

## Prace poglądowe i monografie

**Bogdan Szukalski**

Zakład Biochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

# ECSTASY (MDMA) I METAMFETAMINA

## WSTĘP

Do psychoaktywnych analogów amfetaminy należy duża grupa syntetycznych substancji o zróżnicowanych własnościach farmakologicznych. W zależności od chemicznego charakteru podstawników i ich lokalizacji w cząsteczce amfetaminy związki te wykazują własności pobudzające układ nerwowy, halucynogenne oraz mieszane – pobudzające i halucynogenne (31).

Analogi amfetaminy o działaniu pobudzającym (Ryc. 1)

Amfetamina (fenyloizopropylamina, A);

Metamfetamina (N-metyloamfetamina, MA);

N,N-dimetyloamfetamina (N,N-DMA);

Katina (2-amino-1-fenylopropanol-1);

Metkatinon (2-metyloamino-1-fenylopropanon-1; efedron, cat);

Efedryna (2-metyloamino-1-fenylopropanol-1);

Pseudoefedryna (stereoizomer efedryny);

Analogi amfetaminy o dominującym działaniu halucynogennym (Ryc.2);

DOM (2,5-dimetoksy-4-metyloamfetamina; STP);

DOET (2,5-dimetoksy-4-etyloamfetamina);

DOB (Bromo-STP; 2,5-dimetoksy-4-bromoamfetamina);

DOI (2,5-dimetoksy-4-jodoamfetamina);

DOC (2,5-dimetoksy-4-chloroamfetamina);

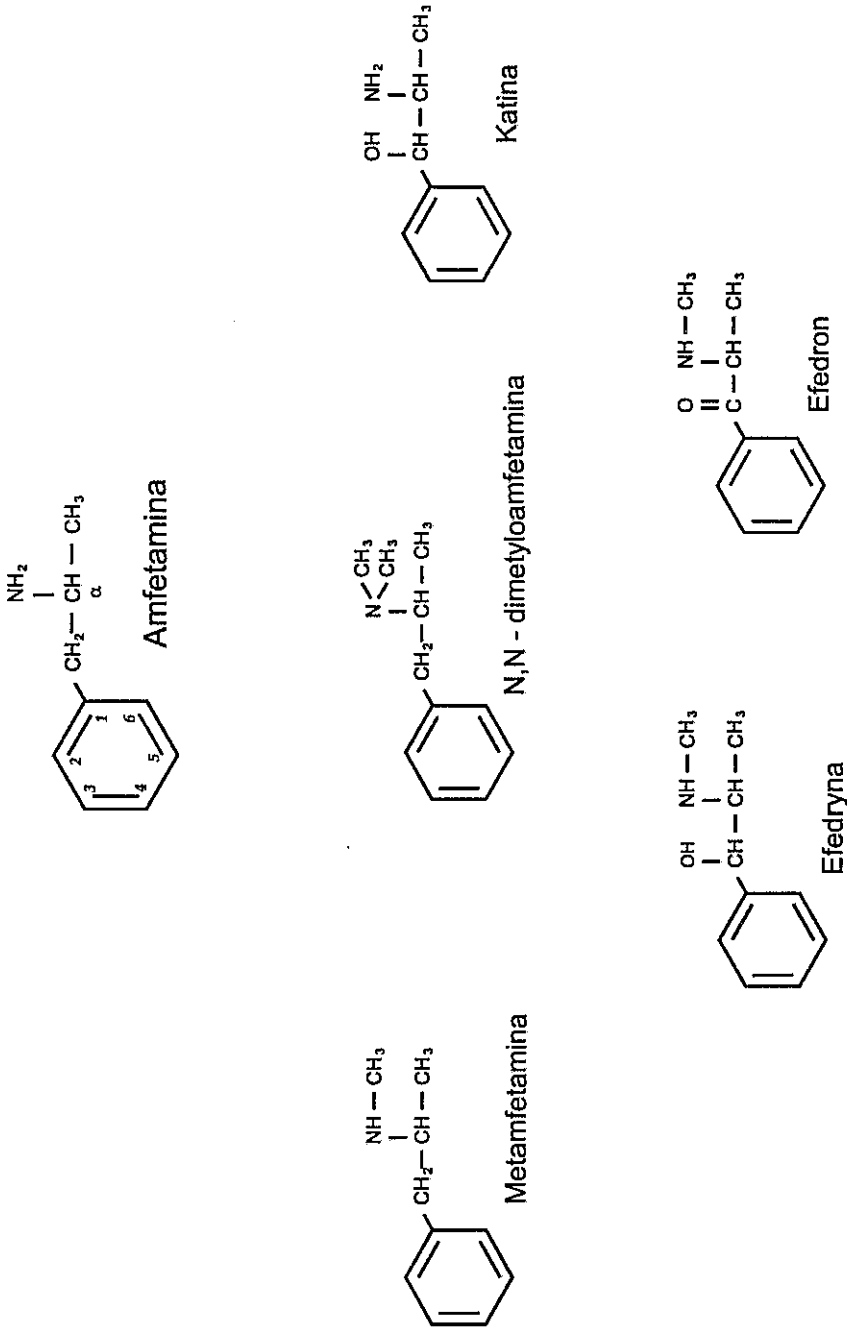
TMA (3,4,5-trimetoksyamfetamina);

Nexus (2,5-dimetoksy-4-bromofenyloetyloamina);

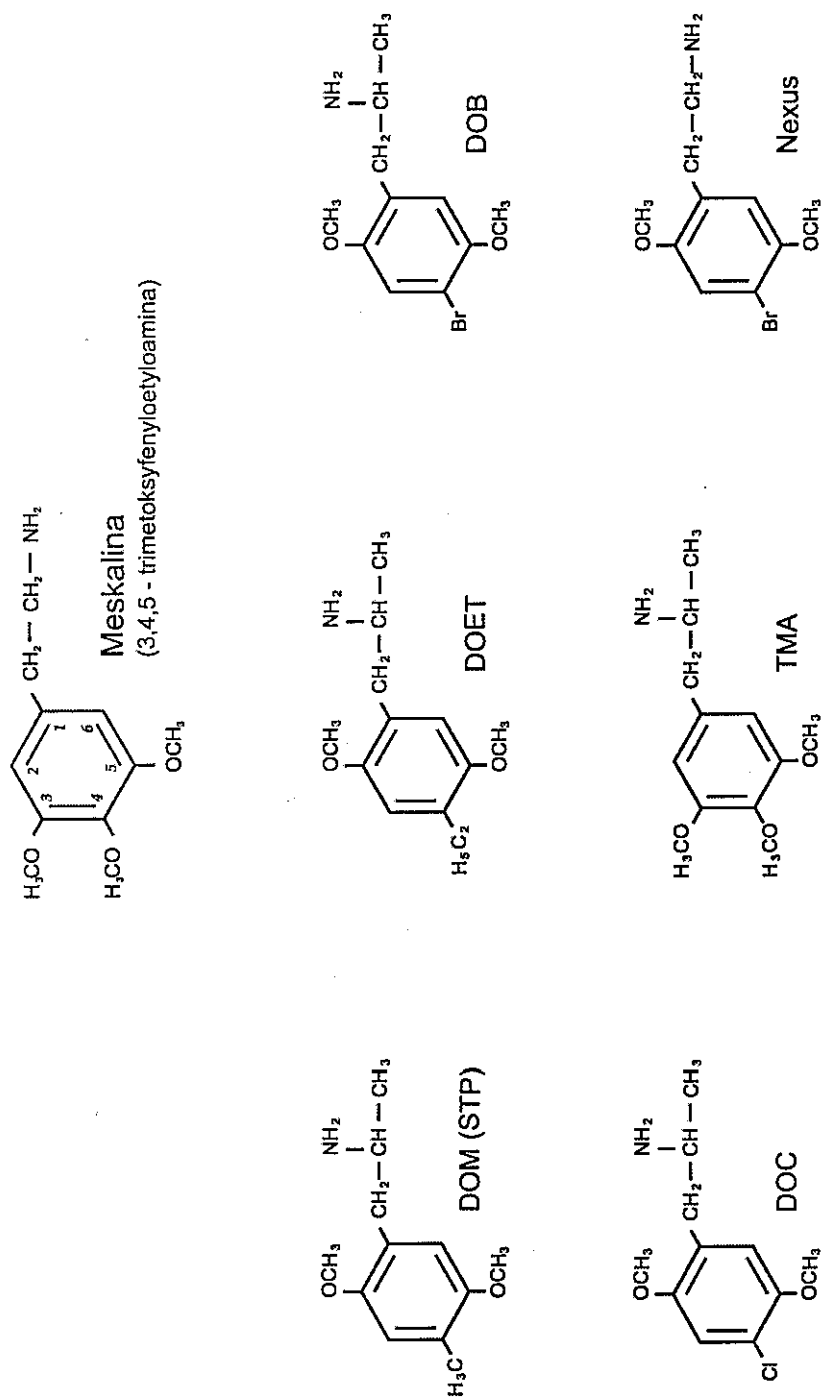
Analogi amfetaminy o działaniu mieszanym – stymulującym i halucynogennym (Ryc. 3);

MDMA (3,4-metylenodioksymetamfetamina; ecstasy, Adam);

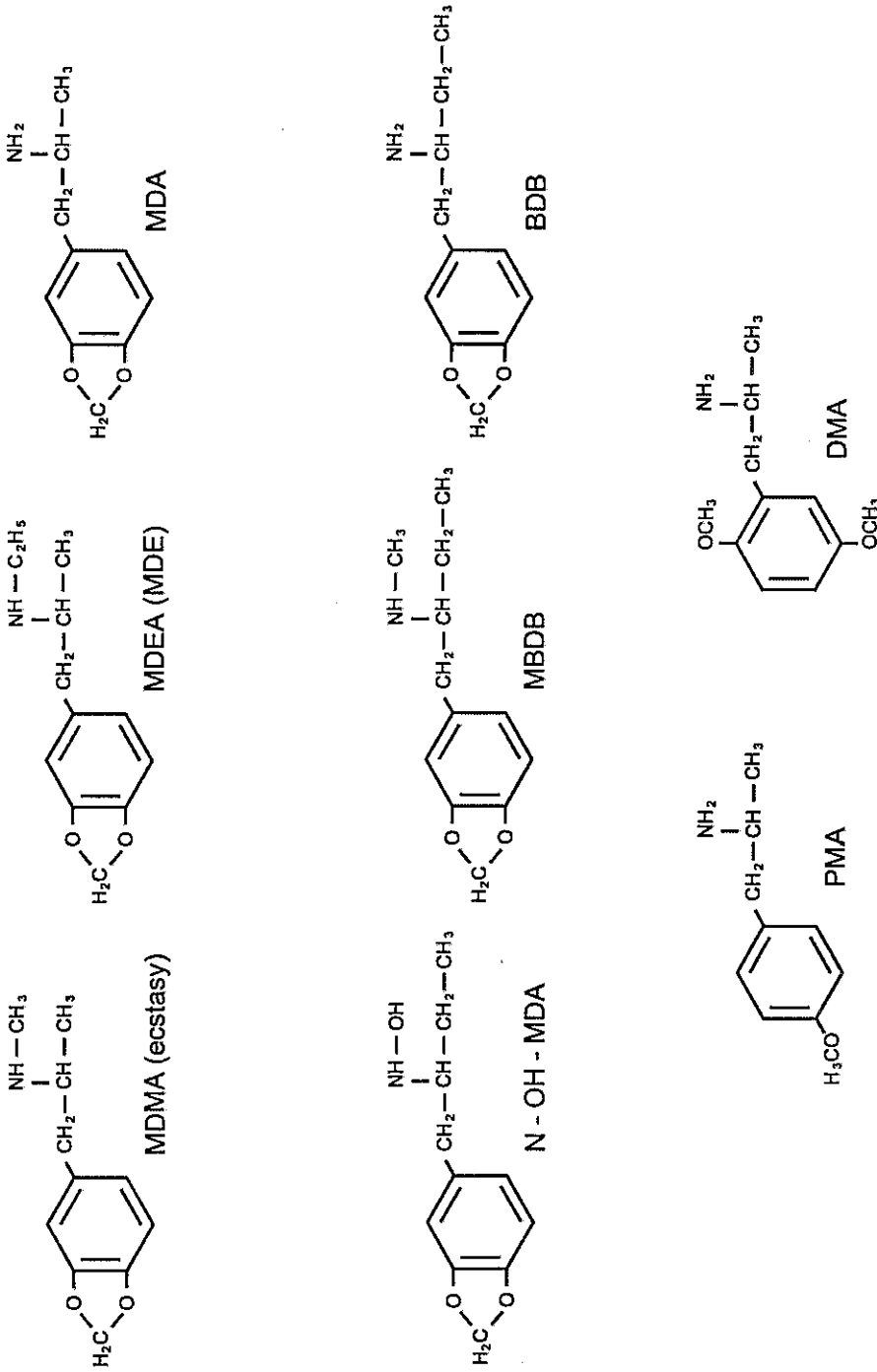
MDEA (MDE; 3,4-metylenodioksyetyloamfetamina; Eve);



Ryc. 1. Analogi amfetaminy o działaniu symulującym OUN.



Ryc. 2. Analogi amfetaminy o wyrażonym działaniu halucynogennym oraz halucynogenny alkaloid – meskalina.



Ryc. 3. Analogi metamfetaminy o działaniu mieszanym - symulującym i halucynogennym.

MDA (3,4-metylenodioksyamfetamina; tenamfetamina; love drug);  
MMDA (3-metoksy-4,5-metylenodioksyamfetamina);  
N-OH-MDA (N-hydroksy-3,4-metylenodioksyamfetamina);  
MBDB [N-metylo-1-(3,4-metylenodioksyfenilo)-2-aminobutan];  
BDB [(1-(3,4-metylenodioksyfenilo)-2-aminobutan];  
PMA (parametoksyamfetamina);  
DMA (2,5-dimetoksyamfetamina);  
2-CB/MFT (bromometoksyfeniloetyloamina);

### Wpływ modyfikacji struktury na kierunek i siłę działania

Kierunek i siłę działania narkotyków amfetaminowych można zmieniać modyfikując strukturę ich cząsteczek.

W cząsteczce amfetaminy – związku macierzystego całej grupy, można wyróżnić 4 ważne elementy strukturalne:

rodnik fenylowy, dwuwęglowy łańcuch boczny, pierwszorzędową grupę aminową i grupę  $\alpha$ -metylową (Ryc. 1).

Alkilacja grupy aminowej w amfetaminie rodnikiem metylowym (jak w metamfetaminie) nasila, a rodnikiem o wyższej liczbie atomów węgla (jak w N-etyloamfetaminie) osłabia aktywność psychomotoryczną pochodnej. Tak więc N-metyloamfetamina (czyli metamfetamina) działa silniej, a N-etyloamfetamina słabiej niż macierzysta amfetamina. Podwójna alkilacja grupy aminowej (jak w N,N-dimetyloamfetaminie) prawdopodobnie osłabia działanie pobudzające u ludzi, ponieważ u zwierząt N,N-dimetyloamfetamina działa 5-10 razy słabiej niż metamfetamina. Inne zmiany osłabiające psychomotoryczną aktywność związku to hydroksylacja węgla, a w łańcuchu bocznym (jak w efedrynie i pseudoefedrynie) odłączenie grupy  $\alpha$ -metylowej (jak w bromometoksyfeniloetyloaminie), dezaminacja, czyli odłączenie grupy aminowej oraz wprowadzenie podstawnika do pierścienia benzenowego (55).

Dołączenie kilku podstawników do pierścienia benzenowego obniża wprawdzie aktywność psychomotoryczną, ale jednocześnie nadaje związkowi własności halucynogenne, np. DOM, DOB oraz ostatnio wprowadzony na rynek narkotykowy DOC. Ich działanie halucynogenne jest 100-200 razy silniejsze niż meskaliny. Natomiast pochodne z jednym podstawnikiem (np. PMA) są dużo słabszymi halucynogenami (53, 73).

Wprowadzenie do pierścienia benzenowego ugrupowania 3,4-dioksymetylenowego (jak w MDMA, MDA, MDE, MBDB i BDB) nadaje związkom szczególne właściwości psychofarmakologiczne, wynikające prawdopodobnie z połączenia działania stymulującego i halucynogennego. Ten szczególny profil aktywności psychofarmakologicznej określa się często jako działanie empatogenne lub entaktogenne, a związki nazywa entaktogenami (25, 26).

O ile lewoskrętne izomery optyczne metamfetaminy i MDMA wykazują silniejsze działanie psychomotoryczne niż izomery prawoskrętne, to w przypadku analogów amfetaminy o wyraźnym działaniu halucynogenym (DOB, DOM) wyższą aktyw-

ność wykazują izomery prawoskrętne. Są one zwykle dwukrotnie aktywniejsze niż racematy, a te 2-5 razy aktywniejsze niż izomery lewoskrętne (5, 18).

Dla aktywności halucynogennej ważna jest grupa aminowa oraz podstawniki przyłączone do atomów węgla w łańcuchu fenylowym. Substytucja grupy aminowej obniża powinowactwo do receptora i aktywność halucynogenną. Wpływ substytucji łańcucha fenyloвого na aktywność związku zależy od rodzaju podstawników i jego lokalizacji w pierścieniu. Przy węglu 2 optymalnym podstawnikiem jest grupa metoksylova, natomiast obecność podstawnika przy węglu 3 ma znikomy wpływ na aktywność halucynogenną związku. W pozycji 4 małe polarne grupy, jak hydroksylova (OH) i karboksylova (COOH), dramatycznie obniżają aktywność halucynogenną. Małe grupy alkiłowe: metylova (jak w DOM) i etylova (jak w DOET) potęgują działanie halucynogenne, ale optymalna dla tej pozycji jest obecność halogenów: bromu (jak w DOB), chloru (jak w DOC) i jodu (jak w DOI). W pozycji 5 najwyższy wzrost aktywności daje grupa metoksylova. Na temat podstawników w pozycji 6 brak danych w piśmiennictwie.

W ostatnich latach przedmiotem szczególnego zainteresowania służb powołanych do walki z narkomanią, a także badaczy zajmujących się skutkami działania substancji psychoaktywnych na organizm ludzki, są dwa spośród wymienionych analogów amfetaminy – ecstazy (MDMA) i metamfetamina.

Zainteresowanie tymi narkotykami wiąże się z jednej strony z ich wysoką, potwierdzoną wielu badaniami, neurotoksycznością (81) a z drugiej – gwałtownym wzrostem rozpowszechnienia w wielu krajach i na kontynentach (Tabela 1).

**TABELA 1**  
**Rozpowszechnienie MDMA i metamfetaminy w różnych regionach świata.**

Regiony świata	Nazwa narkotyku
Europa Zachodnia	MDMA
Europa Południowa	MDMA
Europa Środkowa Europa Wschodnia	Amfetamina, metamfetamina, metkatinon. Wzrost stosowania MDMA
Zachodnie stany USA	MDMA, metkatinon
Ameryka Południowa	Z uwagi na produkcję kokainy rozpowszechnienie amfetaminy i jej analogów jest znikome
Australia	MDMA
Daleki Wschód Azja Południowo-Wschodnia	MDMA
Afryka Południowa	Narkotyki z grupy amfetamin prawie nie występują
Afryka Centralna	Pemolina (środek pobudzający OUN o strukturze niepodobnej do amfetamin)
Egipt Arabia Saudyjska	Fenetylina (7-etylofelinowa pochodna amfetaminy o działaniu stymulującym OUN)

Te dwa narkotyki, a zwłaszcza ecstazy, są od pewnego czasu obecne i coraz powszechniej stosowane również w Polsce, wydaje się więc celowe omówienie związanych z nimi zagrożeń i prób przeciwdziałania ich toksycznym efektom.

## ECSTASY (MDMA)

### Uwagi ogólne

3,4-metylenodioksymetamfetamina (MDMA, ecstasy) jest syntetycznym analogiem amfetaminy i meskaliny wykazującym działanie stymulujące układ nerwowy (jak amfetamina) i psychodeliczne (jak meskalina) (Ryc. 2).

MDMA otrzymali po raz pierwszy chemicy koncernu Mercka w 1912 roku, a dwa lata później opatentowano go jako środek zmniejszający łaknienie. W połowie lat 70-tych MDMA stosowano jako lek wspomagający psychoterapię i w tym czasie można go było nabywać legalnie. Psychoterapeuci uznali, że wyzwała on empatię czyli zdolność wczuwania się w położenie innych ludzi, sprzyja okazywaniu emocji oraz pomaga w przełamywaniu „bloków psychicznych”. Szerzej zaczęto go stosować pod koniec lat 70-tych w celach rekreacyjnych, jako środek stymulujący i poprawiający samopoczucie. Pojawiające się coraz częściej doniesienia o jego szkodliwości spowodowały wprowadzenie w 1976 roku w Wielkiej Brytanii poprawki do ustawy o nadużywaniu leków, delegalizującej wszystkie związki amfetaminopodobne (a więc również MDMA), ale w USA popularność MDMA nadal wzrastała, głównie dzięki pochlebnym artykułom o jego działaniu w tygodnikach „Time” i „Newsweek”. Twierdzono w nich, że MDMA pomaga precyzyjniej wyrażać uczucia i łatwiej znosić krytykę, wywołuje euforię, uczucie intymności i wewnętrzny spokój, ułatwia akceptację innych ludzi i wzbudza do nich sympatię, a także wyzwala energię.

Empatogenne efekty MDMA zadecydowały o tym, że całą grupę substancji psychoaktywnych o zbliżonej do niego strukturze nazwano empatogenami lub entaktogenami.

W roku 1985 amerykańska Agencja ds. Zwalczania Narkotyków (Drug Enforcement Agency – DEA) wprowadziła prawną kontrolę rozprowadzania MDMA jednak wskutek protestów psychologów, przekonanych o przydatności terapeutycznej związku, decyzje DEA zawieszono i dopiero w roku 1988 ostatecznie umieszczono MDMA na liście związków objętych kontrolą. Mimo to nielegalna produkcja MDMA wcale nie zmalała i ostatnio stał się on szeroko stosowanym narkotykiem rekreacyjnym mającym opinię środka pobudzającego o małej szkodliwości. Rzeczywistość odbiega jednak daleko od tej sielankowej opinii, gdyż badania prowadzone w wielu ośrodkach na całym świecie wykazały, że MDMA wywiera silne działanie toksyczne zwłaszcza na układ nerwowy. Oprócz MDMA zaczęto również otrzymywać drogą syntezy jego analogi strukturalne, do których zakaz formalnie się nie stosował. Reakcją na to była ustawa o zwalczaniu środków o podobnej strukturze chemicznej lub podobnym działaniu psychotropowym do tych, które wcześniej uznano za nielegalne. W ten sposób synteza tzw. „narkotyków zmodyfikowanych” (designer drugs) albo „analogów substancji kontrolowanych” (controlled substance analogs) stała się niezgodna z prawem, co jednak nie przerwało nielegalnych poszukiwań nowych związków psychotropowych przeznaczonych na rynek narkotykowy.

Nazwa „ecstasy” bywa czasami używana w szerszym znaczeniu, obejmującym całą grupę narkotyków, których cząsteczki zawierają ugrupowanie dioksymetylenowe, jak MDA, MDE, BDB i MBDB (Ryc. 3). Powoduje to jednak duże zamieszanie terminologiczne, gdyż związki te, mimo pewnych podobieństw, różnią się od MDMA kierunkiem działania i wywoływanymi efektami. W niniejszym opracowaniu termin „ecstasy” będzie używany jedynie w odniesieniu do metylenodioksymetamfetaminy (MDMA).

Przeprowadzone niedawno badania ankietowe 15-16 letnich uczniów z 70 szkół w Anglii wykazały, że ecstasy stosowało 7,3% badanych dziewcząt (293 z 3999) i 9,2% chłopców (326 z 3555) (50).

Szczególnie szybki wzrost popytu na MDMA nastąpił wśród młodzieży w USA. Podczas gdy w 1994 roku tylko 0,5% uczniów i studentów amerykańskich deklaroowało kontakt z tym narkotykiem, to w 1995 roku było ich ponad czterokrotnie więcej (2,3%). Dla populacji mężczyzn od 19 do 28 roku życia wzrost był ponad dwukrotny.

Społeczny przekrój użytkowników MDMA jest bardzo różnorodny. Są to na ogół ludzie wykształceni, studenci, artyści, „yuppies” (młodzi, dobrze sytuowani profesjonalści), ale także słabo wykształceni, często bezrobotni. Większość z nich to biali dwudziestoparoletni mężczyźni skłonni do poszukiwania nowych doznań i podejmowania eksperymentów w tym zakresie. Większość pali również papierosy, pije alkohol i używa kannabis. Często mają już za sobą doświadczenie z kokainą i amfetaminą, a także ze środkami halucynogennymi, takimi jak LSD (65).

Opisywano jednak również osoby nie mające żadnych doświadczeń z narkotykami, które po krótkotrwałym stosowaniu MDMA zaczęły stosować wszystkie środki uzależniające, do jakich miały dostęp: LSD, speed, halucynogenne grzyby. Dało to podstawę do przypuszczenia, że MDMA może spełniać rolę „wrót do bardziej niebezpiecznych narkotyków” (64). Dane te wymagają jednak potwierdzenia na większej liczbie przypadków.

Wspomniano już, że nielegalnie produkowany MDMA na stałe zagościł również na polskim rynku narkotykowym głównie w związku z pojawieniem się mody na tak zwane „raving parties”, całonocne imprezy taneczne w tłumie rówieśników z szybką żywiołową muzyką, gdzie MDMA jest często używany jako środek pozwalający zachować dobrą formę fizyczną i psychiczną przez cały czas trwania tej wyczerpującej imprezy (67a). Intensyfikuje on funkcje percepcyjne, sprzyja nawiązywaniu kontaktów, przełamuje opory, ułatwia taniec. W Warszawie takie imprezy odbywają się m.in. w licznych klubach np. „Park”, „Colosseum” i „Ground Zero”.

Uczestnicy takich narkotykowych dyskotek nie zdają sobie sprawy, że cena, jaką przyjdzie im, być może, zapłacić za chwilową poprawę nastroju, jest bardzo wysoka. Składają się na nią bowiem nie tylko skutki silnie toksycznego działania narkotyku na układ nerwowy i wiele narządów, ale również o wiele groźniejsze, bo prowadzące często do całkowitej destrukcji młodego życia, uzależnienie od narkotyku. Na początku lat 90. prasa brytyjska zamieszczała wiele dramatycznych opisów hospitalizacji, a nawet śmierci uczestników takich dyskotek, określając ten rodzaj zabawy „tańcem śmierci” (the dance of death) (56, 53).



Ecstasy jest najczęściej przyjmowany doustnie w postaci tabletek lub kapsułek, które obok MDMA zawierają często kofeinę, amfetaminę, metamfetaminę lub acetaminofen.

Skuteczna dawka MDMA (tj. wywołująca efekty oczekiwane przez biorcę) wynosi 75-200 mg, jednak często bywa ona znacznie wyższa. Efekty podanego doustnie MDMA pojawiają się po około 30 minutach, osiągają najwyższe nasilenie po godzinie i ustępują po 4-6 godzinach. Zależą one od nastroju i oczekiwań biorcy i polegają na uczuciu euforii, nasileniu empatii oraz zaostrzeniu percepcji otoczenia, osłabieniu zahamowań i intensyfikacji przeżyć emocjonalnych.

Nie ma jednolitego poglądu na temat wpływu MDMA na zachowania seksualne. Amfetaminopodobne działanie tego narkotyku może powodować kłopoty z erekcją oraz hamować orgazm zarówno u mężczyzn jak i kobiet, natomiast jego działanie „odhamowujące” może prowadzić do gwałtownych zachowań seksualnych. Były również doniesienia, że MDMA potęguje doznania seksualne.

### Toksyczne efekty MDMA

Przyjmowaniu MDMA towarzyszy szereg objawów świadczących o wysokiej toksyczności związku. Większość osób po zażyciu MDMA ma kaca, który trwa dzień lub dwa i przejawia się w postaci zmęczenia, zaburzeń koordynacji, osłabienia zdolności koncentracji (wypadki), senności lub męczącego stanu pobudzenia i irytacji, depresji, zawrotów głowy, mdłości, wymiotów, a niekiedy również ponownego przeżywania sytuacji i doznań z przeszłości, czyli tzw. flashbacków (46). Niektóre z tych objawów mogą wystąpić i rozwinąć się kilka godzin po przyjęciu MDMA i wymagają szybkiego leczenia szpitalnego. Przedawkowanie narkotyku może prowadzić do śmierci w wyniku tzw. „złośliwego zespołu neuroleptycznego”, na który składają się rozszerzenie źrenic, drgawki, spadek ciśnienia krwi, wzrost temperatury i śpiączka (6, 17).

Objawy toksycznego działania MDMA można podzielić na ogólne i neuropsychiatryczne.

Do objawów ogólnych należą: nudności, wymioty, szczykościsk, zgrzytanie zębami, kołatanie serca, tachykardia, bóle w klatce piersiowej, bóle głowy, wzmożenie odruchów, nagłe parcie na mocz, skurcze żołądka, sztywność stawów, zlewne poty, wzmożone napięcie i bóle mięśni, uderzenia krwi do głowy, suchość w ustach, wysypka skórna, oczopląs, niewyraźne widzenie, mniejsza częstość oddechów (7), niemiarowość serca i asystolia (30), zapaść sercowo-naczyniowa (76), nagłe wzrosty ciśnienia krwi, wynaczynienia wewnątrzczaszkowe (29, 43), wynaczynienia podpańczynówkowe (23, 33), zawały mózgowe (66, 67, 28), zakrzepica zatoki żyłnej mózgu (58, 44), obrzęk mózgu (13, 54, 79) anemia aplastyczna (42, 49), toksyczne uszkodzenie wątroby (39, 19, 4, 78), zespół nieprawidłowej sekrecji hormonu antydiuretycznego (43), hipertermia i ostra niewydolność nerek (74). Objawy neuropsychiatryczne to: lęk, uczucie psychicznego zmęczenia, drażliwość, napięcie emocjonalne, gonitwa myśli, stany splątania (7), zawroty głowy, stany padaczkowe (59), halucyna-

cje wzrokowe i dotykowe, parestezje, napady paniki (48), psychozy, wybuchy agresji (15), irracjonalne zachowania zagrażające zdrowiu i życiu (16), zaburzenia pamięci, ciężkie stany depresyjne i flashbacki (63, 48, 15), depersonalizacja (przekonanie pacjenta, że jego osobowość uległa zmianie), derealizacja (przekonanie, że otaczająca rzeczywistość zmieniła się na gorsze) i paranoja (usystematyzowane urojeńia bez osłabienia intelektu) (82, 70).

Część tych zaburzeń mogła występować w postaci niezdiagnozowanej przed przyjmowaniem MDMA, a narkotyk tylko je ujawnił i pogłębił, ale znaczna większość pojawiła się de novo jako bezpośredni skutek stosowania narkotyku.

Poniżej zestawiono częstość objawów wywołanych przez MDMA u 500 osób przyjmujących ten narkotyk.

Euforia 97%

Uczucie przepływu energii 91%

Pobudzenie seksualne 83%

Paranoja 20%

Lęk i niepokój 16%

Depresja 12%

Zgrzytanie zębami 54%

Nudności i wymioty 22%

Depersonalizacja 54%

Bezsenna 38%

Flashbacki 27%

Bóle w okolicy łędźwiowej 48%

Sztywność i bóle mięśni karku 48%

Sztywność stawów 36%

Wysypka skórna 31%

Bóle głowy 30%

Skurcze żołądka 24%

Tabela 2 zawiera zestawienie objawów toksycznych u 100 osób przyjmujących MDMA, amfetaminę i halucynogeny według częstości ich występowania.

**TABELA 2**

**Częstość występowania patologicznych efektów MDMA, amfetaminy i halucynogenów.**

MDMA	Amfetamina	Halucynogeny
Utrata apetytu	Utrata apetytu	Złudzenia wzrokowe
Suchość w ustach	Bezsenna	Halucynacje wzrokowe
Przyspieszenie czynności serca	Przyspieszenie czynności serca	Utrata apetytu
Szczękocisk	Szczękocisk	Bezsenna
Bezsenna	Zgrzytanie zębami	Stan splątania (dezorientacji)
Uderzenia gorąca	Kołatanie serca	Halucynacje słuchowe
Pocenie się (obiewanie potem)	Drażliwość	Niepokój
Oslabienie zdolności koncentracji	Częste oddawanie moczu	Niestabilność psychiczna
Częste oddawanie moczu	Drżenie	Przyspieszenie czynności serca

Przyjmowaniu MDMA praktycznie zawsze towarzyszy euforia, która jest jednym z ważnych czynników motywujących biorcę. Wiele dowodów wskazuje na to, że euforogenne działanie środków uzależniających wynika z bezpośredniego lub pośredniego wpływu na neurony dopaminergiczne mózgu, a więc neurony wytwarzające dopaminę (51).

Nerwowe sygnały, przebiegające wzdłuż aksonów jako impulsy elektryczne, docierają do sąsiednich neuronów za pośrednictwem neuroprzekazników, m.in. dopaminy zgromadzonych w zakończeniach nerwowych. Impuls elektryczny powoduje uwalnianie dopaminy z zakończeń nerwowych do synapsy, czyli szpary między zakończeniami neuronu presynaptycznego i powierzchnią neuronu postsynaptycznego, gdzie wiąże się ona z receptorami. Nadmiar dopaminy zostaje usunięty z synapsy w wyniku dwóch procesów: wychwytu zwrotnego do zakończeń neuronu presynaptycznego oraz rozkładu (metabolizmu) pod działaniem monoaminooksydazy (MAO).

Poziom dopaminy w synapsie wzrasta w wyniku przyjemnych doznań, jednak dość szybko wraca do prawidłowych wartości. Natomiast MDMA, podobnie jak amfetamina i jej strukturalne analogi, tak silnie stymulują uwalnianie dopaminy z zakończeń nerwowych, że procesy jej wychwytu zwrotnego i rozkładu nie są w stanie usunąć nadmiaru przekaznika z synapsy, gdzie pozostaje on w nienormalnie wysokich stężeniach. Wywołuje to uczucie bardzo silnej euforii, skłaniające do przyjmowania kolejnych dawek narkotyku.

Silny stymulator układu nerwowego – kokaina również wywołuje utrzymywanie się wysokiego stężenia dopaminy w synapsie, ale na innej drodze – poprzez blokowanie jej wychwytu zwrotnego.

Liczba przypadków śmiertelnych wywołanych przyjmowaniem MDMA nie jest duża, zwłaszcza w zestawieniu ze skutkami innych środków psychoaktywnych (20, 52, 72). I tak, w ciągu ostatnich 10 lat na choroby związane z paleniem tytoniu zmarło w Wielkiej Brytanii ponad milion ludzi, na schorzenia związane z nadużywaniem alkoholu przynajmniej 400.000, w wyniku nadużywania heroiny i opiatów 2500, w wyniku wdychania rozpuszczalników 1200, podczas gdy po stosowaniu ecstasy – tylko 64. W krajach Unii Europejskiej w ciągu minionego 10-lecia zanotowano ich około 500.

Jako najczęstsze przyczyny śmierci wymienia się niewydolność serca u osób cierpiących na serce przed stosowaniem narkotyku, niewydolność serca w wyniku migotania komór u zdrowych osób, zespół hypertermii włączający kwasicę metaboliczną, rozpad włókien mięśni prążkowanych (rabdomiolizę) oraz ostrą niewydolność nerek i niewydolność wątroby wskutek silnej intoksykacji (34, 38, 40). Przyjmowanie MDMA stanowi szczególnie duże zagrożenie u osób cierpiących na nadciśnienie, choroby serca, jaskrę, padaczkę a także będących w złym stanie fizycznym i psychicznym.

Część zejść śmiertelnych związanych ze stosowaniem MDMA była wynikiem stanów psychicznych wywołanych przez narkotyki, np. niekontrolowanego, gwałtownego zachowania (8, 14).

Badanie osób, które przedawkowały MDMA wskazuje, że nie ma prostej zależności między stężeniem MDMA we krwi i skutkami toksycznymi, np. stężenie wywo-

lujące skutek śmiertelny wynosiło 0,11-1,26 mg/l, a u osób które przeżyły – 0,20-7,0 mg/l (57).

Przy długotrwałym przyjmowaniu MDMA wykształca się tolerancja wobec efektów oczekiwanych przez biorcę, nasilają się natomiast efekty toksyczne (46).

## Uzależnienie od MDMA

Wzrastająca w ciągu ostatniej dekady popularność MDMA wśród młodych ludzi uczyniła aktualnym problem uzależnienia od tego narkotyku (63).

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) warunkiem uznania zespołu uzależnienia jest występowanie przynajmniej 3 spośród niżej wymienionych objawów:

- bardzo silnego pragnienia przyjęcia leku
- tolerancji na narkotyk
- trudności w kontrolowaniu zachowania
- kontynuacji przyjmowania narkotyku mimo jego oczywistej szkodliwości
- objawów odstawiennych

Objawy występujące po odstawieniu MDMA to:

uczucie dużego zmęczenia, obniżenie nastroju, niepokój, zaburzenie snu.

Brak dotychczas doniesień świadczących jednoznacznie, że ecstazy powoduje uzależnienie, ale w piśmiennictwie jest w ogóle niewiele opisów pacjentów, którzy przyjmowali MDMA przez długie okresy czasu. Ponadto większość prac dotyczy pojedynczych przypadków lub niewielkich grup badanych i z reguły nie ma w nich dowodu, że przyjmowany środek to rzeczywiście MDMA (nie badano moczu na obecność narkotyku i jego metabolitów). Nie uwzględniano również wpływu przyjmowanych równocześnie innych narkotyków lub leków. Tymczasem przeważająca większość osób stosujących ecstazy bierze również jakiś inny (inne) narkotyk (i), a przypadki przyjmowania wyłącznie MDMA należą do rzadkości. Najczęściej przyjmowane są równocześnie, lub kolejno po sobie, dwa narkotyki, między którymi mogą zachodzić różne interakcje. Badacze powinni dysponować toksykologicznym dowodem identyfikującym MDMA (badanie chemiczne narkotyku, badanie moczu osoby podejrzewanej o jego przyjęcie) również dlatego, że tabletki sprzedawane jako ecstazy zawierają często zupełnie inne narkotyki lub ich niebezpieczne kombinacje. Są to najczęściej MDEA, MDA, MBDB, 2CB, ketamina, amfetamina, LSD i pseudoefedryna.

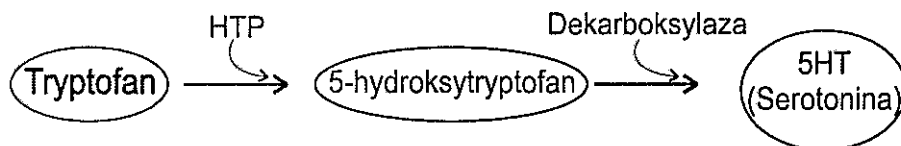
Wnioski wyciągane z obserwacji nie spełniających tych warunków powinny więc być przyjmowane z dużą ostrożnością, co nie oznacza, że są pozbawione wartości i należy je odrzucić. Jednakże do ustalenia prawdziwego zakresu i skali poważnych psychologicznych skutków przyjmowania MDMA niezbędne są badania dobrze zaprojektowane, prowadzone na większych grupach pacjentów. Ostatnio Jensen opublikował bardzo staranne i wnikliwe obserwacje trzech pacjentów, które wskazują, że długotrwałe przyjmowanie MDMA może wywołać uzależnienie (36). U osób tych występowało zjawisko tolerancji na narkotyk, były one w pełni świadome dużej i wielokierunkowej szkodliwości narkotyku, próbowały przerwać przyjmowanie, ale objawy odstawienne zmuszały je do powrócenia do nałogu. Wskazuje to, że u nie-

których osobników stosujących MDMA może wytworzyć się uzależnienie ze wszystkimi groźnymi konsekwencjami.

## MDMA a układ serotonergiczny

Liczne badania prowadzone głównie na zwierzętach wykazały, że MDMA wywiera selektywne działanie toksyczne na układ serotonergiczny.

Serotonina powstaje z tryptofanu, który pod wpływem hydroksylacji przekształca się w 5-hydroksytryptofan, a ten pod działaniem dekarboksylazy – w serotoninę:



Pod wpływem MDMA zwyrodnieniu ulegają zwłaszcza terminale aksonów, czemu towarzyszy obniżenie aktywności enzymów uczestniczących w biosyntezie serotoniny (głównie hydroksylazy tryptofanu – HTP), znaczny spadek poziomu serotoniny (5HT) i białka transportującego serotoninę w mózgu oraz jej głównego metabolitu – kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5HIAA) w płynie mózgowo-rdzeniowym (9, 10, 12).

Zmiany te utrzymują się przez kilka miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania.

Dawki MDMA (wyrażone w mg/kg) wywołujące neurotoksyczne zmiany u małych zwierząt są wyższe niż w zwierząt dużych (21, 22, 75).

Po MDMA stopień zaniku aksonów serotonergicznym u małp jest znacznie większy niż u szczurów otrzymujących 4-krotnie wyższe (w przeliczeniu na wagę ciała) dawki narkotyku, jest on więc znacznie bardziej toksyczny dla naczelnym niż gryzoni.

O ile u gryzoni z czasem następowała regeneracja części uszkodzonych neuronów, to u małp uszkodzenia te wydają się być nieodwracalne. Również u 33 pacjentów stosujących MDMA stwierdzono deficyt serotoniny w porównaniu z grupą kontrolną. Choć brak bezpośrednich dowodów uszkodzenia neuronów serotonergicznym u ludzi, to obserwowane u osób przyjmujących MDMA zaburzenia nastroju, snu, agresji i głodu (a więc zjawisk, w których regulacji układ serotonergiczny odgrywa istotną rolę) świadczą pośrednio o uszkodzeniu tego układu.

Intensywna destrukcja serotonergicznym terminali u zwierząt występuje przy dawkach zaledwie dwukrotnie wyższych od stosowanych przez ludzi w celach rekreacyjnych, prawdopodobnie więc MDMA zostawia dość wąski „margines bezpieczeństwa” i może być bardzo niebezpiecznym nawet w ilości kilku tabletek przyjętych okazjonalnie.

Mechanizm neurodegeneracyjnego działania MDMA na układ serotonergiczny nie został dotąd wyjaśniony, jednak w oparciu o wyniki badań można wyróżnić dwie wyraźnie odmienne fazy tego działania: fazę ostrą, która polega na gwałtownym uwalnianiu serotoniny zmagazynowanej w neuronach i manifestuje się silnym pobudze-

nieniem i hipertermią oraz fazę przewlekłą polegającą na długotrwałym niedoborze serotoniny w zakończeniach neuronów, prowadzącym do selektywnego zwyrodnienia neuronów (37, 47).

Wysunięto kilka hipotez tłumaczących przebieg procesu zwyrodnienia neuronów. Hipoteza, według której zwyrodnienie zachodzi w wyniku zwiększonej produkcji wolnych rodników jest atrakcyjna, ale raczej słabo udokumentowana (11). Więcej faktów eksperymentalnych przemawia za tym, że przyczyna zwyrodnienia neuronów serotonergicznym może się wiązać ze wspomnianym wcześniej uwalnianiem dopaminy pod wpływem MDMA (68).

O roli dopaminy świadczą następujące fakty:

- wywołane przez MDMA wyczerpywanie się puli serotoniny ulega osłabieniu pod wpływem inhibitora syntezy dopaminy –  $\alpha$ -metylo-p-tyrozyny
- iniekcja do prądkowia 6-hydroksydopaminy blokuje neurotoksyczny wpływ MDMA na neurony serotonergiczne nie tylko w prądkowiu, ale także w innych regionach przodomózgowia
- podawanie antagonisty dopaminy – haloperidolu zapobiega neurotoksycznemu działaniu MDMA
- MDMA nasila wpływ [ $H^3$ ]-dopaminy ze skrawków prądkowia i hamuje jej wychwyt zwrotny
- pentobarbiton i klometiazol, które wykazują działanie neuroprotektcyjne, są również inhibitorami uwalniania dopaminy (32).

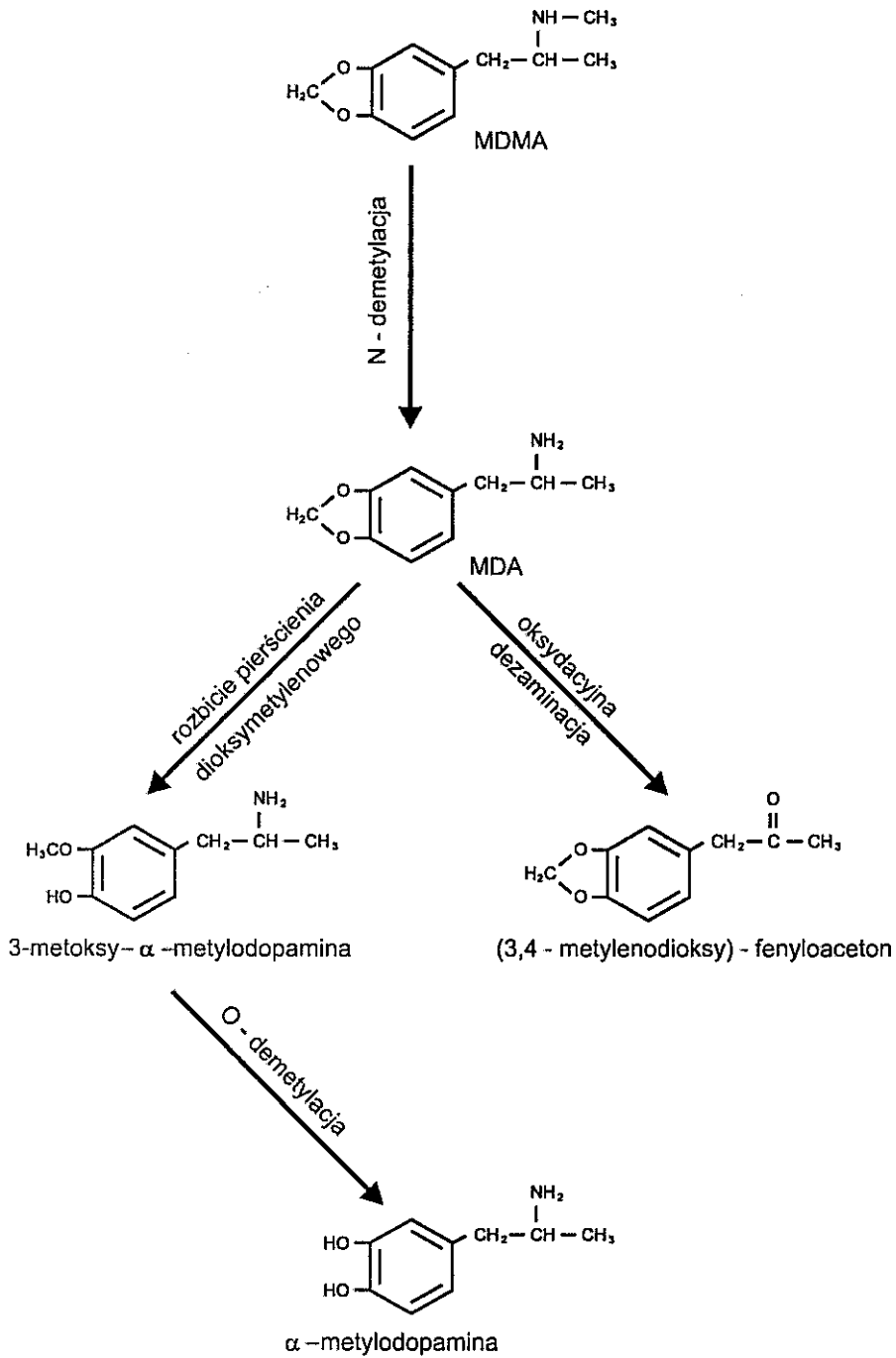
Wyniki te mogą wskazywać na udział dopaminy w mechanizmie neurotoksycznego działania MDMA (71).

Jednakże wyniki badań prowadzonych w ciągu ostatnich lat (1996-1999) stały się podstawą hipotezy, tłumaczącej neurotoksyczne efekty MDMA jego działaniem hipertermicznym, gdyż związki wywołujące hipotermię, lub osłabiające hipertermiczne działanie MDMA, hamują zmiany zwyrodnieniowe neuronów serotonergicznym. Działanie takie wykazuje np.  $\alpha$ -metylo-p-tyrozyna, a ochronne działanie pentobarbitonu nie występuje u zwierząt pozostających w podwyższonej temperaturze.

Warto dodać, że nie znamy jeszcze odpowiedzi na pytanie, czy za toksyczne efekty wywołane przyjmowaniem MDMA odpowiedzialny jest sam narkotyk, czy powstające w wątrobie jego metabolity. Nie wiadomo również, czy obserwowane niekiedy przywrócenie prawidłowego funkcjonowania układu serotonergicznego po odstawieniu MDMA jest wynikiem regeneracji uszkodzonych neuronów, czy kompensacyjnego działania neuronów, które nie uległy uszkodzeniu.

## Przemiany MDMA w ustroju

Metabolizm MDMA przebiega dwoma drogami. Jedna z nich polega na hydroksylacji pierścienia fenylowego, a druga, dominująca u ludzi, na N-demetylacji do MDA, oksydatywnej dezaminacji do 3,4-metylenodioksyfenylacetony, rozszczepieniu ugrupowania dioksymetylowego z utworzeniem 3-metoksy- $\alpha$ -metylodopaminy oraz 0-demetylacji do  $\alpha$ -metylodopaminy. Metabolity MDMA



Ryc. 4. Główny szlak metabolizmu MDMA.

z grupą hydroksylową są wydalane z moczem w postaci 0-glukuronianów i 0-siarczanów (24, 25) (Ryc. 4).

Metamfetamina również ulega N-demetylacji przekształcając się w amfetaminę, której metabolizm był szczegółowo opisany w Alkoholizmie i Narkomanii (77).

W metabolizmie MDMA podobnie, jak wielu leków psychotropowych, biorą udział dwie odmiany cytochromu P-450 – CYP2D6 i CYP3A4. Kompetycja narkotyków o tę samą odmianę cytochromu może mieć poważne implikacje kliniczne. Dobrym ich przykładem jest interakcja MDMA i fluoksetyny, która jest jednocześnie substratem i potężnym inhibitorem CYP2D6. Równoczesne przyjmowanie tych dwóch związków powoduje zahamowanie metabolizmu MDMA, długotrwały wzrost jego stężenia we krwi oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia objawów groźnej intoksykacji (45).

## Postępowanie lecznicze i rehabilitacyjne

Leczenie i rehabilitacja narkomanów mają na celu redukcję lub likwidację uzależnienia, zmniejszenie objawów chorobowych i zagrażających życiu skutków przyjmowania środków psychoaktywnych, poprawienie sprawności fizycznej i intelektualnej w stopniu umożliwiającym aktywność zawodową oraz osiągnięcie pełnej integracji społecznej.

Osiągnięcie powyższych celów jest jednak niezwykle trudne i udaje się tylko w części przypadków, brak bowiem dotychczas prostych i skutecznych metod leczniczych, pozwalających wyprowadzić pacjenta ze stanu zależności od narkotyków i ich nadużywania. Jednakże opracowane w ostatnich latach kompleksowe programy leczenia i rehabilitacji, oparte na równoczesnym stosowaniu różnych metod, dają podstawy do umiarkowanego optymizmu.

W terapii objawów psychologicznych i psychiatrycznych należy pamiętać, że psychozy obserwowane u osób przyjmujących ecstazy nie zawsze są wynikiem nadużywania narkotyku, lecz mogą być objawami wcześniej istniejącej choroby psychicznej, np. schizofrenii lub choroby afektywnej, która nie była leczona i pacjent o niej nie wie. Należy brać również pod uwagę naturalną skłonność pacjentów do wyjaśniania ich stanu przyczynami „niezależnymi od nich”. Trzeba więc najpierw poznać dotychczasowy przebieg choroby i przed postawieniem diagnozy upewnić się, czy skutki przyjmowania narkotyku nie nałożyły się na chorobę pierwotną.

Ćwiczenia relaksacyjne mogą być pożyteczne u osób z objawami lęku i niepokoju. Opracowano taśmy pomagające w stosowaniu tej metody. Medytacje uczą skupienia się na jednym bodźcu bez rozpraszania uwagi na inne sprawy i przynoszą efekty przy szeregu zaburzeń, szczególnie „zespole zaprzątniętej głowy” („busy head syndrome”). Pożyteczne są również ćwiczenia poprawiające zdolność koncentracji oraz wzmacniające samokontrolę. Techniki karate są użyteczne jako trening o wysokiej intensywności, jednak wszystkie formy ćwiczeń fizycznych i gimnastycznych mogą przyczynić się do rezygnacji z przyjmowania psychostymulantów (35).

Do usuwania objawów wywołanych przez MDMA – depresji, niepokoju, lęku, zaburzeń osobowości i ewentualnie psychoz w fazie początkowej – może służyć le-



czenie farmakologiczne. W leczeniu łagodnych i średnio nasilonych stanów depresyjnych dobre wyniki daje Prozac (fluoksetyna), który jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny. Lek ten podany po MDMA zmniejsza niepokój ruchowy oraz zaburzenia snu.

Ponieważ w neurotoksycznym działaniu MDMA pośredniczą prawdopodobnie wolne rodniki, korzystny wpływ może wywierać podawanie witamin A i E (tzw. „wymiatacze wolnych rodników”). Podawanie tryptofanu powoduje wzrost poziomu serotoniny, jednakże aminokwas ten trudno otrzymać w czystej, wolnej od domieszek, postaci. Bogatym źródłem tryptofanu są banany i czekolada i dlatego ich konsumpcja może łagodzić skutki przyjmowania MDMA. Korzystne może być również podawanie 5-hydroksytryptofanu – prekursora serotoniny w jej syntezie z tryptofanu.

Do leczenia bezsenności można stosować temazepam, do opanowania napadów paniki stosuje się zwykle lorazepam, natomiast niepokoj i lęku – diazepam. Wymienione benzodiazepiny mogą wywoływać uzależnienie i dlatego okres ich stosowania nie powinien przekraczać kilku tygodni. Benzodiazepiny są również przydatne we wczesnych stadiach zespołu odstawiennego. Leki przeciwdepresyjne, jak fluoksetyna, sertralina i klomipramina, mogą również być przydatne w leczeniu niepokoj i lęku.

Leki antypsychotyczne, np. haloperidol i chlorpromazyna, nie powinny być stosowane do leczenia wywołanych przez MDMA stanów niepokoj i lęku, gdyż objawy te trwają zwykle krótko i szybko ustępują pod wpływem benzodiazepin. Antypsychotyczne efekty haloperidolu pojawiają się zwykle dopiero po paru tygodniach, kiedy mniej poważne objawy wywołane przez MDMA, jak niepokój i lęk, już ustąpiły. Haloperidol i promazyna wywołują ponadto nieprzyjemne objawy uboczne.

W terapii nadużywania MDMA próbowano również stosować akupunkturę, homeopatię, masaże i aromaterapię.

## Metamfetamina

### Wstęp

Ostatnio na narkotykowym rynku w USA, w Europie Środkowej i Wschodniej oraz niektórych regionach Azji coraz popularniejsza staje się metamfetamina – otrzymywany syntetycznie środek pobudzający ośrodkowy układ nerwowy (OUN) o wysokim ryzyku nadużywania.

Budowa cząsteczki metamfetaminy jest bardzo zbliżona do amfetaminy i dopaminy natomiast bardzo różni się od innego stymulatora układu nerwowego – kokainy.

Metamfetamina, podobnie jak MDMA jest silnie działającą neurotoksyną, jednakże w odróżnieniu od MDMA, który uszkadza selektywnie neurony serotoninerгіczne, niszczy ona zakończenia neuronów serotoninerгіcznych i dopaminergicznych.

Czysta metamfetamina jest białym, bezwonnym proszkiem o gorzkim smaku, łatwo rozpuszczalnym w wodzie i etanolu. Jest rozprowadzana i sprzedawana pod wieloma nazwami, najczęściej jako „meth”, „speed” i „chalk”. Czysty chlorowodorek

metamfetaminy (98-100% czystej substancji), nadający się do palenia podobnie jak kokainowy „crack”, występuje w postaci przezroczystych kryształów przypominających lód i dlatego nazywany jest „ice”, „cristal glass”, „quartz” lub „shabu”. Ta ostatnia nazwa stosowana jest w Japonii, gdzie miały miejsce dwie „metamfetaminowe epidemie” w latach 1945-47 i po roku 1970. Na Hawajach, gdzie „ice” pali się w specjalnych szklanych fajkach, wyparł on kokainę i stał się najczęściej stosowanym narkotykiem.

Cena 1 kg chlorowodorku metamfetaminy na czarnym rynku w USA wynosiła w 1990 roku ok. 90 tysięcy dolarów a najmniejsza „działka” (0,1 g) kosztowała 50 dolarów. Metamfetamina jest tańsza niż kokaina i wywołuje dłuższy od niej okres euforii (3).

Metamfetaminę zsyntetyzowano po raz pierwszy w 1919 roku i początkowo znalazła zastosowanie jako środek łagodzący stan zapalny błony śluzowej nosa przy katarze oraz rozszerzający oskrzela. Ponadto była czasem stosowana do leczenia narkolepsji, zaburzeń uwagi i otyłości. Na rynku narkotykowym pojawiła się po II wojnie światowej.

## Nielegalna produkcja metamfetaminy

Dostępność metamfetaminy wynika ze stosunkowo prostych metod syntezy przy użyciu łatwo osiągalnych surowców. Dlatego ostatnio w USA wprowadzono również kontrolę surowców chemicznych używanych do produkcji tego narkotyku.

Nielegalną produkcją metamfetaminy zajmują się zorganizowane grupy przestępcze działające w Meksyku i Płd. Kalifornii, często w regionach wiejskich, a nawet pustynnych, gdzie wykrycie laboratoriów jest trudniejsze. Nierzadko małe laboratoria instaluje się w przyczepach transportowych.

Początkowo nadużywanie metamfetaminy jako poważny problem społeczny odnotowano w San Diego, ale wkrótce rozpowszechniło się ono również w innych południowo-zachodnich i zachodnich regionach Stanów Zjednoczonych (San Francisco, Los Angeles a także Denver). W regionie San Diego metamfetamina jest najczęściej nadużywanym narkotykiem, a na Hawajach – drugim po marihuanie.

Początkowo stosowali ją głównie mężczyźni – urzędnicy i robotnicy, obecnie jednak również kobiety i inne grupy społeczne.

Sprawozdanie National Household Survey on Drug Abuse z 1996 roku ocenia, że 4,9 milionów Amerykanów, a więc 2,3% całej populacji, używało metamfetaminę w różnych okresach życia. W 1994 roku liczba ta wynosiła 3,8 milionów (1,8%) a w 1995 roku – 4,7 milionów (2,2%).

W 1996 roku opublikowano niepokojące dane o prowadzonej na dużą skalę nielegalnej produkcji metamfetaminy w Słowacji i w Niemczech, gdzie narkotyk ten stał się dość łatwo dostępny. Jest wyraźnie tańszy od kokainy i heroiny. Również w Japonii nielegalna produkcja metamfetaminy jest poważnym problemem.

W ulicznej sprzedaży znajduje się również nieoczyszczona metamfetamina produkowana nielegalnie w prymitywnych warunkach laboratoryjnych. Jest to żółtawy proszek o zapachu zepsutych jaj. Proste urządzenia wykorzystywane do produkcji

narkotyku można szybko i łatwo rozmontować, co utrudnia wykrywanie laboratoriów. Ponieważ produkt ten jest dużo tańszy niż preparat oczyszczony, w południowo-zachodnich Stanach stał się on jednym z najczęściej używanych przez nastolatki i młodzież środków psychoaktywnych.

Nielegalna metamfetamina produkowana jest wieloma metodami i końcowy produkt sprzedawany na czarnym rynku często nie jest czystym narkotykiem, lecz dość złożoną mieszaniną różnych związków, zawiera bowiem pośrednie i uboczne produkty syntezy, których rodzaj i ilość zależą od zastosowanej metody otrzymania, źródła i proporcji użytych surowców, czasu i temperatury reakcji, warunków hydrolizy związków pośrednich i skuteczności metod oczyszczania produktu końcowego, jeśli były stosowane. Liczba tych zmiennych parametrów i warunków jest zwykle tak duża, że na podstawie składu organicznych zanieczyszczeń pozwala chemikom – ekspertom kryminalistyki ustalić z dużym prawdopodobieństwem nie tylko kraj, ale również laboratorium, w którym wykonano syntezę. Ten złożony zespół czynności analitycznych, służących identyfikacji źródła nielegalnych narkotyków, nosi nazwę „profilowania narkotyków”.

Informacje na temat zanieczyszczeń występujących w ostatecznym produkcie są jednak ważne nie tylko dlatego, że pomagają ustalić metodę syntezy i zidentyfikować nielegalne laboratorium, z którego pochodzi produkt. Zanieczyszczenia te wykazują zwykle wysoką toksyczność, jeśli więc wiadomo, że są obecne w przyjętym preparacie, można bardziej skutecznie przeciwdziałać ich szkodliwym efektom w toku terapii osób intoksykowanych. Np. wartości LD50<sup>1</sup> dla  $\alpha$ -benzylfenetyloaminy i  $\alpha$ -benzyl-N-metylofenetyloaminy, które występują w amfetaminie i metamfetaminie otrzymanej z zanieczyszczonego P-2-P (1-fenylpropanon-2), są znacznie niższe niż dla amfetaminy, co zwiększa niebezpieczeństwo związane z użyciem produktu pochodzącego z nielegalnych źródeł. Wreszcie informacje te pozwalają uniknąć komplikacji w toku analizy materiału pochodzącego od narkomanów.

Poważnym zagrożeniem związanym z przyjmowaniem metamfetaminy jest przewlekłe zatrucie ołowiem, gdyż w najczęściej stosowanej, nielegalnej metodzie produkcji narkotyku stosuje się jako odczynnik octan ołowiu. Błędy w procesie syntezy oraz niedostateczne oczyszczenie produktu końcowego, które w prowadzonej w prymitywnych warunkach nielegalnej produkcji zdarzają się bardzo często, sprawiają, że metamfetamina jest zanieczyszczona ołowiem. Zatrucia tym metalem obserwuje się zwłaszcza u narkomanów stosujących narkotyk dożylnie. Przejawiają się one w postaci ostrych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, anemii, encefalopatii, bólów mięśniowych i niewydolności wątroby (80).

## Efekty działania na organizm

Metamfetaminę pali się, wdycha przez nos, przyjmuje doustnie i dożylnie. Zależnie od drogi przyjęcia jej działanie wykazuje pewne różnice. I tak, przy podaniu dożylnym lub paleniu w ciągu 5-15 sekund występuje tzw. „rush” lub „flash”, krót-

<sup>1</sup>LD50 – dawka związku toksycznego wywołująca śmierć połowy użytych do badania zwierząt laboratoryjnych. Im wyższe LD50, tym niższa toksyczność związku.

kotrwały okres niezwykle intensywnej euforii. Podanie doustne i donosowe wywołuje euforię o słabszym nasileniu, tzw. „high”. Trwa ona 3-5 minut po podaniu donosowym, a 15-20 minut po doustnym.

Zarówno „high” jak i „rush” są wynikiem uwalniania się dużych ilości neuroprzeźkaźnika – dopaminy w regionach mózgu regulujących odczuwanie przyjemności.

Tak jak inne narkotyki pobudzające ośrodkowy układ nerwowy metamfetamina jest najczęściej stosowana wg zasady „binge and crash”. Ponieważ dość szybko wywołuje powstanie tolerancji, skuteczne wcześniej dawki przestają wywoływać oczekiwane efekty i stan euforii znika, zanim stężenie narkotyku we krwi wyraźnie się obniży. Narkomani starają się więc utrzymać euforię zwiększając dawki narkotyku, częstość jego przyjmowania lub stosując oba te sposoby łącznie.

Pragnienie nasilenia euforii skłania narkomanów do stosowania również iniekcji dożylnych narkotyku. W wyniku zjawiska tolerancji oraz dążenia do osiągnięcia maksymalnego efektu za wszelką cenę stosują oni dawki coraz wyższe i często powtarzane, do 10 razy w ciągu doby. Wchodzą wtedy w stan określany jako „ciąg” (run). W tym okresie nie śpią, nie troszczą się o swój wygląd, rzadko przyjmują posiłki. Silne pobudzenie oraz zanik samokontroli prowadzi często do niespodziewanych, bardzo gwałtownych zachowań. Ciąg ten przerywa dopiero skrajne wyczerpanie lub brak narkotyku albo taki stopień dezorganizacji życia, który uniemożliwia kontynuowanie „ciągu”. Narkoman zapada wówczas w sen trwający 24-48 godzin, a po obudzeniu żarliwie zaspokaja głód. Niestety, po jego zaspokojeniu pojawiają się objawy głębokiej depresji, które zmuszają go do nowej serii iniekcji narkotyku. Staje się nieodpowiedzialny, trudny do zniesienia dla otoczenia, zwykle traci pracę i podstawy egzystencji swojej i rodziny. W okresie ostrej depresji często dochodzi do prób samobójczych (80).

Do bezpośrednich efektów przyjmowania metamfetaminy należą:

- wzrost spostrzegawczości;
- podwyższenie progu zmęczenia;
- wzrost aktywności fizycznej;
- obniżone łaknienie;
- euforia i „rash”;
- przyspieszenie oddychania;
- hipertermia.

Działanie metamfetaminy na układ krążenia przejawia się w postaci tachykardii, bólów w klatce piersiowej, nadciśnienia tętniczego i zagrażającej życiu zapaści sercowo-naczyniowej (1).

Ponadto w wyniku przyjmowania narkotyku może nastąpić nieodwracalne uszkodzenie drobnych naczyń mózgowych prowadzące do udarów mózgu.

Psychologiczne skutki długotrwałego stosowania metamfetaminy mogą niekiedy przypominać objawy schizofrenii. Wywołana przez narkotyk paranoja może prowadzić do myśli samobójczych (61). Objawy odstawienne to gwałtowne pragnienie przyjęcia narkotyku, bóle głowy, duszność, skurcze jelit, senność, silne łaknienie i głęboka depresja kończąca się często próbami samobójczymi (2).

Używanie metamfetaminy podczas ciąży prowadzi z reguły do opóźnień w rozwoju płodu, powikłań prenatalnych, przedwczesnych porodów, komplikacji okołoporodowych i nieprawidłowości występujących po urodzeniu. Opisywano obniżenie wagi i długości ciała oraz obwodu głowy noworodka, zaburzenia snu, wzmożone napięcie mięśni, przyspieszony oddech. W pierwszym roku życia dziecko wykazuje słabe łaknienie, obniżoną aktywność i objawy stałego znużenia. Jednakże rozwój ogólny mieści się na ogół w granicach normy.

Zwiększone ryzyko zakażenia wirusem HIV i wirusem zapalenia wątroby dotyczy przede wszystkim osób przyjmujących narkotyki w postaci iniekcji dożylnych i korzystających z tych samych strzykawek i igieł, co inni narkomani.

Metamfetamina i pokrewne psychostymulanty mogą początkowo zwiększać libido w przeciwieństwie do opiatów, które je obniżają. Jednakże długotrwałe przyjmowanie metamfetaminy prowadzi do obniżenia sprawności seksualnej, zwłaszcza u mężczyzn oraz wywołuje często skłonność do brutalnego seksu, co może prowadzić do krwawień i uszkodzeń narządów. Brutalny seks wraz z zagrożeniami wynikającymi z iniekcji narkotyku powoduje, że u przyjmujących metamfetaminę HIV jest równie poważnym problemem, jak u narkomanów opiatowych.

## Program leczenia i rehabilitacji

Zapobieganie narkomanii metamfetaminowej rozpoczyna się od oceny sytuacji narkotykowej na terenie danej społeczności lokalnej i dostosowania do niej odpowiedniego programu.

Ważne jest, aby program był możliwie wszechstronny, kładł nacisk na sprawy istotne i obejmował całe rodziny, gdyż daje to lepsze wyniki niż oddzielne traktowanie rodziców i dzieci.

Jak dotąd najbardziej skuteczne są metody ukierunkowane na zmianę sposobu myślenia pacjenta, jego oczekiwań i zachowań a także na opanowanie przez niego sposobów walki z przeciwnościami losu i stresami codziennego życia.

Badania sponsorowane przez NIDA wskazują, że metody te mogą doprowadzić do zmiany zachowań i postaw zmniejszających ryzyko zakażenia HIV oraz wirusem zapalenia wątroby typu B i C. Mogą one wyeliminować ze zwyczajów narkomanów używanie wspólnych igieł i strzykawek oraz niebezpiecznego, seksu a także – niekiedy – doprowadzić do zaprzestania przyjmowania narkotyku.

Dotychczas nie ma skutecznego postępowania farmakologicznego leczącego uzależnienie od metamfetaminy i pokrewnych narkotyków. Opiera się ono raczej na doświadczeniach z leczeniem narkomanów kokainowych, jednak nie daje znaczących efektów. Leki antydepresyjne są pomocne w zwalczaniu objawów depresji występującej często u narkomanów metamfetaminowych po przerwaniu przyjmowania narkotyku (41).

Przypadki ostrej intoksykacji metamfetaminowej najczęściej poddaje się wnikliwej obserwacji w warunkach całkowitego spokoju. W przypadkach skrajnego pobudzenia lub paniki zaleca się benzodiazepiny, a gdy występują psychozy – stosuje się neuroleptyki.

Istnieją natomiast skuteczne sposoby postępowania w odniesieniu do narkomanów, którzy przedawkowali metamfetaminę, stosowane przez Oddziały Detoksykacyjne i Oddziały Pomocy Doraźnej. Ponieważ najgroźniejszymi i zagrażającymi życiu skutkami przedawkowania są drgawki i hipertermia, stosuje się przede wszystkim oziębianie pacjentów w wannie z lodem oraz podaje leki przeciwdrgawkowe (27).

Objawy odstawienne u osób nadużywających metamfetaminy to trudne do opanowania pragnienie przyjęcia narkotyku, depresyjny nastrój, zaburzenia snu i zwiększone łaknienie.

### **Metkatinon – analog metamfetaminy**

Strukturę podobną do metamfetaminy ma metkatinon (efedrom) (Ryc. 1), różniący się od niej jedynie obecnością grupy ketonowej w łańcuchu bocznym. Związek ten wyglądem przypomina kokainę i wywołuje podobny do niej efekt euforyzujący. Należy do narkotyków zmodyfikowanych i jest nielegalnie produkowany i stosowany w dawnym Związku Sowieckim (głównie w Sankt Petersburgu), gdzie występuje pod nazwą „Jeff”. Stosuje się go tam najczęściej w iniekcjach dożylnych, w 4-dniowych „ciągach”, po których następuje tygodniowa abstynencja. Nazwą narkotyku nawiązującą do jego budowy, jest efedron, gdyż można go otrzymać przez utlenienie efedryny (69) (Ryc.1).

Opisano liczne przypadki śmierci osób stosujących ten narkotyk. W latach 90. metkatinon pojawił się najpierw w południowo-zachodnich, a następnie także innych stanach Ameryki, do których jest prawdopodobnie dostarczany przez gangi motocyklowe trudniące się nielegalną dystrybucją metamfetaminy.

Metkatinon jest silniejszym psychostymulantem od metamfetaminy i łatwiej od niej wywołuje uzależnienie. Skutki intoksykacji utrzymują się do 6 dni. W USA został on umieszczony na liście środków objętych kontrolą międzynarodową.

### **Wypadki drogowe pod wpływem amfetamin**

Rola spożywania alkoholu w wypadkach drogowych jest dobrze znana i gruntownie udokumentowana, natomiast związek między wypadkami drogowymi i stosowaniem środków psychoaktywnych innych niż alkohol jest niedostatecznie zbadany, chociaż wiadomo, że mogą one wywoływać zaburzenia koordynacji ruchów.

Podejmowane dotychczas badania obejmowały zwykle małą liczbę przypadków i wyniki nie nadawały się do uogólnienia.

Nieliczne badania na temat wpływu narkotyków (innych niż alkohol) na wypadki, które zakończyły się śmiercią uczestników lub poważnym uszkodzeniem ciała, ujawniły związek między stosowaniem amfetamin przez kierowców długodystansowych tirów i tragicznymi w skutkach wypadkami tych pojazdów. Powinny one zwrócić uwagę odpowiednich służb, że prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn po przyjęciu analogów amfetamin może być bardzo niebezpieczne.

W Tajlandii u kierowców, którzy uczestniczyli w poważnych kolizjach drogowych, często wykrywano w moczu amfetaminy (53).

W 1993 roku 7% kierowców, którzy ulegli poważnym wypadkom, było pod wpływem amfetamin (62).

Szczególnie gwałtowne, agresywne, nerwowe, histeryczne zachowania kierowców po przyjęciu metamfetaminy zagrażają bezpieczeństwu na drogach. Kierowcy po metamfetaminie nie sygnalizowali zamiaru zmiany pasa jezdni, często przekraczali linię środkową na dużych szybkościach, a zatrzymani przez policję nieprawidłowo reagowali na komendy: jedź i stój. U sprawców wypadków z udziałem kilku pojazdów wykrywano często metamfetaminę (60).

### Uwagi końcowe

Dotychczasowe wyniki badań wskazują w sposób niepodważalny, że MDMA, uważany powszechnie za nieszkodliwy rekreacyjny środek wyzwalający energię psychiczną i fizyczną, jest groźną trucizną, która uszkadza wybiórczo komórki układu serotonergicznego. Również metamfetamina wywiera toksyczny wpływ na układ nerwowy, uszkadzając neurony dopaminergiczne i serotonergiczne. Efekty toksyczne obu narkotyków nie zawsze są skorelowane z dawką i okresem przyjmowania, a więc uszkodzenie neuronów może nastąpić u osób stosujących nawet niskie dawki przez krótkie okresy. Niezbędne są dalsze badania zarówno na zwierzętach, jak i starannie kontrolowane obserwacje na ludziach, a od pacjentów leczonych na oddziałach detoksykacyjnych należałoby zbierać dane kadmnestyczne. W oparciu o uzyskane wyniki powinny powstać programy informacyjne i profilaktyczne przekonujące zarówno dorosłych, jak i nastolatków. Noszącą często cechy sensacji kampanię w mediach na temat tych narkotyków powinna zastąpić rzetelna informacja o skutkach ich przyjmowania oraz o groźnych sygnałach ostrzegawczych występujących w trakcie brania, które wymagają natychmiastowej interwencji lekarskiej.

Ogólnie trzeba powiedzieć, że mimo postępu, jaki dokonał się w ciągu kilku ostatnich lat, stan naszej wiedzy na temat zagrożeń związanych ze stosowaniem ecstasy i metamfetaminy oraz leczenia i rehabilitacji narkomanów jest jeszcze bardzo skromny.

### STRESZCZENIE

W artykule zestawiono występujące na światowym rynku narkotykowym psychoaktywne analogi amfetaminy (designer drugs) podając ich nazwy zwyczajowe, nazwy systematyczne oraz wzory chemiczne. Podzielono je na grupy różniące się kierunkiem działania farmakologicznego: stymulatory układu nerwowego, halucynogeny oraz związki łączące właściwości stymulujące i halucynogenne.

Porównanie budowy tych narkotyków pozwala wyciągnąć ciekawe wnioski na temat wpływu różnych podstawników na kierunek i siłę działania biologicznego.

W grupie zmodyfikowanych pochodnych amfetaminy wyróżniono tzw. entaktogeny, związki z ugrupowaniem dioksymetylenowym odznaczające się ciekawym działaniem na układ nerwowy.

Dwa spośród kilkunastu analogów amfetaminy – metylenodioksyamfetaminę (ecstasy, MDMA) i metamfetaminę, omówiono w artykule szczegółowo, gdyż zasługują one na baczność uwagę ze względu na duże i ciągle wzrastające rozpowszechnienie oraz bardzo niebezpieczne działanie neurotoksyczne. Polega ono na selektywnym uszkodzeniu neuronów serotonergicznym przez MDMA i niszczeniu zakończeń neuronów dopaminergicznym i serotonergicznym przez metamfetaminę.

Na temat mechanizmu działania neurotoksycznego istnieją trzy hipotezy tłumaczące zmiany degeneracyjne w neuronach wywołane przez MDMA działaniem wolnych rodników, wpływem na sekrecję dopaminy i efektem hipertermicznym.

Przedstawiono także przemiany metaboliczne, jakim ulegają te narkotyki w organizmie ludzkim.

Odzielne rozdziały opracowania poświęcono patologicznym objawom i zjawiskom wywoływanym przez MDMA i metamfetaminę, w tym zatruciom ze skutkiem śmiertelnym, a także programom leczenia i rehabilitacji osób nadużywającym te narkotyki.

**Słowa kluczowe:** narkotyki zmodyfikowane, entaktogeny, ecstasy, metamfetamina

Bogdan Szukalski

### Ecstasy (MDMA) and methamphetamine

#### SUMMARY

The paper reviews psychoactive analogues of amphetamine (designer drugs) present on the world drug market. Their street names, generic names and chemical formulas are listed. Designer drugs have been divided into three groups differing in their pharmacological action: stimulants, hallucinogens, and compounds of double properties, both stimulating and hallucinogenic. A comparison of these drugs chemical structure leads to some interesting conclusions concerning the effect of various substituents on the direction and strength of their biological action.

In the group of modified derivatives of amphetamine so-called enactogens have been distinguished, i.e. compounds with a dioxymethylene grouping exerting an interesting effect on the nervous system. Out of a dozen or so of amphetamine analogues two have been discussed in a more detail, namely, methylenedioxyamphetamine (ecstasy, MDMA) and methamphetamine. They deserve particular attention due to their large and still increasing prevalence as well as very dangerous neurotoxicity. The latter consists in a selective damage to serotonergic neurones by MDMA and destroying endings of dopaminergic and serotonergic neurones by methamphetamine.

There are three hypotheses pertaining to the mechanism of MDMA neurotoxicity: degenerative neuronal changes caused by this drug are explained in terms



of free radicals action, the effect on dopamine secretion, or the hyperthermal effect.

Moreover, these drugs metabolism in human organism is discussed.

**Key words:** designer drugs, entactogens, ecstasy, methamphetamine

## PIŚMIENNICTWO

1. Abenhaim L., Moride Y., Brenot F., Rich S., Benichou J., Kurz X., Higenbottam T., Oakley C., Wouters E., Aubier M., Simonneau G., Begaud B., *Apetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension*. N. Engl. J. Med., 1996, 335, 609-616.
2. Akiyama K., Kuzaki A., Tsuchida K., Ujike H., *Methamphetamine-induced behavioral sensitization and its implications for relapse of schizophrenia*, Schizophrenia Research, 1994, 12, 251-257.
3. *Amphetamine – type stimulants*. A report from the WHO Meeting on Amphetamines, MDMA and other Psychostimulants, World Health Organization, Geneva, 1997.
4. Andreu V., Mas A., Bruguera M., Salmeron J., Moreno V., Nogue S., Rodes J., *Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity*. J. Hepatol., 1998, 27, 394-397.
5. Baker L., Broadbent J., Michael E., Mathhews P., Metosh C., Saunders R., West W., Appel J., *Assessment of the discriminative stimulus effects of the optical isomers of ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine: MDMA)*, Behav. Pharmacol., 1995, 6, 263-275.
6. Barrett P., Taylor G., *„Ecstasy” ingestion: A case report of severe complications*. J. Royal Soc. Med., 1993, 86, 233-234.
7. Cohen R.S., *Subjective reports on the effects of the MDMA (Ecstasy) experience in humans*. Prog. Psychopharmacol. Biol.Psychiat., 1995, 19, 1137-1145.
8. Cohen R.S., *Adverse symptomatology and suicide associated with the use of methylenedioxy-methamphetamine (MDMA: „Ecstasy”)*. Biol. Psychiat., 1996, 39, 819-820.
9. Colado M.J., Green A.R., *A study of the mechanism of MDMA (Ecstasy) – induced neurotoxicity of 5-HT neurons using chlormethiazole, dizocilpine and other protective compounds*. Br. J. Pharmacol. 1994, 111, 131-136.
10. Colado M., O’Shea Granados R., Misra A., Murray T., Green A., *A study of the neurotoxic effects of MDMA („ecstasy”) on 5-HT neurones in the brains of mothers and neonates following administration of the drug during pregnancy*. Br. J. Pharmacol, 1997, 121, 827-833.
11. Colado M.J., O’Shea Granados R., Misra A., Murray T., Green A.R., *In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT following administration of MDMA („ecstasy”) and p-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine*. Br. J. Pharmacol., 1997, 121, 889-900.
12. Colado M.J., O’Shea Granados R., Esteban B., Martin A.B., Green A.R., *Studies on the role of dopamine in the degeneration of 5HT nerve endings in the brain of Dark Agouti rats following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or „ecstasy”) administration*. Brit. J. Pharmacol., 1999, 126, 911-924.
13. Cook T., *Cerebral oedema after MDMA („ecstasy) and unrestricted water intake*. Br. Med. J., 1996, 313, 689.

14. Coore J., *A fatal trip with Ecstasy: A case of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine/3,4-methylenedioxy-amphetamine toxicity*. J. Royal Soc. Med., 1996, 89, 51P-52P.
15. Creighton F.J., Black D.L., Hyde C.E., *Ecstasy psychosis and flashbacks*. Brit. J. Psychiat., 1991, 159, 713-715.
16. Crifasi J., Long C., *Traffic fatality related to the use of methylenedioksymethamphetamine*. J. Forens. Sci., 1996, 41, 1082-1084.
17. Demirkiran M., Jankovic J., Dean J., *Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome*. Clin. Neuropharmacol., 1996, 19, 157-164.
18. DeSousa N., Vaccarino F., *Preclinical behavioral approaches for assessing the reinforcing properties of drugs of abuse*. In: Boulton A., Baker G., Bateson A., (Eds.), *Neuromethods*, Humana Press, 1998, 227-251.
19. Ellis A., Wendon J., Portmann B., Williams R., *Acute liver damage and ecstasy ingestion*. Gut, 1996, 38, 454-458.
20. Fineshchi V., Masti A. *Fatal poisoning by MDMA (ecstasy) and MDEA: A case report*. Int. J. Leg. Med., 1996, 108, 272-275.
21. Frederick D., Gilliam M., Allen R., Paule M. *Acute effects of methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) on several complex brain functions in monkeys*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1995, 51, 301-307.
22. Frederick D., Paule M., *Effects of MDMA on complex brain function in laboratory animals*. Neurosci. Behav. Rev., 1997, 21, 67-78.
23. Gledhill J.A., Moore D.F., Bell D., Henry J.A., *Subarachnoid hemorrhage associated with MDMA abuse*. J. Neurol., Neurosurg. Psychiat., 1993, 56, 1036-1037.
24. Glue P., Banfield C., *Psychiatry, psychopharmacology and P-450s*. Human Psychopharmacol., 1996, 11, 97-114.
25. Green R.A., Cross A.J., Goodwin G.M., *Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA or „Ecstasy“)*. Psychopharmacol., 1995, 119, 247-260.
26. Griffiths P., Vingoe L., Jansen K., Sherval J., Lewis R., Hartnoll R., Nilson M., (Eds.) 1997. *New trends in synthetic drugs in the European Union: epidemiology and demand reduction responses*. ENCDDA Insights Series, Number 1, EMCDDA. Portugal.
27. Hando J., Topp L., Hall W. *Amphetamine-related harms and treatments preferences of regular amphetamine users in Sydney, Australia*. Drug Alcohol Depend., 1997, 46, 105-113.
28. Hanyu S., Ikeguchi K., Imai N., Yoshida M., *Cerebral infarction associated with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine („Ecstasy“) abuse*. Eur. Neurol., 1995, 35, 173.
29. Harries D., De Silva R., *„Ecstasy“ and intracerebral haemorrhage*. Scottish Med. J., 1992, 37, 476.
30. Henry J., Jeffreys K., Dawling S., *Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxy-methamphetamine („Ecstasy“)*. Lancet, 1992, 340, 384-387.
31. Hermle L., Spitzer M., Borchardt D., Kovar K.A., Gonzoulis E., *Psychological effects of MDE in normal subjects*. Neuropsychopharmacol., 1993, 8, 171-176.
32. Hirata H., Ladenheim B., Rothman R.B., Epstein C., Cadet J.L., *Mathamphetamine-induced serotonin neurotoxicity is mediated by superoxide radicals*. Brain Res., 1995, 677, 345-347.

33. Hughes J., McCabe M., Evans R., *Intracranial haemorrhage associated with ingestion of „Ecstasy”*. Arch. Emerg. Med., 1993, 10, 372-374.
34. Ijzermans J.N, Tilanu H.W., de Man R.A., Metsellar H.J., *Ecstasy and liver transplantation*. Ann. Med. Intern., 1993, 144, 568.
35. Jansen K.L., *Adverse psychological effects associated with the use of Ecstasy (MDMA) and their treatment*. In: Saunders N. (Ed.), *Ecstasy Reconsidered*. Nicolas Saunders, London, 1997, 112-128
36. Jansen K.L., *Ecstasy (MDMA) dependence*, Drug Alcohol Depend., 1998, 53, 121-124.
37. Jansen K.L., Forrest A.R., *Toxic effects of MDMA on brain serotonin neurons*, Lancet, 1999, 353, 1270-1271.
38. Jones A.L., Simpson K.J., *Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications*, Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, 13, 129-133.
39. Khakoo S., Coles. C., Armstrong J., Barry R., *Hepatotoxicity and accelerated fibrosis following 3,4- methylenedioxymethamphetamine („ecstasy”) usage*. J. Clin. Gastroenterol., 1995, 20, 244-247.
40. Lehmann E.D., Thom C.H., Croft D.N., *Delayed severe rhabdomyolysis after taking Ecstasy*. Postgrad. Med. J., 1995, 71, 186-187.
41. Lucas S., *Proceedings of the National Consensus Meeting on the Use, Abuse and Sequelae of Abuse of Methamphetamine with Implications for Prevention, Treatment and Research*. San Juan, Puerto Rico, Center for Substance Abuse Treatment, 1996.
42. Marsh J., Abboudi Z., Gibson F., Scopes J., Daly S., O’Shaunnessy D., Baughan A., Gordon-Smith E., *Aplastic anaemia following exposure to 3,4- methylenedioxymethamphetamine („Ecstasy”)*, Brit. J. Haematol., 1994, 88, 281-285.
43. Mathias R., *Like methamphetamine extasy may cause long-term brain damage*, NIDA Notes, 1996, 11, 7.
44. Matthai S.M., Sills J.A., Davidson D., Alexandrou D., *Cerebral oedema after ingestion of MDMA („ecstasy”) and unrestricted intake of water*. Br. Med. J., 1996, 312, 1359.
45. Maurer H., Moeller M., Roesler M., Kovar K., *On the metabolism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in man*. Ther. Drug Monit., 1993, 15, 148.
46. McCann U., Shiyoko O., Riquarte G., *Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): „Ecstasy”*. Drug Saf. Aug., 1996, 15, 107-115.
47. McCann U., Szabo Z., Scheffel U., Dannals R., Riquarte G., *Positron emission tomographic evidence of toxic of MDMA („Ecstasy”) on brain serotoninergic neurons in human beings*, Lancet, 1998, 352, 1433-1437.
48. McGuire P., Fahy T., *Flashbacks following MDMA*. Brit. J. Psychiat., 1992, 160, 276.
49. McGuire P., Fahy T., *Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA (Ecstasy)*. Brit. Med. J., 1994, 302, 697.
50. McMillen P., Plant M., *Drinking, smoking and illicit drug use among 15- and 16-year-olds in the United Kingdom*. Br. Med. J., 1996, 313, 394-397.
51. Merrill J., *Ecstasy and neurodegeneration*. Br. Med. J., 1996, 313, 423.
52. Milroy C., Clark J., Forrest A.R., *Pathology of deaths associated with ecstasy and eve misuse*. J. Clin. Pathol., 1996, 49, 149-153.

53. Mongkol Sirichaikul D., *Incidence of amphetamine use among truck drivers from different regions of Thailand*. Thai Med. Ass. J., 1988, 71, 9.
54. Mordenti J., Chappel W., *The use of interspecies scaling in toxicokinetics*. In: A. Yacobi, J. Kelly and V. Batra (Eds.) *Toxicokinetics in new drug development*, New York, Pergamon, 1989, 42-96.
55. Nichols D.E., Oberlender R.A., *Structure – activity relationships of MDMA and related compounds: A new class of psychoactive drugs?* NYAS 600, 1990, 613-625.
56. Randall T., *Ecstasy-fueled „rave” parties become dances of death for English youths*. JAMA, 1992, 268, 1505-1506.
57. Roberts L., Wright H., *Survival following intentional massive overdose of Ecstasy*. J. Accident. Emerg. Med., 1993, 11, 53-54.
58. Rothwell P.M., Grant R., *Cerebral venous sinus thrombosis induced by „Ecstasy”*. J. Neurol. Neurosurg. Psych., 1993, 56, 1035-1039.
59. Russell A., Schwartz R., Dawling S., *Accidental ingestion of „Ecstasy” (3,4-methylenedioxyamphetamine)*. Arch. Dis. Childhood., 1992, 67, 1114-1115.
60. Samyai V., *The relationship between use of stimulants, tablets and road traffic accidents among long distance truck drivers in Thailand*. Narc. J., 1985, 2, 19-31.
61. Sato M., Numachi Y., Hamamura T., *Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia*. Schizophr. Bul., 1992, 18, 115-122.
62. Schifano F., *Dangerous driving and MDMA (Ecstasy) abuse*. J. Serot. Res., 1995, 1, 53-57.
63. Schifano F., Magni G., *MDMA („Ecstasy”) abuse: Psychopathological features and craving for chocolate: A case series*. Biol. Psych., 1994, 36, 763-767.
64. Schifano F., Di Furia L., Forza G., Minicuci N., Bricolo R., *MDMA („ecstasy”) consumption in the context of polydrug abuse: A report on 150 patients*. Drug Alc. Depend., 1998, 51, 85-90.
65. Schwartz R.H., Miller N.S., *MDMA (Ecstasy) and the rave: a review*. Ped., 1997, 100, 705-708.
66. Selmi F., Davies K., Sharma R.R., Neal J., *Intracerebral hemorrhage due to amphetamine abuse: Report of two cases with underlying arteriovenous malformations*. Brit. J. Neurosurg., 1995, 9, 93-96.
67. Series H., Boeles S., Dorkins E., Peveler R., *Psychiatric complications of „Ecstasy” use*. J. Psychopharmacol., 1994, 8, 60-61.
- 67a. Sierosławski J., *Ograniczenie używania substancji psychoaktywnych i związanych z tym szkód zdrowotnych*, Alkoholizm i Narkomania, 1999, 2/35, 165-207.
68. Simantov R., Tauber M., *The abused drug MDMA (Ecstasy) induces programmed death of human serotonergic cells*. FASEB J., 1997, 11, 141-146.
69. Sparago J., Yuan J., Hatzidimitdou G., Wlos J., Tolliver J., Katz J., Picaurte G., *Neurotoxic and pharmacologic studies on enantiomers of the N-methylated analog of cathinone, methcathinone: A new drug of abuse*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 279, 1043-1052.
70. Spatt J., Glawar B., Mamoli B., *A pure amnesic syndrome after MDMA („ecstasy”) ingestion*. J. Neurol. Neurosurg. Psych., 1997, 62, 418.
71. Sprague J.E., Nichols D.E., *Inhibition of MAO-B protects against MDMA-induced neurotoxicity in the striatum*. Psychopharmacol., 1995, 118, 357-359.

72. Squier M., Jalloh S., Hilton-Jones D., Setries H., *Death after ecstasy ingestion: neuropathological findings*. J. Neurol. Neurosurg. Psych., 1995, 58, 756.
73. Steele T., Katz J., Ricaurte G., *Evaluation of the neurotoxicity of N-methyl-1-(4-methoxyphenyl)-2-aminopropane (para-methoxy methamphetamine, PMMA)*. Brain Res., 1992, 589, 349-352.
74. Steele T., McCann U., Ricaurte G., *3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA „Ecstasy“): Pharmacology and toxicology in animals and humans*. Addiction, 1994, 89, 539-551.
75. Stone D., Stahl D., Hanson G., Gibb J., *The effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine on monoaminergic systems in the rat brain*. Eur. J. Pharmacol., 1986, 128, 41-48.
76. Suarez R.V., Riemersma R., *Ecstasy and sudden cardiac death*. Am. J. Forens Med. Path., 1988, 9, 330-341.
77. Szukalski B., *Amfetamina, metamfetamina i ich psychoaktywne analogi strukturalne, Alkoholizm i Narkomania*, 1995, 3/20, 33-55.
78. Williams R.J., *Classification, etiology and considerations of outcome in acute liver failure*. Sem. Liver Dis., 1996, 16, 343-348.
79. Wilkins B., *Cerebral oedema after MDMA („ecstasy“) and unrestricted water intake values for plasma osmolality may have been wrong-hyponatraemia must be treated with low water input*. Br. Med. J., 1996, 313, 689-690.
80. Williamson S., Gossop M., Powis B., Griffiths P., Fountain J., Strang J., *Adverse effects of stimulant drugs in a community sample of drug users*. Drug Alc. Depend., 1997, 44, 87-94.
81. Wilson J., Kalasinsky K., Levey A., Bergeron C., Reiber G., Anthony R., Schmuk G., Shannak K., Haycock J., Kish S., *Striatal dopamine nerve terminal markers in human chronic methamphetamine users*. Nature Med., 1996, 2, 699-703.
82. Wodarz N., Bning J., *Ecstasy-induziertes psychotisches Depersonalisation syndrome*. Nervenarzt, 1993, 64, 478-480.