

Bogdan Szukalski

Zakład Biochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

OPIATY NATURALNE I SYNTETYCZNE

WSTĘP

Termin „opiaty” oznacza związki o działaniu podobnym do opium, czyli narkotyczne środki przeciwbólowe typu morfiny. Opiaty mogą być naturalne (np. morfina, kodeina), półsyntetyczne (heroina, hydromorfina) lub syntetyczne (meperydyna, fencyklidyna, fentanyl). „Opioidy” to związki działające bezpośrednio na receptory opiatowe (opiodowe). Termin ten obejmuje więc zarówno opiaty, czyli egzogenne lub ksenobiotyczne ligandy receptorów, jak i peptydy opiodowe, czyli ich ligandy endogenne albo fizjologiczne (enkefaliny, β -endorfiny, dynorfiny)¹.

OPIUM

Mak, *Papaver somniferum L.*, był przypuszczalnie uprawiany w regionie śródziemnomorskim już 300 lat przez naszą erą. Spośród ponad 100 odmian rodzaju *Papaver*, *Papaver somniferum* i *Papaver setigerum* są jedynymi roślinami wytwarzającymi morfinę. *Papaver bracteatum* wytwarza głównie tebainę używaną do produkcji syntetycznych opiatów dla celów lekarskich. Obecnie przemysłowe znaczenie mają uprawy w Turcji, Indiach, Pakistanie, Iranie, Bułgarii, Grecji i Chinach.

Opium jest naturalnym produktem otrzymywanym przez nacięcie niedojrzałych makówek, zebranie wypływającego z nacięć mlecznego lateksu i wysuszenia go na powietrzu do postaci gumy opiumowej. Jest to jeden z najstarszych znanych leków.

¹ Autorzy wydawnictwa WHO „*Lexicon of Alcohol and Drug Terms*”, którego polskie tłumaczenie ukazało się w r. 1997, terminem „opiaty” określają tylko naturalne alkaloidy maku opiumowego, natomiast półsyntetyczne i syntetyczne związki o działaniu analogicznym do opiatów zaliczają do „opiodów” (2).

Jego efekty psychologiczne, zdolność usuwania bólu, powstrzymywania kaszlu oraz leczenia biegunek były znane już Sumerom, którzy 4000 lat przed naszą erą zamieszkivali obszary południowej Mezopotamii i stworzyli jedną z najstarszych cywilizacji, a także Egipcjanom 2000 lat przed naszą erą. W XVI wieku Paracelsus wprowadził do lecznictwa nalewkę z opium.

Surowe opium jest lepłą brunatną substancją, której można nadawać dowolną formę. Z upływem czasu zmienia ono konsystencję, staje się twarde i kruche. Jest to materiał niejednorodny, zawierający fragmenty makówek, często zafałszowany masą bananową lub kalafonią. W jego skład wchodzi węglowodany, białka, lipidy, woda oraz aktywne biologicznie alkaloidy, które stanowią ok. 10-20% całkowitej masy. Zidentyfikowano około 40 alkaloidów, z których istotne znaczenie ma tylko kilka. Dzielą się one na dwie grupy: alkaloidy fenantrenowe, do których należą morfina, kodeina i tebaina oraz alkaloidy izochinolinowe, których przedstawicielami są papaweryna i narkotyna (noskapina) (48). Zawartość głównych alkaloidów opium przedstawia się następująco: morfina około 10%, noskapina około 6%, papaweryna około 1%, kodeina około 0,5% i tebaina około 2% (24). Kwas mekonowy (oksyhelidenowy), charakterystyczny i stały składnik opium, występuje w nim w ilości 6-15%. Skład alkaloidów opium może wykazywać znaczne różnice w zależności od takich czynników jak klimat, wysokość uprawy nad poziomem morza, jakość gleby, stopień nawilgocenia, wiek rośliny, okres nacinania makówek a także odmiana rośliny.

W opium mogą występować również związki „egzogenne” tj. nie będące normalnymi składnikami rośliny makowej. Wykrycie przez Banerji i wsp. (2a) karbendazyumu – środka stosowanego do niszczenia chwastów, sygnalizuje problem dodatkowego wzrostu toksyczności opium wskutek zanieczyszczenia substancjami trującymi.

Wysuszone i sproszkowane opium, w którym zawartość morfiny doprowadzono do 9,5-10,5 % przez dodanie laktozy, łupin kakaowych lub skrobi ryżowej, nosi nazwę opium lekarskiego i jest stosowane w lecznictwie.

Najważniejszym psychoaktywnym składnikiem opium jest morfina, odznaczająca się zadziwiającym działaniem na ośrodkowy układ nerwowy – usuwaniem bólu oraz wywoływaniem zmian nastroju i euforii, zjawiska tolerancji a także zależności psychicznej i fizycznej. Narkomani uzyskują efekt euforyzujący, właściwy morfinie, przez palenie opium. Surowe opium w celu przygotowania do palenia poddane zostaje obróbce polegającej na kilkugodzinnym gotowaniu z wodą, sączeniu w celu usunięcia resztek roślinnych i nierozpuszczalnych składników, a następnie odparowaniu do postaci lepkiej pasty, która nosi nazwę „opium preparowanego”. Produkt zostający w fajce po paleniu nosi nazwę „żuźła opiumowego” (opium dross). Wskutek niepełnego spalania zawiera on pewne ilości morfiny i dlatego bywa wyjmowany z dna fajki i dodawany do następnej porcji opium.

Ryzyko uzależnienia od opium palonego w fajce jest nieco mniejsze niż od parenteralnie podawanej heroiny, ale ponad trzykrotnie większe niż od alkoholu i kannabis (24).

Trzeba wyraźnie podkreślić, że niemedyczne stosowanie opium, nawet w krajach gdzie ma to długą tradycję i jest akceptowane przez znaczną część społec-

czeństwa, wiąże się z wielkim ryzykiem uzależnienia, utraty zdrowia i zakłóceń w zakresie funkcjonowania społecznego.

MORFINA I KODEINA

Rocznie produkuje się na świecie ponad 1000 ton morfiny, z tego około 80% podaje się metylacji do terapeutycznie bardziej przydatnej kodeiny. Morfina szybko wchłania się po podaniu podskórnym, dożylnym i domięśniowym. Po podaniu doustnym ulega tzw. efektowi pierwszego przejścia, czyli wychwytywaniu przez wątrobę i metabolizmowi podczas pasażu przez ten narząd.

Po parenteralnym podaniu morfiny w moczu dobowym wydalą się do 90% dawki, w tym 65-70 % jako morfina sprzężona z kwasem glukuronowym, 10% – jako siarczan morfiny, 1% – jako normorfina oraz 3% – jako glukuronian normorfiny.

Po podaniu doustnym dobowy mocz zawiera 60% dawki, przy czym proporcje ilościowe wydalanych związków zależą od pH. Niskie pH (kwaśny mocz) sprzyja wydalaniu wolnej morfiny, a wysokie (mocz alkaliczny) – jej glukuronianów. Około 10% dawki może wydalac się w żółci.

Biodostępność morfiny wynosi 20-30%, objętość dystrybucji– 3-5 l, klirens 15-20 ml/min, a wiązanie z białkami osocza 20-35%.

Kodeina jest 3-metyloeterem morfiny. Wywołuje ona słaby efekt analgetyczny, ale podawana z innymi środkami przeciwbólowymi nasila ich działanie. Jest natomiast silnym lekiem przeciwkaszlowym. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, jej biodostępność wynosi około 50%. W wątrobie ulega 0-demetylacji do morfiny, N-demetylacji do norkodeiny oraz sprzęganiu z kwasem glukuronowym. Po doustnym podaniu kodeiny około 80 % dawki wydalą się w moczu dobowym jako sprzężona i wolna kodeina, sprzężona i wolna morfina, norkodeina oraz normorfina, przy czym procentowy udział tych związków wykazuje znaczne różnice. I tak 6-glukuronian kodeiny stanowi 60-80 % dawki, kodeina 6-8 %, norkodeina 4-6 %, 3-glukuronian morfiny 4-6 %, 6-glukuronian morfiny 1,6-2,4 %, wolna morfina 1-1,5 % i normorfina 5-7 %.

Ilość nie zmienionej kodeiny może przekroczyć 10% przy niższym pH. Niewielka część dawki wydalą się w żółci i z kałem.

Okres półtrwania kodeiny wynosi 1,5 godz., 6-glukuronianu kodeiny 2,7 godz., a 3-glukuronianu morfiny 1,7 godz. Z białkami osocza wiąże się 56 % kodeiny i 34 % jej glukuronianu (44). Kodeina może być groźna w połączeniu z innymi środkami, np. mieszanka złożona z kodeiny i glutetimidu, znana na rynku amerykańskim pod nazwą „set”, była w latach 1985-87 przyczyną 9 śmiertelnych zatruc (4).

Morfina i kodeina mogą się również pojawiać w moczu ludzi spożywających nasiona maku (10), gdyż zawierają one niewielkie ilości tych narkotyków. Np. ilość morfiny waha się od 450 µg/g (nasiona białe) do 30 µg/g (nasiona czarne). Zawartość kodeiny jest dużo niższa. Po zjedzeniu ciastka zawierającego 25 g maku stężenie morfiny w moczu może przekroczyć 300 ng/ml, a więc wartość uznawaną za dowód przyjmowania opiatów. W jednym z przeprowadzonych do-

świadczeń 3 godziny po zjedzeniu ciastek z makiem stężenie kodeiny w moczu wynosiło 214 ng/ml, a morfiny 2797 ng/ml, natomiast po 16 godzinach 16 ng/ml kodeiny i 676 ng/ml morfiny (38).

O tym, że wykryte w moczu opiaty nie pochodzą z nasion maku (a w każdym razie mak nie jest ich jedynym źródłem) świadczą następujące wyniki badania moczu: poziom kodeiny przekraczający 300 ng/ml, stosunek stężeń morfiny i kodeiny niższy niż 2 (niższa wartość tego stosunku wskazuje na przyjmowanie kodeiny), wysoki poziom morfiny (>1000 ng/ml) i brak kodeiny (po konsumpcji maku, obecnej w moczu morfinie zawsze towarzyszą niewielkie ilości kodeiny), a także obecność 6-monoacetylmorfiny (6-MAM), która jest metabolitem heroiny i nie może pochodzić z nasion maku (26). Jednakże spożywanie nawet dużych ilości maku nie wywołuje objawów klinicznych obserwowanych u osób stosujących opiaty, (m.in. zwięzienia źrenic i obniżenia ciśnienia krwi).

HEROINA

„H is for heaven; H is for hell; H is for heroin”. Tak rozpoczyna się wydana w 1964 r. monografia Cheina i wsp. zatytułowana „Droga do H” (9), która od 30 lat jest cennym źródłem informacji o heroinie i opiatach. Jednakże badania ostatnich lat dopisały do niej kolejne rozdziały.

Heroina (diacetylmorfina, diamorfina) jest pochodną morfiny – głównego alkaloidowego składnika maku. Po raz pierwszy syntezę heroiny wykonał w roku 1874 Wright działając na morfinę bezwodnikiem kwasu octowego (46), a 16 lat później Danckwortt (13) zastąpił w tej syntezie bezwodnik kwasu octowego chlorkiem acetylu. Acetylacji ulegają obie grupy hydroksylowe morfiny: fenolowa i alkoholowa.

W wyniku entuzjastycznej oceny farmakologicznych własności heroiny (14) zaczęto ją wytwarzać w dużych ilościach i stosować jako lek przeciwkaszlowy, przy zapaleniu oskrzeli, zapaleniu płuc i innych chorobach układu oddechowego. Ten terapeutyczny entuzjazm nie trwał jednak długo, gdyż szybko ujawniły się uzależniające własności heroiny i w r. 1912 została ona wraz z opium, morfiną i kokainą zaliczona do narkotyków. Dało to początek jej nielegalnej produkcji i powstania w wielu państwach czarnego rynku heroinowego. O jego rozmiarach może świadczyć liczba uzależnionych od heroiny w latach 20.: w Nowym Yorku 10 000, w Egipcie 500 000. Obecnie w Nowym Jorku liczba osób uzależnionych od heroiny przekracza 300 000 (22).

W Chinach narkomania heroinowa zastąpiła narkomanię opiumową, przy czym szczególną popularnością cieszyły się pigułki złożone z heroiny, kofeiny i strychniny. To prawdopodobnie do ich produkcji w r. 1923 importowano (legalnie) do Szanghaju 24 tony kofeiny i 1,4 tony strychniny (22).

Po II wojnie światowej narkomania heroinowa utrzymała się głównie w USA i w latach 60. była poważnym problemem wśród żołnierzy amerykańskich walczących w Wietnamie. Również do Europy docierały duże ilości heroiny o czym świadczą dane służb celnych i policji różnych krajów, które w r. 1984 skonfiskowały we Włoszech

458 kg, w W. Brytanii 324 kg, w Niemczech 264 kg, we Francji 209 kg i w Holandii 144 kg tego narkotyku (22).

W celu ułatwienia przemytu heroinę zafałszowuje się i poddaje różnym zabiegom transformacyjnym.

Z Azji Południowo-Wschodniej pochodzą dwie odmiany heroiny różniące się zarówno zawartością tego narkotyku jak i alkaloidów towarzyszących.

TABELA 1

Składnik	Odmiana 1	Odmiana 2
Heroina	~ 60 %	80 - 90 %
6-monoacetylmorfina	3 %	2 %
Acetylokodeina	5 %	3 %
Narkotyna	10 %	---
Papaweryna	4 %	---

Z Środkowego Wschodu pochodzą również 2 odmiany heroiny:

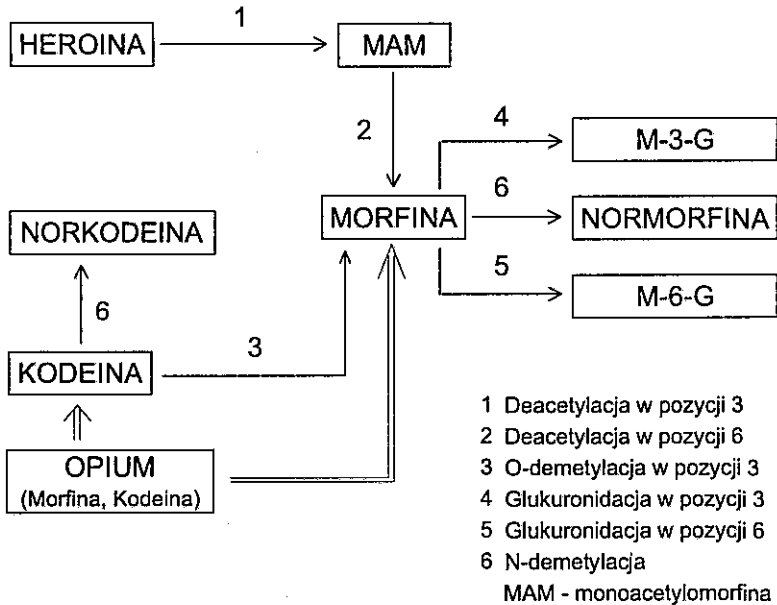
TABELA 2

Składnik	Odmiana 1	Odmiana 2
Heroina	zwykle 50 % (może być więcej; do 70 %)	70 - 80 %
6-monoacetylmorfina	2 %	2 %
Acetylokodeina	3 %	2 - 3 %
Narkotyna	---	---
Papaweryna	4 %	---

Oczywiście powyższe dane mają charakter przybliżony i odnoszą się do preparatów nie zafałszowanych, w praktyce jednak heroinę rozprawdza się najczęściej w postaci zafałszowanej prokainą, kofeiną lub innymi substancjami.

Pod koniec lat 80. cena 1 kg heroiny w kraju produkującym wynosiła 4000 \$ a po przemyśleniu do USA – 200 000\$. Natomiast u ulicznych sprzedawców, rozprawdających produkt rozcieńczony i zafałszowany, cena ta dochodziła do 1,6 miliona \$. Daje to wyobrażenie o zyskach jakie przynosi narkobiznes.

We wszystkich odmianach heroiny, niezależnie od ich pochodzenia, rzeczywista zawartość 6-monoacetylmorfiny jest zwykle wyższa niż podano, gdyż tworzy się ona w wyniku częściowej hydrolizy heroiny (ryc. 1). Rzadko jednak w preparatach heroiny dochodzi do odłączenia drugiej grupy acetylowej i wzrostu zawartości morfiny. Jeśli zawartość morfiny w nielegalnie produkowanym narkotyku jest wysoka, wynika to z błędów w procesie otrzymywania heroiny.



Ryc. 1. Przemiany opiatów w organizmie.

Heroina jest ponad dwukrotnie silniejszym środkiem przeciwbólowym niż morfina: działa od niej szybciej, ale krócej, co tłumaczy się lepszą rozpuszczalnością w lipidach i związaną z tym łatwością przechodzenia przez barierę krew-mózg. Jednakże zarówno heroina jak i 6-acetylmorfina mają bardzo niewielkie powinowactwo do receptora opiatowego, dlatego odpowiedzialność za całą lub znaczną część narkotycznej aktywności heroiny przypisuje się morfinie oraz jej metabolitom, których aktywność biologiczną odkryto dopiero niedawno. (Patrz rozdział pt. Biologicznie aktywne metabolity opiatów).

Heroina jest przyjmowana różnymi drogami: można ją wdychać, palić, wstrzykiwać podskórną i dożylną. Przed wprowadzeniem w postaci iniekcji proszek heroiny zwykle rozpuszcza się w wodzie, a roztwór lekko podgrzewa lub zakwasza. Z miejsca podania wchłania się bardzo łatwo. Preferowane przez niektórych narkomanów wdychanie dymu z ogrzewanej heroiny, tzw. „łapanie smoka” (Chasing the Dragon) jest droższe niż dożylna iniekcja narkotyku, ale bezpieczniejsze ponieważ nie grozi zakażeniem wirusem AIDS i żółtaczką zakaźną. Ten sposób przyjmowania narkotyku wywołuje jednak skurcze oskrzeli i może prowadzić do astmy.

Pierwszym etapem metabolizmu heroiny w organizmie ludzkim jest jej przemiana w morfinę w wyniku dwustopniowej deacetytacji, najpierw do 6-acetylmorfiny (półokres trwania 9 minut) a następnie do morfiny (półokres trwania 38 minut) (1,3). Dalsze etapy metabolizmu są wspólne z przemianami morfiny (ryc. 1.).

Blisko 80% przyjętej dawki heroiny wydalą się w ciągu doby przez nerki, głównie jako 3-glukuronian morfiny (38,2% dawki), 6-glukuronian morfiny (1,3%), wolna morfina (4,2%) oraz nie zmieniona heroina (0,1%). Inne glukuroniany morfiny oraz

normorfina powstają z heroiny w znikomych ilościach (47). Przy inhalacji dymu z palonej heroiny do moczu przechodzi tylko 14-20 % użytej dawki.

W moczu ludzi przyjmujących heroinę występuje często kodeina, która nie jest jednak metabolitem heroiny, lecz tworzy się w wyniku deacetylacji acetylokodeiny, stanowiącej zanieczyszczenie nielegalnie produkowanej heroiny. Śmiertelna dawka heroiny wynosi 200 mg, ale dla uzależnionych może być ona kilkakrotnie wyższa. Biologiczny okres półtrwania wynosi 3 minuty, jest więc w porównaniu z morfiną (2-3 godziny) bardzo krótki (11).

W odróżnieniu od Stanów Zjednoczonych i Europy Zachodniej, gdzie narkomani przyjmują narkotyki opiatowe w postaci czystej lub zafałszowanej obojętnymi substancjami, fenomen polskiej narkomanii opiatowej polega na przyjmowaniu tzw. „makiwary” i „kompotu”, produktów domowej, prymitywnej przeróbki słomy makowej. Produkty te zawierają narkotyki opiatowe w zmiennych i nieznanymi ilościach i proporcjach.

„Makiwara” albo „zupa” wytwarzana jest przez gotowanie suchej słomy, ma kolor czarnej kawy, gorzki smak i zapach niedojrzałego maku. Przyjmowana jest doustnie w ilości około 2 l na dobę. Często dodaje się do niej relanium, pochodne kwasu barbiturowego lub inne leki psychotropowe.

Mleczko makowe („zielone”) jest to wysuszony sok ściągnięty z niedojrzałych makówek. Po rozpuszczeniu w wodzie i zakonserwowaniu bywa używane do iniekcji dożylnych. Również dożylnie stosowany jest tzw. „kompot” czyli „polska heroina” otrzymywany przez prymitywnie prowadzoną w warunkach domowych acetylację (najczęściej bezwodnikiem kwasu octowego) morfiny zawartej w ekstraktach z makówek lub słomy makowej w celu przekształcenia jej w heroinę. „Kompot” jest płynem barwy ciemno-brązowej o gorzkim smaku. Jego trwałość wynosi 24-48 godzin i dlatego musi być produkowany codziennie. Czarnorynkowa cena „kompotu” wynosi 2-3 zł za 1 mililitr.

Do tej chałupniczej produkcji używane są często toksyczne związki pochodzące z kradzieży w magazynach chemicznych a sam proces wytwarzania odbywa się w warunkach anty-sanitarnych, co sprawia, że użytkownicy „kompotu” narażeni są na ostre zatrucia oraz infekcje bakteryjne i wirusowe (np. wirusem żółtaczką zakaźną). Stosowanie wspólnych igieł i strzykawek do iniekcji „kompotu” zwiększa zagrożenie wirusem HIV wywołującym AIDS, a zmienna ilość substancji biologicznie aktywnych sprawia, że przyjmowana dawka może być za każdym razem inna a efekt jej działania – nieoczekiwany, często zagrażający życiu. Obecnie obserwuje się jednak stopniową „europeizację” polskiego rynku narkotykowego, polegającą na podaży dość licznej grupy narkotyków przemycanych z zagranicy lub produkowanych w nielegalnych laboratoriach w kraju. Po „kompot” sięgają nadal głównie „weterani” – starzy narkomani, którzy sami go produkują oraz uboga młodzież.

Ostatnio na polskim rynku narkotycznym pojawiła się postać heroiny przystosowana do palenia o nazwie „brown sugar” sprowadzana z Turcji przez Ukrainę i Czechy. Zawiera ona ok. 10 % narkotyku. Na oddziały detoksykacyjne zgłasza się coraz więcej osób z objawami intoksykacji tą właśnie postacią narkotyku. Z uwagi na to, że

przy paleniu do moczu przechodzi mniej niż 1/5 użytej dawki, stężenie metabolitów heroiny jest w nim zwykle niższe niż czułość ogólnie stosowanych metod skринingowych, a więc przyjmowanie tej postaci heroiny może być trudne do wykrycia podczas kontroli abstynencji.

W Polsce liczba narkomanów opiatowych zarejestrowanych w lecznictwie stacjonarnym wynosi około 4 000, jednakże ogółem liczbę uzależnionych od opiatów szacuje się na 20 000 – 40 000 osób, gdyż do leczenia stacjonarnego trafia ich zaledwie 10-20% (34).

Przyjęcie po raz pierwszy morfiny lub przetworów ze słomy makowej wywołuje na ogół przykre doznanie somatyczne, zwłaszcza ze strony układu pokarmowego. Kolejne dawki opiatów wywołują jednak wyraźną poprawę samopoczucia, odprężenie, zadowolenie, zmniejszenie lęków i niepokoju. Gdy narkotyk przestanie działać, nastrój zmienia się gwałtownie i nawet drobne trudności wydają się ogromne i niemożliwe do pokonania. Pojawia się lęk przed wystąpieniem objawów abstynencyjnych i najważniejszą sprawą staje się zdobycie kolejnej dawki narkotyku.

Długotrwałe stosowanie opiatów prowadzi do wyraźnego pogorszenia stanu somatycznego oraz zaburzeń sfery psychicznej. W wyniku zmniejszonego łaknienia, upośledzonego wchłaniania i zaburzeń jelitowych następuje wychudzenie i spadek sił fizycznych, przyjmujący niekiedy postać kacheksji. Pacjent cierpi na nadkwaśność żołądka oraz uporczywe zaparcia. Na skórze pojawiają się wypryski i ropnie, dochodzi do rozległej próchnicy i szybkiej utraty zębów. U kobiet występują zaburzenia cyklu miesięcznego, a u mężczyzn potencji. Doniesienia, że opium jest afrodizjakiem nie potwierdziły się. Przeciwnie, długotrwałe jego stosowanie wyraźnie obniża popęd płciowy (24). Obserwuje się zmiany nastroju, drażliwość, lęk, niepokój, zaburzenia snu, pogorszenie pamięci, osłabienie zdolności koncentracji uwagi, trudności w podejmowaniu decyzji, wyraźne osłabienie woli i spadek ambicji, degradację psychiczną i społeczną.

Silverstein i wsp. (35) zestawili szereg objawów ułatwiających rozpoznanie osób przyjmujących opiaty lub od nich uzależnionych:

- Nietypowe zachowanie i gwałtowne zmiany nastroju, okresy depresji i gniewu przeplatające się z okresami euforii.
- Zwężone źrenice, bledność skóry, utrata wagi ciała.
- Pojawienie się w domu pigułek, strzykawek i innych acesoriów.
- Dążenie do samotności i odosobnienia. Uzależnieni izolują się od rodziny, przyjaciół i rozrywek, często zamykają się w pokoju lub łazience w celu przyjęcia narkotyku.
- Dążenie do przebywania w pobliżu miejsca zaopatrywania się w narkotyk.
- Wyraźnie wyższe wydatki. Kłopoty w pracy.
- Domowe nieporozumienia, spory, kłótnie stają się częstsze i bardziej gwałtowne.
- W bezpośredniej konfrontacji z członkami rodziny narkoman przyjmuje postawę obronną i gwałtownie odrzuca zarzuty o przyjmowaniu narkotyków.
- Obniżenie popędu płciowego.

Przerwa w przyjmowaniu narkotyku powoduje wystąpienie zespołu abstynencyjnego (odstawienego), którego pierwsze objawy pojawiają się 8-12 godzin od zaży-

cia ostatniej dawki, osiągają apogeum w 3-4 dobie, a następnie stopniowo ustępują. Zespół abstynencyjny trwa zazwyczaj 7-10 dni. Typowe objawy składające się na ten zespół to niepokój, napięcie wewnętrzne, narastające rozdrażnienie, ziewanie, kichanie, dreszcze, wyciek z nosa, nadmierna potliwość, parestezje, rozszerzenie źrenic, brak łaknienia, jadłowstręt, ślinotok, mdłości, wymioty, wzmożona perystaltyka jelit, biegunka, bóle spastyczne w jamie brzusznej. Ponadto występuje „gęsia skórka”, tachykardia, hipotonia i hipertermia (38°C) oraz niezwykle dokuczliwa bezsenność (37).

SYNTETYCZNE OPIATY

Wśród syntetycznych pochodnych ważną grupę stanowią tzw. narkotyki zmodyfikowane (designer drugs). Są to nowe związki powstałe w wyniku zaplanowanej modyfikacji chemicznej znanych narkotyków, zsyntetyzowane specjalnie z myślą o wprowadzeniu ich na rynek nielegalnych substancji farmakologicznych z obejściem regulacji dotyczących środków objętych kontrolą międzynarodową.

Zmodyfikowane narkotyki można podzielić na 2 grupy: związki pobudzające ośrodkowy układ nerwowy o strukturze fenyloalkilamin (np. MDMA, MDA, MDEA), które były już wcześniej omówione w Alkoholizmie i Narkomanii (42) oraz związki o działaniu podobnym do opiatów, wśród których na uwagę zasługują: fencyklidyna, meperydyna i pochodne oraz fentanyl i pochodne.

Pojęcie „narkotyki zmodyfikowane” nie odnosi się do różnych postaci znanych już narkotyków np. kokainy w postaci wolnej zasady (tzw. crack) a także mieszanin narkotyków, np. heroiny z kokainą lub amfetaminą („speedball”), czy kokainy z fencyklidyną („Star Search”).

Fencyklidyna (PCP) jest to związek psychoaktywny o działaniu mieszanym, przeciwbólowym i halucynogennym. Stosowana początkowo jako lek do znieczulania ogólnego, została szybko wycofana z uwagi na wywoływanie silnego pobudzenia i zaburzeń świadomości i zaliczona do substancji objętych kontrolą międzynarodową. Jej synteza jest stosunkowo prosta, co wykorzystują nieuczciwi chemicy, którzy od lat 70-tych produkują fencyklidynę w nielegalnych laboratoriach i dostarczają na rynek narkotyków. Szczyt nadużywania fencyklidyny przypadł na lata 80.

Narkomani przyjmują fencyklidynę doustnie i dożylnie, wciągają przez nos a także mieszają z nacią pietruszki i palą jako papierosy. Efekty występują już po 5 minutach, osiągają maksimum po pół godzinie i trwają 4-6 godzin. Jest to euforia i uczucie przyjemnej obojętności, często poczucia siły i niezniszczalności, ale także omamy wzrokowe i słuchowe, urojenia, zaburzenia poczucia czasu i toku myślenia. Inne objawy, których nasilenie zależy od przyjętej dawki, to oczopląs, ataksja, zaburzenia artykulacji, wygórowane odruchy, obfite poty i napady drgawek. Fencyklidyna znana jako tzw. anielski pył (Angel Dust), była w latach 90. w Nowym Jorku przyczyną śmiertelnych zatruc. Objętość dystrybucji fencyklidyny wynosi 6,2 l co świadczy o słabej przenikalności narkotyku do obszarów pozanaczyniowych. Wynika to z bardzo dobrej rozpuszczalności PCP w lipidach (zatrzymywanie związku w tkance tłuszczowej i mózgu) oraz wiązania z białkami osocza, wynoszącego 65%.

Ostatnio postuluje się istnienie w mózgu swoistych receptorów fencyklidyny oraz endogennych związków, podobnych do PCP, które z nimi reagują.

Meperydyna (Petydyna) jest syntetycznym środkiem znieczulającym o działaniu podobnym do morfiny. Oprócz działania znieczulającego i euforyzującego wywołuje drażliwość, halucynacje wzrokowe i słuchowe, stany maniakalne, paranoję i drgawki kloniczne mięśni. Za drgawki te odpowiedzialny jest powstający w wątrobie metabolit meperydyny – normeperydyna.

Wytwarzanym nielegalnie analogiem strukturalnym petydyny jest MPPP (1-metylo-4-fenylo-4-propionoksypiperidyna). Przy jego produkcji powstaje produkt uboczny – 1-metylo-4-fenylo-1,2,3,6-tetrahydropirydina (MPTP), odznaczający się bardzo silnym działaniem neurotoksycznym. Stanowi on domieszkę sprzedawanego na czarnym rynku MPPP. U osób stosujących MPPP zanieczyszczony MPTP opisano liczne przypadki zmian klinicznych typowych dla choroby Parkinsona (25). Po odstawieniu narkotyku objawy te ustępują jednak w ciągu kilku miesięcy, natomiast u osób dotkniętych chorobą Parkinsona nasilają się one stopniowo. Neuropatologiczne zmiany w mózgu wywołane przez MPTP dotyczą substancji czarnej (substantia nigra) nie obejmują natomiast miejsca sinawego (locus coeruleus), które ulega uszkodzeniu w chorobie Parkinsona (6,27).

Fentanyl i jego strukturalne analogi: α -metylofentanyl oraz 3-metylofentanyl (TMF) są syntetycznymi narkotycznymi środkami znieczulającymi o działaniu podobnym do morfiny, ale wielokrotnie silniejszym. Są one wdychane przez nos i palone.

Dzięki łatwemu przechodzeniu przez barierę krew-mózg, szybko docierają do tkanki mózgowej, gdzie działają jako agoniści receptora opioidowego m. Wywierają one hamujący wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, wywołują silną euforię, uspokojenie i analgezję, ale jednocześnie niewydolność oddechową, hamowanie ośrodkowego układu nerwowego, trudności z oddawaniem moczu, mdłości, wymioty i świąd. W latach 1981-1984 jeszcze dwa inne analogi fentanylu pojawiły się na rynku narkotycznym i były wykrywane w płynach biologicznych osób zmarłych w wyniku ich przedawkowania. Są to α -metyloacetylofentanyl i p-fluorofentanyl. Największą aktywność ze związków tej grupy wykazuje 3-metylofentanyl², który działa 6000 razy silniej niż morfina.

Henderson (20) opisał 112 przypadków śmierci w wyniku stosowania fentanylu i jego analogów. Bezpośrednią przyczyną zgonu był najczęściej obrzęk płuc. Równoczesne przyjmowanie alkoholu znacznie zwiększa prawdopodobieństwo zejścia śmiertelnego.

METADON I BUPRENORFINA

Metadon jest syntetycznym opiatem o silnym działaniu przeciwbólowym i lekko euforyzującym. Przy dłuższym stosowaniu powoduje uzależnienie. Otrzymano go w Niemczech podczas II Wojny Światowej, gdy brakowało surowców do produkcji morfiny. Chociaż pod względem budowy chemicznej bardzo różni się od morfiny, wywołuje podobne do niej efekty.

² Znany pod nazwami „China White” i „syntetyczna heroina”. Warto dodać, że dawniej terminem „China White” określano dobrze oczyszczoną heroinę.

Na początku lat 60. metadon znalazł zastosowanie do leczenia osób uzależnionych od opiatów w ramach tzw. programów podtrzymujących, które mają na celu ograniczenie szkód (harm reduction) związanych z używaniem narkotyków. Metadon powoduje szybkie ustępowanie bardzo nieprzyjemnych i groźnych objawów abstynencyjnych bez wywoływania euforii typowej dla opiatów.

Metadon ma szereg zalet predysponujących go do terapii osób uzależnionych:

– Działa wystarczająco silnie, by nie dopuścić do wystąpienia objawów odstawiennych (abstynencyjnych) wywołanych przerwaniem przyjmowania heroiny lub morfiny.

– Jest skuteczny przy podawaniu doustnym, nie ma zatem potrzeby stosowania iniekcji groźących przeniesieniem wirusa wywołującego AIDS. Ponadto podawanie doustne przerywa związek przyczynowy między stanem euforycznym wywołanym przyjęciem narkotyku i złożonym rytuałem, jaki stanowi iniekcja dożylna.

– Działanie metadonu trwa dłużej (12-24 godzin) niż innych narkotyków, co pozwala na rzadsze przyjmowanie, zwykle raz dziennie.

– Długotrwałe stosowanie metadonu nie wywołuje niekorzystnych ubocznych skutków poza chronicznym zaparciem oraz, niestety, uzależnieniem.

Kontrolowane podawanie metadonu osobom uzależnionym ma na celu izolowanie ich z przestępczego kręgu związanego ze zdobywaniem kosztownych narkotyków na czarnym rynku oraz stworzenie warunków umożliwiających normalne życie z dala od środowiska narkomanów. Pozwala również uniknąć groźnego dla życia przedawkowania kupowanych na ulicy środków odurzających o nieznanej zawartości opiatów i substancji toksycznych (43).

Poważną wadą metadonu są jednak wspomniane już własności uzależniające, które zdaniem przeciwników jego stosowania całkowicie go dyskwalifikują. Uważają oni, że zastępowanie jednej substancji uzależniającej (heroina, morfina) inną (metadon) jest pozbawione sensu i może prowadzić do pogłębienia się uzależnienia zwłaszcza, że stosunkowo rzadko udaje się tą metodą osiągnąć abstynencję od narkotyków.

Dr Godwood-Sikorska, organizator pierwszego w Polsce programu metadonowego, prowadzonego przez Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, pisze na ten temat:

„Pozostaje alternatywa: zostawić te osoby (narkomanów) bez pomocy, lub próbować pomóc przez włączenie do programów metadonowych, minimalizując szkody wynikłe z niekontrolowanego przyjmowania opiatów, szkody dla uzależnionych i otoczenia. Ostatnie badania wskazują na pewne pomyślne efekty leczenia metadonem. W krajach, gdzie metadon był szerzej stosowany, zanotowano niższe wskaźniki rozpowszechnienia zakażeń HIV, a nawet pewną w tym zakresie stabilizację, np. Holandia, Anglia, Stany Zjednoczone w porównaniu z krajami, gdzie leczenie metadonem jest bardzo ograniczone, np. Francja, Tajlandia” (16,17,21).

Metadon podaje się pacjentom zwykle w postaci rozpuszczonej w słodkich sokach lub syropach owocowych, które maskują jego gorzki smak. Aby nie dopuścić do handlu metadonem i stosowania go w postaci iniekcji do jego roztworów bywa nie-

kiedy dodawany antagonistą metadonu, który nie działa przy podaniu doustnym, natomiast po podaniu dożylnym wywołuje zespół objawów abstynencyjnych (2b).

Część dawki metadonu wydalana jest z moczem w postaci nie zmienionej. Stanowi ona, zależnie od warunków, od 5-50%. Reszta wydalana się w postaci metabolitów, z których najważniejsze są dwa:

2-etylideno-1,5-dimetylo-3,3-difenylo-pirolidyna (EDDP)

2-etylo-5-metylo-3,3-difenylopirolidyna (EMDP)

Biologiczny okres półtrwania metadonu wynosi 15-60 godzin, objętość dystrybucji 5 l, klirens 1,0-2,0 ml/min, a wiązanie z białkami osocza 90%.

Do leczenia osób uzależnionych od opiatów stosuje się również buprenorfinę – otrzymany syntetycznie narkotyk przeciwbólowy.

Jest ona agoantagonistą receptorów opioidowych, tj. wykazuje jednocześnie cechy agonisty (receptor mu) i antagonisty (receptor k). Posiada działanie analgetyczne około 30-krotnie silniejsze niż morfina i podobną do metadonu skuteczność w leczeniu osób uzależnionych, ale niższy potencjał uzależniający.

Zarówno w badaniach klinicznych jak i ambulatoryjnych buprenorfina jest dobrze tolerowana przez pacjentów, a w dawkach do 16 mg nie powoduje żadnych poważniejszych objawów ubocznych (5). Dawki lecznicze wynoszą od 1-6 mg.

Głównym szlakiem metabolicznym buprenorfiny jest N-dealkilacja prowadząca do powstania norbuprenorfiny, która ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym i wydalana się głównie z kałem, a tylko w niewielkim stopniu z moczem. Objętość dystrybucji buprenorfiny wynosi 2,5 l, okres półtrwania 4-6 godzin, a wiązanie z białkami osocza 96%.

METODY WYKRYWANIA OPIATÓW W MOCZU

Warunkiem skuteczności terapii metadonem lub buprenorfiną jest nieprzyjmowanie innych narkotyków i dlatego ważnym elementem programu jest zaplecze laboratoryjne pozwalające na szybką kontrolę abstynencji pacjentów. Materiałem najczęściej wykorzystywanym do takiej kontroli jest mocz, który poddaje się analizie na obecność narkotyków innych niż metadon. Złamanie abstynencji daje podstawę do relegowania pacjenta z programu. Wynik badania materiału pobranego od pacjenta powinien dotrzeć do lekarza w dniu przesłania moczu (a właściwie już w 1-2 godz. po dostarczeniu materiału do laboratorium). Stosowane metody analityczne nie powinny dawać wyników fałszywie dodatnich, (tj. wskazujących na obecność narkotyku u osób, które go nie przyjmowały), gdyż krzywdzą pacjentów eliminując ich z udziału w programie metadonowym, ani fałszywie ujemnych (tj. stwierdzających brak narkotyku u osób, które go przyjęły), ponieważ pozwalają łamiącym abstynencję pacjentom oszukiwać lekarza. Odpada wtedy ważny czynnik dyscyplinujący pacjenta.

Najczęściej stosowaną obecnie skринingową metodą badania moczu na obecność opiatów jest metoda immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA – Fluorescence Polarization Immunoassay System). Jest to nowoczesna technika, której rozpowszechnienie wiąże się z wprowadzeniem w roku 1981 aparatu pomiarowego

TDx firmy Abbott. Stosując gotowe zestawy odczynników dla poszczególnych substancji uzależniających (lub grup substancji o zbliżonej strukturze chemicznej) można tą metodą bardzo szybko, tj. w ciągu kilkunastu minut, stwierdzić obecność albo brak w moczu opiatów, a także amfetamin, benzodiazepin, barbituranów i metadonu oraz rzadziej w Polsce używanych – kokainy, fencyklidyny i kannabinoidów. Poza stwierdzeniem obecności narkotyku metoda pozwala ocenić jego przybliżone stężenie w badanym materiale biologicznym. Jednakże specyficzność metody nie jest zbyt wysoka, tzn. stosowane odczynniki nie są swoiste dla jednej substancji, lecz mogą reagować z mniejszą lub większą wydajnością z całą grupą substancji o zbliżonej strukturze.

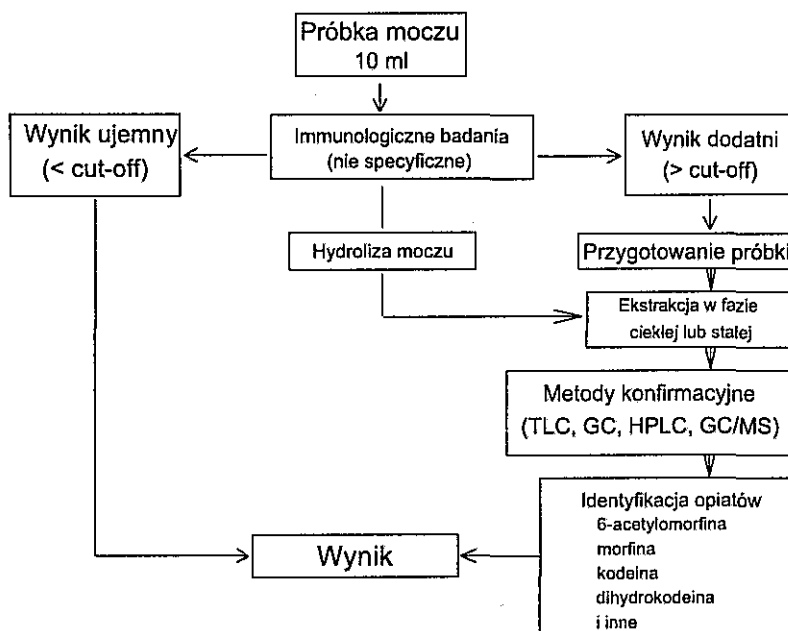
Dodatknie wyniki otrzymane metodą FPIA świadczą jednak tylko o obecności w badanym materiale związków o strukturze opiatów, nie dostarczają natomiast informacji o tym, jakie to są opiaty, co dla lekarza prowadzącego proces odtruwania może mieć istotne znaczenie.

Identyfikację poszczególnych opiatów można przeprowadzić metodą chromatografii płytkowej (TLC), a zwłaszcza jej udoskonaloną i zminiaturyzowaną modyfikacją – wysokosprawną chromatografią cienkowarstwową (HPTLC – High Performance Thin Layer Chromatography). Wykorzystuje ona różną szybkość przechodzenia składników mieszaniny z cienkiej warstwy adsorbenta nałożonego na płytkę do przesuwającego się wzdłuż płytki rozpuszczalnika. Rozdzielone składniki mieszaniny przeprowadza się za pomocą swoistych odczynników w barwne połączenia co, obok wartości R_f pomaga w ich identyfikacji (ryc. 2).

Metoda nie wymaga kosztownej aparatury, można więc ją stosować w słabo wyposażonym laboratorium. Izolację opiatów i ich metabolitów z moczu prowadzi się zwykle metodą ekstrakcji ciecz-ciało stałe (Solid – Phase Extraction, SPE) z użyciem kolumn wypełnionych krzemionkowym sorbentem. Mocz (najczęściej 10 ml) przepuszcza się przez kolumnę pod niewielką próżnią, płucze kolumnę wodą (5 ml), buforem octanowym o pH 4 (2,5 ml) i metanolem (5 ml) oraz eluuje zatrzymane na kolumnie opiaty mieszaniną chlorku metylenowego i alkoholu izopropylowego (80:20) z dodatkiem 2% stężonego roztworu amoniaku (2 ml). Eluat odparowuje się do sucha, rozpuszcza w 100 μ l metanolu i 1-8 μ l ekstraktu nanosi na płytki pokryte żelem krzemionkowym. Chromatogram rozwija się w ciągu 10 minut, najczęściej w mieszaninie chloroformu i metanolu (90:10). Lokalizację związku na chromatogramie ustala się za pomocą lampy UV (254 nm) oraz odczynników: Dragendorffa i zakwaszonego jodoplatynianu. Ważniejsze opiaty mają w tym układzie następujące wartości R_f :

Morfina 0,09, kodeina 0,18, 6-monoacetylmorfina (MAM) 0,19, metadon 0,20, tebaina 0,87, noskapina 0,47 (40,41).

Do potwierdzenia dodatnich wyników skринingowych stosuje się również bardziej dokładne metody instrumentalne – chromatografię gazową (GC), wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) oraz chromatografię gazową sprzężoną ze spektrometrią masową (GC/MS), które wymagają jednak bardzo kosztownej aparatury (ryc. 2).



Ryc. 2. Schemat analizy moczu na opiaty (wg 7)

(Cut-off jest to ustalone (umowne) stężenie narkotyku, którego osiągnięcie lub przekroczenie daje podstawę do uznania wyniku za dodatni)

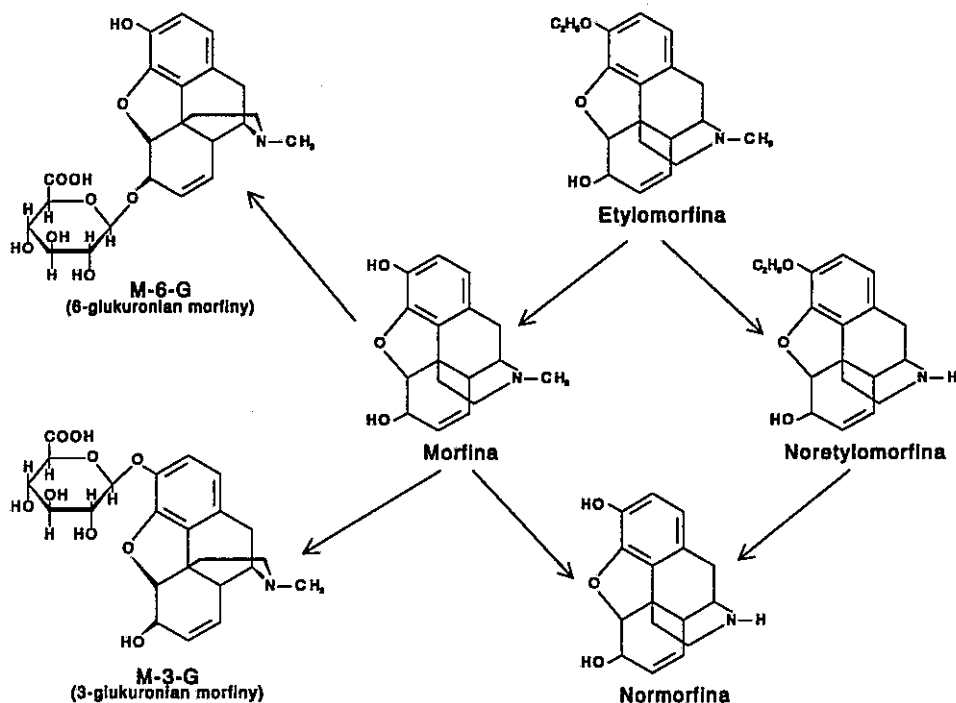
BIOLOGICZNIE AKTYWNE METABOLITY OPIATÓW

Głównym metabolitem heroiny jest morfina. Powstaje ona w wyniku dwustopniowej deacetylacji heroiny – najpierw do 6-acetylmorfiny, a następnie do morfiny (ryc. 1). Morfina ulega dalszym przemianom, które zachodzą w dwóch etapach.

Pierwszy etap albo pierwsza faza jej metabolicznych przemian polega, jak pamiętamy, na N-demetylacji do normorfiny. Kodeina ulega O-demetylacji do morfiny i N-demetylacji do norkodeiny (ryc. 1).

Główną reakcją drugiego etapu albo drugiej fazy metabolizmu opiatów jest sprzężenie morfiny, kodeiny i ich metabolitów, powstałych w pierwszej fazie, głównie z kwasem glukuronowym i (w znacznie mniejszym stopniu) z kwasem siarkowym. Etap ten polega na przetrzuceniu cząsteczki kwasu glukuronowego z kwasu urydynodifosfoglukuronowego (UDPGlucA) na grupę akceptorową substratu. Sprzężanie grupy hydroksylowej morfiny przy C-3 z kwasem glukuronowym prowadzi do powstania 3-glukuronianu (M-3-G), a przy C-6 – do 6-glukuronianu (M-6-G).

Tworzenie glukuronianów wymaga kosubstratu UDPGlucA i enzymu – UDP-glukuronylotransferazy (UDPGT). UDPGlucA występuje w ustroju dość powszechnie i jest substratem nie tylko dla reakcji sprzężania z kwasem glukuronowym związków niskocząsteczkowych, ale także zawierających kwas glukuronowy glikozaminoglikanów lub glikoprotein.



Ryc. 3. Metabolizm etylmorfiny w organizmie człowieka

Substraty muszą przed sprężaniem wnikać do wnętrza komórki ponieważ jest to proces wyłącznie wewnątrzkomórkowy. Szybkość sprężania może być więc ograniczona przez zdolność wnikania substratu do komórek, zależną od jego lipofilności. Niekiedy konieczny jest udział białek transportowych.

Przemiany te zachodzą głównie w wątrobie, ale również poza nią. Pozawątrobowe sprężanie morfiny u pacjentów z marskością wątroby może stanowić aż 30% sprężania wątrobowego (12).

Sprężanie z kwasem glukuronowym uważano przez wiele lat za reakcję wyłącznie detoksyfikacyjną, pozbawiającą leki (lub mówiąc ogólniej – ksenobiotyki) i niektóre aktywne składniki ustroju, tzw. endobiotyki (np. steroidy), aktywności farmakologicznej oraz nadającą im charakter silnie polarny, dzięki czemu stają się rozpuszczalne w wodzie i mogą być wydalone przez nerki. Pogląd ten wymaga jednak zasadniczej weryfikacji, gdyż okazało się, że produkty sprężania opiatów z kwasem glukuronowym wykazują aktywność biologiczną przewyższającą niejednokrotnie aktywność związku macierzystego. I tak, 6-glukuronian morfiny, produkt sprężania morfiny z kwasem glukuronowym, jest silniejszym od morfiny agonistą receptora m , wykazując działanie przeciwbólowe (18) oraz depresyjny wpływ na ośrodek oddechowy (19, 28). Natomiast 3-glukuronian morfiny okazał się silnym antagonistą tego receptora (29, 45). Heroina, która *in vivo* ulega deacetylacji do morfiny, przekształcała

się w te same metabolity. Normorfina, czyli N-demetylowany metabolit morfiny, posiada aktywność podobną do morfiny, ale słabszą.

Przemiana morfiny w glukuroniany zachodzi bardzo szybko: zarówno M-6-G jak i M-3-G można wykryć we krwi już 5 minut po podaniu narkotyku. Między pierwszą i drugą godziną po iniekcji stężenie glukuronianów we krwi przewyższa stężenie morfiny. Znajomość wartości stosunku stężeń morfiny wolnej do całkowitej i sprzężonej z kwasem glukuronowym może więc pomóc w ustaleniu drogi i czasu podania opiatu (33,39).

Głównym metabolitem morfiny u ludzi jest M-3-G. W postaci tego związku przechodzi do moczu ok. 2/3 dawki leku. Jego stężenie we krwi przewyższa 20-krotnie stężenie wolnej morfiny (32). Drugi ważny metabolit to M-6-G, którego stężenie w osoczu ludzi przyjmujących morfinę jest jednak blisko dziesięciokrotnie niższe niż M-3-G.

Poziom glukuronianów w osoczu przewyższa więc znacznie poziom wolnej morfiny przy czym po podaniu doustnym jest on wyższy niż po dożylnym. Ponieważ oba glukuroniany działają na receptor opioidowy różnice stężeń mogą mieć określone konsekwencje farmakologiczne. M-6-G podawany podoponowo lub dokomorowo jest, odpowiednio, 800 i 100 razy bardziej aktywny niż sama morfina (30). Wartości ED_{50} znieczulającego działania morfiny i M-6-G wynoszą odpowiednio, 928 mg i 7,3 mg. Obwodowe podanie M-6-G również wywołuje efekt przeciwbólowy, a więc związek ten może przechodzić przez barierę krew-mózg. Tak więc za część aktywności morfiny odpowiedzialny jest jej metabolit M-6-G, którego obecność tłumaczy również brak korelacji między poziomem morfiny w osoczu i efektami klinicznymi. Wg Bowersha i wsp. (6,27) przeciwbólowe działanie morfiny zależy w dużej mierze od stosunku stężeń jej metabolitów M-3-G i M-6-G. Jeśli jest on wysoki (np. 45:1) obserwuje się zanik działania przeciwbólowego. Chociaż sprzężanie morfiny z kwasem glukuronowym w mózgu nie było dokładnie badane, w różnych jego regionach wykryto obecność UDPGT. Są dowody wskazujące na to, że glukuronidację morfiny w pozycji 3 i 6 katalizują u ludzi różne formy UDP-glukuronylotransferazy, co nie jest zaskakujące jeśli się pamięta, że grupa hydroksylowa w pozycji 3 ma charakter fenolowy, a w pozycji 6 – alkoholowy.

M-3-G jest silnym antagonistą morfiny. Podany dootrzewnowo lub dokomorowo osłabia działanie zarówno morfiny jak i M-6-G. Nagromadzenie M-3-G może więc prowadzić do osłabienia farmakologicznego działania morfiny (36), chociaż jednoczesny wzrost stężenia M-6-G powinien temu przeciwdziałać. Pamiętając, że we krwi pacjentów przyjmujących morfinę stężenie M-3-G jest około 20-krotnie, a stężenie M-6-G około dwukrotnie wyższe niż związku macierzystego można przyjąć, że przeciwbólowe działanie morfiny jest wypadkową działania narkotyku i jego dwóch metabolitów.

6-siarczan morfiny, podobnie jak 6-glukuronian, jest silnym agonistą receptora morfynowego, podczas gdy 3-siarczan nie wykazuje aktywności (8). M-3-G i 3-siarczan morfiny, podobnie jak morfina, wywołuje allodynię – stan, w którym zupełnie nieszkodliwy i nie wywołujący w normalnych warunkach żadnej reakcji bodziec jest odbierany jako doznanie bólowe. Po podoponowym podaniu szczurowi M-3-G lub morfiny lekkie dotknięcie zwierzęcia wywołuje zachowanie agresywne, jakie zwykle towarzyszy bodźcowi bólowemu. Działanie M-3-G i 3-siarczanu morfiny jest w tym zakresie 10-50 razy silniejsze niż morfiny. Niestety, nie badano zdolności M-6-G do wywoływania allodynii.

Etylomorfina (EM) jest lekiem przeciwkaszlowym, dość często nadużywanym przez narkomanów. Jej metabolizm w organizmie ludzkim polega głównie na N-demetylacji do noretylomorfiny (32) i 0-deetylacji do morfiny, która ulega przemianom w M-3-G, M-6-G i normorfine (23,39) (ryc. 3). Te ostatnie reakcje mogą tłumaczyć stosowanie etylomorfiny przez narkomanów (31,33), zwłaszcza że normorfina również wykazuje aktywność farmakologiczną (15).

W ciągu dwóch pierwszych dni po przyjęciu etylomorfiny, w moczu obok związku macierzystego, występuje morfina. Trzeciego dnia etylomorfina znika, pozostaje natomiast morfina, której obecność może być fałszywie interpretowana jako dowód przyjmowania morfiny lub heroiny.

W świetle powyższych wyników konieczna jest nowa ocena roli reakcji sprzęgania opiatów, a w szerszej perspektywie również wielu leków, w ich działaniu biologicznym. Wyłaniają się tu dwa istotne momenty. Pierwszy, to konieczność rozważania procesów metabolizmu leków na poziomie sprzęgania nie tylko w kategoriach obniżenia lub utraty aktywności leku macierzystego, ale również możliwości nasilenia efektu. Drugi, to potrzeba zwrócenia większej uwagi na produkty sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym przy kreowaniu nowych leków, gdyż mogą się one okazać związkami silniej działającymi i bardziej specyficznymi niż leki macierzyste.

Metabolity powstałe w wyniku innych typów sprzęgania, jak sprzęganie z aminokwasami, acylacja i alkilacja, wywołują znacznie słabsze efekty. Np. siarczany katecholamin nie wywierają wpływu na α_2 -adrenoreceptory a ich metylowe pochodne są wprawdzie aktywne, ale znacznie mniej niż związki macierzyste.

Streszczenie

Omówiono naturalne opiaty, ich syntetyczne pochodne oraz tzw. zmodyfikowane narkotyki o kierunku działania podobnym do opiatów. Poruszono problem terapii narkomanów opiatowych za pomocą metadonu i buprenorfiny. Przedstawiono również krótko szlaki metaboliczne najważniejszych narkotyków opiatowych oraz aktualne wyniki badań na temat aktywności biologicznej ich głównych metabolitów. Stwierdzenie, że M-6-G jest silnym agonistą morfiny a M-3-G jej antagonistą podważa panujące dotychczas przekonanie, iż sprzęganie z kwasem glukuronowym prowadzi zawsze do nieaktywnych metabolitów oraz skłania do rozważań na temat udziału aktywnych metabolitów w efektach obserwowanych po przyjęciu morfiny, heroiny i etylomorfiny.

Bohdan Szukalski
Natural and synthetic opiates

Summary

Natural opiates, their synthetic derivatives, and the so-called designer drugs of abuse with action similar to that of opiates are discussed in the paper. The problem of methadone and buprenorphine maintenance treatment of opiate drug abusers was outlined. More-

over, metabolic pathways of major opiates and recent research findings concerning biological activity of these opiates' main metabolites were briefly presented. The finding that M-6-G is a strong agonist of morphine, while M-3-G - its antagonist, challenges the hitherto accepted view that conjugation with the glucuronic acid always results in inactive metabolites. This finding induces us to reconsider the role of active metabolites in the effects noted following the use of morphine, heroin and ethylmorphine.

Key words: natural opiates / synthetic opiates / opiate metabolites

PIŚMIENNICTWO

1. Aziz K.: *Drug of abuse testing. Screening and confirmation*. Clin. Lab. Med., 1990, 10, 493-502.
2. Babor T., Campbell R., Room R., Saunders J.: *Leksykon terminów: alkohol i narkotyki*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 1997.
- 2a. Banerji R., Dixit B.S., Singh S.P.: *Residue levels of carbendazim in opium poppy (Papaver somniferum)*. Bull. Environmental Contamination and Toxicology, 1993, 50, 57-60.
- 2b. Baran-Furga H., Steinbarth-Chmielewska K.: *Terapia metadonem*. Alkoholizm i Narkomania, 1994, 1(15), 45-63.
3. Baselt R.C.: *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. 2 nd edition, Biomedical Press, Davis, CA, 1982.
4. Bender F.H., Cooper J.V., Dreyfus R.: *Fatalities associated with an acute overdose of glutethimide (Doriden) and codeine*. Vet. Hum. Toxicol., 1988 30, 332-333.
5. Bickel W.K., Stitzer M.L., Bigelow G.E., Liebson J.A., Jasinski D.R., Johnson R.E.: *Buprenorphine: Dose-related blockade of opioid challenge effects in opioid dependent humans*. J. Pharm. Exper. Therap., 1988, 247, 47-53.
6. Bowsher D.: *Paradoxical pain: When the metabolites of morphine are in the wrong ratio*. Br. Med. J., 1993, 306, 473-474.
7. Braithwaite R.A., Jarvie D.R., Minty P.S.: *Screening for drugs of abuse: I. Opiates, amphetamines and cocaine*. Ann. Clin. Biochem., 1995, 32, 123-153.
8. Brown C.E., Roerig S.C., Burger V.T., Cody R.B., Fujimoto J.M.: *Analgesic potencies of morphine 3-and 6-sulfates after intracerebroventricular administration in mice: relationship to structural characteristics defined by mass spectrometry and NMR*. J. Pharm. Sci., 1985, 74, 821-824.
9. Chein I.: *The Road to H: Narcotics, Delinquency and Social Policy*, New York, Basic Books, 1964.
10. Cone E.J., Darwin W.D., *Rapid assay of cocaine, opiates and metabolites by gas chromatography-mass spectrometry*. J. Chromatogr., 1992, 580, 43-61.
11. Cone E.J., Holicky B.A., Grant T.M., Darwin W.D., Goldberger B.A.: *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal „snorted” Heroin*. J. Anal. Toxicol., 1993, 17, 327-337.
12. Crotty B., Watson K.J., Desmond P.V., Masjford M.L., Wood L.J.: *Hepatic extraction of morphine is impaired in cirrhosis*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1989, 36, 501-506.

13. Danckwortt W.: *ber Papaveraceenalkaloide. ber einige Derivative des Morphins*. Archiv. Pharm., 1890, 228, 572.
14. Dreser H.: *Pharmacologisches ber einige Morphinderivate*. Dtsch. Med. Wochenschr., 1898, 24, 185,.
15. Glare P.A., Walsh T.D., Pippenger C.E.: *Normorphine a neurotoxic metabolite?* Lancet, 1990, 335, 725-726.
16. Godwod-Sikorska C.: *Ocena wdrażania terapii metadonem w zapobieganiu HIV/AIDS wśród narkomanów opiatowych*. Alkoholizm i Narkomania, 1994, 15, 19-24.
17. Godwod-Sikorska C.: *Socjomedyczna charakterystyka pacjentów leczonych metadonem w Instytucie Psychiatrii i Neurologii*. Alkoholizm i Narkomania, 1994, 15, 25-43.
18. Hanna M.H., Peal S.J., Woodham M., Knibb A., Fung C.: *Analgesic efficacy and CSF pharmacokinetics of intrathecal morphine-6-glucuronide: comparison with morphine*. Brit. J. Anaesth., 1990, 64, 547-550.
19. Hasselstrm J., Berg U., Lfgren A., Swe J.: *Long lasting respiratory depression induced by morphine glucuronide*. British J. Clin. Pharmacol., 1989, 27, 575-578.
20. Henderson G.L.: *Fentanyl related deaths: Demographics, circumstances and toxicology of 112 cases*, J. Forens. Sci., 1991, 36, 422-433.
21. Hubbart R.L., wsp.: *Drug Abuse Treatment (National Study of Effectiveness)*, The University of North Carolina Press, 1985.
22. Huizer H.: *Analytical Studies in Illicit Heroin, Thesis, Forensic Science Laboratory*, Rijswijk, The Netherlands, 1988.
23. Jarvi E.J., Stolzenbach C., Larson R.E.: *Simultaneous quantification of ethylmorphine o-deethylase and N-demethylase activity by high-performance liquid chromatography*. J. Chromatogr., 1986, 377, 261-268.
24. Kalant H., *Opium revisited: a brref review of its nature, composition, non-medical use and relative risks*. Addiction, 1997, 92, 267-277.
25. Maret G., Testa B., Jenner P., wsp.: *The MPTP story: MDA activates tetrahydropyridine derivatives to toxins causing parkinsonism*. Drug Met. Rev., 1990, 22, 291-332.
26. Meneely K.D.: *Poppy seed ingestion: The Oregon perspective*. J. Forens. Sci., 1992, 37, 1158-1162.
27. Morley J.S., Miles J.B., Walls J.C., Bowsher D.: *Paradoxical pain*, Lancet, 1992, 540, 1054.
28. Mulder G.J.: *Pharmacological effects of drug conjugates: is morphine 6-glucuronide an exception?* TIPS, 1992, 13, 302-304.
29. Osborne R., Thompson P., Joel S., Trew D., Patel N.: *The analgesic activity of morphine-6-glucuronide*. Brit. J. Clin. Pharmacol., 1992, 34, 130-138.
30. Paul D., Standifer K.M., Inturrisi C.E., Pasternak G.W.: *Pharmacological charactewrization of morphine-6-glucuronide, a very potent morphine metabolite*. J. Pharmacol. Experim. Therapeutics, 1989, 251, 477-483.
31. Ripel., Christioiphersen A.S., Bjorneboe A., Morland J., *Morphine Formation after Intake of Ethylmorphine*. Pharmacol. Toxicol., 1992, 70, 228-229.
32. Samogyi A.A., Nation R.L., Olweny C., Tsirgiotis P., van Crugten J., Milne R.W., Cleary J.F., Danz C., Bochner F.: *Plasma Concentrations and Renal Clearance of Morphine, Morphine-3-Glucuronide and Morphine-6-Glucuronide in Cancer Patients Receiving Morphine*. Clin. Pharmacokinet., 1993, 24, 413-420.

33. Swe J., Kager L., Svensson J.O., Rane A.: *Oral Morphine in Cancer Patients: In Vivo Kinetics and in Vitro Hepatic Glucuronidation*. Brit. J. Clin. Pharmacol., 1985, 19, 495-501.
34. Sierosławski J.: *Rozmiary zjawiska narkomanii w Polsce*. Serwis Informacyjny Narkomanii, 1995 Nr 2, 16-18.
35. Silverstein J.H., Silva D.A., Iberti T.J.: *Opioid addiction in anesthesiology*. Anesthesiology, 1993, 79, 354-375.
36. Smith M.T., Watt J.A., Ceamond T.: *Morphine-3-glucuronide – a potent antagonist of morphine analgesia*. Life Sciences, 1990, 47, 579-585.
37. Staniaszek M.: *Substancje uzależniające i typy uzależnień, Farmakoterapia w stanach uzależnień (Symposium)*, Warszawa, 1987, s. 25-38.
38. Struempfer P.E.: *Excretion of codeine and morphine, following ingestion of poppy seeds*. J Anal. Toxicol., 1987, 11, 92-99.
39. Svensson J.O., Rane J., Swe J., Sjquist F.: *Determination of morphine, morphine-3-glucuronide and (tentatively) morphine-6-glucuronide in plasma and urine using ion-pair high performance liquid chromatography*. J. Chromatogr., 1982, 230, 427-432.
40. Szukalski B., Taracha E.: *Laboratoryjna kontrola abstynencji narkomanów podczas długotrwałej terapii metadonem*. Alkoholizm i Narkomania, 1994, 15, 71-79.
41. Szukalski B., Mirkiewicz E., Taracha E.: *Zastosowanie metody FPIA i HPTLC do analizy opiatów i metadonu w moczu narkomanów stosujących preparaty ze słomy makowej*, Alkoholizm i Narkomania, 1995, 20, 23-32.
42. Szukalski B.: *Amfetamina, metamfetamina i ich psychoaktywne analogi strukturalne*. Alkoholizm i Narkomania, 1995, 20, 33-57.
43. Vos de J.W., Geerlings P.J., van den Brink W., Ufkes J.G., van Wilgenburg H.: *Pharmacokinetics of methadone and its primary metabolite in 20 opiate addicts*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1995, 48, 361-366.
44. Vree T.B., Verwey-Van Wissen C.P.: *Pharmacokinetics and metabolism of codeine in humans*, Biopharm. Drug Dispos., 1991, 13, 445-460.
45. Watt J.A., Cramound T., Smith M.T.: *Morphine-6-glucuronide: analgesic effects antagonized by morphine-3-glucuronide*. Clin. Exper. Pharmacol. Physiol., 1990, (Suppl. 17), 83.
46. Wright C.R.: *On the action of organic acids and their anhydrides on the natural alkaloids*, J. Chem. Soc., 1874, 12, 103.
47. Yeh S., Gorodetzky C.W., McQuinn R.L.: *Urinary excretion of heroin and its metabolites in man*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1976, 196, 249-256.
48. Zenk M.H., Tabata M.: *Opium. Its history, merits and demerits*, Nat. Med., 1996, 50, 86-102.