

Neurotoxikologie nových „legálních rekreačních drog“ ze skupin empatogenů/entaktogenů a disociativ

**MUDr. S. Zakharov, CSc.
Toxikologické informační středisko
Klinika pracovního lékařství**

Nové rekreační drogy („Legal Highs“) - pojem

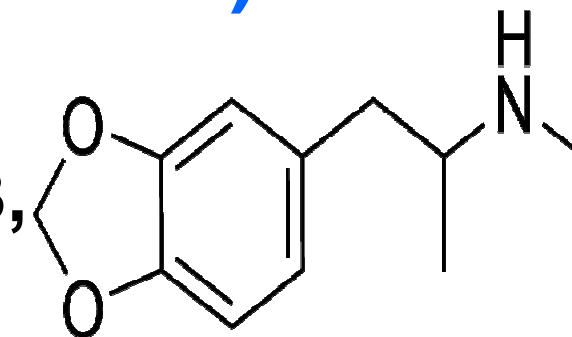
- Nové syntetické psychoaktivní látky neuvedené v Jednotné Úmluvě o omamných látkách, v zákonu č. 167/1998 Sb.;
- Prodávají se legálně přes internet („smartshops“, „rostliny-zahrada-online“, „výzkumné chemikálie“, e-inzeráty, aj.)
- „Je to jako hra na chemickou ruskou ruletu, protože nejsou údaje o toxicitě, biometabolitech, farmakokinetice...“ (John W. Huffman)
- „Clubbers‘ drugs“ – používají ~40% návštěvníků nočních klubů
- Účinky: stimulanty, empatogeny/entaktogeny, halucinogeny (psychedelika, delirianty, disociativa), sedativa, a kombinace...

Nové rekreační drogy

- Výroba v Jihovýchodní Asii, Číně, balení a distribuce v Evropě a Spojených Státech.
- Jednoduchá schémata syntézy (2-3 chemické reakce, běžné reagens (toluen, aceton...), vysoká stupeň chemické čistoty (99%), nízké ceny;
- Chemická struktura je podobná struktuře zakázaných (kontrolovaných) psychoaktivních látek;
- „Výzkumné chemikálie“ seznam.cz — 51 odkaz; google.cz – 82 700 odkazů;
- www.bulkresearchchemicals.com; <http://vip-legals.com>; www.buyanychem.com

MDMA („Extáze“, éčko, koláč) – 3,4-MetylenDioxy-N-MetylAmfetamin)

- **Syntezována v r. 1912 (A.Kollisch, Merck), rekreační použití od r. 1963, zákaz - 1985 (SZO, USA).**



- **„Droga lásky“: empatogen (R. Metzner, 1983) nebo entaktogen (D. Nichols, 1986) - indukce pocitů empatie, vcítění, soudružnosti, lásky, emoční blízkosti.**
- **MDMA-asistovaná psychoterapie v léčbě posttraumatických stresových poruch (PTSD), (výzkum sponzorován MAPS USA (Multidisciplinary Association For Psychedelic Studies)).**
- **V ČR „malé množství“ – do 4 tbl. (400 mg).**

Mechanismus účinku a toxicita MDMA

- Efektivně uvolňuje a inhibuje zpětné vychytávání SER (afinita k presynaptickému SERT), méně – DAT, NAT
- Mírně nespecificky inhibuje MAO (A, B)
- Mírný agonista 5-HT₂-Re (změna percepce), DA₂-Re (euforia), NA-Re (symp-mim. sy)
- Dávka 1,5-2,5 mg/kg (75-150 mg).
- Předávkování: **serotoninový syndrom** (kombinace se SSRI, SNRI, TCA, MAOI, CYP450 2D6 I, opioidy), **sympatomimetický toxidrom** („maskované amfetaminy“), **psychiatrické symptomy**.

Neurotoxicita MDMA

- **Serotoninová neurotoxicita (chronický abusus):**
na PET pokles množství Ser,
redukce počtu SERT,
destrukce SER-axonů (mesencephalon, putamen,
nucleus caudate, thalamus).
- **Dopaminová neurotoxicita (experimentální údaje):**
redukce markerů DA-axonů v corpus striatum,
redukce počtu DAT, pokles množství DA v nucleus
caudate.
- **Mechanismus? – hypoteticky je spojen s aktivitou
MAO a oxidačním stresem v cytosolu
presynaptického axonu.**

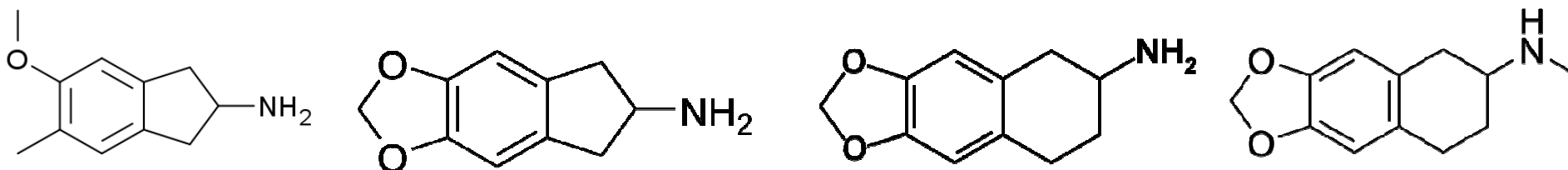
Neurotoxicita MDMA

a) Působení MAO na DA (DA-related serotonin neurotoxicity);

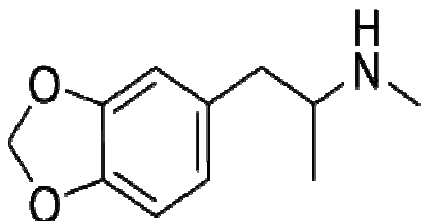
b) Působení MAO na aminoskupinu MDMA.

- zvýšená koncentrace DA (MDMA) v cytosolu - SERT;
- zvýšená oxidace DA (MDMA) - MAO;
- vytvoření volných superoxidových radikálu, např. peroxylnitritu (:NO₃);
- oxidační stres, poškození membrán (mitochondrií, aj.);
- neuronální apoptóza, neuronální degenerace.

„Rodina“ MDMA – aminoindany, aminotetraliny (MMAI, MDAI*, MDAT, MDMAT)



- „Rigidnější“ analogy MDMA a amfetaminů;
- D. Nichols, Purdue Univeristy, 1990-s;
- Vysoce selektivní uvolňovače serotoninu (SSRA) a inhibitory zpětného vychytávání (SSRI), DA a NOR - mnohém méně, než MDMA;
- Nepřímá stimulace AKTH, KS, prolaktinu, oxytocinu (empatogenní účinek);
- Udávaná absence serotoninové neurotoxicity*



Nichols DE, Brewster WK, Johnson MP et al. Nonneurotoxic tetralin and indan analogues of 3,4-(methylenedioxy)-8 amphetamine (MDA). J Med Chem 1990; 33: 703-10

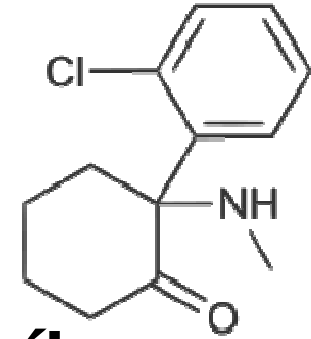
„Rodina“ MDMA – aminoindany, aminotetraliny (MMAI, MDAI, MDAT, MDMAT)

- **Absence serotoninové neurotoxicity: teorie DA-zprostředkované serotoninové toxicity.**
- **Problémy:**
 - **Možnost působení MAO na aminoskupiny MMAI...**
 - **Studie na zvířatech, buněčných kulturách...**
 - **Nejsou klinické studie...**
 - **Riziko “koktejlů” s jinými stimulanty (Amf, Met, MDMA, kokain, aj.).**
 - **Nižší psychologický účinek, vyšší riziko předávkování.**
- **Léčba extrapolovaná ze zkušeností s léčbou akutních intoxikací MDMA a stimulanty (amphetamin, methamphetamin)**

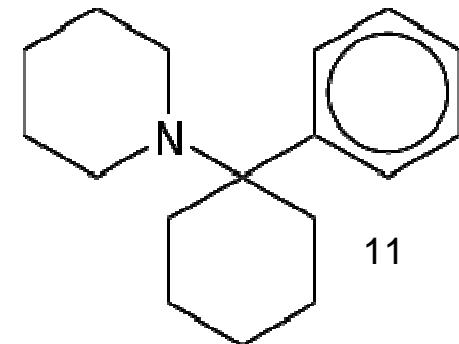
Rady klinického toxikologa „Jak předejít intoxikaci empatogeny“

- Kombinace: „sklenice vína+ legal high“
 - mírnější kardiovaskulární projevy (měkčí „nástup“ účinků),
 - tvrdý alkohol kontraindikován!
- Užívat méně než jednou týdně (předejít toleranci - „receptor downregulation effect“)
- Pít hodně sladké vody (ne Coca)
- Dělat přestávky v tanci
- Ochlazovat se, nepřehřívat se
- Nekombinovat se SSRI, MAOI CYP450 inhibitory (ani grepový džus)

Disociativa: ketamin, fencyklidin („Andělský prach“), tiletamin



- **Disociace – redukce/blok vnějších a vnitřních signálů na cestě z talamokortikálního filtru do kortexu;**
- **Alterace zpracování perceptivní informace: „ztráta smyslů“, depersonalizace („odpojení od těla“, „mimotořelové zážitky“, „prožitky blízké smrti“), derealizace (pocit nereality vnějšího světa);**
- **Psychotická symptomatika („schizofrenia-like state“), euforie, anestézie, analgezie.**



Disociativa: mechanismus účinku

- „Neklasické halucinogeny“ – nemají účinek na 5-HT_{2A} receptor (*in vitro* - částečné agonisty);
- Nekompetitivní antagonisty NMDA-receptoru (glutamátu – základního excitačního neurotransmiteru v CNS);
- Částečné agonisty D₂-receptoru, inhibitory zpětného vychytávání DA (euforie);
- Sympatomimetické účinky (SNRI);
- Nejrychleji účinkující antidepresivum (Ket.).

Disociativa: toxicita

- **Problémy zneužití:**
 - **neurotoxicita (na rozdíl od „klasických halucinogenů“) – atrofie/retrakce/remodelace dendritů GABA-ergických neuronů (NMDA-závislý mechanismus); neuronální degenerace/apoptóza**
 - **poškození kognitivních funkcí, ztráta paměti, závislost, tolerance, „flashbacks“, schizoidní symptomy, perceptivní poruchy**
 - **poškození močového traktu (ulcerativní cystitida, dysurie, inkontinence, fibróza močového měchýře).**

Nová „legální“ disociativa: Metoxetamin, Metoxydin, 3-Metoxi-Fencyklidin (3-MeO-PCP)

- **Delší účinek (5-7 hodin), pomalejší nástup (40 min.). Uvádí se „bladder-friendly“ charakter;**
- **Možné využití v psychiatrii: rychle účinkující antidepressivum (M. Coppola, R. Mondola, 2012)**
- **Akutní intoxikace (z klinické praxe): „disociativně-katatonický stav“ podobný intoxikace ketaminem, sympatomimetický toxidrom;**
- **Přechodná mozečková toxicita 3-4 dny po expozici (Shields, Dargan, 2012)...**
- **Zatím nejsou další klinické údaje o neurotoxicitě...**

Disociativa: Dextrometorfan

- Opioidní analgetik, symptomatická léčba suchého kašle
- Bez receptu:
Stopex tbl 30 mg,
15 mg (junior);
Humex sirup 1 mg/1ml, Meddex pastilky 7,33 mg, Tussidrill sirup 15 mg/5ml...
- 100-200 mg – euforia, rekreační dávka pro „clubbers“, 400 mg – vizuální halucinace, 600-900 mg – „mimotělový trip“, kontakt s „vyššími tvory“.

Děkuji za pozornost

