

MIŁOSZ ZAJĄCZKOWSKI¹, STANISŁAW ZAJĄCZKOWSKI², MAREK GRZYBIAK¹

AMFETAMINA – LEK CZY NARKOTYK?

AMPHETAMINE – CURE OR DRUG?

¹Zakład Anatomii Klinicznej Katedry Anatomii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
kierownik: prof. dr hab. Marek Grzybiak

²Katedra i Zakład Fizjologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
kierownik: dr hab. Tomasz Wierzb

Celem pracy jest zaprezentowanie wpływu amfetaminy na funkcjonowanie żywego organizmu. Amfetamina jest bardzo popularnym środkiem zażywającym w celu poprawy wydolności organizmu. Obecnie jest ona środkiem zakazanym w Polsce, niemniej jednak w wielu krajach na świecie, w tym w Stanach Zjednoczonych, stosowana jest w leczeniu niektórych chorób. Przyjmowanie amfetaminy może powodować różnorodne efekty behawioralne, hormonalne lub psychiczne. Z jednej strony są to stany euforyczne oraz poprawa pamięci, z drugiej jednak psychoza i wycieńczenie organizmu mogące doprowadzić nawet do śmierci. Efekty te zależą od wielkości dawki oraz częstości przyjmowania psychostymulantu. Z racji istnienia znacznego problemu społecznego związanego z uzależnieniami od amfetaminy, powstało wiele artykułów traktujących o tym zagadnieniu. W tej pracy zaprezentowano krótki przegląd piśmiennictwa dotyczącego wspomnianego problemu.

Alfa-metylofenoetyloamina (amfetamina) jest jednym z najbardziej znanych środków psychostymulujących. Często jest stosowana przez ludzi w celu poprawy koncentracji, zapamiętywania oraz pobudzenia całego organizmu. W ten sposób umożliwia długotrwały wysiłek fizyczny, przez co jest bardzo popularna w niektórych środowiskach np.: wśród studentów, kierowców oraz uczestników długotrwałych imprez tanecznych. Jednak takie pobudzenie organizmu prowadzi do wyczerpania, które w połączeniu z brakiem snu może skutkować bardzo poważnymi konsekwencjami.

Po raz pierwszy amfetamina została zsyntetyzowana w roku 1887 w Berlinie jako 1-metylo-2-fenoetyloamina [14]. W latach 30. była już dokładnie opisana i produkowana na szeroką skalę. Była używana jako środek kurczący naczynia błony śluzowej nosa, w objawowym leczeniu astmy oskrzelowej, w chorobie Parkinsona i narkolepsji. W czasie II wojny światowej żołnierze posiadali pigułki z amfetaminą w celu poprawienia czujności oraz na wypadek skrajnego zmęczenia na polu bitwy. Z powodu silnych właściwości uzależniających

większość krajów do roku 1980 wprowadziła bardzo restrykcyjne przepisy dotyczące produkcji i sprzedaży tej substancji. Mimo to zarówno legalne jak i nielegalne użycie amfetaminy nadal wzrastało. W 1997 roku amfetamina została odkryta w niektórych gatunkach roślin rodzaju *Aracia*, razem z innymi stymulantami m.in.: nikotyną i mescalina. Do tego czasu sądzono, że jest substancją pochodzenia wyłącznie syntetycznego. Obecnie stanowi ona obiekt intensywnych badań nad mechanizmami powstawania uzależnień, a także osobniczej odpowiedzi ustroju na psychostymulanty.

Istnieją dwa izomery optyczne: lewoamfetamina i dekstroamfetamina. W badaniach częściej stosuje się odmianę dekstro, niemniej jednak nielegalnie sprzedawana jest racemiczna mieszanina lewo- i dekstroamfetaminy, która nosi nazwę benzedryny. Deksteroizomer wykazuje kilkukrotnie razy silniejsze działanie na ośrodkowy układ nerwowy niż jego l-enancjomer i działa przede wszystkim na wydzielanie dopaminy.

Wpływ amfetaminy na organizm charakteryzuje się znacznym zakresem oddziaływań i obejmuje procesy psychiczne, behawioralne, hormonalne oraz immunologiczne. Konsekwencje mogą mieć dwojaką naturę. Z jednej strony amfetamina jest neurotoksyną, z drugiej strony jest stosowana w lecznictwie. Mimo swojego wysokiego potencjału uzależniającego amfetamina jest obecnie używana także jako środek leczniczy w niektórych schorzeniach, takich jak: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi – ADHD, narkolepsja oraz otyłość [32].

Najbardziej charakterystycznym efektem podania amfetaminy jest wzmocnienie aktywności motorycznej [28], zmniejszenie lub wzmoczenie agresji [8], brak łaknienia [27] oraz zwiększenie popędu płciowego [3]. Amfetamina desynchronizuje zapis EEG [12], ponadto powoduje nasilenie koncentracji i uwagi [11], hamuje senność [22] oraz wspomaga zapamiętywanie i uczenie się [6].

Psychobehawioralne efekty wymienione powyżej zachodzą równocześnie ze zmianami wegetatywnymi. Do tych procesów możemy zaliczyć: wzmocnienie akcji serca z jednoczesnym zwężeniem naczyń krwionośnych, skutkiem tego jest wzrost ciśnienia krwi [21]. Podanie amfetaminy doprowadza do zwiększenia temperatury ciała, przyspiesza wentylację płucną, powoduje rozszerzenie źrenic oraz piloerekcję [35]. Przedstawione skutki są następstwem pobudzenia osi podwzgórzowo-współczulno-nadnerczowej (PWN). W wyniku tej aktywacji wydzielana jest do krwi oraz tkanek adrenalina i noradrenalina. Amfetamina powoduje również wysiew innych hormonów. Dotyczy to głównie hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN). Produkowana jest kortykoliberyna jako skutek pobudzenia jądra przykomorowego. Stymuluje ona produkcję i wysiew ACTH z przysadki, czego konsekwencją jest podwyższony poziom glikokortykoidów we krwi [20]. Równoległe z osią PPN wydzielane są inne hormony, m.in.: β -endorfina, hormon wzrostu, testosteron i prolaktyna [20].

Charakterystyczną cechą amfetaminy jest różnorodność wywoływanych przez nią efektów w zależności od częstości jej podawania. Narkotyki w zależności od dawki i powtarzalności przyjmowania mogą powodować efekty takie, jak sensytyzacja lub tolerancja. Sensytyzacja polega na stopniowym zwiększaniu efektów w odpowiedzi na kolejne podania takiej samej dawki danej substancji. Wykazano, że długotrwałe iniekcje amfetaminy skutkują powstaniem sensytyzacji behawioralnej, która charakteryzuje się przewlekłym i postępującym nasileniem reaktywności motorycznej. Dowiedzono, że po wielokrotnych aplikacjach amfetaminy aktywność lokomotoryczna i zachowania stereotypowe wykazują wyższą intensywność [4]. Ponadto sensytyzacja behawioralna odnosi się do reakcji samopodawania narkotyku [24] i jego poszukiwania [31] oraz zachowań seksualnych [9].

W 1993 roku Yoshida i wsp. [13] dowiedli, że sensytyzacja może obejmować reakcje wegetatywne i hormonalne. Wykazano, że wielokrotne iniekcje amfetaminy powodują sensytyzację wzrostu ciśnienia krwi i rytmu serca. Z kolei badania nad reaktywnością osi PPN pokazały, że w wyniku wielokrotnych iniekcji amfetaminy może dochodzić do sensytyzacji uwalniania hormonu adrenokortykotropowego i kortyzolu [34]. Niektóre cechy sensytyzacji mogą być obserwowane także w przypadku wywoływanych przez amfetaminę zmian psychobehawioralnych u ludzi. Jednorazowe przyjęcie niskiej dawki amfetaminy (maksymalnie 20-40 mg/dobę) wywołuje u ludzi stan euforii, jednak następstwem przyjęcia większe ilości (500-1000 mg/dobę) jest psychoza amfetaminowa [2]. Długotrwałe iniekcje amfetaminy mogą skutkować silnym uzależnieniem psychicznym lub nawet stanami psychotycznymi czy schizofrenią paranoidalną [23]. W ostrej schizofrenii u pacjentów obserwowany jest wysoki poziom dopaminy w mózgu. Podobnie dzieje się pod wpływem amfetaminy. W psychozie amfetaminowej wzrasta poczucie zagrożenia oraz występują halucynacje wzrokowe i słuchowe, jak również rozkojarzenie myśli. Istnieją badania, z których wynika, że kolejne dawki środków psychostymulujących mogą powodować tolerancję odpowiedzi behawioralnej [5], przez co osoba uzależniona musi zwiększać dawkę.

Amfetamina ma również zastosowanie w leczeniu. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zaaprobowała podczas leczenia różnej wielkości dawki. I tak w zależności od szybkości uwalniania leku są to dawki dla dzieci od 2,5 do 40 mg/dzień [26]. U dorosłych dawki te wynoszą od 20 do 70 mg/dzień [17]. Istnieją doniesienia, że przyjmowanie amfetaminy może mieć wpływ na rozwój fizyczny dzieci. Autorzy sugerują, że długotrwałe leczenie stymulantem spowalnia wzrost organizmu. Pośród wielu proponowanych mechanizmów, które mogą być w to zaangażowane najważniejszymi wydają się być zmniejszenie apetytu, skutkiem czego jest redukcja przyjmowanego pokarmu. Po raz pierwszy amfetamina została użyta jako środek hamujący łaknienie w 1930 roku. Od tamtej pory jest powszechnie uważana za jedną z najsilniej działających substancji hamujących apetyt, z tego powodu zażywana jest w celu redukcji wagi ciała. Jednak obecnie nie jest ona zalecana ponieważ istnieją inne, równie skutecznie działające substancje o wiele niższym potencjale uzależniającego.

Amfetamina ma również wpływ na układ odpornościowy, wywołuje obniżenie liczby limfocytów [1], natomiast nie powoduje zmian liczebności monocytów [7]. Freire-Garabal [16] zaobserwował supresję fagocytozy po iniekcji amfetaminy *in vivo* i *in vitro*. Dowiedziono, że podanie amfetaminy moduluje wytwarzanie cytokin. Wstrzyknięcie amfetaminy powoduje zmniejszenie produkcji IL-1 [7] oraz IL-2 [36]. Udowodniono, że iniekcja amfetaminy zmniejsza odporność przeciwnowotworową, przeciwbakteryjną, przeciwwirusową i przeciwgrzybiczną [19]. Panuje przekonanie, że podawanie amfetaminy skutkuje zmniejszeniem odpowiedzi komórek NK. W przeciwieństwie do badań *in vitro*, podanie tego psychostymulantu *in vivo* skutkuje supresją aktywności cytotoksycznej komórek (ACNK) [10]. Natomiast Swerdlow i wsp. [29] udowodnili, że iniekcja amfetaminy *in vivo* może prowadzić do wzrostu ACNK. Z kolei inne badania wskazują, że amfetamina w niskich dawkach nie oddziałuje na aktywność cytotoksyczną komórek NK [18].

Obecnie wiadomo, że tak duży zakres działania amfetaminy jest spowodowany jej wpływem na zarówno ośrodkowy jak i obwodowy układ nerwowy. Moduluje wyzwalanie neurotransmiterów na zakończeniach nerwowych neuronów noradrenergicznych, dopaminergicznych i serotoninergicznych [15]. Autorzy sugerują, że potencjał uzależniający jaki wykazuje amfetamina jest spowodowany jej działaniem aktywującym na układ mezolimbiczny [33]. Amfetamina

jest aminą sympatykomimetyczną o pośrednim działaniu. Pobudza wydzielanie katecholamin i serotoniny, blokuje również ich wtórny wychwyt oraz ma wpływ na aktywność enzymów zaangażowanych w metabolizm neurotransmiterów. Skutkiem tego wydłużony zostaje czas działania monoamin na receptory, a stężenie transmiterów w szczelinie synaptycznej, a także we krwi zostaje zwiększone [15]. Z tego względu część osób przyjmujących pochodne amfetaminy zażywa następnie Prozac albo inne selektywne inhibitory wychwyty serotoniny, mając nadzieję, że w ten sposób uchronią się przed jej neurotoksycznym wpływem na organizm.

Istnieje wiele prac analizujących wpływ amfetaminy na poszczególne elementy organizmu ludzkiego, jak i zwierzęcego. Niewątpliwie ten zakres oddziaływania jest bardzo szeroki, ponieważ amfetamina moduluje czynności układu nerwowego, przez co wpływa na funkcjonowanie całego organizmu. Przegląd piśmiennictwa przeprowadzony w tej pracy jest próbą krótkiego podsumowania dotychczasowych doniesień na ten temat, które to niejednokrotnie są ze sobą sprzeczne. W literaturze dostępne są również opracowania polskojęzyczne. Należy tu przede wszystkim wspomnieć książki Bogdana Szukalskiego „Narkotyki – kompendium wiedzy o środkach uzależniających” [30] oraz Petera Rogersa „Narkotyki i nastolatki” [25]. Zawarte są w nich podstawowe informacje o większości środków narkotycznych, w tym amfetaminy oraz skutkach ich przyjmowania. Wiedza ta przedstawiona jest w sposób rzetelny i bardzo przystępny dla odbiorcy.

Potrzeba prowadzenia badań jest tym bardziej uzasadniona, że ostatnio opublikowane dane wskazują, że amfetamina może mieć zastosowanie kliniczne i może pomóc leczyć niektóre schorzenia. Jednak stosowana może być wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarzy, jak również pod restrykcyjnym nadzorem jej podawania pacjentom. Droga od lekarstwa do momentu, w którym staje się ono narkotykiem jest bardzo krótka i nie może być lekceważona przez nikogo, ponieważ niektóre cechy oddziaływania amfetaminy pozostają nadal słabo poznane. Naszym zdaniem ta cienka granica między lekarstwem a narkotykiem jest ściśle związana z wielkością dawki oraz częstotliwością zażywania.

PIŚMIENNICTWO

1. Adler L.: Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Paper presented at: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting, Boston, 2007. – 2. Barr A.M., Hofmann C.E., Weinberg J., Phillips A.G.: Exposure to repeated, intermittent d-amphetamine induces sensitization of HPA axis to a subsequent stressor. *Neuropsychopharmacology* 2002, 26, 3, 286. – 3. Bignami G.: Pharmacologic influences on mating behavior in the male rat. Effects of d-amphetamine, LSD-25, strychnine, nicotine and various anticholinergic agents. *Psychopharmacologia* 1966, 10, 1, 44. – 4. Budziszewska B., Jaworska-Feil L., Lason W.: The effect of repeated amphetamine and cocaine administration on adrenal, gonadal and thyroid hormone levels in the rat plasma. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 1996, 104, 4, 334. – 5. Carlsson A.: The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1988, 1, 3, 179. – 6. Carr G.D., White N.M.: The relationship between stereotypy and memory improvement produced by amphetamine. *Psychopharmacology (Berl.)* 1984, 82, 3, 203. – 7. Connor T.J., Kelly J.P., Leonard B.E.: An assessment of the acute effects of the serotonin releasers methylenedioxyamphetamine, methylenedioxyamphetamine and fenfluramine on immunity in rats. *Immunopharmacology* 2000, 46, 3, 223. – 8. Consolo S., Garattini S., Valzelli L.: Amphetamine toxicity in aggressive mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 1965, 17, 1, 53. – 9. De Vries T.J., Schoffelmeer A.N., Binnekade R., Raasø H., Vanderschuren L.J.M.J.: Relapse to cocaine- and heroin-seeking behavior mediated by dopamine D2 receptors is time-dependent and

associated with behavioral sensitization. *Neuropsychopharmacology* 2002, 26, 1, 18. – 10. Di Francesco P., Pica F., Croce C., Favalli C., Tubaro E., Garaci E.: Effect of acute or daily cocaine administration on cellular immune response and virus infection in mice. *Nat. Immun. Cell Growth Regul.* 1990, 9, 6, 397.

11. Evans W.O., Smith R.P.: Some effects of morphine and amphetamine on intellectual functions and mood. *Psychopharmacologia* 1964, 6, 1, 49. – 12. Ferger B., Kropf W., Kuschinsky K.: Studies on electroencephalogram (EEG) in rats suggest that moderate doses of cocaine or d-amphetamine activate D1 rather than D2 receptors. *Psychopharmacology* 1994, 114, 2, 297. – 13. Fiorino D.F., Phillips A.G.: Facilitation of sexual behavior in male rats following d-amphetamine-induced behavioral sensitization. *Psychopharmacology (Berl.)* 1999, 142, 2, 200. – 14. Fleckenstein A.E., Volz T.J., Riddle E.L., Gibb J.W., Hanson G.R.: New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007, 47, 681. – 15. Florin S.M., Kuczenski R., Segal D.S.: Regional extracellular norepinephrine responses to amphetamine and cocaine and effects of clonidine pretreatment. *Brain Res.*, 1994, 654, 1, 53. – 16. Freire-Garabal M., Balboa J.L., Nunez M.J., Castano M.T., Llovo J.B., Fernandez-Rial J.C., Belmonte A.: Effects of amphetamine on T-cell immune response in mice. *Life Sci.* 1991, 49, 16, PL107. – 17. Goodman D.W.: Lisdex amphetamine dimesylate: the first prodrug stimulant. *Psychiatry (Edgmont)* 2007, 4, 8, 39. – 18. House R.V., Thomas P.T., Bhargava H.N.: Selective modulation of immune function resulting from in vitro exposure to methylenedioxyamphetamine (Ecstasy). *Toxicology* 1995, 96, 1, 59. – 19. Nunez M.J., Fernandez-Rial J.C., Couceiro J., Suarez J.A., Gomez-Fernandez D.E., Rey-Mendez M., Freire-Garabal M.: Effects of amphetamine on influenza virus infection in mice. *Life Sci.* 1993, 52, 10, PL73. – 20. Pacifici R., Zuccaro P., Farre M., Pichini S., Di Carlo S., Roset P.N., Palmi I., Ortuno J., Menoyo E., Segura J., de la Torre R.: Cell-mediated immune response in MDMA users after repeated dose administration: studies in controlled versus noncontrolled settings. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002, 965, 421.

21. Paulus M.P., Callaway C.W., Geyer M.A.: Quantitative assessment of the microstructure of rat behavior: II. Distinctive effects of dopamine releasers and uptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl.)* 1993, 113, 2, 187. – 22. Rechtschaffen A., Maron L.: The effect of amphetamine on the sleep cycle. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1964, 16, 5, 438. – 23. Ricaurte G.A., McCann U.D.: Neurotoxic amphetamine analogues: effects in monkeys and implications for humans. *Ann. NY Acad. Sci.* 1992, 648, 371. – 24. Robinson T.E., Becker J.B.: Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res.* 1986, 396, 2, 157. – 25. Rogers P.D., Goldstein L.: Narkotyki i nastolatki, Gdańsk: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, 2004 – 26. Segal D.S., Kuczenski R.: Human methamphetamine pharmacokinetics simulated in the rat: single daily intravenous administration reveals elements of sensitization and tolerance. *Neuropsychopharmacology* 2006, 31, 5, 941. – 27. Sills T.L., Vaccarino F.J.: Facilitation and inhibition of feeding by a single dose of amphetamine: relationship to baseline intake and accumbens cholecystokinin. *Psychopharmacology (Berl.)* 1991, 105, 3, 329. – 28. Smith S.S.: How drugs act. II. Drugs and sleep. *Nurs. Times* 1963, 59, 1639. – 29. Swerdlow N.R., Hauger R., Irwin M., Koob G.F., Britton K.T., Pulvirenti L.: Endocrine, immune, and neurochemical changes in rats during withdrawal from chronic amphetamine intoxication. *Neuropsychopharmacology* 1991, 5, 1, 23. – 30. Szukalski B.: Narkotyki: kompendium wiedzy o środkach uzależniających, Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii, 2005.

31. Vezina P., Lorrain D.S., Arnold G.M., Austin J.D., Suto N.: Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity promotes the pursuit of amphetamine. *J. Neurosci.* 2002, 22, 11, 4654. – 32. Volkow N.D., Insel T.R.: What are the long-term effects of methylphenidate treatment? *Biol. Psychiatry* 2003, 54, 12, 1307. – 33. White F.J., Kalivas P.W.: Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend.* 1998, 51, 1/2, 141. – 34. Yoshida K., Morimoto A., Makisumi T., Murakami N.: Cardiovascular, thermal and behavioral sensitization to methamphetamine in freely moving rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 267, 3, 1538. – 35. Yoshida T., Oguro T., Kuroiwa Y.: Hepatic and extrahepatic metabolism of deprenyl, a selective monoamine oxidase (MAO) B inhibitor, of amphetamines in rats: sex and strain differences. *Xenobiotica* 1987, 17, 8, 957. – 36. Yu Q., Zhang D., Walston M., Zhang J., Liu Y., Watson R.R.: Chronic methamphetamine exposure alters immune function in normal and retrovirus-infected mice. *Int. Immunopharmacol.* 2002, 2, 7, 951.

M. Zajączkowski, S. Zajączkowski, M. Grzybiak

AMPHETAMINE – CURE OR DRUG?

Summary

The aim of the study is to present the influence of amphetamine on the functioning of a living organism. Amphetamine is a very popular drug consumed in order to improve the body efficiency. Currently it has been proscribed in Poland, but in many countries around the world, including the United States, amphetamine is used in the treatment of certain diseases. Taking amphetamines may cause a variety of behavioural, hormonal or psychological effects. On the one hand there are euphoria and improvement of memory, but on the other psychosis and exhaustion of the body that can lead even to death. These effects depend on the dose and frequency of taking this psychostimulant. Due to a significant social problem associated with amphetamine addiction, there is a number of articles dealing with this issue. This work presents a brief overview of the literature on this problem.

Adres: Miłosz Zajączkowski
Zakład Anatomii Klinicznej Katedry Anatomii GUMed
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk
e-mail: milosz@gumed.edu.pl