

Stimulancia

B. Sokolová

STIMULANCIA

Působení:

- strukturně podobné katecholaminům (amfetaminy)
- nepřímo působící sympatomimetika (zvyšují uvolňování a blokují zpětné vychytávání katecholaminů, blokují monoaminoxidázu. To vede k nadbytku neurotransmiterů na postsynaptických receptorech)
- liší se v závislosti na překročení hematoencefalické bariéry

Působením na CNS vyvolávají

- pocity pohody
- síly
- energie
- sebevědomí
- snižují chuť k jídlu
- oddalují únavu a spánek
- zvýšení psychomotorického tempa, urychlení myšlení
- zvýšená nabídka asociací a výbavnosti paměti (na úkor přesnosti)
- stimulace srdeční činnosti a zvýšení srdečního výdeje (β_1)
- bronchodilatace (β_2)
- vazokonstrikce, ztížený odtok moče (α)

Dlouhodobé působení

- pocity úzkosti a neklidu
- podrážděnost
- nervozita
- paranoidní psychózy
- dopad na oběhový systém – vysoký krevní tlak, nepravidelná srdeční činnost, infarkty

Nejběžněji užívané stimulující látky, nevzniká na ně závislost

- nikotin
- kofein

Látky, jejíž abúz vede k silnému návyku až neovladatelnému chování

- přírodní alkaloidy kokainu
- syntetické látky typu amfetaminu a fenmetrazinu
- khat

Syntetické látky typu amfetaminu a fenmetrazinu

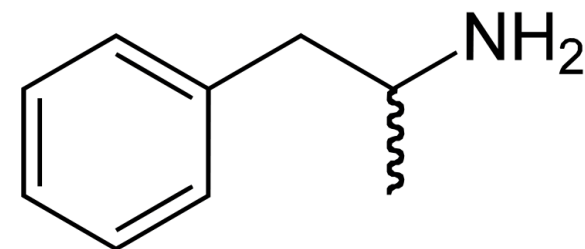
Deriváty amfetaminu

- ✓ metamfetamin
- ✓ fentermin
- ✓ fenmetrazin
- ✓ fenfluramin
- ✓ methylfenidát
- ✓ efedrin

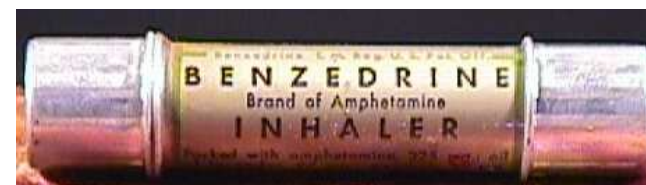
Halucinogenní amfetaminy (hlavně methoxyamfetaminy)

- ✓ MDA
- ✓ MDMA
- ✓ MDEA
- ✓ MMDA
- ✓ BDMPEA
- ✓ DMA
- ✓ DOB
- ✓ TMA
- ✓ DOM-STP
- ✓ DOET

Amfetamin (1-fenyl-2-aminopropan, 2-amino-1-fenylpropan)



- 1887, něm. chemik I. Edeleano: poprvé syntetizoval pod názvem phenylisopropylamine
- 20. léta 19. stol – poprvé zkoušen na lidech
- 1927 začal být používán injekčně
- 1927 – prodáván pod názvem benzedrin (levo-amfetamin) – lék proti rýmě, astmatu, obezitě, patologické ospalosti, depresi, migréně, schizofrenii, impotenci, apatie ve stáří
- v americké a britské armádě používán bojovými piloty ve 2. svět. válce (72 mil. ks tablet)
- 1960 – 1991 – schválená látka v americké armádě pro použití piloty taktického letectva při operačním nasazení



➤ Vzhled:

- základní látka je olejovitá tekutina
- ve formě hydrochloridu – bílý krystalický prášek rozpustný ve vodě a alkoholu
- účinná je pravotočivá (Dexedrin) i levotočivá (Levedran) forma

➤ Příměsi: cukr, kofein, efedrin, paracetamol, vitamín C, křída, mastek, ...

➤ Užívání: tablety, kapsle, kapky, po rozpuštění injekce

➤ Účinek: nástup účinku do cca 30 minut, šňupáním 20 min,

➤ Doba účinku: 2-4 hod (4-6 hod)

➤ Dávka: 5 mg p.o, 2 mg podkožně, 30 – 1000 mg

➤ Medicína:

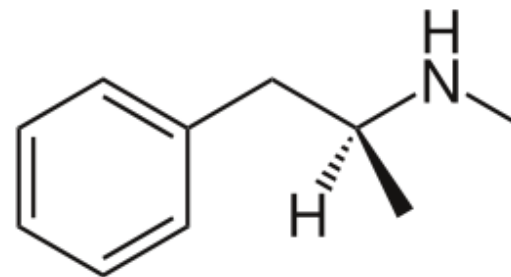
- v 50 – 60 létech ke snížení chuti k jídlu
- někdy předepisován pro hyperaktivitu a narkolepsii

➤ Návykovost:

- pravidelné užívání vede k rychlé toleranci
- psychická závislost

Metamfetamin (1-fenyl-2-methylaminopropan)

perník, péčko, piko, P, čeko, speed, crystal



- 1919, jap. chemik A. Ogata – poprvé syntetizován – metodou redukce z efedrinu za účasti červeného P a jodovodíku.
- 1929 – distribuce do Evropy
- občanská válka ve Španělsku – podáván pilotům a parašutistům německé armády jako stimulující přípravek proti únavě
- 2. svět. válka:
 - Německo podávalo parašutistům před seskokem, jednotkám SS, pilotům
 - Japonsko podávalo pilotům sebevražedných letadel
- první masové zneužití má počátek v Japonsku po skončení války – část armádních zásob se dostala na černý trh
- Perský záliv (americká armáda)
- Afghánistán (ruská armáda)
- sportovci – doping
- vyšší stimulační potenciál a vyšší riziko vzniku závislosti než u amfetaminu

➤ Vzhled:

- krystalický bílý prášek bez zápachu, hořké chuti
- na černém trhu zbarven do žluta či do fialova (obsahuje zbytky látek, používaných při domácí výrobě)
- rozpustný ve vodě a alkoholu
- účinný je pravotočivý d-izomer

➤ Příměsi: cukr, kofein, efedrin, paracetamol, vitamín C, křída, mastek, ...

➤ Výroba: nelegální výroba z efedrinu (pseudoefedrinu)

➤ Distribuce: Polsko, Holandsko, Německo, ČR (tradiční producentská země – v 70. letech byla vyvinuta jednoduchá metoda výroby pervitinu z efedrinu)

➤ Užívání:

- inhalování (vdechují se páry)
- šňupání
- i.v

➤ Doba účinku: 2-4 hod (4-6 hod)

➤ Dávka:

7-15 mg: pocit zvýšené fyzické i psychické výkonnosti, zvýšená bdělost, snížení únavy a chuti k jídlu, zrychlení psychiky, zostření vnímání tónů, barev.

20-40 mg: potřeba překotné činnosti, neklid, úzkost, nespavost, náladovost, hádavost. (závislé osoby 3-5 x denně, narkomani 50-250 mg)

➤ Odeznění účinku (dojezd): skleslost, vyčerpání, strach, ospalost, rozšířené zornice, vzrušení, neklid, třes, pocení, bledost, hubnutí

➤ Návykovost:

- pravidelné užívání vede k rychlé toleranci
- psychická závislost
- při dlouhodobém užívání poškození srdce a jater, poškození imunitního systému, poškození zubní skloviny, duševní onemocnění dlouhodobějšího rázu

2004 – celosvětově zadrženo 11 tun, 59% J a JV Asie, 37% Severní Amerika

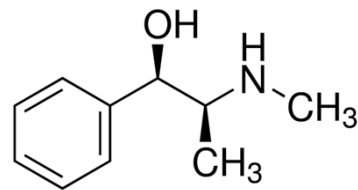
Výroba: JV Asie (především z fenylacetonu)

v Evropě většina produkce v ČR (organizovaně i podomácku), nově
také v Polsku

Průměrná čistota: 43 – 50 %



Efedrin



- alkaloid
 - z chvojníků – dřeviny rodu *Ephedra equisetina*, *E. sinica* ...
 - chvojníky – ze středomořských a východoasijských stepí, jižní Andy, USA, Mexiko, Čína, Mongolsko, Sibiř, Kavkaz , Himaláje
 - v řadě zemí se pěstuje k získávání efedrinu
 - v lidovém léčitelství jako lék na astma, alergie, diuretikum, stimulant
 - chvojník obsahuje (obsah závisí na místě růstu a počasí):
 - ✓ L-efedrin
 - ✓ L-norpseudoefedrin
 - ✓ D-morpseudoefedrin
- 1-2,56 % alkaloidů – 70% efedrin
-
- 1855: poprvé izolován
 - 1930: objeveny jeho kardiovaskulární účinky
 - 2. svět. válka – vyráběn syntetický efedrin v Německu
 - současný trh – přes 1000 tun efedrinu/rok
 - v současné době se vyrábí synteticky ve dvoustupňovém procesu (do roku 2004 patřila ČR mezi tři největší výrobce na světě)
 - prekurzor při výrobě pervitinu
 - současná cena cca 250 000,- Kč/kg



Efedrin jako farmakum:

- bronchodilatans (astma),
- léčba krátkodobé hypotenze (např. při celk.anestezii),
- vazokonstikce a dekongesce (součást různých nosních kapek a antipyticko-antiflogistických léků)

Některé léky obsahující efedrin nebo pseudoefedrin:

Modafen: Ibuprofen a pseudoefedrin

Aerinazin: Desloratadin a pseudoefedrin (antihistaminikum)

Paralen plus: Paracetamol a pseudoefedrin

Aspirin komplex: K. acetylsalicylová a pseudoefedrin



Amfetaminy – farmakologický profil

Biologická dostupnost: 90 % (kouř), 70 % (p.o.)

METABOLISMUS A VYLUČOVÁNÍ:

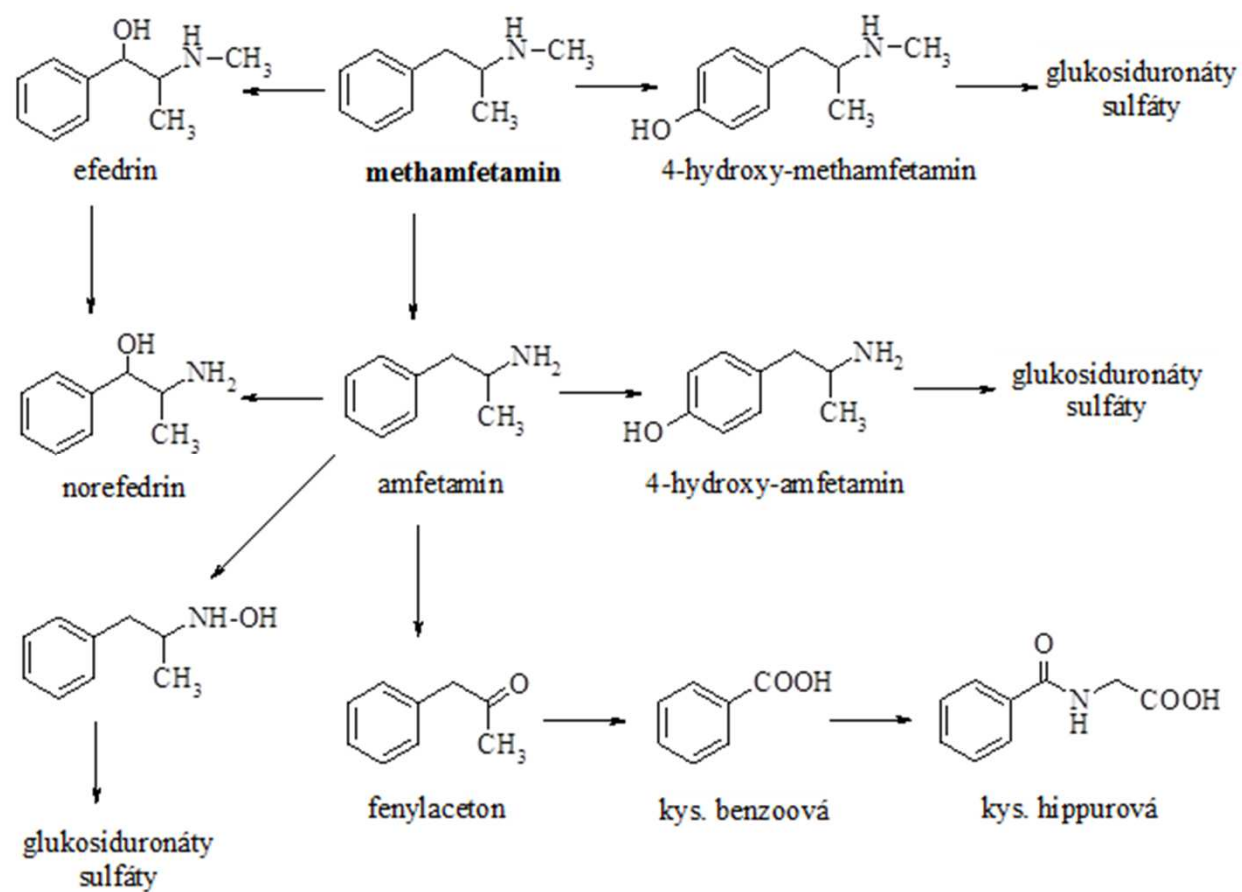
Metamfetamin:

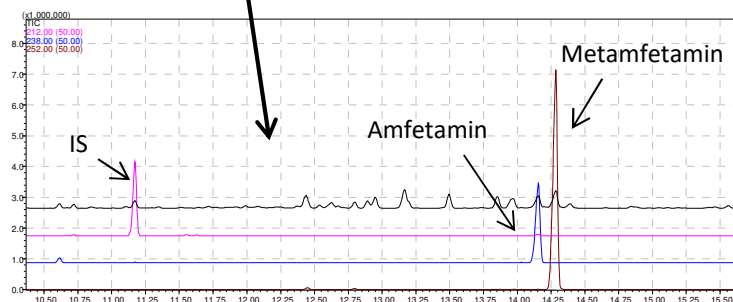
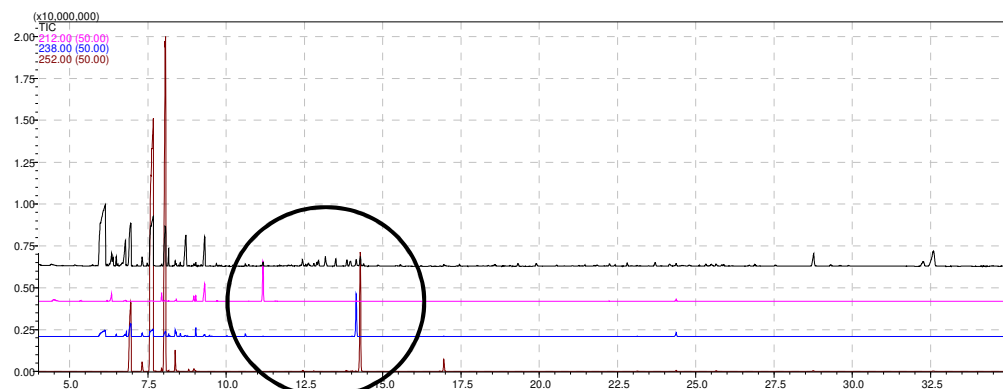
- většina vyloučena v nezměněné formě
- demethylace na amfetamin (7%)
- hydroxylace na aromatickém jádře: kumulace hydroxy-metabolitů je pravděpodobně jednou z příčin rozvoje toxické psychózy u chronických uživatelů

Biol.poločas: $t_{1/2} \sim 10-14$ hodin, detekce v moči v řádu dní (3-4) po užití

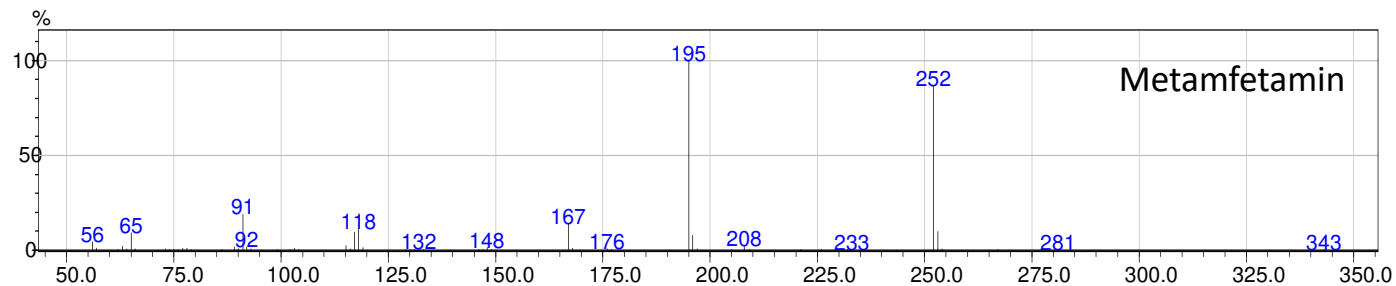
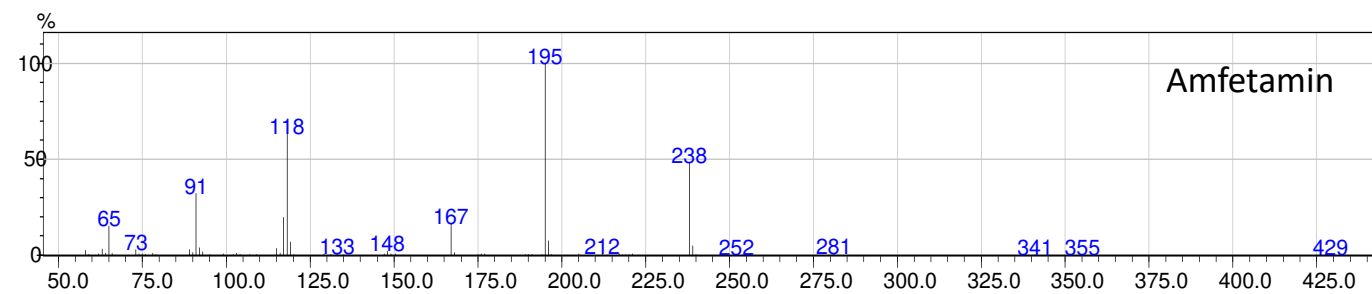
Některá příbuzná léčiva se metabolizují na metamfetamin, resp. amfetamin a mohou tak způsobit falešně pozitivní nálezy.

Např. Selegilin (*Apo-Seleg*, *Cognitiv*, *Jumex* a *Selegilin*)





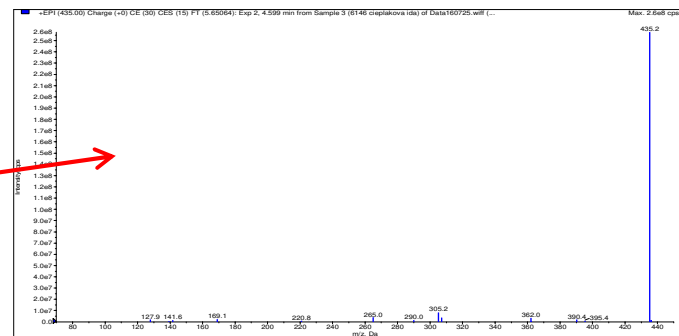
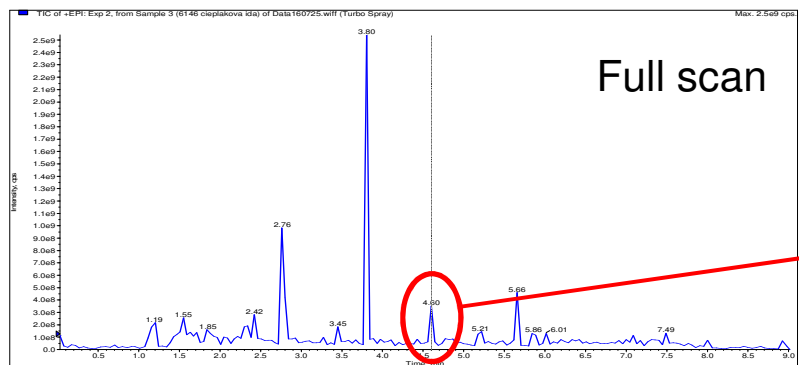
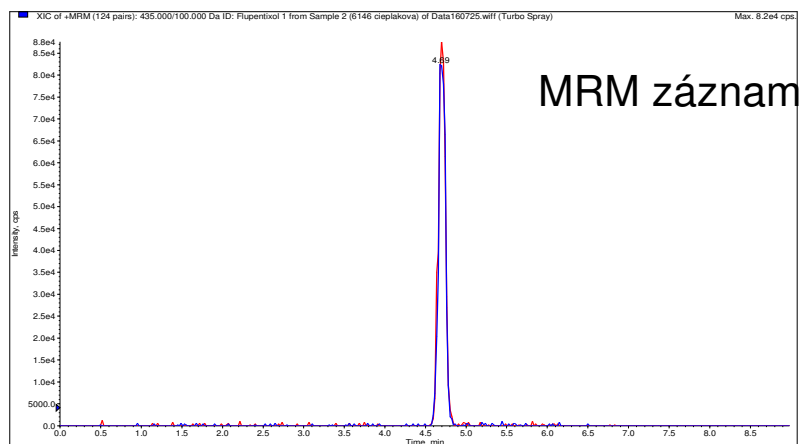
GC-MS chromatografický záznam pacienta (nálezn amfetaminů)

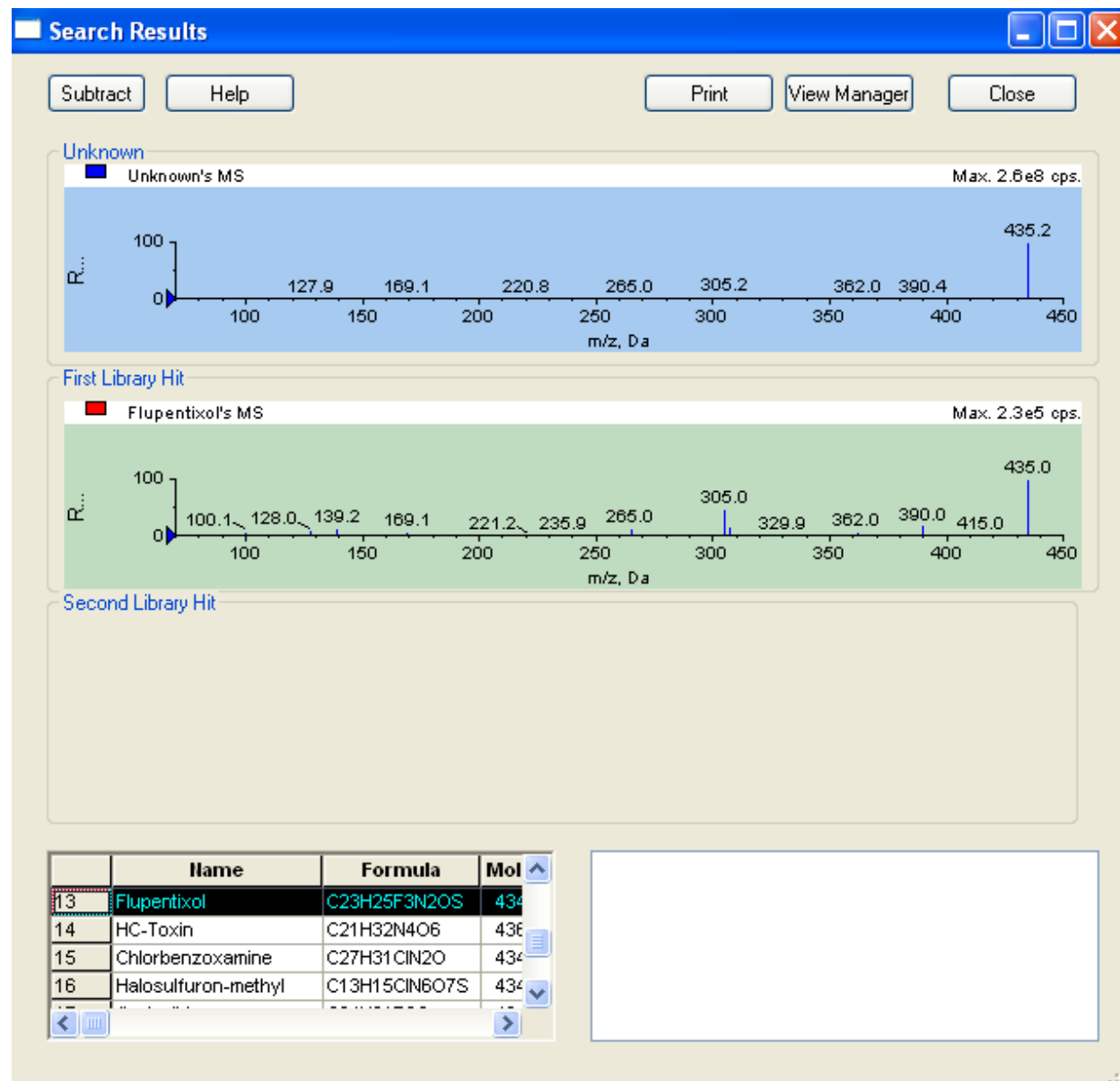


Kazuistika

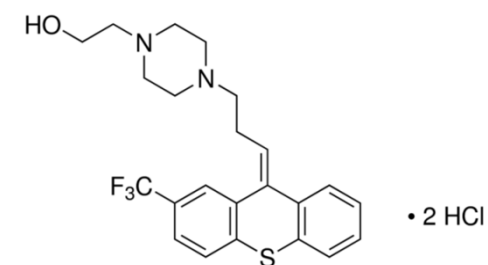
Žena – 1983, paranoidní schizofrenie

- opakovaně imunochemicky pozitivní na přítomnost amfetaminů, GC-MS konfirmace negativní
- LC-MS metodou potvrzen flupenthixol, který pacientka pravidelně užívá (antipsychotikum).
- Flupenthixol způsobuje falešnou pozitivitu na skupinu amfetaminů při imunochemickém vyšetření





Flupentixol

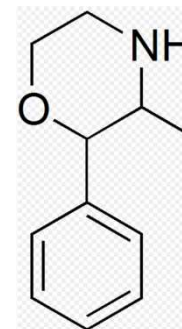


Anorektika

- léky, které snižují příjem potravy přímým působením v mozku

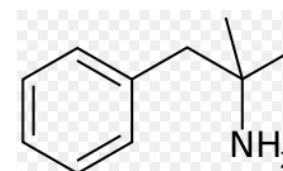
1954 – Fenmetrazin

- lék Preludin, v ČSSR brzy lokální drogová endemie
- relativně malá selektivita k noradrenalinovým receptorům a relativně vysoký potenciál vzniku závislosti



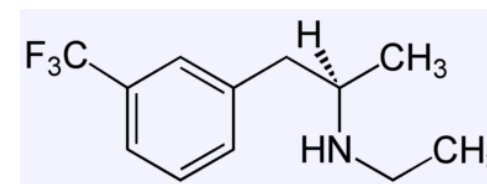
1959 – Fentermin

- lék Adipex
- vyšší selektivita k noradrenalinu a dopaminu
- vyšší bezpečnost, výraznější psychostimulační působení až při vysokých dávkách



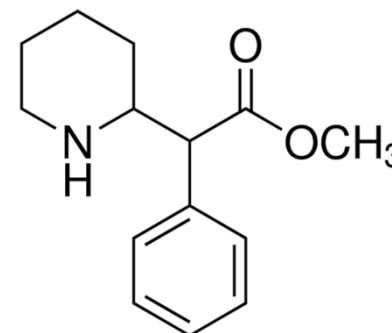
Fenfluramin, dexfenfluramin

- dobré farmakologické profily
- na konci 20. stol staženy z trhu pro zjištěná rizika poruch srdeční chlopně a plicní hypertenze



Methylfenidát (např. Ritalin)

- lék, který se předepisuje lidem trpícím ADHD nebo narkolepsií
- pomáhá zlepšit soustředění
- zvyšuje hladinu dopaminu
- vznik závislosti



THERAPY UPDATE



Methylphenidate and dexamethylphenidate formulations for children with attention-deficit/hyperactivity disorder

DAVID SUGRUE, ROBIN BOGNER, AND MEGAN J. EHRET

160



Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health

Content list available at: <https://clinical-practice-and-epidemiology-in-mental-health.com>



RESEARCH ARTICLE

Clinical and Neuropsychological Predictors of Methylphenidate Response in Children and Adolescents with ADHD: A Naturalistic Follow-up Study in a Spanish Sample

Maria Vallejo-Valdivielso^{1,2,*}, Pilar de Castro-Manglano^{3,1}, Azucena Díez-Suárez^{1,3}, Juan J. Marín-Méndez⁴ and Cesar A. Soutullo^{1,2,3}

¹Child & Adolescent Psychiatry Unit, Department of Psychiatry & Medical Psychology, University of Navarra Clinic, Pamplona, Navarra, Spain

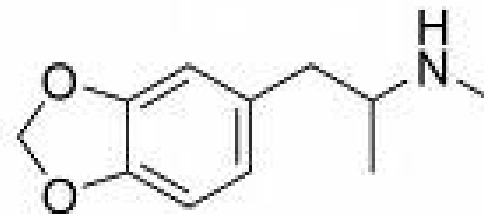
²Child & Adolescent Psychiatry Unit, Department of Psychiatry & Medical Psychology, University of Navarra Clinic, Madrid, Spain

³IDISNA (Health Research Institute of Navarra - Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra), Navarra, Spain

⁴Pharmamodelling Inc. Navarra, Spain

Extáze (MDMA, 3,4-methylenedioxyamfetamin)

➤ Historie: poprvé syntetizována firmou Merck (1912 – 1913) jako lék na hubnutí. V 70. letech 20. stol používána v USA Psychoterapeuty. Od 80. let 20. stol módní hit a masivní užívání po celém světě



➤ Vzhled:

- bílá krystalická látka
- nejčastěji tablety s různými motivy (50-150mg))

➤ Příměsi:

➤ Výroba: nelegální výroba

➤ Distribuce: Polsko, Holandsko, Německo, ČR

➤ Užívání:

- p.o

➤ Návykovost:

- má nízký potenciál návyku, nezpůsobuje somatickou závislost
- psychická závislost (víkendová droga)
- vznik tolerance

➤ Účinky:

- euforie, hovornost, empatie, štěstí a lásky, snížená soudnost, deprese, úzkost, někdy smrtelné reakce (zvýšení tělesné teploty, dehydratace)

- nauzea, křeče žvýkacích svalů, pocení, sucho, hypertermie, hypertenze

➤ Doba účinku: po 30-60 min, trvají několik hodin

- 5-9% osob – nefunkční enzym CYP2D6 – špatná schopnost metabolizovat MDMA – riziko toxicity



MDA (3,4-methylenedioxyamfetamin)

- samostatně vyráběna
- metabolit MDMA

MMDA (3-methoxy-4,5-methylenedioxyamfetamin)

- bílá krystalická látka
- halucinogen a stimulans
- obdobné účinky jako MDMA

Užívání níže uvedených látek není v ČR příliš rozšířeno (řada nežádoucích účinků)

- **BDMPEA**: 4-bromo-2,5-dimethoxyphenetylamine (USA, UK, Jihoafrická republika)
- **DMA**: 2,5-dimethoxyamfetamin (cca 8x účinnější než meskalin, rychlá tolerance, psychická závislost)
- **DOB**: 2,5-dimethoxy-4-bromoamfetamin (USA, UK, při vysokých dávkách je průběh intoxikace nekontrolovaný – agresivita)
- **TMA**: 3,4,5-trimethoxyamfetamin (rychlá tolerance, psychická závislost)
- **DOM-STP**: 2,5-dimethoxy-4-alfa-dimetylbenzenethanamin (rychlá tolerance, psychická závislost, nervové poškození)
- **DOET**: 4-ethyl-2,5-dimethoxyamfetamin (rychlá tolerance, psychická závislost)



Contents lists available at ScienceDirect

Toxicology Letters

ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/toxlet



2,5-Dimethoxyamphetamine-derived designer drugs: Studies on the identification of cytochrome P450 (CYP) isoenzymes involved in formation of their main metabolites and on their capability to inhibit CYP2D6

Andreas H. Ewald, Hans H. Maurer*

Department of Experimental and Clinical Toxicology, Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, Saarland University, Kirnberger Strasse 1, D-66421 Homburg (Saar), Germany

Anal Bioanal Chem (2010) 396:2403–2414

DOI 10.1007/s00216-009-3394-4

ORIGINAL PAPER

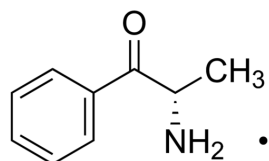
LC-MS/MS screening method for designer amphetamines, tryptamines, and piperazines in serum

Ariane Wohlfarth · Wolfgang Weinmann ·
Sebastian Dresen

Katha jedlá (*Catha edulis*)

- mladé listy a výhonky mají stimulační účinek
- původ: východní Afrika, Arabský poloostrov
- žvýkají se čerstvé rostliny a výhonky, kouří se cigarety, pije se čajový odvar
- účinky jsou podobné jako u požití pervitinu a amfetaminu
- hlavní obsahové látky, které jsou odpovědné za excitační a omamné účinky

✓ **katinon**



✓ **katin**

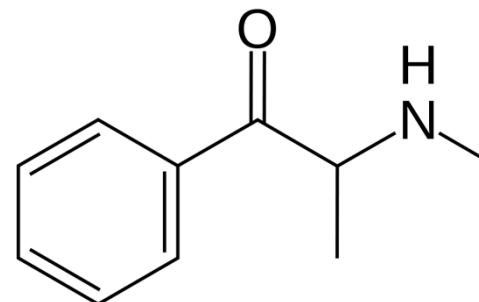
(velmi rychle se rozkládají při vadnutí rostliny)



R1c1ccccc1C(=O)C(R2)N(R3)R4 Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/10408444.2019.1679087>

- 1928 – poprvé syntetizován v USA
- 1957 – patentován P. Davisem



KOKAIN

- izolace z listů rostliny *Erythroxylon coca* (koka pravá): obsahuje 0,2 – 1,5% alkaloidů, z toho 70 – 80% kokainu
- původ: pravděpodobně vlhké pralesy v bolivijských a peruánských Andách
- dnes jižní Amerika (Kolumbie, Peru, Bolívie, Brazílie), Jáva, Srí Lanka, Austrálie
- vyrůstá do výše cca 5 metrů, pěstuje se na plantážích, kde se udržuje cca 1,5 m vysoký, sběr listů 3–4 krát ročně
- listy se suší na slunci a zpracují se na kokainovou pastu, ze které se extrakcí vyrábí kokain, který je ve formě hydrochloridu distribuován



Kokain - historie

- ✓ - Indiáni, latinskoameričtí domorodci - žvýkání koky, čaje
- ✓ 1859 – poprvé izolován něm. chemikem A. Niemannem
- ✓ (1855 – něm. chemik F. Gaedcke – směs alkaloidů – Erythroxylin)
- ✓ 1862 – výroba firmou Merck
- ✓ součást léku a potravin
 - vína: Coca Wine, Vin Mariani (obsahovalo cca 6mg kokainu v 1 litru)
 - Coca-Cola (1886) – recept vyrobil lékárník J. S. Pemberton – vznikl jako lék proti řadě nemocí (bolest hlavy, impotence, únavě, ...). V roce 1903 byl kokain nahrazen vyšší dávkou kofeinu.
- ✓ S. Freud experimentoval s kokainem, poznatky publikoval
- ✓ na začátku 20. století „módní“ droga

Kokainová pasta

- obsah kokainu 40 – 90 % + další alkaloidy
- pastovitá látka špinavě bílé, krémové nebo hnědé barvy
- relativně levná – rozšířena mezi obyvateli jihoamerických a karibských zemí
- míchá se s tabákem nebo marihuanou a vdechuje se kouř
- krátkodobé účinky

Kokain

- ve formě hydrochloridu – bílé krystalky
- aplikace: p.o., šňupání (poškození nosní přepážky a sliznice)
- dávka: 5 – 20 mg i.v., 100 mg šňupání, 200 mg p.o.
- přísady: cukr, heroin, amfetamin, LSD
- účinky: pozorovatelný za několik sekund až minut, trvá zhruba ½ hodiny.
- stimulující účinek, zvyšuje se tlak, zrychlení dechové frekvence, **rozšíření zornic**. Po odeznění deprese, ospalost, pocit tělesné sešlosti, nemožnost usnout, ztráta snění, bušení srdce. Silná ztráta chuti k jídlu, ztráta váhy. Paranoia, sebeklam, halucinace.
- může se míchat s heroinem – aplikace podkožně či do svalu
- návyk – kokainismus
- distribuce z Bolívie, Caracasu, ... (ČR často tranzitní zemí)

Crack

- volná báze (freebase) – bezbarvá kapalina
- aplikace: inhalace vzniklé páry
- většinou 15 min aplikace až několik hodin
- poškození respiračního a kardiovaskulárního systému

Působení na CNS

- inhibuje zpětné vychytávání serotoninu, dopaminu, adrenalinu a noradrenalinu. Tím se zvyšuje koncentrace těchto neurotransmiterů na postsynaptických receptorech $\Rightarrow$ stimulace CNS, hypertenze, hypertermie, vazokonstrikce
- účinek má 2 fáze
 - ✓ extrémní stimulace (riziko kolapsu srdeční činnosti, riziko agresivního chování)
 - ✓ deprese (psychický útlum, útlum srdeční a dechové činnosti, hypotenze)
- rozvoj tolerance, psychické a fyzické závislosti

Kokain – farmakologický profil

Poločas vylučování:

kokain 0,7-1,5 hod

metabolity: benzoylekgonin (BE) 5 - 8 hod

methylesteru ekgonin (ME) 3 – 6 hod

Vylučování močí po jednotlivé dávce:

34.5-53 % jako BE

32-49 % jako ME

1-9% kokain

Doba zachytu v moči:

kokain zachycen v moči 3-6 hod

metabolity 24-60 hod.

u chronických toxikomanů metabolity i po 5 dnech

Kokain + ethanol

- zvýšení toxicity
- nález metabolitu kokaethylen

