

Citius – Altius – Fortius...?

ADDIKTOLÓGIAI ALAPISMERETEK I.

Az amfetamin-típusú és rokon hatású pszichostimuláns szerek

Ujváry István



Nemzeti Drogmegelőzési Intézet, Budapest, 2006. április 6.



Gyógyszer, drog vagy kábítószer?

GYÓGYSZER:

betegséget vagy nemkívánt egészségi állapotot megelőző ill. megszüntető szer *(életminőség javítása !?)*

DROG:

az ember viselkedését, hangulatát és tudatállapotát befolyásoló pszichoaktív **kémiai anyag**

KÁBÍTÓSZER:

nemzetközi egyezmények alapján meghatározott, tiltott DROG
(ENSZ Egyezmények 1961, 1971 & 1988)

„A különbség nem az anyagok között, hanem használatuk célja és módja között van.”

Bayer I.: *Drogok és emberek*. MGyT, Budapest. 2005., 18. old.

Néhány fontosabb drog termesztése/termelése

KANNABISZ	42.000 tonna (2006)
ÓPIUM	6.610 tonna (ca. 610 t heroin) (2006)
KOKAIN	984 tonna (2006)
METAMFETAMIN	278 tonna (2005)
MDMA	113 tonna (2005)

(Becsült adatok!)

MORFIN (gyógyszer)	316 tonna (2006)
---------------------------	-------------------------

DOHÁNY	7.000.000 tonna (2002)
KÁVÉ	6.600.000 tonna (2005)

World Drug Report 2007. UNODC, Vienna

International Narcotics Control Board, Vienna, 2007

Mackay J & Eriksen M: *The Tobacco Atlas*. WHO, Geneva, 2002

Annual Review 2005/2006. International Coffee Organization, London

Miért is használunk drogokat?

Charlie: *Jég dupla whiskyvel*

...

Régóta megvan a gyógyszer, ha valami ég

Egy a társaság miatt, igen

Egy, hogy jó napom legyen

Egy a rossz időkre kell

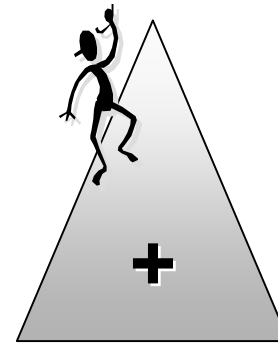
Egy, hogy jól aludjak el

...

A droghasználat főbb indítékai

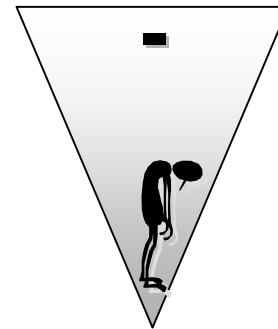
1. *Hogy jól érezzük magunkat*

kíváncsiság, újdonságkeresés
új érzések, új tapasztalatok
gyönyörkeresés
„önmegismerés”



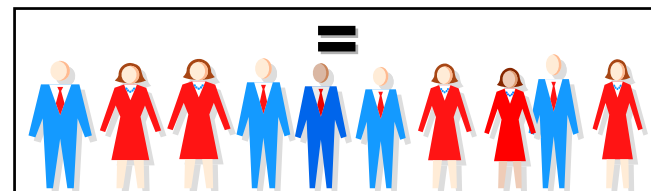
2. *Javítsunk rossz közérzetünkön*

szorongás, félelmek ill. gátlások oldása
gondoktól való megszabadulás
menekülés a „valóságtól”, rossz
emlékektől
„öngyógyítás”



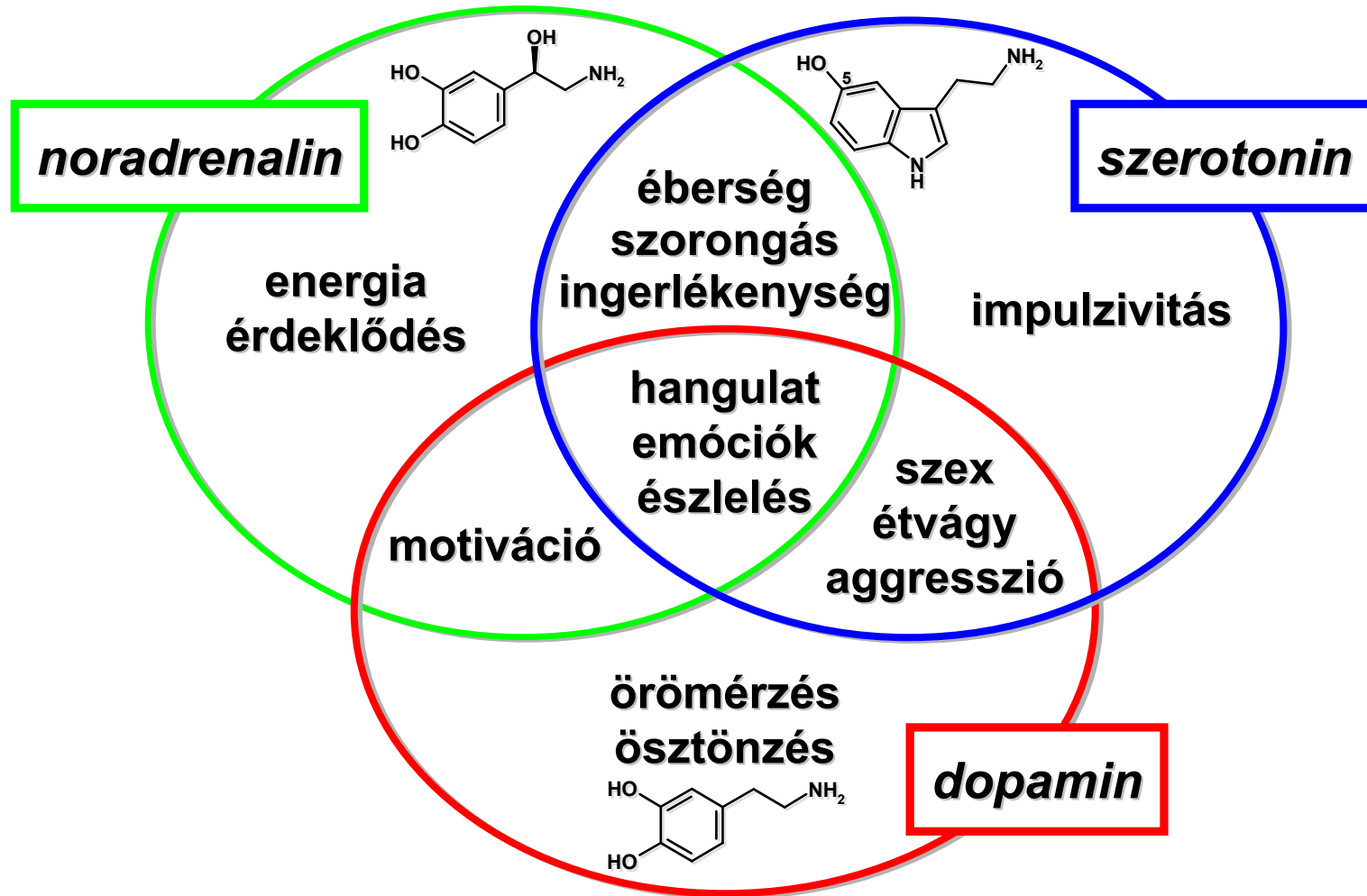
3. *Ne lógjunk ki a sorból*

a társak hatása, beilleszkedés
„önértékelés”



4. *Rituális, vallási okokból*

A neurotranszmitter-rendszerek és a viselkedés



A kábítószer-fogyasztás a 15-64 évesekre* vonatkozó globális *prevalenciák* tükrében (2006/2007)

Tiltott drogot **NEM**fogyasztók:

~**4.064 millióan** **NEM** használtak az „előző évben” **95,1%**

Valamilyen tiltott drogot fogyasztók:

~**208 millióan*** kábítószerrel az „előző évben” **4,9%**

***ebből:** ~166 millióan marihuánát az „előző évben” **3,9%**

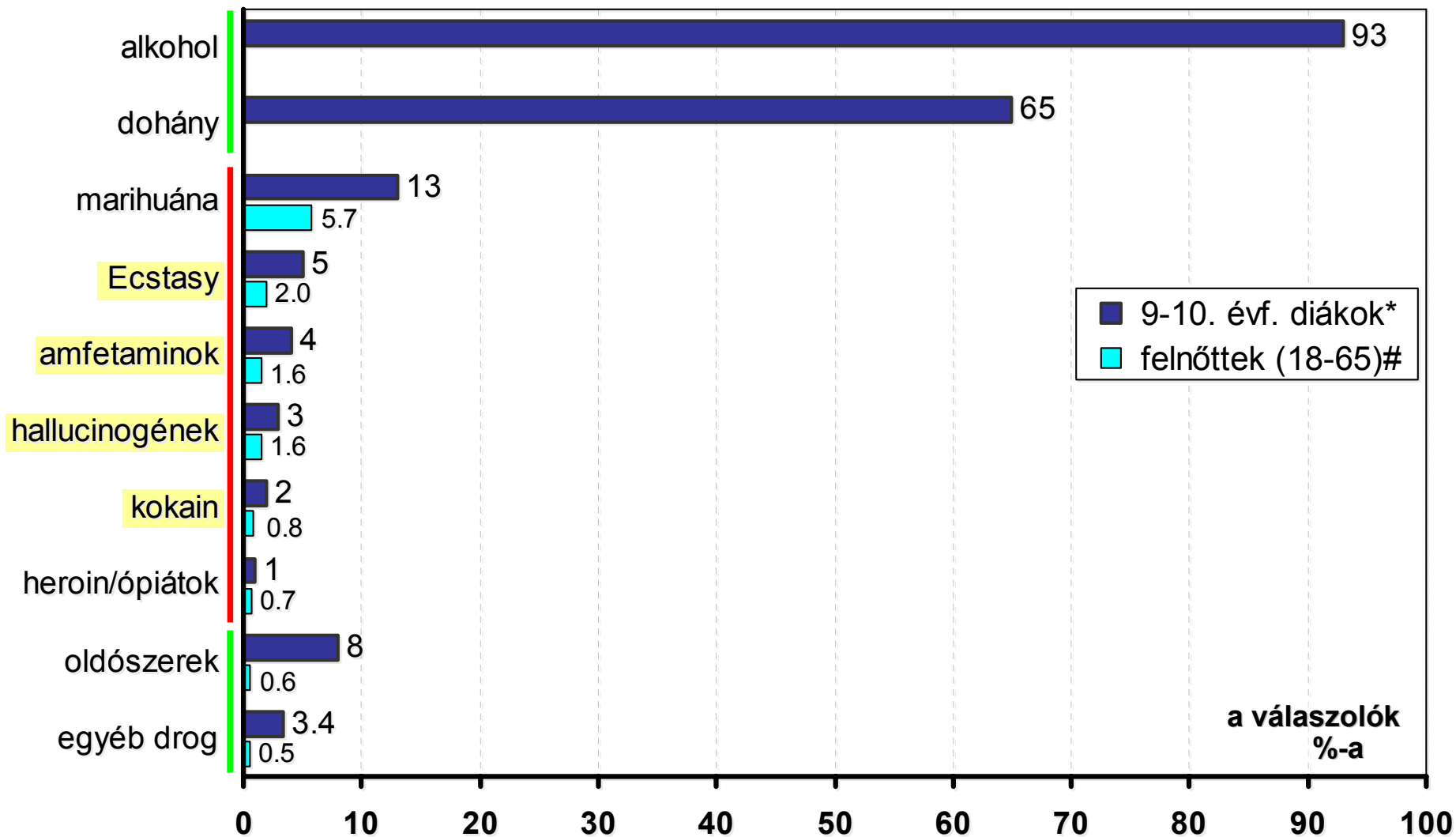
~34 millióan „**amfetaminokat**” (9 millióan *Ecstasy*-t) **0,8%**

~16 millióan opiátokat (nagyraészt heroinot) **0,4%**

~16 millióan kokaint (EU-ban ~4 millióan) **0,4%**

*A **6.475** millió össznépességből **4.272** millió esik ebbe a korosztályba

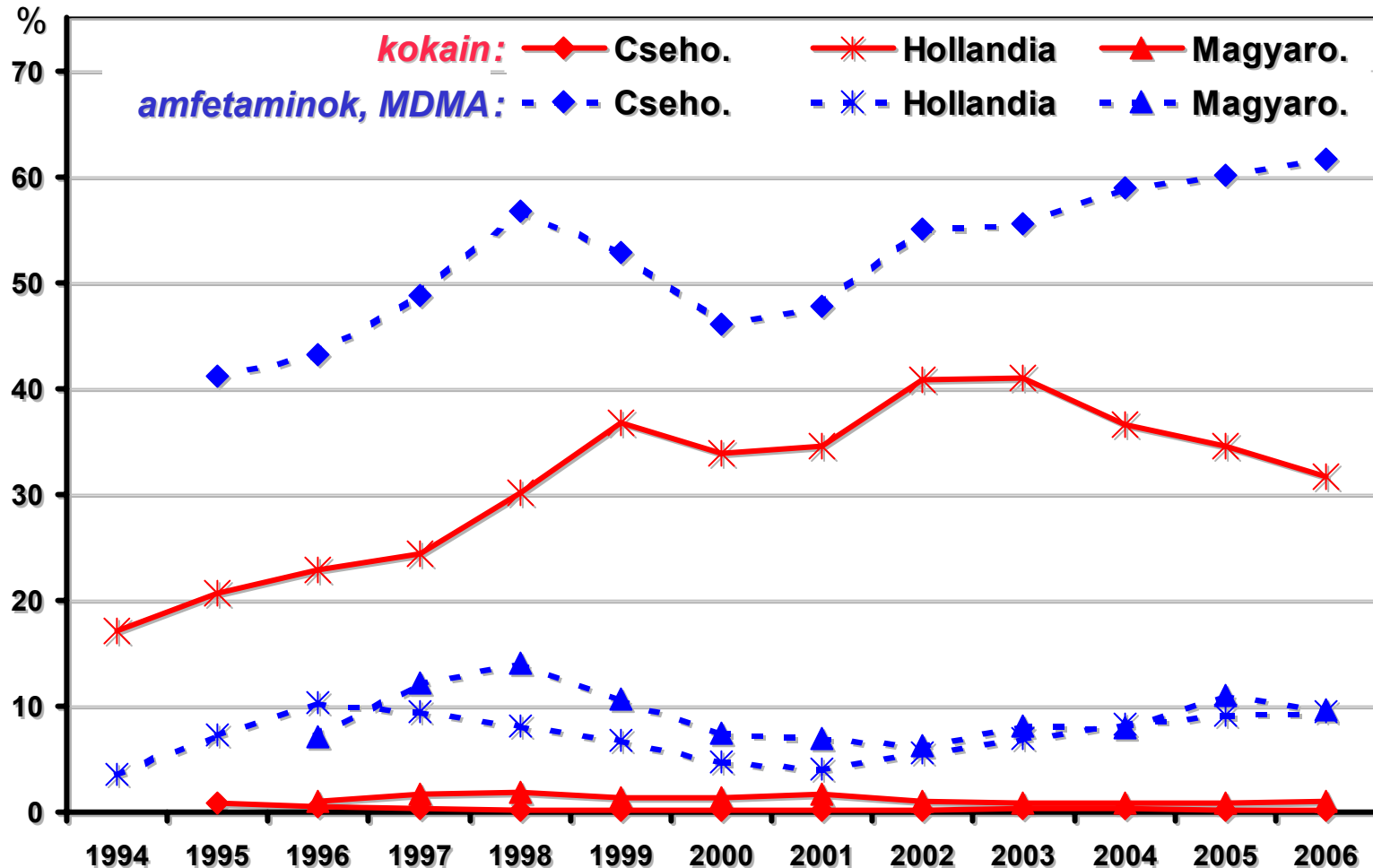
A droghasználat életprevalenciája Magyarországon*,#



Stimulánsokkal kapcsolatos egészségügyi problémák miatt újonnan kezelést igénylők számaránya 3 EU országban

2006-ban hazánkban kábítószerproblémákkal szakellátásban 5673 új beteget kezeltek.

incidencia az adott évben

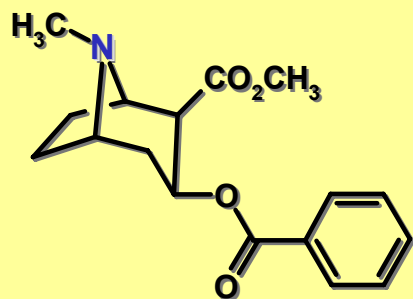


A kokacserje (*Erythroxylum coca*, *E. novogranatense*)



- .. - **16. sz.** - inkák (mai Peru, Bolívia, Kolumbia) (A. Vespucci, 1499, F. Pizzaro, 1532)
- 1801** - kokalevelek és alkáli **élénkítő** hatása (Peru; A. v. Humboldt)
- 1860** - tiszta kokain kokalevelekből (A. Niemann, F. Wöhler, Göttingen)
- 1884** - a kokain morfinizmus ellen? (S. Freud: „Über Coca”)
- 1884** - a kokain **érzéstelenítő hatása** békán és emberi szemben (K. Koller)
- 1898** - javaslat a kokain kémiai szerkezetére (R. Willstätter)

A kokain, egy klasszikus pszichomotoros stimuláns



benzoil-(metil-ekgonin)

alkaloid

szippantva, szájon át, iv,* elszívva
20 - 120 mg

kokain HCl só (Olvadásp. 195°C)

kokain bázis (Olvadásp. 98°C)

freebasing; crack ←
binge

**speedball*: kokain + heroin



TÖBBRÉTEGŰ HATÁSMÓD

Stimuláns / eufóriás hatás (KIR)

gátolt a *dopamin*-visszavétel
+ gátolt a *szerootonin*-visszavétel

Érszűkítő hatás (környéki idegrendszer)

gátolt noradrenalin visszavétel

Helyi érzéstelenítő hatás

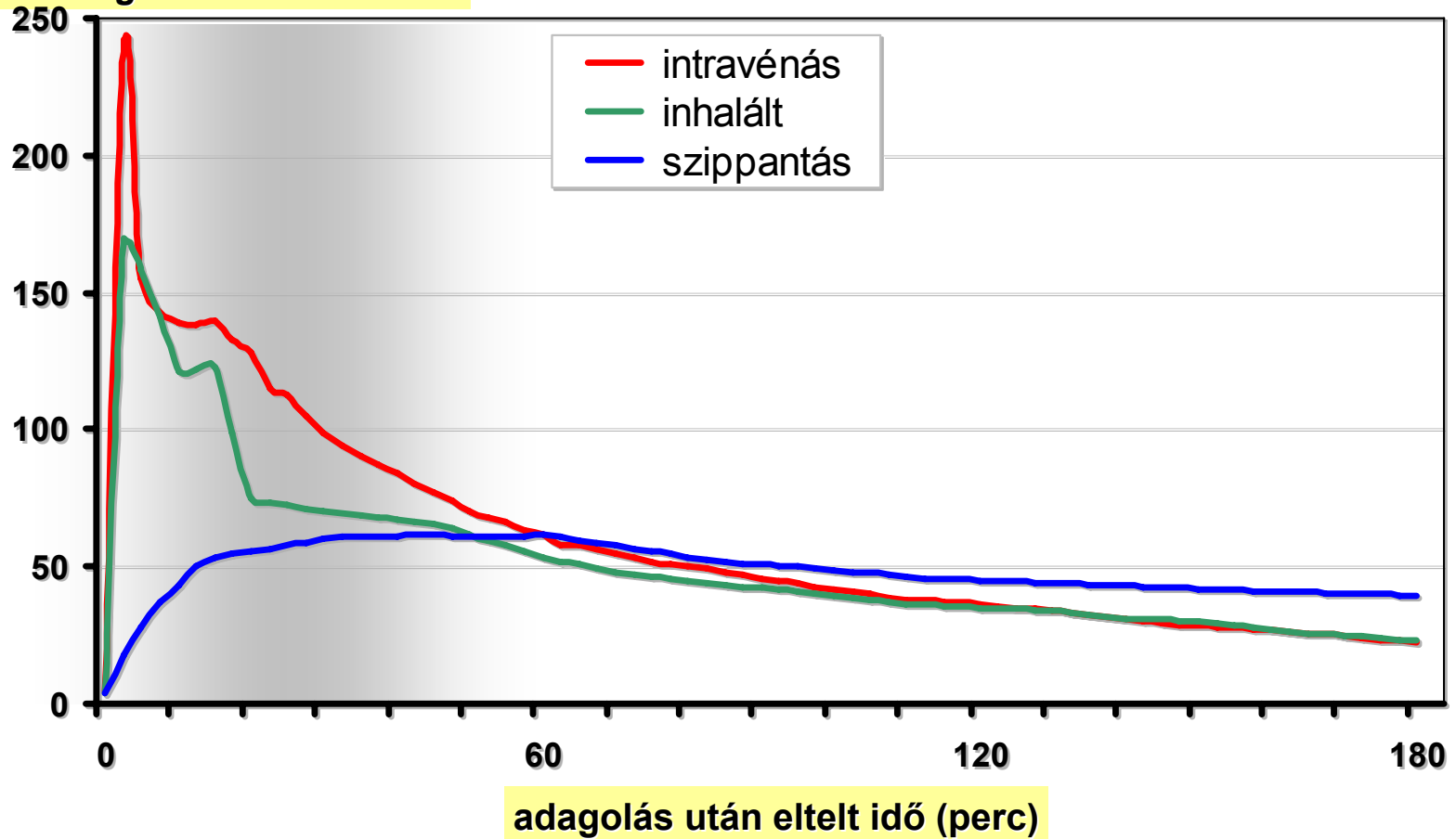
Na⁺ csatorna gátlás; ma is gyógyszer!

„házilag” készítve: kokain HCl + sütőpor v.
szódabikarbóna



A kokain farmakokinetikája különböző adagolásoknál

Kokain koncentráció a vérben,
ng/ml



A kokain dóziszfüggő pszichostimuláns hatásai

EGYSZERI ALACSONY ADAG **ENYHÉBB TÜNETEK**

hangulatváltozás: eufória / diszfória
megnövekedett energia
pupillatágulás
alvászavarok, álmatlanság
fejfájás
motoros izgatottság, nyugtalanság
beszédesség
hiperaktivitás
indulatosság, verbális agresszió
fokozott libidó
túlzott önbizalom
csökkent étvágy (enyhe anorexia)

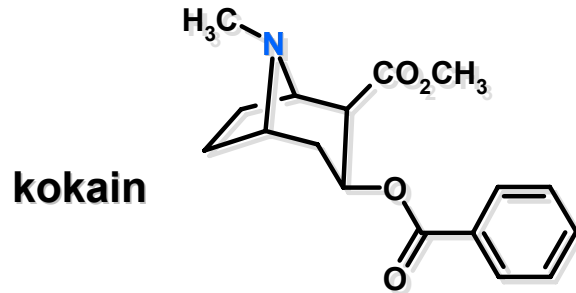
NAGY ADAG / TARTÓS HASZNÁLAT **SÚLYOSABB MELLÉKHATÁSOK**

izgatottság, szorongás, *paranoia*
ingerlékenység, dühkitörések
félelemérzet, visszahúzódás
túlzott megerőltetést követő kimerültség
alvásképtelenség
kényszeres, sztereotip mozgás / tevékenység
zavaros, összefüggéstelen beszéd
csapongó ötletrohamok
hallucinációk (taktilis: *kokainbogarak*)
csökkent szexuális érdeklődés
nagyzási hóbort
teljes étvágytalanság, lefogyás

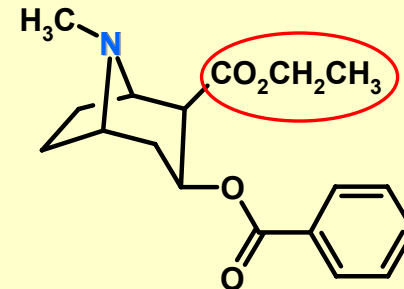
Túladagolás tünetei: keringési és szívritmus-zavarok, infarktus, agyvérzés (*stroke*), magas vérnyomás, nehéz légzés, görcsök, kóma

Egyéb káros hatások: polidrog-használat; orrsövény-perforáció; pszichózis, erőszakos viselkedés; szívinfarktus, hirtelen szívhalál; „*cocaine/crack babies?*”

A kokain és szerkezeti rokonai

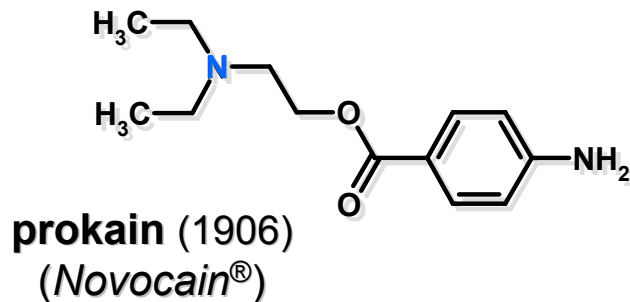


Az emberi szervezetben:
 kokain + $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ = **kokaetilén**



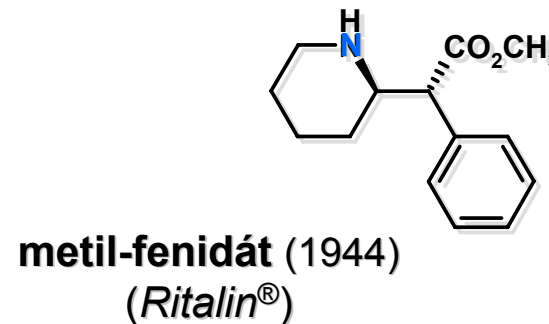
Szintetikus helyi érzéstelenítők
 (a neuron Na^+ ioncsatornáira hatnak)

Nem pszichostimulánsok!



valamint oxybuprocaine,
lidokain, bupivacain, stb.

**Egy kokainszerű stimuláns
 gyógyszer**
 (DAT & NA szállítófehérjékre hat)



figyelemhiányos/hiperaktivitás-zavar
Attention Deficit-Hyperactivity Disorder
 (ADHD) kezelésének gyógyszere

Önadagolósos állatkísérlet növekvő dózissal



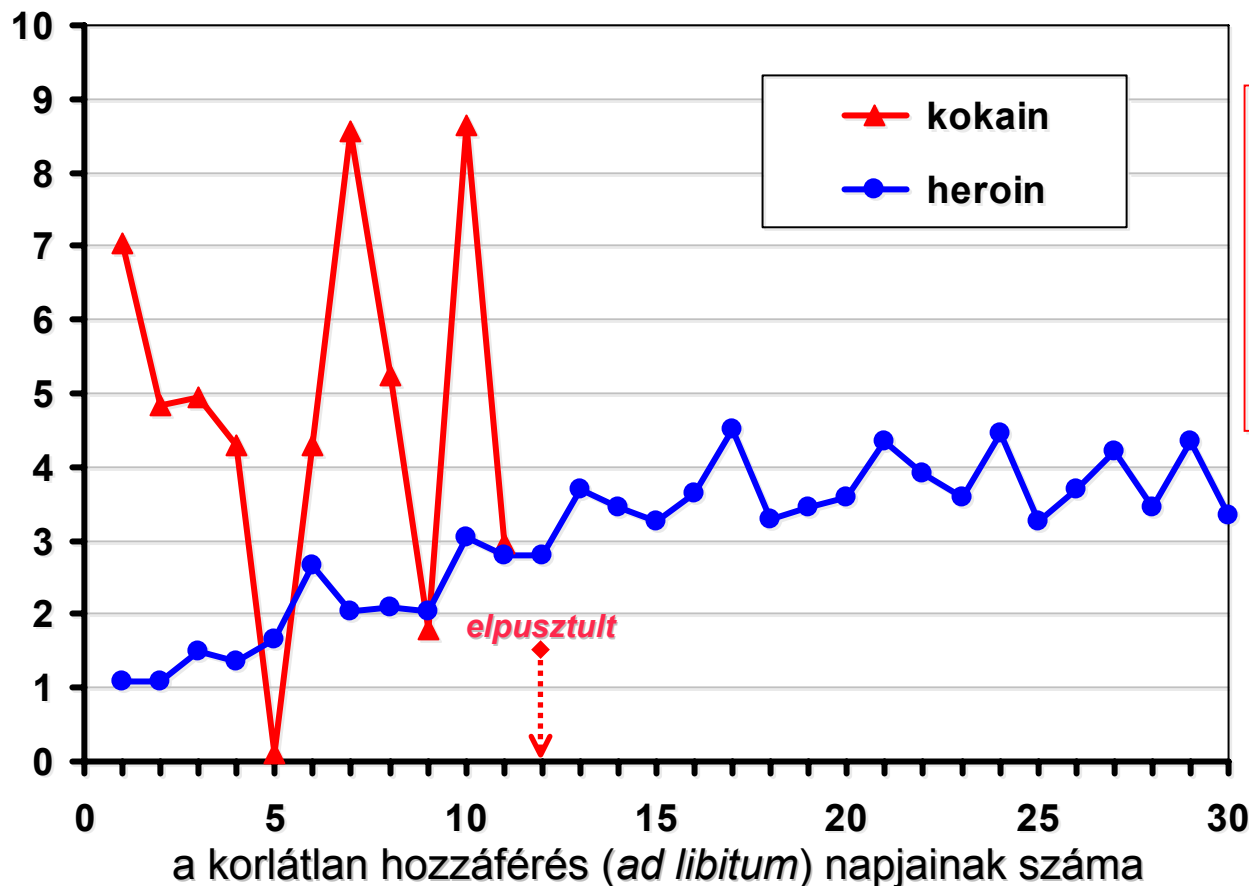
gombnyomással szabályozott
intravénás (iv) adagolás
Vízoldható legyen a vegyület!

C Sanchis-Segura & R Spanagel:
Addiction Biol 11: 2-38 (2006)

A heroin és a kokain önadagolása patkányoknál

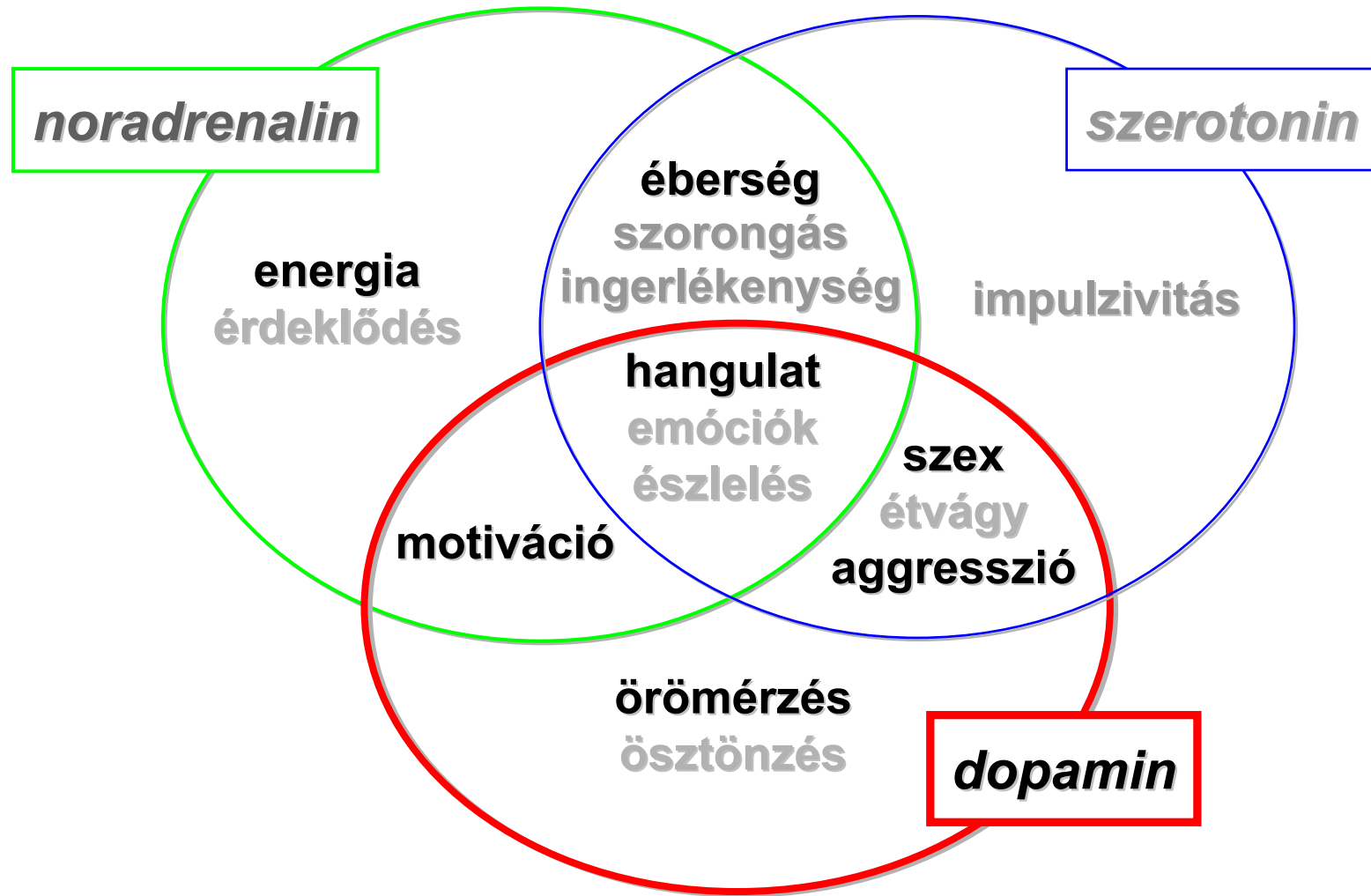
befecskendezések
száma óránként

kokain HCl dózis: 1 mg/kg *iv*
heroin HCl dózis: 0,1 mg/kg *iv*



A kísérlet során a *kokainista* patkányok lesoványodtak (-30%). A kísérlet végére a *kokainista* patkányok 90%-a, a *heroinista* állatok 36%-a pusztult el.

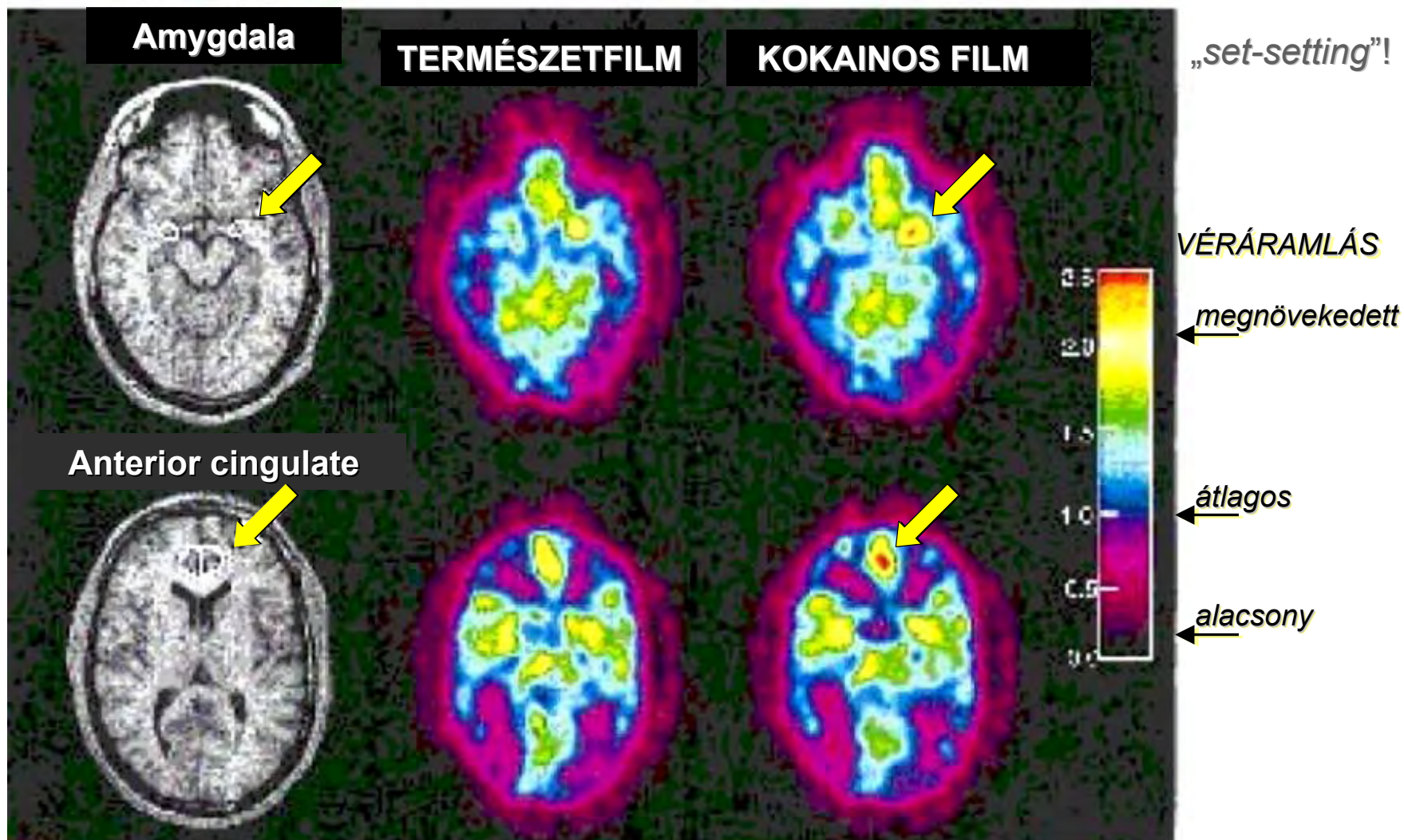
A kokain hatása a hangulatra és a viselkedésre



Erős dopaminerg hatás az agy „jutalmazási” (reward) központjában - *reinforcer*

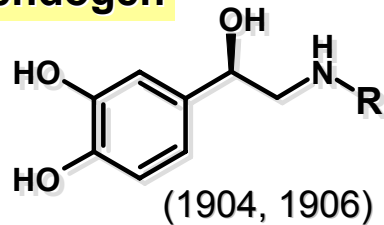
Az agy „emlékszik” a kokainfogasztás kísérőjeleire (*cues*)

agyi véráramlás PET (Pozitron Emissziós Tomográfias) vizsgálata
(jelzőanyag: ^{15}O -vel jelzett víz; iv)



Természetes és szintetikus fenetilamin-típusú stimulánsok

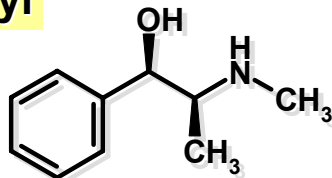
endogén



R = CH₃ **adrenalin** (epinefrin): hörgtágító, kardiostimulátor, pupillatágító

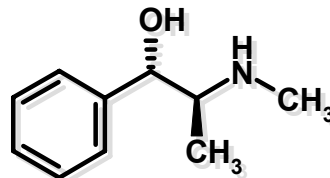
R = H **noradrenalin** (norepinefrin): adrenerg, vérnyomásnövelő

növényi

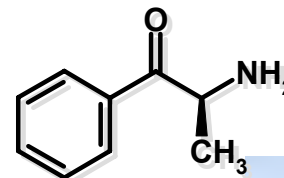


efedrin

csikófarkfű (*ma huang*, „Herbal Ecstasy”)
Ephedra sinica, *E. dystachia* (*E. vulgaris*)



pszeudoefedrin



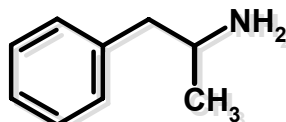
katinon

kacserje
Catha edulis

(Szendrei K., 1980)

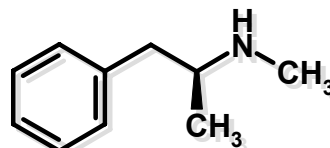


szintetikus

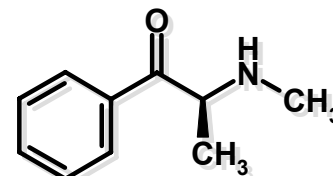


amfetamin
(1887, 1927)

(hörgtágító, narkolepszia, ADHD kezelése)



metamfetamin
(1911)



metkatinon
(1928)

tkp. félszintetikus, mert efedrinből
készül kémiai oxidációval

stb.

Amfetamin-típusú szintetikus stimulánsok



szájon át, iv, sc, szippantva, elszívva
5 - 50 mg

alfa-metil-fenetilamin
speed, spuri, gyorsító

Benzedrin inhaláló: amfetamin + mentol (1932; szénanátha ellen)

Benzedrin: amfetamin H_2SO_4 só ($\text{Op} > 300^\circ\text{C}$)

ice: metamfetamin HCl só ($\text{Op} 172^\circ\text{C}$)

Pervitin (piko): metamfetamin HCl só

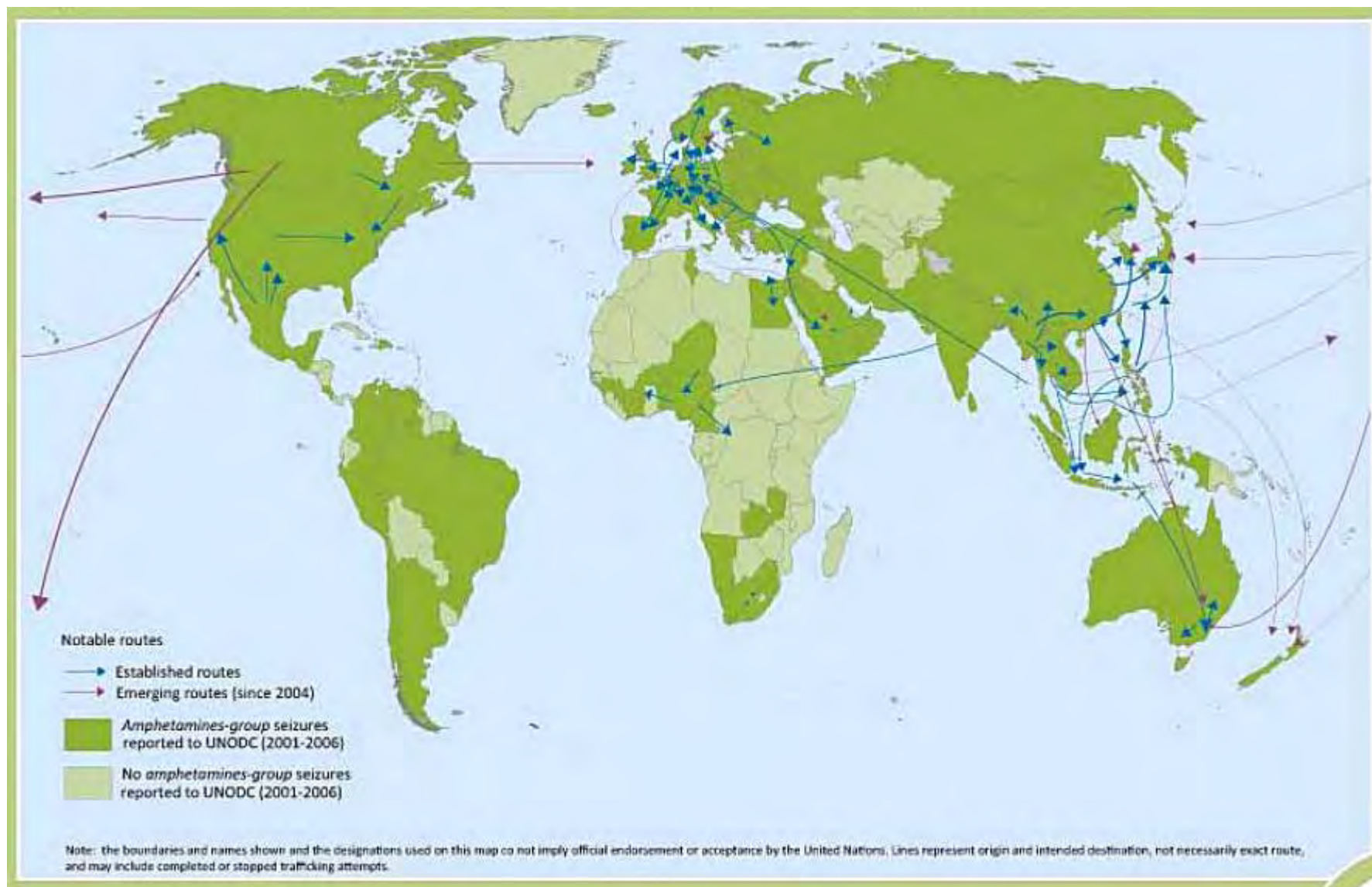
yaba: metamfetamin + koffein

speedball: (met)amfetamin + heroin; iv



Az első (met)amfetamin-járványok: USA (1940-1972), Japán (1945-1957), Svédország (1942-1962)

Az amfetaminok eredete és főbb szállítási útjai (2001-2006)



Amfetaminokat gyártó üzem az indonéziai Jakartában (2005)



Elméleti kapacitás: napi 200 kg metamfetamin

1 kg metamfetamin gyártás melléktermékeként 5-7 kg veszélyes hulladék keletkezik!

Az amfetamin-típusú stimulánsok jellegzetes hatásai

...hasonlóak a kokainéhoz (De: könnyebb hozzáférhetőség

↓
nagyobb abúzus kockázat!)

Hatások:

frissesség, fokozott éberség & alkotóképesség
álmatlanság
átmeneti teljesítménynövekedés
éhségérzet csökkenése

gyógyszer

katonai felhasználás (a spanyol polgárháború óta)

sportban doppingszer

valamint:

szájszárazság

fogcsikorgatás

amfetamin-pszichózis! (tartós használat esetén)

Gátolják a *dopamin (DA)* visszavételét

Fokozzák *DA* & *noradrenalin* felszabadulását

Gátolják a katekolamin neurotranszmitterek és más
fenetilaminok lebomlását (*MAO*-gátlás), stb.

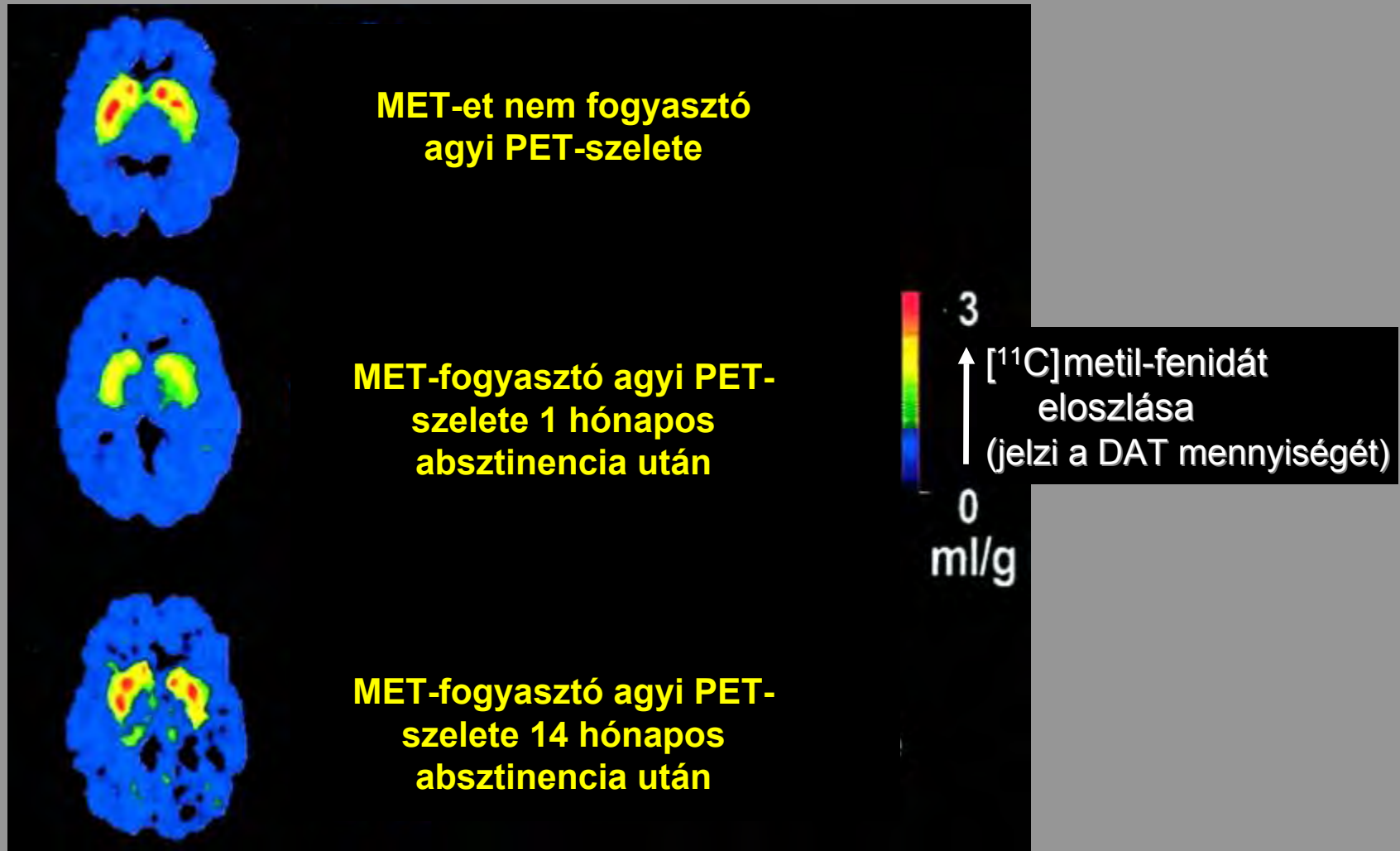
Roncsolják a dopamin- és szerotonintartamú neuronokat
(toxikus metabolitok?)

„meth mouth”



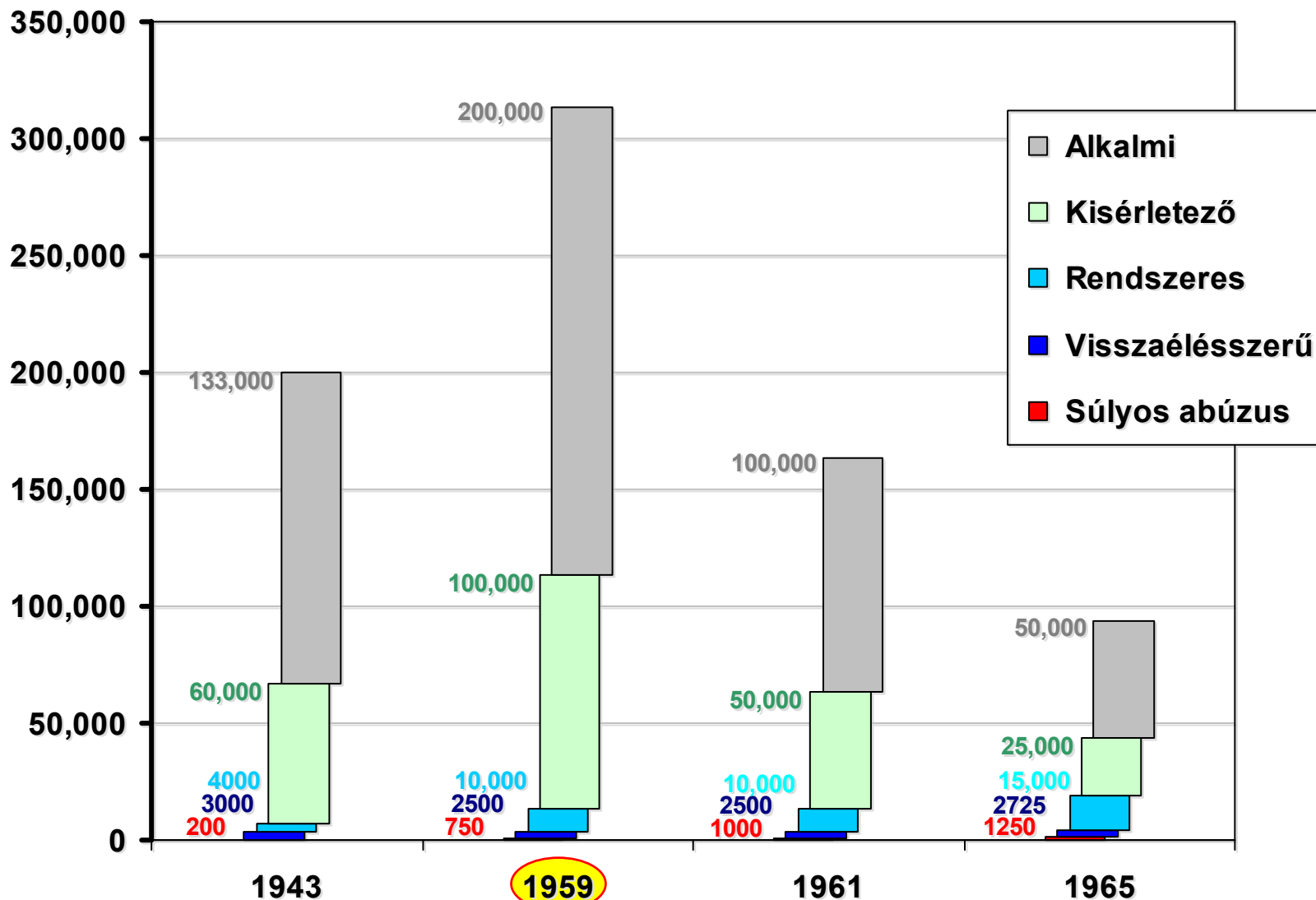
A metamfetamin (MET) részben visszafordíthatóan károsítja a dopamint szállító fehérjét (DAT)

PET (Pozitron Emissziós Tomográfias) vizsgálat
DAT-ligandum: ^{11}C -vel jelzett metil-fenidát



Az amfetamin és rokon stimulánsok használata Svédországban az 1959. Nemzeti Kábítószer törvény meghozatala előtt és után

Használók száma



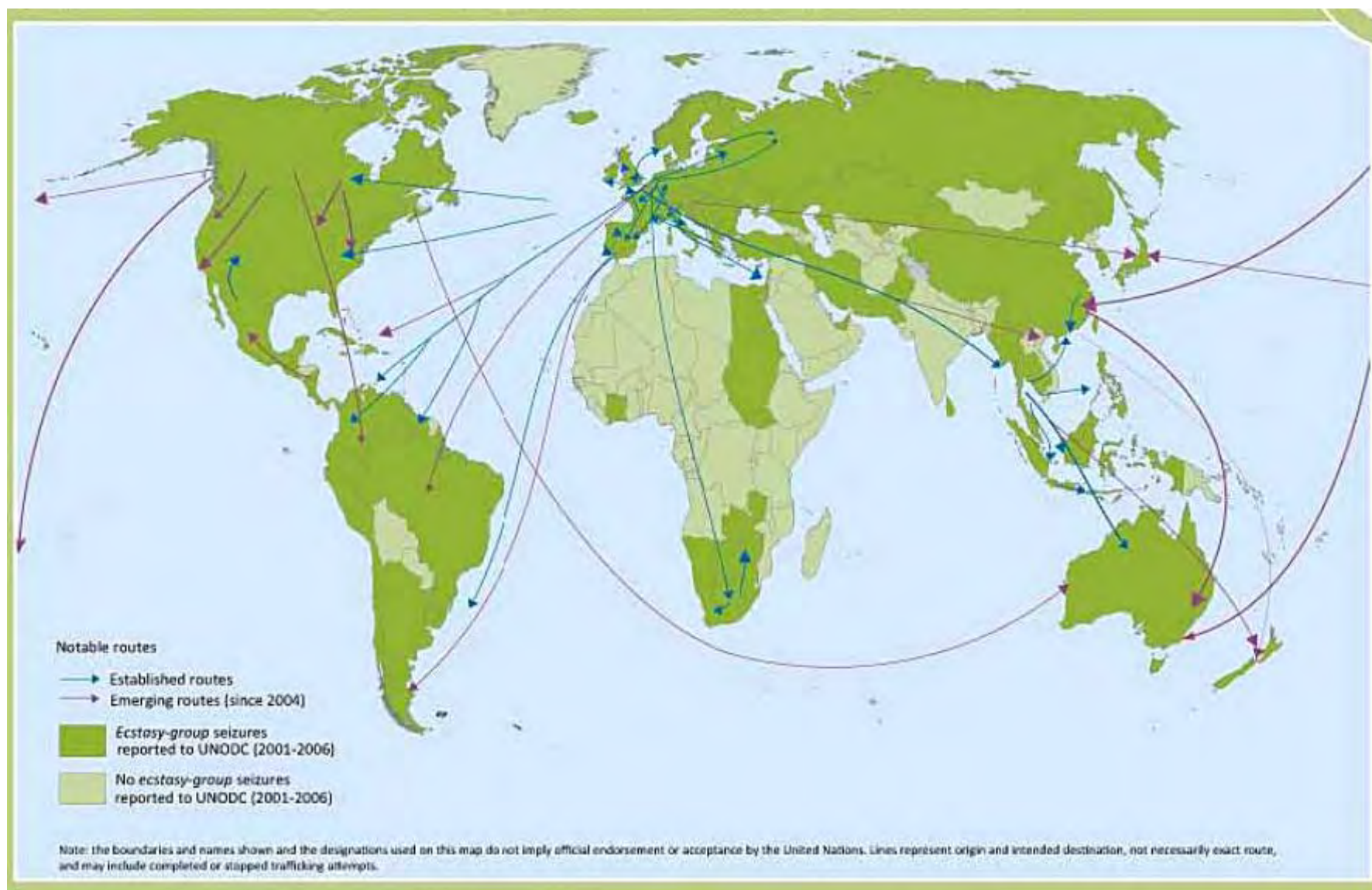
„Diszkódrogok” – az *Ecstasy* (MDMA) tabletták széles(?) választéka



99 Ecstasy Tablets (2007)
Image by Erowid, © 2007 Erowid.org



Az *Ecstasy* (MDMA) eredete és főbb szállítási útvjai (2001-2006)



Designer jeans – „designer drog”



hasznos funkció
eltérő forma & címke



„designer drog” (1985)

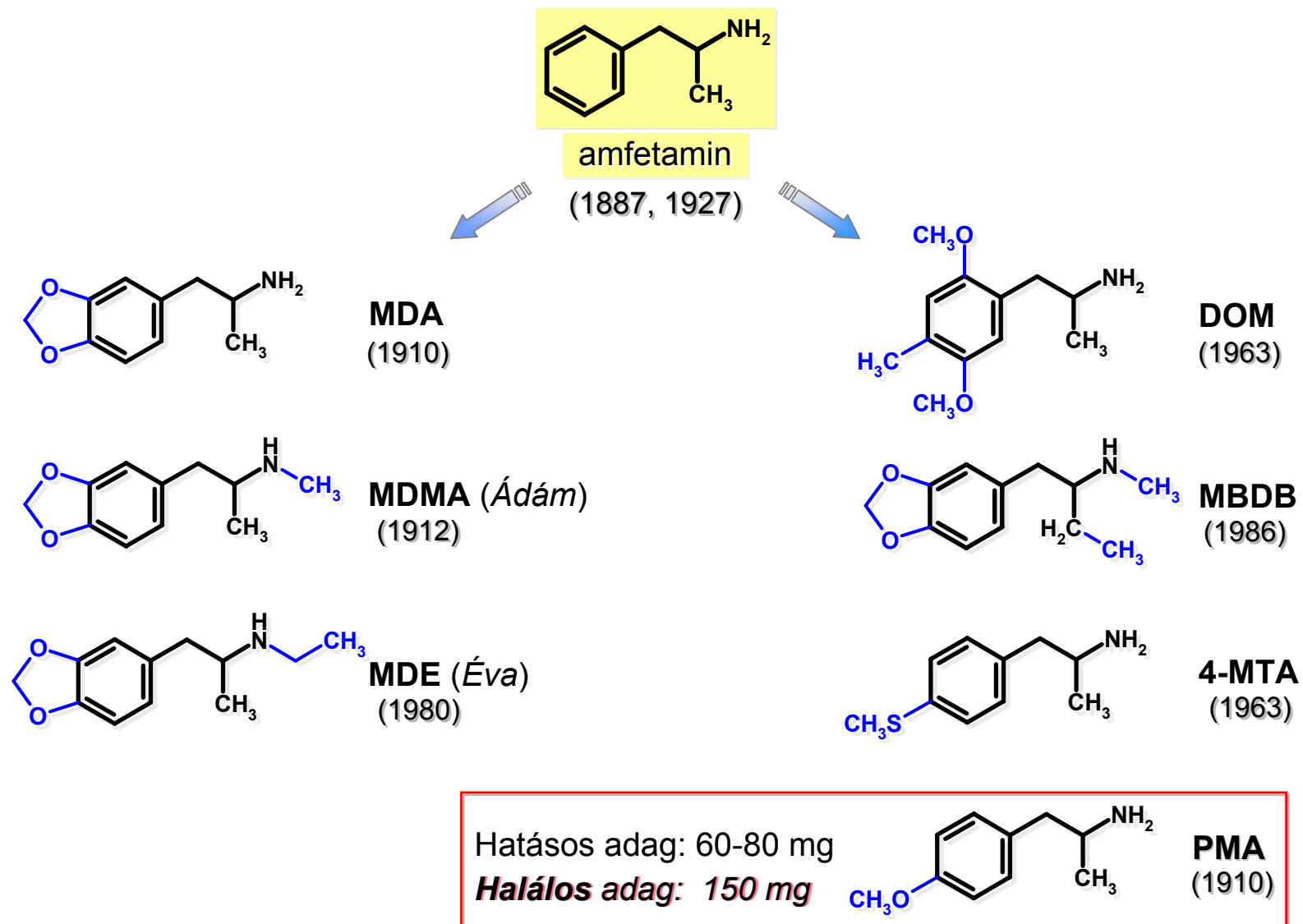
Az aktuális törvények által (még) nem tiltott, könnyen előállítható drog. Általában a szerkezetileg módosított amfetamin-szerű vegyületeket nevezték *designer drognak*, de ismertek *designer ópiátok* (*fentanilok*), sőt újabban *designer kannabinoidok* (pl. *Spice*) is.

Egy *designer drog* pszichoaktivitása igen hasonló a feketepiaci forgalomban levő - kábítószernek minősülő - rokonához, de előállítása, forgalmazása és reklámozása (pl. internet) nem ütközik semmilyen törvénybe.

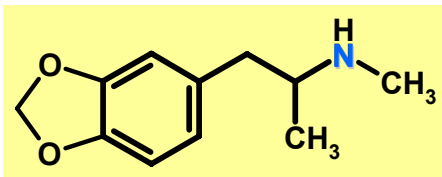
A tetszetős csomagolás címkéjén olykor feltüntetik:

„Emberi fogyasztásra nem alkalmas!”...

„Újabb” amfetamin-típusú szintetikus drogok



Fenetilaminok hallucinogén (*H*), stimuláns (*S*) és entaktogén (*E*) tulajdonságai



MDMA (1912)

3,4-**M**etilén**D**ioxi-*N*-**M**etil-**A**mfetamin

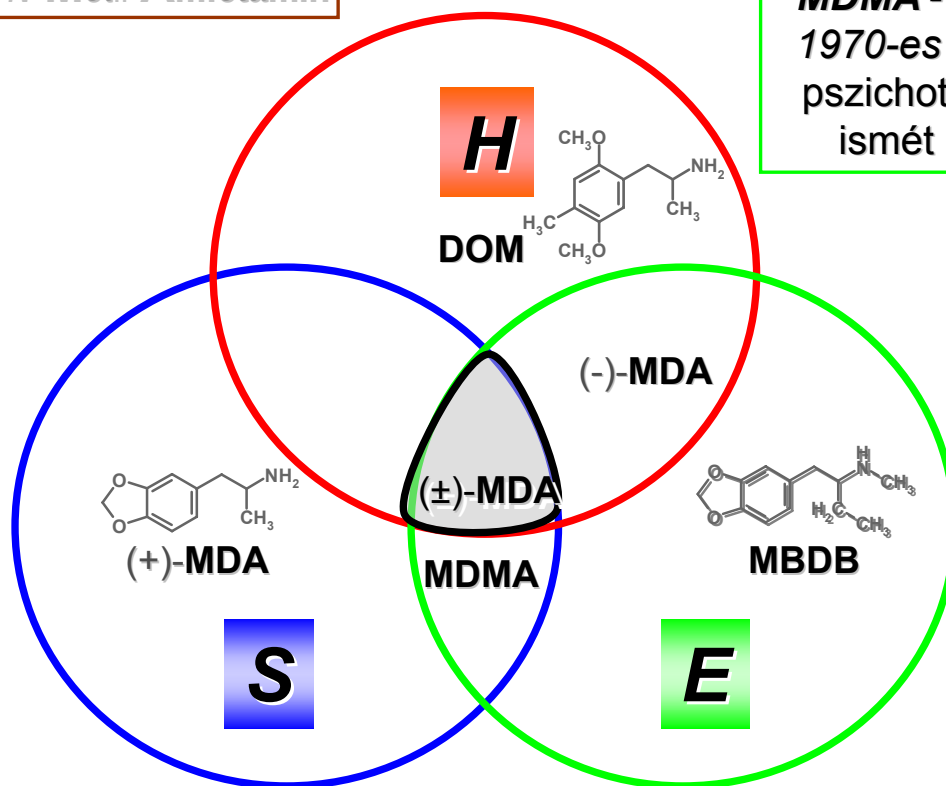


entaktogén

„belsőleg megérintő”
kapcsolatkönnyítő, nyitottságot,
empátiát kiváltó szer

MDA - *love/hug drug*

MDMA - *instant házassági szindróma*;
1970-es években 1985-ig (betiltásáig)
pszichoterápiában használták (USA);
ismét indultak klinikai vizsgálatok



Az MDMA a szerotonin szállítófehérjéhez kötődve gátolja annak szinaptikus visszavételét

Az MDMA kívánt és nemkívánt hatásai

EGYSZERI ALACSONY ADAG

ENYHÉBB TÜNETEK

hangulatváltozás: eufória
megnövekedett energia, izgatottság
nyitottság, barátságosság
beszédesség, fokozott önbizalom
pupillatágulás
érzékelés fokozódása
étvágycsökkenés (enyhe anorexia)
fokozott folyadékveszteség[#]
szájszárazság, fogcsikorgatás
izomfájdalom
fejfájás; szédülés; álmatlanság

NAGY ADAG

AKUT MÉRGEZÉSI TÜNETEK*

hallucinációk, időérzék elvesztése
szorongás, félelemérzet, pánik
nyugtalanág, izzadás, reszketés
szemtekerezgés (nisztagmus)
szívdobogás, vérnyomásemelkedés
magas láz (hipertermia)
alvásképtelenség
megerőltetést követő kimerültség
izommerevség, görcsök, kóma
étvágytalanság (napokig)
pszichés „másnaposság” (napokig)

[#]Ellensúlyozása: nem túlzásba vitt folyadék- és sópótlás (óránként fél liter víz + „sós ropi”)

***Szerotonin-szindróma! 5-HT↑** (lásd következő ábrát)

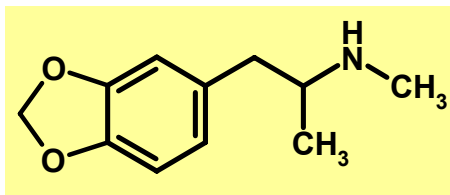
Egyéb káros krónikus hatások: emocionális problémák, szorongás, depresszió, önkontrollhiány;
5-HT↓ gondolkodási & koncentrációs problémák, memóriazavarok; vese- & májelégtelenség

„Tolerancia” - nem jellemző: „its most desirable effects diminish with frequency of use.”

Shulgin AT (1986) *J Psychoactive Drugs* 18: 291-304

„Diszkódrogok” - az MDMA

A táncparkettől a boncasztalig?



(±)-MDMA

Tablettákban: MDMA HCl só
60 - 125 mg

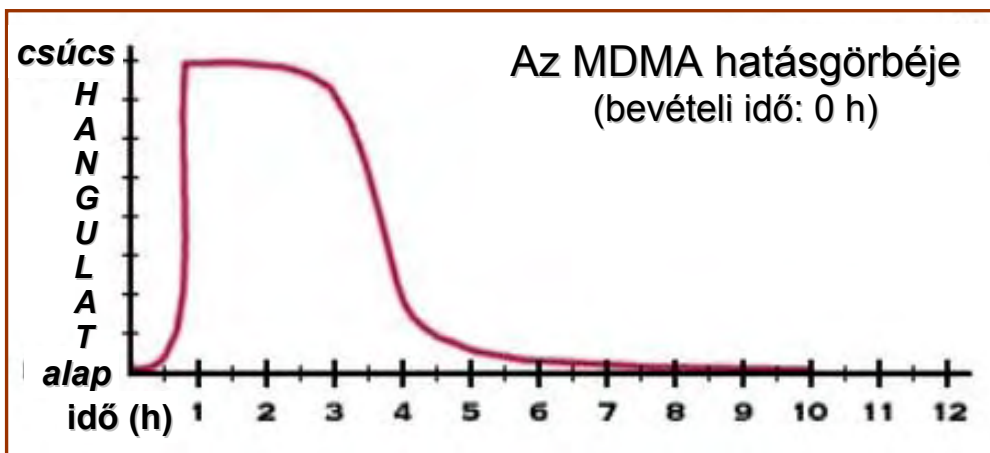


Lorna Spinks (19)
2001. május

43°C

idioszinkrázia

alacsony drogmetabolizáló
képesség miatt?



„danse macabre”

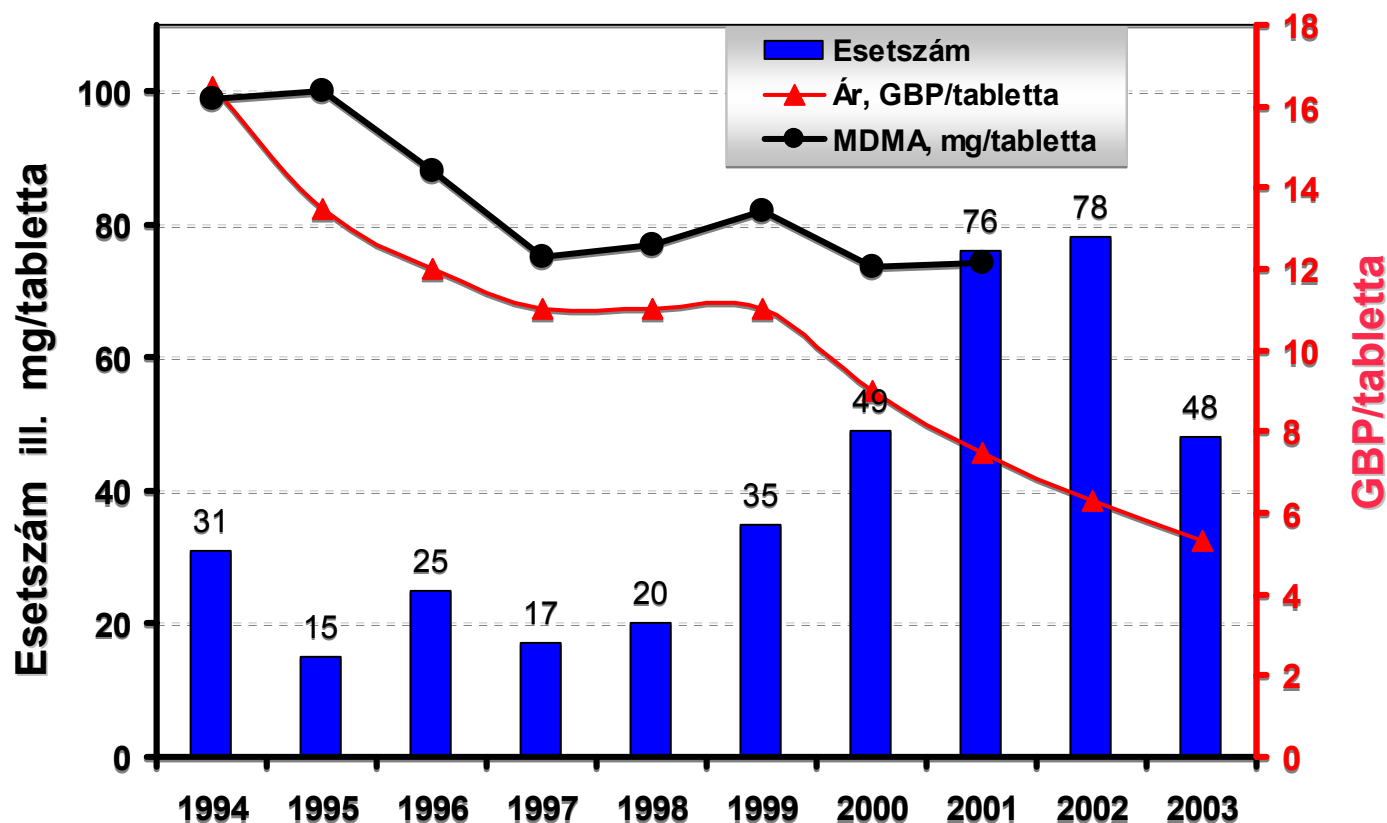
„ideális” diszkó/partidrog: jó hangulat, feldobottság, serkentő hatás
enyhe hallucinogén hatás: fogékonyság külső ingerekre (pl. zene, fény)

Szerotonin-szindróma: nyugtalanság, izomrángás, zavartság, fokozott reflex-ingerlékenység, szájszáraz, **izzadás**, erekció, extrémül felfelé fordult szemgolyók, **reszketés**, esetleg **eszmélet-vesztés**hez vezető **görcsrohamok**

Ecstasy-fogyasztással kapcsolatos halálesetek

Anglia & Wales, 1994. január - 2003. december

Kb. 340 ezer „rendszeres” fogyasztó („elmúlt havi” prevalencia; 2002. évi adat)

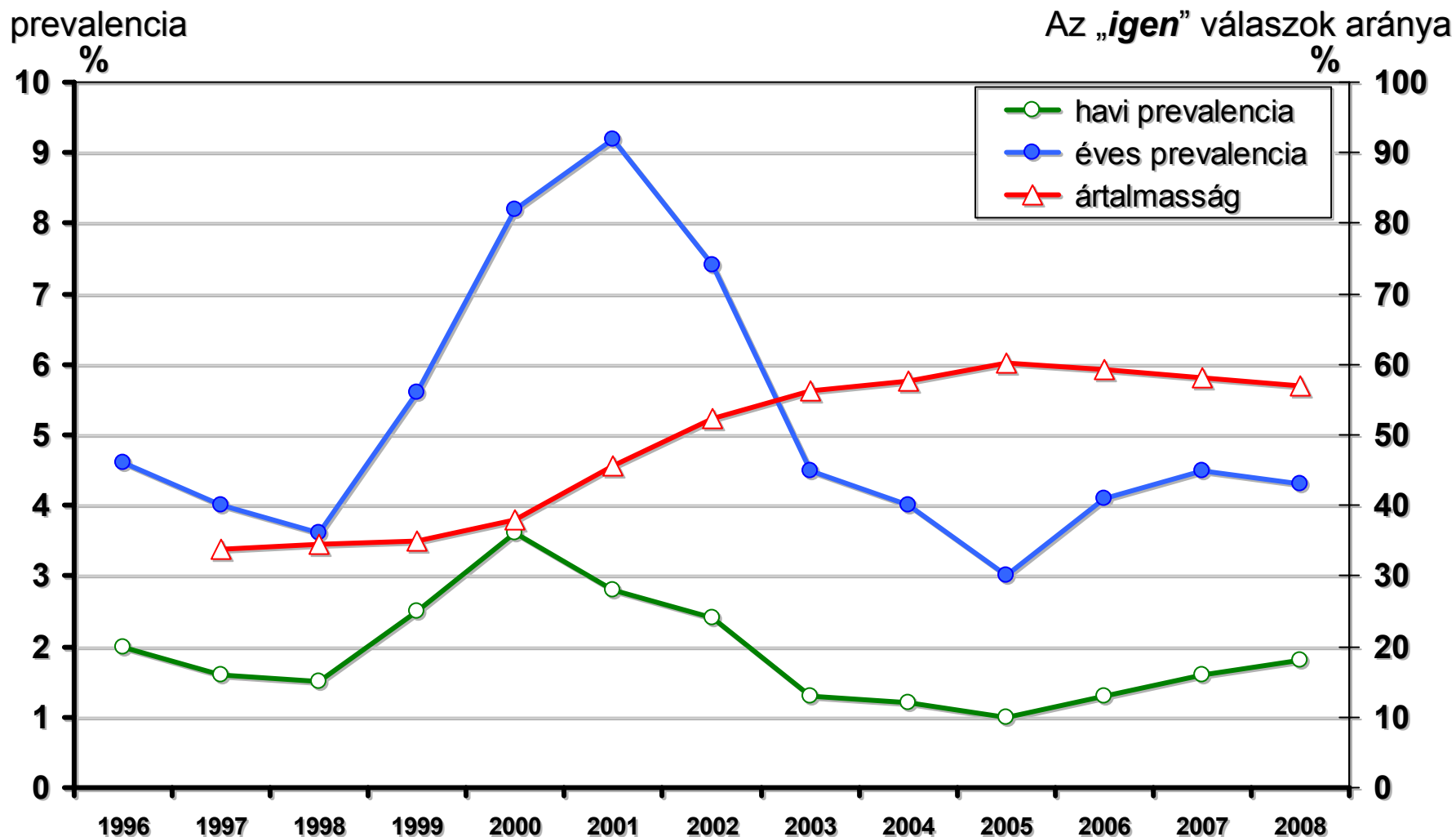


Általában 10-ből 4 kizárólag csak Ecstasy-t fogyasztott

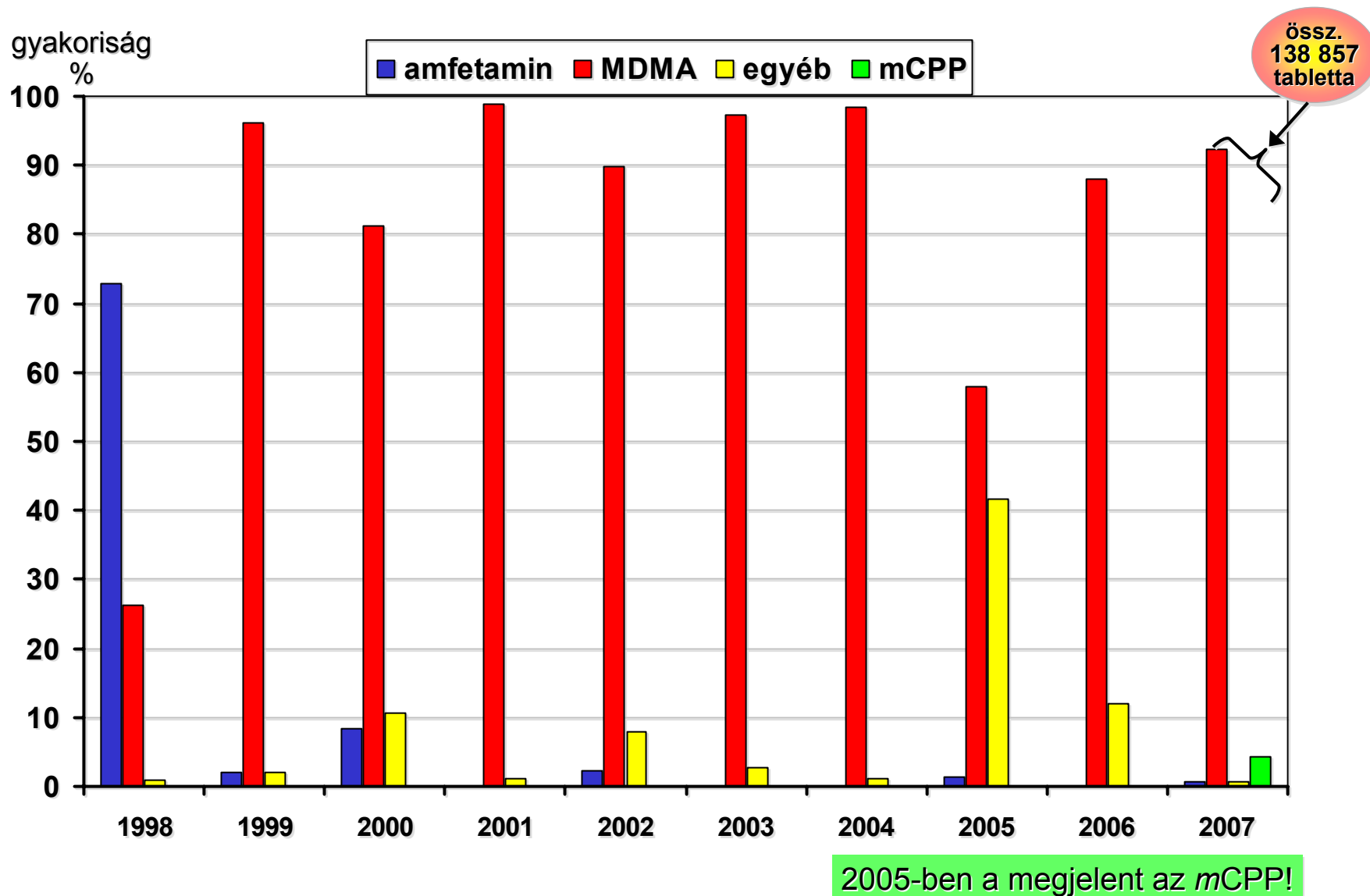
Polidrog-használat: heroin, alkohol, kokain, amfetaminok, benzodiazepinek, marihuána, GHV

Végzős középiskolások *Ecstasy*-fogyasztása és kapcsolatos veszélytudata (USA, 1996-2008)

„Ártalmas-e az *Ecstasy* kipróbálása 1-2 alkalommal?”



A lefoglalt *Ecstasy*-tabletták hatóanyagai



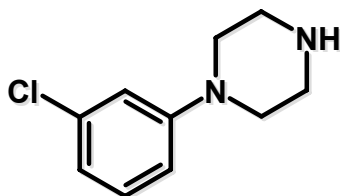
Piperazinszármazékok

Új, MDMA/amfetamin-szerű „~~legalis~~” drogok?

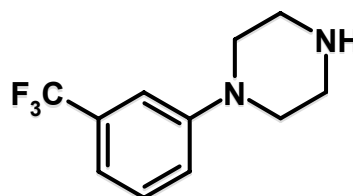


Legal X, Legal E, pep pills
2002-től az USA-ban, majd
Ausztráliában és az EU országokban is
az ellenőrzött anyagok közé kerültek!

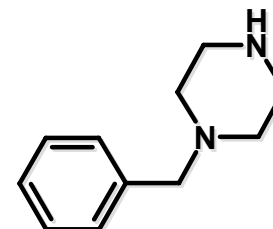
Kémiailag nem az amfetamin-típusú anyagok közé tartoznak!



mCPP
szerotonerg



TFMPP, Molly
szerotonerg



BZP, A2
főként dopaminerg

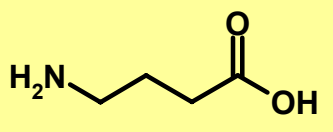
mCPP:
stimuláns & szerotonerg hatás
szerotonin-szindróma!
étvágycsökkentő is

BZP vagy BZP/TFMPP kombináció
egymást szinergizáló hatás, szenzitizáció!
lassan kialakuló hatás toxikus következményekkel
szívdobogás, reszketés, görcsök

A γ -hidroxivajsav („folyékony Ecstasy”)

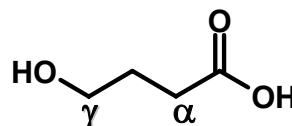
NEM STIMULÁNS!

4-aminovajsav
 γ -aminobutyric acid (GABA)



$\rightleftharpoons$
in vivo

γ -hidroxivajsav (GHV)
 γ -hydroxybutyric acid (GHB)
Na-só: nátrium-oxibát (**Xyrem®**)
Liquid E, Gina, Dzsina, Gamma



színtelen, sósízű folyadék

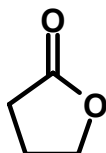
iv érzéstelenítő
narkolepszia ellen
alkoholmegvonás kezelése(?)
táplálkozás-kiegészítő

depresszáns

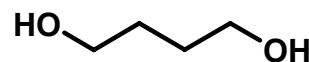
Főbb hatások:

eufória, szorongásoldás
hallucinációk, amnézia
(emlékezet-kiesés), alvás

$\rightleftharpoons$
in vivo



ipari oldószerek: butirolakton
(GBL)



1,4-butándiol

Hatásmód: összetett, nem ismert pontosan

Dózis-hatás összefüggés: 0,5 g - relaxáció, gátlások csökkennek

1 g - eufória

2-3 g - mély alvás

Nagyobb dózisok esetén: gutaütés, légzési zavarok, kóma **Halálos adag: 5-25 g**

Nagy a túladagolás kockázata.

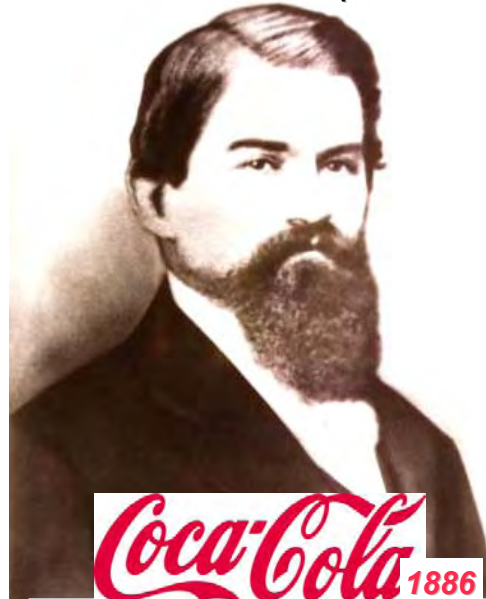
Szünet után
a HALLUCINOGÉNEK *kel*
folytatjuk!

Régi és új kokaitalok



Angelo Mariani (1838-1914, Korzika)
1863 - az első kokabor (11% EtOH)

John S. Pemberton (1831-1888)



Coca-Cola 1886
SYRUP * AND * EXTRACT.

For Soda Water and other Carbonated Beverages.

This "INTELLECTUAL BEVERAGE" and TEMPERANCE DRINK contains the valuable TONIC and NERVE STIMULANT properties of the Coca plant and Cola (or Kola) nuts, and makes not only a delicious, exhilarating, refreshing and invigorating Beverage, (dispensed from the soda water fountain or in other carbonated beverages), but a valuable Brain Tonic, and a cure for all nervous affections — SICK HEAD-ACHE, NEURALGIA, HYSTERIA, MELANCHOLY, &c.

The peculiar flavor of COCA-COLA delights every palate; it is dispensed from the soda fountain in same manner as any of the fruit syrups.

J. S. Pemberton;
Chemist,
Sole Proprietor, Atlanta, Ga.



Az 1-grammos
- állítólag kokainmentes -
Mate de coca filteres tea
~5 mg (0,5%) kokaint
tartalmaz