

Jaka Ostrovršnik<sup>1</sup>, Anina Cvirn<sup>2</sup>, Lucija Peterlin Mašič<sup>3</sup>

# Amfetamin in metamfetamin: mehanizem delovanja, učinki, zastrupitev in diagnostika

*Amphetamine and Methamphetamine: Mechanism of Action, Effects, Poisoning and Diagnostics*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** amfetamin, metamfetamin, farmakologija amfetaminov, učinki amfetaminov, nevrotoksičnost, zastrupitev, zdravljenje odvisnosti

Uživanje amfetamina je po svetu zelo razširjeno, najbolj v Združenih državah Amerike, Avstraliji in Aziji. V Sloveniji uporaba amfetamina in metamfetamina ni tako razširjena, prav tako število uživalcev trenutno ne narašča. Amfetamini povzročajo občutek evforije. Učinki so posledica povečanega sproščanja dopamina, noradrenalina in serotonina v sinapsah centralnega živčnega sistema. V skupino amfetaminov uvrščamo spojine, ki jim je skupen amfetaminski skelet in psihostimulativno delovanje. Posamezni amfetamini se med seboj razlikujejo po farmakokinetičnih lastnostih (absorpciji, distribuciji, metabolizmu in izločanju) in jakosti delovanja, nekateri pa tudi po mehanizmu delovanja. Uživanje amfetaminov spremlja nevarnost akutne zastrupitve, ki je lahko smrtno nevarna, saj pride do prekomerne simpatomimetične stimulacije srčnožilnega sistema. V prvi vrsti se za simptomatsko zdravljenje zastrupitev uporabljajo benzodiazepini, ki zavirajo delovanje živčnega sistema. Kronično uživanje predvsem metamfetamina je nevrotoksično, saj povzroči značilne nevrokognitivne motnje. Kljub vsem nevarnostim uporabe amfetaminov, se ti uporabljajo tudi za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo in narkolepsije. V Evropski uniji uporaba amfetaminov v te namene ni registrirana, saj se pri takem zdravljenju lahko razvije odvisnost. Žal trenutno ne poznamo učinkovite farmakoterapije za zdravljenje amfetaminske odvisnosti, a raziskave o uporabi atipičnih antipsihotikov, zaviralca kalcijevih kanalov isradipina in protiepileptika vigabatrina kažejo obetavne rezultate za uporabo v prihodnosti.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** amphetamine, methamphetamine, pharmacology of amphetamines, amphetamine effects, neurotoxicity, poisoning, addiction treatment

Amphetamine consumption is highly spread throughout the world, especially in the United States of America, Australia and Asia. In Slovenia, the consumption of amphetamines and methamphetamines is not so spread and, furthermore, it is also not increasing. Amphetamines cause a euphoric state. Their effects are an immediate consequence of an increased release of dopamine, serotonin and noradrenaline in synapses of the central nervous system. Amphetamines are classified as substances that share an amphetamine skeleton. Amphetamines differ in their pharmacokinetic properties (absorption, distribution, metabolism and

---

<sup>1</sup> Jaka Ostrovršnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jaka.ostro@gmail.com

<sup>2</sup> Anina Cvirn, štud. farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Doc. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm., Katedra za farmacevtsko kemijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

excretion) and potency, and some amphetamines also have a specific mechanism of action. Amphetamine usage is dangerous as can result in potentially lethal acute poisoning because of sympathomimetic overstimulation of the cardiovascular system. The first choice for the treatment of poisoning would be benzodiazepines, which suppress the nervous system. A prolonged, chronic usage of amphetamines, particularly methamphetamine, is neurotoxic and produces distinctive neurocognitive disorders. Despite being dangerous, amphetamines are used to treat attention deficit hyperactivity disorder and narcolepsy. This type of treatment is not registered in the European Union, however, because of its potential for the development of addiction. Unfortunately, there is no effective pharmacotherapy for the treatment of amphetamine addiction, but studies about the usage of the atypical antipsychotic and calcium channel blocker isradipine and the antiepileptic drug vigabatrin show promising results for future treatment.

## UVOD

Ime amfetamin izhaja iz kemijskega imena *alpha-methylphenethylamin*. Amfetamine uvrščamo med psihomotorične stimulanse. Prvič so jih sintetizirali leta 1887, na trgu so se pojavili leta 1932 (kot bronhodilatatorji in respiratorni stimulansi). Leta 1933 so opisali tudi njihove centralno stimulativne učinke in jih leta 1937 začeli uporabljati za zdravljenje narkolepsije. Njihovo splošno uporabo je leta 1970 prepovedal Odllok o nadzorovanih substancah (angl. *Controlled Substance Act*) (1).

Amfetamini delujejo na centralni in periferni živčni sistem, njihovi učinki pa so odvisni od njihove kemijske strukture. Pri prekomernem odmerku lahko pride do akutne zastrupitve, ki se kaže z zelo raznoliko klinično sliko. Dolgotrajno uživanje običajnih odmerkov privede do nastanka odvisnosti in nevrogenativnih možganskih sprememb (predvsem pri uživanju metamfetamina) (2, 3). Znana je tudi uporaba amfetamina v terapevtske namene, vendar so odmerki v primerjavi z rekreativno uporabo mnogo nižji. Največji terapevtski odmerek Aderalla® po peroralni aplikaciji je 30 mg, nekateri visokotolerantni amfetaminski odvisniki pa si intravensko aplikirajo 1000 mg vsakih nekaj ur (4, 5).

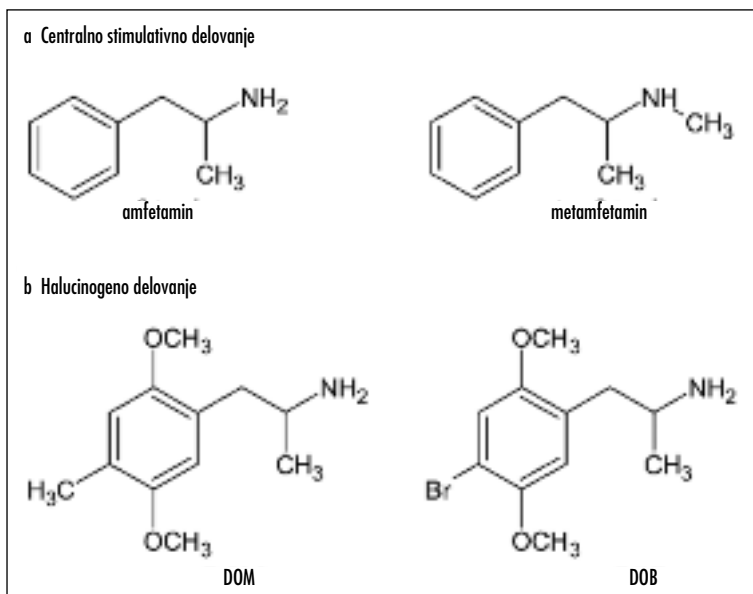
Za amfetamin in metamfetamin se uporabljajo tudi različna ulična imena. Amfetaminu pravijo tudi *speed*, *dex* ali *dexamfetamin*, metamfetaminu pa *meth*, *speed*, *crystal*, *glass*, *crank*, *tweak* in *yaba*. Amfetamini so na voljo v različnih stopnjah čistosti, temu primerna je tudi cena, ki se v Sloveniji giblje okoli 22,5 EUR za gram (6).

## EPIDEMIOLOGIJA

Amfetamini predstavljajo največji javnozdravstveni problem zlasti v Aziji in Avstraliji, vse bolj pa tudi v ZDA in severni Evropi. V Evropi se proizvede največ amfetamina, saj je bilo v letu 2007 v Evropi odkritih 81 % vseh odkritih nezakonitih laboratorijev (7). Globalna produkcija amfetamina je bila leta 2007 ocenjena na več kot 230 ton, globalna produkcija metamfetamina pa na več kot 72 ton (7). Večina proizvodnje metamfetamina je v Severni Ameriki ter v vzhodni in jugovzhodni Aziji, proizvodnja pa se pojavlja tudi v Evropi, a je večinoma omejena na Češko in Slovaško.

V Evropi je največ problematičnih uživalcev amfetamina (definirano kot intravensko uživanje in/ali uživanje substance dalj časa) na Švedskem in Finskem, kjer se jih od vseh odvisnikov kar 25–35 % zdravi zaradi odvisnosti od amfetaminov (7). Na Finskem je bilo ocenjeno, da je 12.000–22.000 prebivalcev problematičnih uživalcev amfetamina (3,4–6,3 primera na 1000 prebivalcev, starih 15–54let) (7). O problematični uporabi metamfetamina pa v preostalih delih Evrope poročata le Češka in Slovaška. Na Češkem je problematična uporaba ocenjena na 20.400–21.400 prebivalcev (2,8–2,9 primera na 1000 prebivalcev, starih 15–64 let), na Slovaškem pa na 5.800–15.700 (1,5–4,0 primera na 1000 prebivalcev, starih 15–64 let) (7).

V Sloveniji je uporaba amfetamina manj razširjena kot drugje v Evropi. Raziskava med slovenskimi srednješolci, starimi med 17 in 19 let, je pokazala, da jih je 6,8 % vsaj enkrat v življenju zaužilo amfetamin. Tudi v sloven-



Slika 1. Strukturne formule. a – amfetamin in metamfetamin s centralnim stimulativnim delovanjem, b – 4-metil-2,5-dimetoksiamfetamin (DOM) in 4-bromo-2,5-dimetoksiamfetamin (DOB) s halucinogenim delovanjem (8).

skih zaporih so ugotovili uživanje amfetaminskih stimulansov, njihovo uživanje pa je povezano z agresijo in nasiljem, finančnimi težavami ter psihološkimi in fizičnimi problemi zapornikov (6).

## ODNOS MED STRUKTURO IN DELOVANJEM AMFETAMINOV

Amfetamini so velika skupina kemijsko sorodnih spojin, ki jim je skupen amfetaminski skelet, imenovan fenilizopropilamin. Najenostavnejši nesubstituiran fenilizopropilamin je amfetamin (1-fenil-2-aminopropan) in predstavlja prototip te skupine spojin (slika 1a).

Amfetamin je centralni stimulans, anorektik in ima simpatomimetične učinke. Bitvene razlike v delovanju amfetamina in različnih derivatov so posledica različne veza ve skupin na osnovni skelet. S spremembo osnovne molekule se lahko zelo zmanjšajo ali celo izničijo centralno stimulativni učinki. Na splošno velja, da je število derivatov amfetamina s centralno stimulativnimi učinki, kot jih ima amfetamin, mnogo manjše kot pa število derivatov brez podobnih učinkov (8). Pri nekaterih se učinek tudi spremeni. Učinki

derivatov 4-metil-2,5-dimetoksiamfetamin (DOM) in 4-bromo-2,5-dimetoksiamfetamin (DOB) so bolj podobni halucinogenom (slika 1b) (8).

## Odnos med strukturo in delovanjem amfetaminov s centralno stimulativnimi učinki (tabela 1)

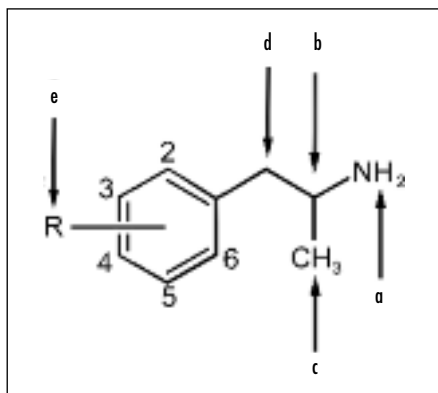
Struktura določa lastnosti amfetaminu podobnih substanc (slika 2).

### Substitucija aminoskupine (slika 2a)

Amfetamin je primarni amin in je kot tak močnejši centralni stimulans od sekundarnih aminov, izjema je metamfetamin (slika 1a), ki spada med sekundarne amine (tabela 2). Pomembna je tudi velikost substituenta, saj imajo molekule z večjimi substituenti malo ali nič stimulativnih učinkov (primer: *N*-etilamfetamin) (8).

### Stereogeni center (slika 2b)

Zaradi  $\alpha$ -metilne skupine ima amfetamin stereogeni center, zato se različni amfetamini pojavljajo kot pari optičnih izomerov. Glede



Slika 2. Odnos med strukturo in delovanjem amfetaminu podobnih centralnih stimulansov. Puščice označujejo vrsto substitucije. a – amino skupina, b – stereogeni center, c – metilna skupina, d –  $\beta$ -substitucija, e – substitucija aromatskega obroča (8).

Tabela 1. Odnos med strukturo in delovanjem amfetaminu podobnih centralnih stimulansov (8).

Oznaka na sliki 2	Vrsta substitucije	Aktivnost amfetaminu podobnega delovanja
a	amino skupina	$N-CH_3 > NH_2 > NHR > NRR$
b	stereogeni center	$S(+)>(\pm)>R(-)$
c	metilna skupina	zamenjava skupine $CH_3$ zmanjša aktivnost
d	$\beta$ -substitucija	$\beta-OH$ : aktivnost se zmanjša $\beta=O$ : aktivnost in učinkovitost se ohrani
e	substitucija aromatskega obroča	zahteva se nesubstituiran fenilni obroč

na centralno stimulatívne učinke je enantiomer S(+)*(dekstramfetamin)* veliko učinkovitejši od enantiomera R(-)*(levamfetamin)* (tabela 2). To pa ne drži za druge učinke amfetamina, saj je levamfetamin učinkovitejši pri delovanju na kardiovaskularni sistem (8).

### $\alpha$ -substitucija (slika 2c)

Amfetamin ima  $\alpha$ -metilno skupino. Z odstranitvijo te skupine nastane feniletamin, ki je

Tabela 2. Vrednosti efektivne doze 50 ( $ED_{50}$ ) (v  $\mu\text{mol/kg}$ ) amfetaminov s substitucijo aminoskupine. Vrednosti so pridobljene na poskusnih živalih, ki so bile naučene razlikovati med amfetaminom in fiziološko raztopino (9).

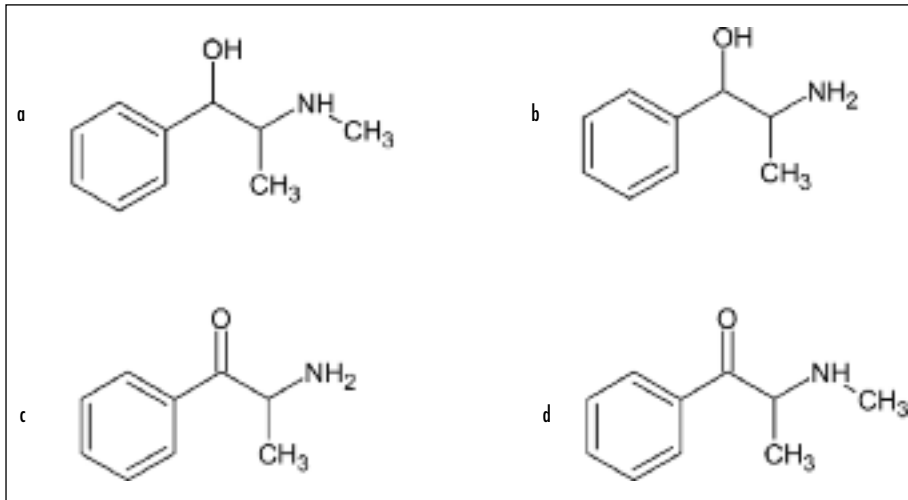
spojina	$ED_{50}$ ( $\mu\text{mol/kg}$ )
S(+)-amfetamin	1,8
R(-)-amfetamin	5,3
( $\pm$ )-amfetamin	2,6
S(+)-metamfetamin	1,2
( $\pm$ )-metamfetamin	1,5
S(+)-N-etilamfetamin	4,3

manj lipofilen in ima posledično slabšo centralno stimulatívno delovanje ter se v večji meri metabolizira in ima tako krajšo razpolovno dobo. Zamenjava  $\alpha$ -metilne skupine z  $\alpha$ -etilno ali  $\alpha$ -n-propilno skupino zmanjša ali praktično izniči centralne stimulatívne učinke (8).

### $\beta$ -substitucija (slika 2d)

Najbolj raziskani spojini iz te skupine sta efedrin in norefedrin (slika 3), ki ju dobimo z uvedbo  $\beta$ -hidroksilne skupine na molekulo amfetamina in metamfetamina. Z dodatno hidroksilno skupino dobimo nov stereogeni center in s tem 4 optične izomere. Z uvedbo dodatne hidroksilne skupine se zaradi manjše lipofilnosti in slabšega prehajanja krvno-možganske bariere zmanjša centralno stimulatívno delovanje (8).

V naravi prisoten katinon ima na  $\beta$ -metilno karbonylna skupino (slika 3). Najdemo ga v rastlini *Catha edulis*, ki se žveči zaradi stimulatívnych učinkov katinona. Poznamo pa tudi njegov sintetični analog s podobnimi učinki, metkatinon (slika 3).



Slika 3. Strukturne formule. a – efedrin, b – norefedrin, c – katinon, d – metkation (8).

### Substitucija aromatskega obroča (slika 2e)

V glavnem vezava skupin na fenilni obroč amfetamina povzroči zmanjšanje ali izgubo centralno stimulativnega delovanja. Vezava elektron privlačnih skupin (na primer halogenov) zmanjša stimulativne učinke, ohranjeno pa je zaviranje apetita (1). Z vezavo hidroksilne skupine na mesto 4 fenilnega obroča dobimo parahidroksiamfetamin, ki nima centralnih stimulativnih učinkov, saj zaradi prisotne hidrofilne hidroksilne skupine ne prehaja krvno-možganske pregrade, ima pa periferne simpatomimetične učinke. Z zamenjavo hidroksilne skupine z bolj lipofilno metoksi skupino nastane parametoksiamfetamin (PMA), ki je šibak centralni stimulans in je 10-krat manj učinkovit kot amfetamin. PMA ima bolj izražene halucinogene učinke, njegova zloraba pa lahko privede do znotrajmožganske krvavitve, hipertermije ali celo smrti (8).

## FARMAKOKINETIKA AMFETAMINOV

### Absorpcija

Amfetamini se uživajo na različne načine. Sam amfetamin se največkrat zaužije peroralno v obliki (S)(+)-enantiomera (deksam-

fetamin) ali racemne zmesi (amfetaminijev sulfat). V fazi absorpcije med enantiomernimi amfetamina ni bistvenih razlik v farmakokinetičnih parametrih (1). Po enkratnem odmerku se amfetamin hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v krvi po 4 urah (1).

V nasprotju z amfetaminom se metamfetamin uživa peroralno, intravensko, s kajenjem ali pa se ga njuha. Kajenje in injiciranje pripeljeta do takojšnjega učinka, medtem ko evforično stanje pri njuhanju in po peroralni aplikaciji nastopi po 5 minutah oz. po 20 minutah pri peroralnem zaužitju (10). Biološka uporabnost je pri kajenju 90%, kar je veliko več kot pri peroralni aplikaciji, pri kateri je 67% (1). Pri kajenju in intravenozni aplikaciji (iv.) aplikaciji maksimalna koncentracija nastopi po 2,5 urah oz. 6 minutah, pri peroralni aplikaciji pa po 3,5 urah (11).

### Distribucija

Amfetamini skoraj v celoti preidejo v ekstravaskularni prostor, saj se v majhni meri vežejo na plazemske proteine (manj kot 20%). Med enantiomeroma amfetamina pri vezavi na plazemske proteine in distribuciji ni razlik. Volumen distribucije amfetamina (3–4 l/kg) je manjši kot volumen distribucije metamfetamina (3–7 l/kg) zaradi večje lipofilnosti slednjega (1).

## Metabolizem

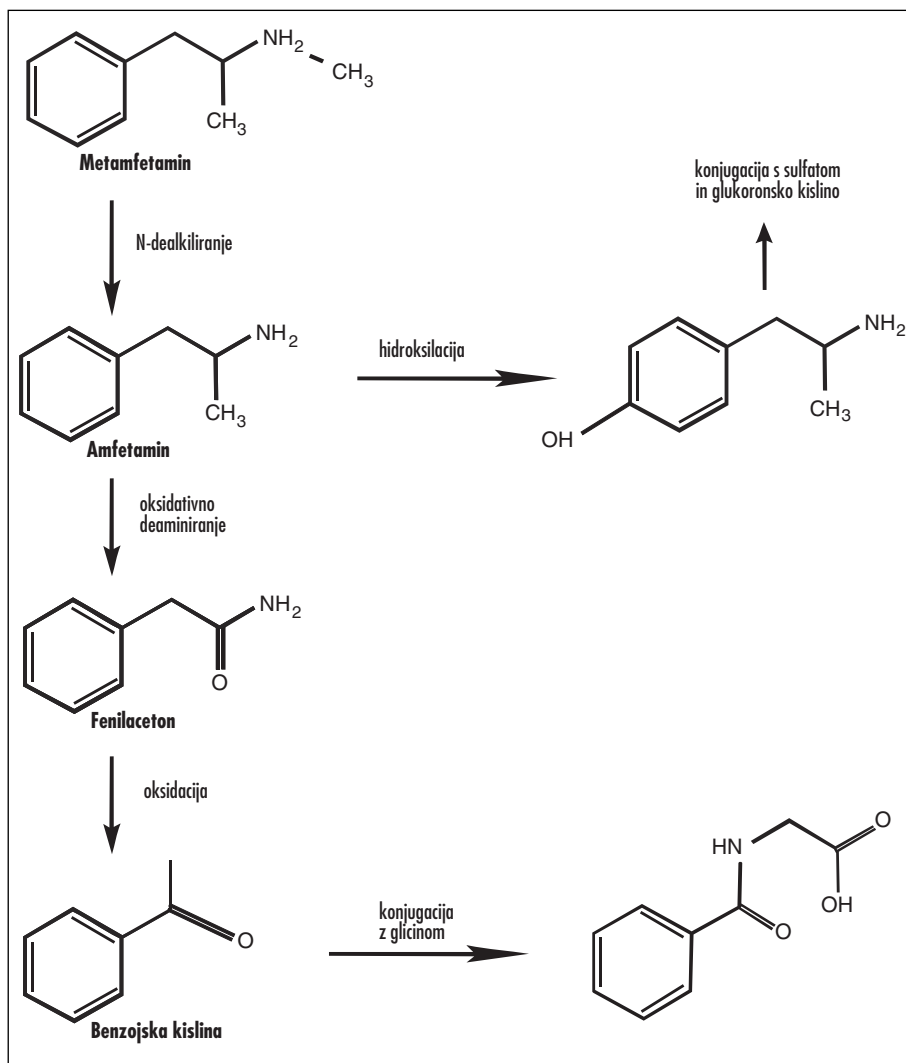
Čeprav se velik del amfetamina izloča v nespremenjeni obliki, se metabolizira z naslednjimi metaboličnimi reakcijami (1):

- z *N*-dealkiliranjem in oksidativnim deaminiranjem ter temu sledečo oksidacijo aldehida nastane benzojska kislina, ki se naprej konjugira z glicinom (slika 4),
- s hidroksilacijo fenilnega obroča in nadaljnjo konjugacijo fenolne skupine s sulfatom ali glukuronsko kislino (slika 4) in

- v manjši meri se lahko hidroksilira  $\beta$ -ogljikov atom amfetamina, pri čemer nastane norefedrin.

## Eliminacija

Metamfetamin se skoraj v celoti (90%) izloči nespremenjen z urinom (12). Delež nespremenjenega amfetamina oz. metamfetamina, ki se izloči v urinu s pH 6–8, pa je 3–55% oz. 15–55% (1). Razpolovna doba amfetaminov je močno odvisna od pH urina, saj so ledvi-



Slika 4. Metabolizem amfetaminov. Navpična pot predstavlja *N*-dealkiliranje, deaminiranje, oksidacijo in konjugacijo. Vodoravna pot predstavlja hidroksilacijo fenilnega obroča in konjugacijo (1).

ce glavna pot izločanja iz telesa, znaša pa 6–12 ur, pri alkalnem urinu tudi 30 ur (1, 5). Do razlik v razpolovni dobi prihaja tudi med enantiomeroma amfetamina. Amfetamin (S)(+) ima namreč krajšo razpolovno dobo zaradi hitrejšega metabolizma (1). Majhen delež amfetamina se izloči tudi s potenjem, lasmi in noh - ti (1).

## MEHANIZEM DELOVANJA AMFETAMINOV

Amfetamini posredno povečajo sproščanje dopamina, noradrenalina in serotonina iz pre-sinaptičnih nevronov v centralnem in perifernem živčnem sistemu (slika 5) (1, 5, 12, 14).

- Amfetamini v celico vstopijo preko noradrenergičnega monoaminskega prenašalca (NMAT) in se kompetitivno vežejo nanj (s tem se zmanjša privzem monoaminov, kot so noradrenalin, dopamin in serotonin iz sinaptične špranje) ter spremenijo njegovo delovanje (1, 12). Amfetamini znotraj

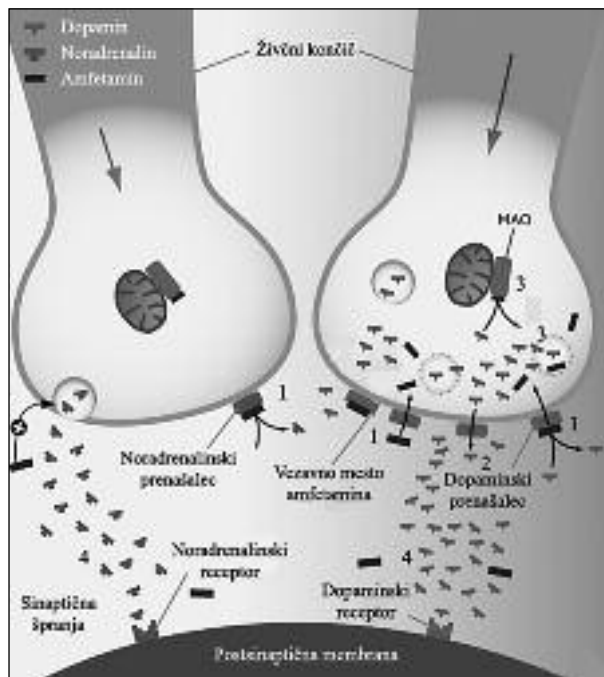
celice neselektivno inhibirajo vezikularni monoaminski transporter 2 (VMAT2) in monoaminsko oksidazo (MAO) in s tem zmanjšajo vezikularno zalogo monoaminov ter tako povečajo njihovo koncentracijo v citoplazmi (1, 12).

- NMAT navadno prenaša živčne prenašalce v obe smeri. Vezava amfetaminov povzroči, da pričnejo prenašalci delovati v smeri izтока in s tem črpajo monoamine iz citoplazme nevrona v sinaptično špranjo (1, 12).
- Posledično pride do povečane sinaptične koncentracije noradrenalina, dopamina in serotonina ter njihovih učinkov na živčni sistem.

## UČINKI AMFETAMINOV

### Vplivi na centralni živčni sistem

Amfetamin je zelo močan stimulans centralnega živčnega sistema. Stimulira možgansko skorjo, subkortikalne strukture, možgan-



Slika 5. Mehanizem delovanja amfetaminov. 1 – kompetitivna vezava na prenašalec, 2 – obrnjeno delovanje prenašalcev, 3 – inhibicija vezikularnega monoaminskega prenašalca 2 (VMAT2) in monoaminske oksidaze (MAO), 4 – povečana sinaptična koncentracija noradrenalina, dopamina in serotonina (13).

sko deblo in retikularni aktivirajoči sistem (RAS) (5).

RAS je skupina med seboj povezanih jeder, lociranih v meduli, ponsu in mezencefalonu. Prejema signale iz glavnih senzornih poti in jih posreduje v možgansko skorjo preko glavnega relejnega jedra v talamusu. RAS je vpleten v nastanek in ohranjanje budnega stanja. Ko je RAS stimuliran, je človek buden, ko pa ni, človek lahko spi (5). Dodatna stimulacija RAS budnemu poveča budnost in zbranost. RAS torej skupaj z možgansko skorjo ohranja budno stanje.

Preprečitev ali zavrtje utrujenosti in potrebe po spancu je zelo pomembna lastnost amfetaminov. Na splošno se podaljša obdobje aktivnosti, v katerem še ne čutimo utrujenosti oz. so posledice utrujenosti vsaj deloma zavrite. Omenjeni učinek amfetamina pa je najopaznejši, če je zmogljivost pred zaužitjem slabša zaradi utrujenosti ali pomanjkanja spanca (14). Do tega pride tudi, ker amfetamini povečajo motivacijo za izvedbo določene naloge. Amfetamini torej zmanjšajo število napak, ki nastanejo zaradi nezbranosti ob pomanjkanju spanca, in tako izboljšajo izvedbo naloge, ki zahteva večjo zbranost. Potreba po spancu se na ta način prestavi, ne more pa se izničiti. Po prenehanju dolgotrajne uporabe potrebuje posameznik več kot 2 meseca, da se njegov vzorec spanja vrne v normalno obliko (14).

Poleg tega amfetamin stimulira tudi dopaminergične in noradrenergične poti, preko katerih se aktivirajo predeli možganske skorje in subkortikalne strukture sive substance. Glavni povezavi sta med možganskimi jedri *substancia nigra* in *corpus striatum* (nigro-striatna pot) ter med ventralno tegmentalno regijo in strukturami limbičnega sistema (v največji meri z limbično skorjo) (12). Učinki, ki se posledično odražajo, so dobro in veselo počutje, povečana samoiniciativnost, samozavest in koncentracija (14). Pogosto je posameznik srečen in evforičen, povečana je tudi govorna in motorična aktivnost (14). Izboljšana je izvedba enostavnih miselnih nalog in sposobnost, da se v krajšem času opravi več dela, vendar se ob tem lahko poveča število napak (14). Pod vplivom amfetamina se posamezniku poveča fizična zmog-

ljivost, zaradi česar amfetamin in nekatere njegove derivate zlorablajo tudi športniki.

Javnozdravstvena skrb, da bodo kronični uporabniki metamfetamina zaradi pomanjkanja dopamina in nevrotoksičnosti v striatumu zboleli za Parkinsonovo boleznijo, se je izkazala za neupravičeno (10). Metamfetamin namreč povzroči večje pomanjkanje dopamina v kavdatnem jedru (vpleten v kognitivne funkcije) kot v putamnu (vpleten v motorične funkcije), kjer pride do pomanjkanja dopamina pri Parkinsonovi bolezni.

Psihični učinki so posebno vidni pri kroničnih uživalcih metamfetamina, ki si povečajo odmerke, in pri tistih, ki preidejo na intravensko aplikacijo. Kažejo se kot evforična disinhibicija, ekstremno motena presoja, grandioznost, ekstremna psihomotorna agitacija in bizarni stereotipi (praskanje kože zaradi namišljenih podkožnih žuželk – formikacija) (10). Zastrupitev lahko vodi tudi v manična ali hipomanična oz. podobna stanja.

Amfetamin in metamfetamin se zlorabljata (včasih sta se uporabljala v terapevtske namene) tudi za zmanjševanje telesne teže, a smiselnost take uporabe je vprašljiva. Izguba teže je skoraj v celoti posledica zmanjšane vnosa hrane zaradi zavrtja apetita in le v manjši meri zaradi povečanega metabolizma (14). Mesto delovanja amfetaminov je lateralni hipotalamični center za sitost.

## **Vpliv na periferni živčni sistem**

Pri delovanju amfetamina v perifernem živčnem sistemu je amfetamin (R)(-) učinkovitejši od amfetamina (S)(+) (14). Simpatometrični učinki amfetamina so posledica sprostitve noradrenalina v perifernem živčnem sistemu (1). Amfetamin povzroči visok sistolni in diastolni krvni tlak, tahikardijo, pri manjših odmerkih pa celo bradikardijo zaradi baroreceptorskega refleksa (1, 5, 14). Povišan krvni tlak je posledica tahikardije in vazokonstrikcije, zaradi aktivacije simpatika pa sta prisotna tudi midriaza in potenje.

Gladke mišične celice se na simpatometrične učinke amfetamina odzovejo kot na druge simpatometrične učinkovine, in sicer povečajo tonus sfinktrov, druge gladke mišice pa se sprostijo. Znana je tudi uporaba amfetamina za zdravljenje enureze in inkontinen-



ce, saj povzroči kontrakcijo sfinktra mehurja (14). Slaba stran takšne uporabe je, da so zaradi tega prisotne bolečine pri mikciji.

Vpliv na periferni živčni sistem, predvsem na srčnožilni sistem, postane pomembnejši pri zastrupitvah z amfetamini.

## ODTEGNITVENI SINDROM

Po določenem času želeni učinki amfetamina izvenijo in nastopijo njim nasprotni simptomi. Dobro počutje nadomesti obup, povečana zbranost se spremeni v razdražljivost in nezbranost, izboljšana fizična zmogljivost ter pripravljenost pa se spremenita v utrujenost (značilen je dolg spanec). V največji raziskavi metamfetaminskih uživalcev je bila kot najpogostejša psihična motnja ugotovljena depresija (najhujša pri ženskah, ki so iv. uživale metamfetamin), kar 27% uživalcev pa je skušalo storiti samomor vsaj enkrat v življenju (10).

Stopnja depresije je pri posameznikih v zgodnjem abstinencijskem obdobju (4–7 dni po prenehanju jemanja) sorazmerna odmerku zaužitega metamfetamina pred prenehanjem jemanja in obratno sorazmerna metabolizmu glukoze v anteriornem cingulatnem girusu. Depresija in nemir se v povprečju postopoma izboljšata v 3 tednih po začetku abstinence, pri nekaterih posameznikih lahko trajata več kot 1 leto (10).

## RAZVOJ ZASVOJENOSTI

Razvoj odvisnosti lahko razumemo kot učni proces v smislu, da psihoaktivna substanca in z njo povezano okolje povzroči trajno spremembo v vedenju. Možgani so razvili mehanizme, ki vodijo in usmerjajo vedenje k dražljajem, kritičnim za preživetje. Dražljaji so običajno povezani s hrano, vodo in razmnoževanjem in vsi aktivirajo specifične poti, ki vzdržujejo vedenje, ki je povzročilo želeni dražljaj. Psihoaktivne snovi močno aktivirajo omenjen možganski sistem za nagrajevanje, s čimer se poveča motivacija za ponovno jemanje psihoaktivne snovi (15). Iz tega lahko sklepamo, da je zasvojenost rezultat kompleksne interakcije možganskih predelov, ki so odgovorni za motivacijo, čustvovanje in učenje povezav med psihoaktivno spojino in njenimi učinki.

Možganski center za nagrajevanje sestavlja mezolimbicna dopaminska pot, ki se nahaja v mezencefalonu ter je vpletena v motivacijske procese in stimuluse, ki jih možgani prepoznajo kot pomembne za preživetje. To pot aktivirajo psihoaktivne snovi in na ta način prevarajo možgane, da je stimulus, ki ga snov povzroči, biološko potreben (15).

Področji v možganskem centru za nagrajevanje, ki sta pomembni pri nastanku zasvojenosti, sta ventralni tegmentalni predel (VTA) in *nucleus accumbens* (NA) (15). VTA je področje, ki ga sestavljajo dopaminergični nevroni. Ti pošiljajo projekcije v predele možganov, ki sodelujejo pri čustvovanju, mišljenju, spominu, vedenju. *Nucleus accumbens* pa je pomembno področje možganov, ki sodeluje pri motivaciji in učenju.

Motivacija za zaužitje psihoaktivne snovi se močno aktivira tudi v povezavi z okoljem, ljudmi in predmeti, ki so povezani z uporabo psihoaktivne snovi. Motivacija je tako močna, da vzbudi hrepenenje po drogi tudi več let po prenehanju uživanja določene psihoaktivne snovi (15).

Treba je poudariti, da so dejavniki okolja in genetski dejavniki dovolj pomembni, da med posamezniki nastanejo razlike. Veliko ljudi v življenju večkrat zaužije psihoaktivno substanco in ne postanejo zasvojeni.

## KRONIČNO UŽIVANJE AMFETAMINOV

Kronično jemanje amfetamina in metamfetamina je močan dejavnik v razvoju številnih psihičnih bolezni, kot so depresija, psihoza, nihanja v razpoloženju, nemir, motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD), motorične in miselne motnje. Predlagani mehanizmi nastanka naštetih stanj vključujejo (10):

- kronično uživanje,
- izgubo dopaminskega transporterja v *n. accumbens*, *n. caudatus* in putamnu (merjeno pri uživalcih metamfetamina s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) in
- spremembe pretoka krvi v možganih.

Psihoza se pojavi z naslednjimi simptomi: preobčutljivost na okolje, paranoja, vidne in slušne halucinacije ter preganjavice. Metam-

fetaminska psihoza nastane zaradi odvečne količine dopamina in posnema simptome shizofrenije, zato je pri akutnem nastopu psihoze prisotnost simptomov deloma povezana s koncentracijo metabolitov metamfetamina v krvi in urinu. Med dejavnike tveganja za razvoj metamfetaminske psihoze spadajo mlajša starost ob prvem zaužitju, uživanje večjih količin metamfetamina, predbolezenske shizoidne ali shizotipične lastnosti posameznika, genetski polimorfizem določenih genov (dopaminski prenašalec in sinuklein pri ženskah, ki skrbi za urejanje dopaminskega prenašalca v membrano) in delecija gena za glutation S-transferazo pri ženskah (10).

Pri posameznikih, ki so v preteklosti preboleli metamfetaminsko psihozo, se ta lahko ponovi kljub prenehanju uživanja metamfetamina. Čeprav kontrolne raziskave za zdravljenje metamfetaminske psihoze niso bile opravljene, nekateri predlagajo uporabo haloperidola kot profilakso pred nastankom bolezni. Objavljeni so tudi primeri uspešnega zdravljenja z olanzapinom in risperidonom, tako ob akutnem nastopu kot tudi v zgodnji abstinenci (10).

Med kroničnimi uživalci so prisotne številne motnje nevrokognitivnih funkcij. Odvisne so od odmerka, pogostosti jemanja in stopnje odvisnosti ter se deloma razlikujejo od nevrokognitivnih nepravilnosti pri zlorabi drugih stimulantov ali prepovedanih substanc. Uživalci metamfetamina in tudi kokaina imajo moten verbalni spomin, a se pri zlorabi metamfetamina pojavi tudi slabša izvedba nalog, pri katerih je potrebno hitro zaznavanje in dojetje ter obravnavanje informacij. Prav tako so slabši pri izvedbi nalog, ki zahtevajo hkratno uporabo naštetih sposobnosti z vizualno-motoričnimi funkcijami. V primerjavi s heroinskimi in kokainimi uživalci se posamezniki, ki zlorablajo metamfetamin, slabše izkažejo na testih izvršilne funkcije (razvrščanje kart, angl. *Wisconsin card sorting test*) (10).

Motnje nevrokognitivnih funkcij, ki se nadaljujejo tudi po začetku abstinence, se izboljšujejo počasi oz. se lahko celo poslabšajo. V zgodnji abstinenci (5–14 dni) imajo metamfetaminski odvisniki težave s pozornostjo, počasnejše psihomotorične funkcije in slabši spomin. Po 3 tednih je njihovo vizualno in

prostorsko zaznavanje še vedno moteno, verbalno učenje pa se še dodatno poslabša. Težave z usmerjeno pozornostjo so prisotne tudi 2 meseca po pričetku abstinence, rezultati testov spomina pa so slabši v primerjavi z uživalci metamfetamina, ki se na testih izkažejo slabše kot kontrolna skupina, ki je prejela placebo. Motnje se rahlo izboljšajo v roku 3–14 mesecev, a premalo, da bi bila sprememba statistično značilna. Podobne kognitivne motnje se pojavijo tudi pri posameznikih, ki so prenehali jemati kokain, a se ti po 3 letih abstinence ne razlikujejo od kontrolne skupine (10).

Biološki markerji motene dopaminske aktivnosti (zmanjšana gostota tirozinske hidrosilaze, dopaminskega prenašalca in dopamina), ki je značilna za zlorabo metamfetamina, so prav tako prisotni po 6 mesecih abstinence. Kronični metamfetaminski uživalci so imeli po  $\pm 9$  mesecih abstinence še vedno zmanjšano gostoto dopaminskega transporterja, kar je sorazmerno s trajanjem metamfetaminske odvisnosti ter motnjami verbalnega spomina in psihomotornih funkcij (10). Z nadaljnjo abstinence se vrednost gostote dopaminskega transporterja v striatumu vrne v normalno stanje, toda nevrokognitivne motnje ostajajo, kar nakazuje na vpletenost drugih živčnih prenašalcev.

Vprašanje je, ali je zmanjšana gostota dopaminskega transporterja posledica terminalne okvare nevronov ali kompenzatornega odgovora na hiperdopaminergično stanje. Histološke preiskave nakazujejo ohranjeno integriteto dopaminergičnih nevronov, a dejstvo, da je za popolno regeneracijo dopaminskega transporterja potrebnih 17 mesecev, ni v skladu s teorijo o kompenzatornem odgovoru. Razlaga pomanjkanja dopaminskega transporterja se dodatno zaplete, ker ni podatkov o njegovih vrednostih pred začetkom jemanja metamfetamina. V populaciji je namreč značilno, da imajo določeni posamezniki že primarno zmanjšano količino dopaminskega transporterja, kar je lahko predispozicija za razvoj odvisnosti od stimulantov (10).

## **NEVROTOKSIČNOST AMFETAMINOV**

Najmočnejši dokazi, ki kažejo na možno nevrotoksičnost metamfetamina, so pridob-

ljeni iz preiskav metamfetaminskih odvisnikov. V raziskavi nekdanjih kroničnih uživancev metamfetamina (abstinenčno obdobje je trajalo 3 leta) so s PET odkrili spremembe možganskih struktur, ki kažejo na nevrotoksičnost metamfetamina. Odkrili so manjšo gostoto dopaminskega prenašalca, kar nakazuje na razgradnjo dopaminskih živčnih končičev. Poleg tega so po smrti v striatumu pri nekdanjih metamfetaminskih odvisnikih odkrili zmanjšano vrednost markerjev dopaminske aktivnosti, medtem ko vrednosti markerjev dopaminskih živčnih končičev (VMAT, DOPA-dekarboksilaza) niso bile zmanjšane (2, 10). To pomeni, da je nevrotoksičnost metamfetamina povezana z razgradnjo ter zmanjšano aktivnostjo encimov, ki sintetizirajo dopamin, in ne propadom dopaminskih živčnih končičev (10).

Pri različnih preiskavah možganov nekdanjih metamfetaminskih odvisnikov z magnetno resonanco (MRI) so ugotovili zmanjšan volumen ali gostoto sive substance v možganski skorji vseh možganskih režnjeh. Povečan je bil tudi striatum, do česar naj bi prišlo zaradi kompenzatornega odgovora na začetno nevrotoksičnost, a kompenzacija verjetno ni uspela zaradi nakopičenega nevrotoksičnega bremena (2).

Podobno povečanje striatuma je pri zdravljenju shizofrenije z nevroleptiki znak toksičnosti. Klasični nevroleptiki, ki so povezani s povečanim volumenom striatuma, so povezani tudi s horatenoindnimi gibi tardivne diskinetizije in so podobni horatenoindnim gibom, ki so jih opisali uporabniki amfetaminov. Horatenoindni gibi so posledica visokega razmerja med koncentracijo dopamina in acetilholina v bazalnih ganglijih. Posledično je inhibiran gabanergični vpliv na talamične nevrone, kar povzroči povečano z glutamatom povzročeno ekscitacijo neokorteksa.

Fetalna izpostavitve metamfetaminu povzročijo prenatalne zaplete, kot so intraventricularna krvavitev, zavrtje rasti zarodka, povečano tveganje za prezgodnji porod, abrupcija posteljice, premajhna telesna teža ob rojstvu, nepravilnosti v razvoju srca, razcepljeno nebo in zmanjšan inteligenčni količnik (10). Prenatalna izpostavitve amfetaminu vpliva tudi na nadaljnje življenje otrok, pri njih so ugotovili povečano pojavnost nasilnega vede-

nja pri 4 in 8 letih ter tudi pri 14 letih (10). Zaostale so tudi matematične in jezikovne sposobnosti, s čimer je moten njihov napredek v izobraževanju. Treba je poudariti, da so bili nekateri izmed otrok izpostavljeni tudi nikotinu in alkoholu. Pri nekaterih so odkrili tudi zmanjšan volumen hipokampus in striatuma, kar so povezali z motnjami v verbalnem spominu in motnjami pozornosti (2).

Molekularni mehanizmi nevrotoksičnosti še niso povsem znani, a najverjetneje pride do oksidativnega stresa kot posledica nastanka reaktivnih kisikovih spojin (ROS). Metamfetamin povzroči prerazporeditev dopamina v oksidirajočo citoplazmo, kar povzroči nastanek ROS in reaktivnih metabolitov, ki poškodujejo proteine in celično membrano. Na stopnjo nevrotoksičnosti vpliva tudi velika vsebnost železovih ionov v bazalnih ganglijih, raven encima superoksid-dismutaze, nevronske NO-sintaze in antioksidantov askorbinske kisline ter glutatona.

## ZASTRUPITEV IN UKREPANJE

Klinične manifestacije pri zastrupitvi z amfetamini so različne (tabela 3). Značilna klinična slika je posledica prekomerne aktivacije adrenergičnega sistema.

Simptomimetični simptomi zastrupitve z amfetaminom so tahikardija, tahipneja, diaforeza, hipertenzija, hipertermija, midriaza, hiperrefleksija in tremor. Različna stanja centralnega živčnega sistema so vzburljenost, agitacija, paranoja, halucinacije, disinhibicija, epileptični napadi in koma.

Pri kronični zastrupitvi se pojavijo tudi psihične bolezni, kardiomiopatija, bolezni srčnih zaklopk, pljučna hipertenzija in vaskulitis (16).

## Anamneza in pregled

Bolnike, predvsem mlajše, moramo vprašati o jemanju amfetaminov, če se pri njih pojavijo zgoraj naštetimi simptomi in znaki. Vprašati moramo po načinu, količini in vrsti zaužitega amfetamina ter času vnosa. Pomemben je tudi podatek o kraju zaužitja, saj lahko pri pacientih, ki so se zadrževali v nočnih klubih, polnih ljudi, pride do hipertermije in metaboličnih motenj. Pritoževanje pacienta nad

Tabela 3. Klinične manifestacije pri zastrupitvi z amfetamini (16).

Kardiovaskularni sistem	tahikardija, hipertenzija, aortna disekcija, aritmije, vazospazem, akutni koronarni sindrom, akutna kardiomiopatija
Centralni živčni sistem	agitacija, paranoja, eforija, halucinacije, bruksizem, hiperrefleksija, intracerebralne krvavitve
Simpatični sistemi	midriaza, diaforeza, tremor, tahipnea
Pljuča	nekardiogeni pljučni edem/akutni respiratorni distres sindrom (ARDS)
Gastrointestinalni sistem	hepatitis, slabost, bruhanje, driska, gastrointestinalna ishemija
Metabolizem	hiponatremija (dilucijska/sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (angl. <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion</i> , SIADH), acidoza
Drugi učinki	mišična otrdelost, rabdomioliza

bolečinami v prsah, palpitacijami, omotico, glavobolom, fokalnimi nevrološkimi spremembami in motnjami vida zahtevajo takoj - šno obravnavo.

Epileptični ali kardiorespiratorni bolniki so manj tolerantni za toksičnost amfetaminov. Pomembni so tudi podatki o sočasnem zaužitju drugih snovi (16):

- hkratno jemanje amfetaminov in inhibitorjev monoaminske oksidaze (MAO), tricikličnih antidepresivov in drugih stimulatívnih snovi (npr. kokaina, ki z inhibicijo citokroma CYP2D6 zavre metabolizem amfetamina) zaradi sinergističnega delovanja lahko povzroči hudo hipertenzivno reakcijo,
- pomembna je tudi količina zaužitega alkohola in vode, saj pretiran vnos tekočine z namenom preprečitve dehidracije lahko vodi v hiponatriemijo in
- hkratno jemanje amfetamina in zdravil, ki zavrejo jetrni metabolizem amfetamina (npr. ritonavir, kvinidin, imipramin, tiori - dazin), poveča koncentracijo amfetamina.

Pri pregledu moramo biti pozorni na znake nevrološke, kardiovaskularne, avtonomne in metabolne motnje.

### Preiskave

Preiskave moramo določiti glede na rezultate anamneze in telesnega pregleda ter glede na resnost zastrupitve. Opravimo lahko naslednje preiskave (16, 17):

- merjenje koncentracije glukoze v krvi, s čimer izključimo hipoglikemijo,
- preverimo koncentracijo elektrolitov in funkcijo ledvic, s čimer izključimo sekundarne metabolne motnje (hiponatremijo, hiperkaliemijo),

- preverimo raven kreatinin kinaze, ki bi pokazala na rabdomiolizo,
- test koagulacije krvi, da izključimo diseminirano intravaskularno koagulacijo,
- test funkcije ledvic, ki bi pokazal na hepatitis,
- plinska analiza arterijske krvi, s čimer bi zaznali nezadostno respiratorno funkcijo, metabolno acidozo zaradi epileptičnih napadov, respiratorno alkalozo zaradi stimulacije dihanja ali anksioznosti,
- merjenje encimov srčno-mišičnega razpada, ki bi opredelili možen akutni koronarni sindrom, in sicer:
  - mioglobina,
  - srčnih troponinov T in I, ki sta zaznavna po 2–4 urah, vrh dosežeta po 48 urah in ostaneta povišana 7–10 dni,
  - srčnega izoformnega encima kreatinske kinaze, ki je v plazmi zaznaven po 2–4 urah, vrh doseže med 24–48 urami in se vrne na normalni nivo po 72 urah,
- elektrokardiogram, s čimer bi opredelili disritmije in možen akutni koronarni sindrom ali srčnožilno bolezen,
- rentgenogram (RTG) prsnega koša, s čimer bi odkrili aortno disekcijo, pnevmotoraks, pljučno aspiracijo ali travmatične poškodbe,
- RTG abdomna, ki bi odkril sumljive zavojčke amfetaminov v prebavnem traktu,
- računalniška tomografija (CT), s čimer bi iskali dokaze za možganski infarkt, možganski edem ali znake travmatične poškodbe,
- angiografija koronarnih arterij, da bi ugotovili morebiten z amfetamini povzročen vazospazem ali trombembolijo in
- ehokardiografijo, s katero bi odkrili kardiomiopatijo.

Testi, ki merijo koncentracijo amfetamina v urinu, imajo slabo občutljivost in so pozni

Tabela 4. Diferencialna diagnoza amfetaminske zastrupitve (16).

<b>Psihoaktivne substance</b>	kokain, antiholinergiki, triciklični antidepresivi, teofilin, selektivni inhibitor privzema serotonina/serotoninska toksičnost, inhibitorji monoamin-oksidge, kofein, salicilati, dietilamid lizergične kisline (LSD)
<b>Sistemski vzroki</b>	tirotoksikozna, delirij, sepsa, feokromocitom, vročinska kap, meningitis/encefalitis, epilepsija temporalnega režnja, intrakranialne krvavitve

tivni še nekaj dni po jemanju, zato se ne uporabljajo (16). Prav tako se ne uporabljajo testi, ki merijo koncentracijo amfetaminov v krvi, saj trajajo predolgo. Uporabljajo se samo v medicinskopravnih okoliščinah.

Naštetih testih so pomembni, saj je diferencialna diagnoza pri simptomih in znakih, ki nastopijo pri zastrupitvi z amfetamini, zelo široka (tabela 4).

## Zdravljenje

Pri akutni zastrupitvi z amfetamini je treba najprej popraviti hipoksijo, hipertenzijo, hipertermijo, acido-bazne in metabolne motnje ter povišan intrakranialni tlak.

Pri razstrupljanju bi lahko uporabili aktivno oglje, ki bi potencialno lahko zmanjšalo absorpcijo amfetamina, če bi ga pacient zaužil v roku 1 ure. Problem pri tem pa je, da večina pacientov ne ustreza temu časovnemu okvirju. Korist aktivnega oglja je vprašljiva tudi zaradi nevarnosti aspiracije med epileptičnimi napadi ali med bruhanjem. Povečali bi lahko tudi izločanje amfetamina z urinom z znižanjem pH urina, a bi s tem lahko poslabšali rabdomiolizo in morebitno prisotno metabolično acidozo. Hemoperfuzija, hemodializa ali hemofiltracija pa so neučinkovite metode eliminacije amfetamina (16).

Kot prvo izbiro pri zdravljenju uporabimo benzodiazepine, ki preko gabanergičnega sistema inhibirajo centralno živčni sistem (ČŽS) in s tem nasprotujejo stimulaciji amfetaminov. Odmerek povečujemo postopoma in s tem skušamo preprečiti nastanek kliničnih znakov. Prvi odmerek je 5 mg diazepam, nato pa sledijo odmerki 2,5–5 mg v razmiku 2–5 minut (16). Če na začetku nimamo iv. dostopa, vnesemo 5–10 mg midazolama intramuskularno. Uporaba antipsihotikov se odsvetuje, ker lahko povzročijo hipotenzijo, disritmije, zmanjšano termolizo in začnejo delovati mnogo kasneje kot benzodiazepini (16).

Z benzodiazepini agresivno zdravimo naslednje znake amfetaminske zastrupitve (16):

- Agitacija. Agitirane posameznike je treba oskrbeti v mirnem okolju in omejiti njihovo gibanje, a le z namenom, da pospešimo farmakološko pomiritev bolnika.
- Epileptični napadi. Običajno ne trajajo dolgo in se odzivajo na zdravljenje z benzodiazepini. Ob neodzivnosti na benzodiazepine napade zdravimo s splošnimi anestetiki (tiopentonom, propofolom), a s tem lahko poslabšamo aritmijo. Potrebno je tudi intrakranialno slikanje, če je po napadu pri pacientu prisotna motnja zavesti. Podoben potek je značilen tudi pri hiponatriemiji.
- Motnje gibanja in horeoatetozni gibi. Običajno izginejo med spremljanjem bolnika in se odzivajo na zdravljenje z benzodiazepini.
- Hipertenzija. Lahko je zelo huda in vodi v intrakranialne krvavitve ali epileptične napade. Ob prisotnosti stimulacije ČŽS jo najprej skušamo odpraviti z benzodiazepini, nato pa z antagonistami alfaadrenergičnih receptorjev, gliceril trinitratom ali nitroglicerinom. Uporaba blokatorjev beta ni ustrezna, saj lahko pride do stimulacije alfaadrenergičnih receptorjev in s tem do nenadzorovane hipertenzije.
- Maligne disritmije so najpogostejši prehospitalni vzrok smrti. Izolirana sinusna tahikardija redko zahteva zdravljenje, a se odzove na benzodiazepine, če je njen vzrok prekomerna simpatomimetična stimulacija. Poprava hipoksije, acidoze in metabolnih motenj zmanjša zaplete zaradi nepravilnosti v prevodnem sistemu in izboljša učinkovitost antiaritmikov. Supraventrikularna tahikardija se zdravi z adenozinom, verapamilom in elektrokardiokonverzijo. Če je potreben blokator beta, naj se uporabi esmolol, ki predstavlja najmanjše tveganje za nekontrolirano hipertenzijo.

- Hipertermija. Nastane zaradi zadrževanja v nočnih klubih z visoko temperaturo in velikim številom ljudi. Smrt zaradi hipertermije je največkrat povezana z uživanjem 3,4-metilendioksiametamfetamina (MDMA), pogosto pa so prisotni tudi znaki serotonskega sindroma. Vnos benzodiazepinov zmanjša agitiranost in mišično aktivnost ter s tem tudi produkcijo toplote. Učinkovite metode so tudi ledene kopeli ali obloga z ledenimi zavoji, ki jih namestimo na dimeljski predel in pod pazduho. Dehidracijo popravimo z iv. vnosom kristaloidov.

Strah pred dehidracijo povzroči prevelik vnos vode v telo, kar vodi v dilucijsko hiponatremijo, zastрупitev z MDMA pa lahko povzroči sindrom neustreznega izločanja antidiuretirnega hormona. Lažja hiponatremija se popravi sama s prepovedjo pitja tekočine, pri hujših oblikah pa pacienti potrebujejo iv. infuzijo izotonične tekočine. Popravljanje hiponatremije ne sme biti hitrejša kot 0,5 mmol/L na uro v prvih 24 urah. Pri zelo hudi hiponatremiji (< 115 mmol/L) s prisotnostjo epileptičnih napadov ali možganskega edema pa iv. vnesemo infuzijo s 3 % raztopino soli, a samo dokler koncentracija v krvi ne naraste do 120 mmol/L (16). Takšen ukrep izvedemo le, če je to klinično nujno potrebno, saj lahko privede do centralne pontine mielinolize.

Rabdomioliza je v večini primerov posledica zastрупitve z MDMA. Zdravimo jo z iv. infuzijo, s čimer zagotovimo produkcijo urina, večjo od 2 ml/kg/h (16). Pomembno je tudi hitro zdravljenje agitacije in hipertermije, saj s tem omejimo poškodbo mišic. Povečanje alkalnosti urina bi bilo ugodno za zdravljenje rabdomiolize, a bi s tem podaljšali izločanje amfetamina in njegove toksične učinke.

Če je pacient po zdravljenju pri zavesti, ima normalno telesno temperaturo in kardiovaskularni status, ga odpustimo. Pri hudi zastрупitvi pacienta hospitaliziramo oz. ga obdržimo na opazovanju, vsakega pa začnemo zdraviti za morebitnimi psihičnimi boleznimi, ki lahko nastopijo kot posledica zastрупitve z amfetamini.

## ZDRAVLJENJE AMFETAMINSKE IN METAMFETAMINSKE ODVISNOSTI

Obstajajo številni modeli zdravljenja metamfetaminske odvisnosti. Analiza zdravljenja pacientov v bolnišnici s kemično in električno averzijsko terapijo je pokazala, da je po 12 mesecih 53 % posameznikov še vedno abstinalo (10). Največkrat preizkušen model pa je model *Matrix*, po katerem terapija traja 4 mesece. Terapija vključuje kognitivno vedenjsko terapijo, izobraževanje družine in spodbujanje z nagrajevanjem. Udeleženci so morali v programu, ki je v povprečju trajal 17 tednov, oddati 8 vzorcev urina, ki so bili pozitivni za metamfetamin v 20 %. Od 2 do 5 let po zaključku terapije je bila zmanjšana uporaba metamfetamina, saj so bili pri kontroli naključnih posameznikov, ki so sodelovali v terapiji, vzorci urina pozitivni v 6,5 % (10).

Posameznikom s hudimi kognitivnimi motnjami pri zdravljenju metamfetaminske odvisnosti pomagamo s farmakološko terapijo. V številnih raziskavah so za zdravljenje uporabljali zdravila iz skupin antidepresivov, dopaminskih agonistov, dopaminskih antagonistov in antagonistov kalcijevih kanalov, a se nobeno ni izkazalo kot posebno uspešno (18). V nekaterih primerih je uporaba imipramina in isradipina izboljšala rezultate zdravljenja (10). Imipramin spada med triciklične antidepresive in omili odtegnitvene simptome, zaradi česar so udeleženci terapije pri uporabi 150 mg (v primerjavi z 10 mg) imipramina dnevno v povprečju dlje ostali v terapiji. Isradipin je zaviralec kalcijevih kanalov in v nasprotju z imipraminom zmanjša željo po novem odmerku. Njegova uporaba pri zdravljenju odvisnikov od amfetamina ali metamfetamina je dala pozitivne rezultate, a je za podrobno opredelitev njegove uporabe potrebnih več raziskav. Obetajoča je tudi uporaba protiepileptika vigabatrina, ker naj bi zmanjšal uživanje metamfetamina, a raziskave še niso potrdile te domneve (10).

## UPORABA AMFETAMINA V TERAPEVTSKE NAMENE

Amfetamini se uporabljajo tudi za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) in narkolepsijo.

ADHD je sindrom, pri katerem se pojavi pomanjkanje pozornosti, impulzivnost in hiperaktivnost. ADHD se pojavi zaradi pomanjkanja dopamina v prefrontalni regiji možganov, pri 3–9 % šolskih otrok in 2 % odraslih (19). Pojavi se pri otrocih, lahko pa se nadaljuje v odraslo dobo, v kateri se večinoma pojavlja le pomanjkanje pozornosti. Uporaba terapevtskih odmerkov amfetamina in metilfenidata je tako smiselna, saj povečata količino sproščenega dopamina. Pojavijo se lahko blagi stranski učinki, najpogosteje so to nespečnost, razdražljivost, anoreksija, izguba telesne teže, tiki in glavoboli, psihoza pa se ne razvije. Vpliv na srčnožilni sistem pri terapevtskih odmerkih se pojavi le pri manjšini odraslih (8 %), pri katerih se razvije povišan krvni tlak (> 140/90 mmHg).

Narkolepsija je bolezen, za katero so značilne hipersomnija, katapleksija, spalna paraliza in halucinacije (20). Hipersomnija je glavni simptom in se kaže kot zaspanost, ki lahko postane nezadržna in prisili bolnika v kratek spanec. Pogosto je v napol budnem stanju, ki se ga kasneje tudi ne spominja. Katapleksija je nenadna obojestranska izguba mišičnega tonusa ob močnem čustvenem izbruhu (smeh, jeza, strah). Zavest je ob tem ohranjena, izbruh pa traja od nekaj sekund do nekaj minut.

Patogeneza narkolepsije je povezana s proteinom hipokretinom. Nevroni, ki izločajo hipokretin, v hipotalamusu pošiljajo projekcije v strukture, ki sodelujejo v nadzoru spanja (*locus caeruleus*, *nucleus tuberosus*, *nucleus raphe* in ventralni tegmen-

talni predel) (21). Pri bolnikih z narkolepsijo so odkrili mutacijo v genu, na katerem je zapisan hipokretin. Prav tako pri nevroleptičkih omenjenih nevronov ni ali pa je odsoten hipokretin.

Narkolepsija je dosmrtna bolezen, ki jo redko popolnoma obvladujemo. Hipersomnija se izboljša s presinaptično stimulacijo dopaminergičnega sistema. Mazindol, pemolin in majhni odmerki metilfenidata izboljšajo blago hipersomnijo. Pri hudi obliki pa so potrebni visoki odmerki metilfenidata, dekstroamfetamina ali metamfetamina (20).

V Evropski uniji je uporaba amfetaminov za zdravljenje prepovedana, najverjetneje zaradi bojazni, da bi bolnik začel zdravilo zlorabljati. Raziskave pa so pokazale, da uporaba stimulansov v otroštvu zmanjša možnost razvoja odvisnosti kasneje v življenju (19).

## ZAKLJUČEK

Trend uživanja amfetaminov v svetu narašča in vprašanje je, ali se bo podobno zgodilo tudi v Sloveniji. Vse hitrejši način življenja namreč zahteva večjo vzdržljivost posameznika, ki jo amfetamini zlahka nudijo. Porast zlorabe amfetamina bi lahko z ustreznim javnim osveščanjem o škodljivi in nevarni uporabi lahko preprečili, kar velja tudi za preostale prepovedane psihoaktivne snovi. Prihodnost bo najverjetneje prinesla tudi boljše načine za zdravljenje amfetaminske odvisnosti, prav tako pa se raziskujejo nova zdravila za zdravljenje bolezni, za katere je trenutno zdravilo amfetamin oz. njegovi derivati.

## LITERATURA

1. De la Torre R, Farre M, Navarro M, et al. Clinical pharmacokinetics of amphetamine and related substances. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43 (3): 157–85.
2. Berman S, O'Neill J, Fears S, et al. Abuse of amphetamines and structural abnormalities in the brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1141: 195–220.
3. Živin M. Patofiziologija zasvojenosti. In: Bajrović F, Bresjanac M, Grubič Z, et al., eds. *Seminariji iz patološke fiziologije*. 1st ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2008. p. 227–34.
4. FDA: Drug details Adderall and Adderall XR (amphetamines) information [internet]. Silver Spring: U. S. Food and Drug Administration; [citirano 2009 Sept 4]. Dosegljivo na: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111441.htm>
5. Keltner NL, Folks DG. *Psychotropic drugs*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2005.
6. Krek M. Report on the Drug Situation 2009 of the Republic of Slovenia. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS; 2009. Dosegljivo na: [http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/porocila/National\\_Report\\_2009.pdf](http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/porocila/National_Report_2009.pdf)

7. First published in [Letno poročilo 2009 o stanju na področju problematike drog v Evropi] as [2009 Annual report on the state of the drugs problem in Europe] by the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisbon, [2009]. Dosegljivo na: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2009>
8. Williams DA, Foye WO, Lemke TL. Foye's principles of medicinal chemistry. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
9. NIDA Res. Monogr. Pharmacology and toxicology of amphetamine and related drugs. 1989; 94: 43–67.
10. Meredith CW, Jaffe C, Ang-Lee K, et al. Implications of chronic methamphetamine use: a literature review. *Harv Rev Psychiatry*. 2005; 13 (3): 141–54.
11. Schepers RJ, Oyler JM, Joseph RE Jr, et al. Methamphetamine and amphetamine pharmacokinetics in oral fluid and plasma after controlled oral methamphetamine administration to human volunteers. *Clin Chem*. 2003; 49 (1): 121–32.
12. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2009.
13. Lundebeck Institute: The mechanism of action of amphetamine [internet]. Copenhagen: CNSforum; c2002–2005 [citirano 2010 Jan 20]. Dosegljivo na: [http://www.cnsforum.com/imagebank/item/Drug\\_amphet\\_high/default.aspx](http://www.cnsforum.com/imagebank/item/Drug_amphet_high/default.aspx)
14. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
15. World health organisation. Neuroscience of psychoactive substance use and dependance [internet]. Geneva: World health organisation; 2004. Dosegljivo na: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf)
16. Greene SL, Kerr F, Braitberg G. Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas*. 2008; 20: 391–402.
17. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. Robbins basic pathology. 8th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007.
18. Shearer J, Gowing LR. Pharmacotherapies for problematic psychostimulant use: a review of current research. *Drug Alcohol Rev*. 2004; 23 (2): 203–11.
19. Wilens TE. Drug therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Drugs*. 2003; 63 (22): 2395–411.
20. Bassetti C. Narcolepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 1999; 1: 291–7.
21. Braun HR, Ropper AH. Adams and Victor's principles of neurology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2009.

Prispelo 22. 2. 2010