro- α -pyrrolidinopentiophenone, and 4-methoxy- α -pyrrolidinopentiophenone produce changes in the spontaneous locomotor activity and motor performance in mice with varied profiles. *Neurotox Res* 38:536–551. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00227-8> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
466. Wondemagegn AT, Cheme MC, Kibret KT (2017) Perceived psychological, economic, and social impact of khat chewing among adolescents and adults in Nekemte Town, East Welega Zone, West Ethiopia. *Biomed Res Int* 2017:7427892. <https://doi.org/10.1155/2017/7427892> (Převzato z: Soares et al. 2021)
467. Wood DM, Davies S, Greene SL et al (2010a) Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 48(9):924–927. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.531021> (Převzato z: Soares et al. 2021)
468. Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M et al (2010b) Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) with associated sympathomimetic toxicity. *J Med Toxicol* 6(3):327–330. <https://doi.org/10.1007/s13181-010-0018-5> (Převzato z: Soares et al. 2021)
469. Wood DM, Greene SL, Dargan PI (2011) Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone. *Emerg Med J* 28(4):280–282. <https://doi.org/10.1136/emj.2010.092288> (Převzato z: Soares et al. 2021)
470. Woźniak MK, Banaszkiewicz L, Wiergowski M, Tomczak E, Kata M, Szpiech B, Namieśnik J, Biziuk M (2020) Development and validation of a GC–MS/MS method for the determination of 11 amphetamines and 34 synthetic cathinones in whole blood. *Forensic Toxicol* 38:42–58. <https://doi.org/10.1007/s11419-019-00485-y> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
471. Wurita A, Hasegawa K, Minakata K et al (2014) Postmortem distribution of α -pyrrolidinobutiophenone in body fluids and solid tissues of a human cadaver. *Leg Med (Tokyo)* 16(5):241–246. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2014.05.001> (Převzato z: Soares et al. 2021)
472. Wyman JF, Lavins ES, Engelhart D et al (2013) Postmortem tissue distribution of MDPV following lethal intoxication by “bath salts.” *J Anal Toxicol* 37(3):182–185. <https://doi.org/10.1093/jat/bkt001> (Převzato z: Soares et al. 2021)
473. Xu X, Huang E, Luo B et al (2018) Methamphetamine exposure triggers apoptosis and autophagy in neuronal cells by activating the C/EBP β -related signaling pathway. *FASEB J*. <https://doi.org/10.1096/fj.201701460RRR> (Převzato z: Soares et al. 2021)
474. Yonemitsu K, Sasao A, Mishima S, Ohtsu Y, Nishitani Y (2016) A fatal poisoning case by intravenous injection of “bath salts” containing acetyl fentanyl and 4-methoxy PV8. *Forensic Sci Int* 267:e6–e9. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.08.025> (Převzato z: Soares et al. 2021)
475. Young JT, Butt J, Hersi A, Tohow A, Mohamed DH (2016) Khat dependence, use patterns, and health consequences in Australia: an exploratory study. *J Stud Alcohol Drugs* 77(2):343–348. <https://doi.org/10.15288/jsad.2016.77.343> (Převzato z: Soares et al. 2021)
476. Yousef G, Huq Z, Lambert T (1995) Khat chewing as a cause of psychosis. *Br J Hosp Med* 54(7):322–326 (Převzato z: Soares et al. 2021)
477. Zaami S, Giorgetti R, Pichini S, Pantano F, Marinelli E, Busardò FP (2018) Synthetic cathinones related fatalities: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22:268–274. https://doi.org/10.26355/eurrev_201801_14129 (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
478. Zaitsu K, Katagi M, Kamata HT et al (2009) Determination of the metabolites of the new designer drugs bk-MBDB and bk-MDEA in human urine. *Forensic Sci Int* 188(1–3):131–139. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2009.04.001> (Převzato z: Soares et al. 2021)

479. Zaitso K (2018) Metabolism of synthetic cathinones. In: Zawilska JB (ed) Synthetic cathinones. *Curr Top Neurotox*, vol 12. Springer, Cham, pp 71–96 (Převzato z: Soares et al. 2021)
480. Załęski A, Dudek N, Borowska A, Korzeń A, Szpot P, Rorat M, Jurek T, Kuchar E (2019) Atypical profile of intoxication with the mix of new psychoactive substances. *Pediatr Pol* 94:351–356. <https://doi.org/10.5114/polp.2019.92969> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
481. Zancajo VMR, Brito J, Carrasco MP, Bronze MR, Moreira R, Lopes A (2014) Analytical profiles of “legal highs” containing cathinones available in the area of Lisbon, Portugal. *Forensic Sci Int* 244:102–110. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.08.010> (Převzato z: Soares et al. 2021)
482. Zawadzki M, Nowak K, Szpot P (2020) Fatal intoxication with N-ethylpentylone: a case report and method for determining N-ethylpentylone in biological material. *Forensic Toxicol* 38:255–263. <https://doi.org/10.1007/s11419-019-00483-0> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
483. Zawilska JB, Wojcieszak J (2013) Designer cathinones—an emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Sci Int* 231(1–3):42–53. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2013.04.015> (Převzato z: Soares et al. 2021)
484. Zawilska JB, Wojcieszak J (2017) α -Pyrrolidinophenones: a new wave of designer cathinones. *Forensic Toxicol* 35(2):201–216. <https://doi.org/10.1007/s11419-016-0353-6>
485. Zawilska JB, Wojcieszak J (2018) Novel psychoactive substances: classification and general information. In: Zawilska JB (ed) Synthetic cathinones. *Curr Top Neurotox*, vol 12. Springer, Cham, pp 11–24 (Převzato z: Soares et al. 2021)
486. Zelger JL, Schorno HX, Carlini EA (1980) Behavioural effects of cathinone, an amine obtained from *Catha edulis* Forsk.: comparisons with amphetamine, norpseudoephedrine, apomorphine and nomifensine. *Bull Narc* 32(3):67–81 (Převzato z: Soares et al. 2021)
487. Zuba D, Adamowicz P, Byrska B (2013) Detection of buphedrone in biological and non-biological material—two case reports. *Forensic Sci Int* 227(1–3):15–20. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.08.034> (Převzato z: Kuropka et al. 2023a)
488. Zuba D, Byrska B (2013) Prevalence and co-existence of active components of ‘legal highs.’ *Drug Test Anal* 5(6):420–429. <https://doi.org/10.1002/dta.1365> (Převzato z: Soares et al. 2021)
489. Zwartsen, A., Olijhoek, M. E., Westerink, R. H. S., & Hondebrink, L. (2020). Hazard characterization of synthetic cathinones using viability, monoamine reuptake, and neuronal activity assays. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00009> (Převzato z: Kuropka et al. 2023b)