

Wziewne środki odurzające. Inhalanty

Wprowadzenie

Inhalanty albo wziewne środki odurzające są to substancje lotne (występujące w temperaturze pokojowej w postaci pary) oraz materiały zawierające substancje lotne, których wdychanie wywołuje wzmożone samopoczucie, stan oszołomienia oraz zmiany świadomości podobne do obserwowanych po konsumpcji alkoholu.

Nadużywanie wziewnych środków odurzających, tj. rozmyślne wdychanie psychoaktywnych gazów, par i innych lotnych substancji w celach niemedycznych, jest zjawiskiem znanym od dawna, gdyż już w starożytności wdychano dym powstający przy paleniu niektórych roślin w celu wywołania oszołomienia podczas uroczystości religijnych. Nową erę stosowania inhalantów zapoczątkował w roku 1779 Joseph Priestly, dokonując syntezy podtlenku azotu, którego nadużywanie w celach niemedycznych wyprzedziło o 20 lat jego legalne zastosowanie jako środka znieczulającego. W drugiej połowie XIX wieku rozpowszechnił się zwyczaj wdychania par innych środków stosowanych do narkozy chirurgicznej – eteru dietylowego i chloroformu, a niedługo potem – benzyny i trichloroetyleny. Zwyczaj ten dotyczył jednak wtedy głównie osób dorosłych. Tymczasem w drugiej połowie XX wieku nadużywanie inhalantów nabrało prawdziwie dramatycznego charakteru, gdyż stało się zjawiskiem masowym wśród młodzieży, a nawet dzieci. Po raz pierwszy na dużą skalę grupowe wdychanie kleju zanotowano w Stanach Zjednoczonych w latach 50. ubiegłego wieku [1].

Wziewne środki odurzające występują w bardzo wielu pospolitych produktach używanych w gospodarstwach domowych. Należą do nich odświeżacze powietrza, płyny korekcyjne, dezodoranty, freon, benzyna, kleje, lakiery do włosów, kadzidełka, płyn do zapalniczek, propan, butan, farby, rozcieńczalniki farb, odplamiacze i in. Stały się one bardzo popularne wśród młodzieży, gdyż szybko wywołują efekt euforyzujący, są łatwo dostępne, tanie, mogą być nabywane legalnie bezpośrednio przez osobę zainteresowaną, tj. bez udziału dilerów, łatwe w użyciu, trudne natomiast do wykrycia przez osoby z otoczenia. Ponadto, w odróżnieniu od innych substancji psychoaktywnych, w szkołach, w ramach profilaktyki uzależnień, poświęca się im niewiele uwagi.

Chociaż nadużywanie wziewnych środków odurzających wywołuje skutki podobne do znanych narkotyków, a zasięg ich szkodliwego oddziaływania jest bardzo szeroki, są one znacznie rzadziej niż narkotyki „klasyczne” przedmiotem zainteresowania badaczy. Brak jest też w literaturze klinicznej jasnych i efektywnych procedur postępowania leczniczego w przypadkach wywołanych przez nie zatruc.

Podział wziewnych środków odurzających

Inhalantami najczęściej nadużywanymi przez młodych ludzi są: kleje, pasty do butów, toluen, farby, benzyna, płyny do zapalniczek. Jednak substancje psychoaktywne lub ich mieszaniny występują w setkach produktów, a ich wdychanie wywołuje oczekiwane przez „wąchaczy” objawy euforii i oszołomienia. Wielka liczba znanych inhalantów skłania do podejmowania prób ich klasyfikacji, jednakże duża różnorodność strukturalna bardzo ją utrudnia. Racjonalny i praktycznie uzasadniony byłby zapewne podział według właściwości farmakologicznych, ale aktualna wiedza na temat farmakologicznych efektów wielu inhalantów jest jeszcze zbyt skromna. Stąd inne, często dość kontrowersyjne, próby systematyki. Na przykład Williams i Storck [2] proponują podział inhalantów na 3 grupy: pierwsza to lotne rozpuszczalniki, paliwa i środki znieczulające, drugą miałyby stanowić podtlenek azotu, a trzecią – azotyny alkilowe. Podział ten nie spełnia jednak swej podstawowej roli, nie ułatwia bowiem wcale poruszania się wśród bardzo zróżnicowanych strukturalnie i farmakologicznie związków chemicznych. W jednej grupie gromadzi większość związków, do drugiej zalicza tylko jeden, a do trzeciej zaledwie kilka.

Dużo większy walor praktyczny ma podział inhalantów oparty na różnicach w ich budowie chemicznej, który dzieli je na trzy główne grupy: węglowodory, chlorowcopochodne (halogenopochodne) węglowodorów, związki zawierające tlen. W grupie węglowodorów wyróżnia się trzy podgrupy: węglowodory alifatyczne, czyli łańcuchowe (nasycone i nienasycone), węglowodory pierścieniowe (aromatyczne i alicykliczne) oraz naturalne mieszaniny węglowodorów (tab. 1).

Do grupy chlorowcopochodnych należy przynajmniej kilkanaście związków będących połączeniami nasyconych i nienasyconych węglowodorów łańcuchowych z chlorowcami: chlorem, bromem i fluorem. Niektóre z nich zawie-

rają w cząsteczce dwa, a nawet trzy różne chlorowce (np. Halotan). Do grupy inhalantów zawierających tlen należą ketony, eter, estry i tlenki, przy czym w rodnikach (alkalach) eterów występują niekiedy również atomy chlorowców.

Tabela 1.

Podział inhalantów na podstawie ich budowy chemicznej

Chemical classification of inhalants

Inhalanty	Budowa chemiczna
Węglowodory alifatyczne	Acetylen ¹ Propan ¹ Butan ¹ Izobutan (2-metylopropan) ¹ Heksan ²
Węglowodory alicykliczne i aromatyczne	Cyklopropan (trimetylen) Toluen (toluol, metylobenzen) Ksylen (ksylol, dimetylobenzen) ³ Benzen
Mieszaniny węglowodorów	Benzyna ⁴ Etery naftowe ⁵
Chlorowcopochodne węglowodorów	Bromochlorodifluorometan (BCF) Chlorodifluorometan (Freon 22) Dichlorodifluorometan (Freon 12) Chloroform (trichlorometan) Czterochlorek węgla (tetrachlorometan) 1,2-dichloropropan Dichlorometan (chlorek metylenu) Chlorek etylu Tetrachloroetylen Halotan (2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroetan) Genklen (1,1,1-trichloroetan) Trichlorofluorometan (Freon 11) Trilen (trichloroetylen) Trichloroetan (TCE)
Związki zawierające tlen (ketony, estry, eter)	Aceton (dimetyloketon) Butanon (metyloetyloketon, MEK) Metylo-butyloketon (MBK) Metyloizobutyloketon (MIBK) Cykloheksanon Octan metylu (ester metylowy kwasu octowego) Octan etylu (ester etylowy kwasu octowego) Eter dimetylowy (DME) Eter dietylowy (eter do narkozy) Eter metyloizobutylowy (MTBE) Izofluran (eter 1-chloro-2,2,2-trifluoroetylo-difluorometylowy) Serofluran [eter fluorometylo-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometylo)-etylowy] Enfluran (eter 2-chloro-1,1,2-trifluoroetylo-difluorometylowy)
Azotyny alkilowe („poppers”)	Azotyn butylu Azotyn izobutylu Azotyn izopentylu (azotyn izoamylu) Azotyn cykloheksylu

¹ Główne składniki lotnej frakcji ropy naftowej.

² Handlowy „heksan” będący mieszaniną heksanu i heptanu z niewielkimi domieszkami wyższych węglowodorów alifatycznych.

³ Głównie izomer „meta”, czyli 1,3-dimetylobenzen.

⁴ Mieszanina węglowodorów łańcuchowych o liczbie atomów węgla od 6 do 12 i temperaturze wrzenia od 40 do 60°C.

⁵ Mieszanina węglowodorów łańcuchowych o temperaturze wrzenia od 70 do 90°C.

źródło (tab. 1–2): opracowanie własne

Produkty destylacji ropy naftowej, a także alkohole i diole, takie jak izopropanol, 2-metoksyetanol (methylcellosolve) i glikol etylenowy nie są wystarczająco lotne, nie należą więc do inhalantów. Nie należą do nich również lotne związki powstałe w wyniku palenia lub ogrzewania różnych substancji, np. tytoniu, marihuany czy wolnej zasady kokainy (kraku).

Materiały wykorzystywane do wążania i wdychania można również podzielić według ich gospodarskich i przemysłowych zastosowań na aerozole, gazy opałowe, kleje i środki czyszczące, ale niektórych produktów nie da się zaliczyć do żadnej z tych grup (tab. 2).

Aerozole zawierają zwykle zawiesinę cieczy lub ciała stałego oraz tzw. propelant, tj. skroplony gaz wypychający zawiesinę z pojemnika w temperaturze pokojowej. Jedna objętość skroplonego propelanta może wytworzyć 200–300 objętości pary. Właśnie propelanty są zwykle aktywnymi składnikami aerozoli wywołującymi stan odurzenia. W postaci aerozoli produkuje się dezodoranty, leki miejscowo znieczulające i przeciwbólowe, lakiery do włosów, płyny czyszczące, środki owadobójcze, kleje, farby oraz szereg innych produktów. Oczywiście „wążacze” preferują preparaty o wysokiej zawartości propelanta. Do niedawna w większości aerozoli propelantami były fluoropochodne węglowodorów powodujące niszczenie ochronnej warstwy ozonu i niebezpieczne zmiany w środowisku naturalnym. Jednakże zgodnie z postanowieniami Protokołu Montrealskiego z roku 1987 w sprawie substancji zubożających warstwę ozonową zostały one zastąpione przez propelanty bardziej przyjazne środowisku naturalnemu, głównie butan.

Gazy opałowe to głównie propan i butan używane w zapalniczkach do papierosów i w kuchenkach kempingowych. Są one ogólnie dostępne w małych opakowaniach, co zwiększa ich atrakcyjność dla „wążaczy”. Gaz doprowadzany do domów nie nadaje się do wdychania, gdyż jego główny składnik – metan – nie wywołuje oczekiwanych efektów farmakologicznych.

W skład klejów wchodzi różne rozpuszczalniki, ale najczęściej toluen i trichloroetylen.

Środki czyszczące zawierają głównie chlorowcopochodne węglowodorów oraz toluen i metanol. W orbicie zainteresowań osób nadużywających wziewnych środków odurzających są ponadto płyny korekcyjne do pisma maszynowego, składniki gaśnic przeciwpożarowych, gazy znieczulające i inne.

Materiały stosowane jako inhalanty zawierają często kilka gazów różniących się rozpuszczalnością w tkankowych lipidach. Bardziej lipofilne z nich pozostają w organizmie dłużej zatrzymywane przez bogatą w lipidy tkankę nerwową, która w wyniku ich neurotoksycznego działania ulega uszkodzeniu. W największym stopniu dotyczy to mieliny, lipidowej osłonki nerwów ułatwiającej przewodzenie sygnałów do mózgu i z mózgu, co skutkuje spowolnieniem komunikacji międzyneuronalnej. Inhalanty mogą także uszkadzać komórki mózgowe, utrudniając dostęp do nich wystarczającej ilości tlenu, czyli wywołując stan hipoksji. Jej skutki zależą od regionu mózgu dotkniętego niedoborem tlenu. Na przykład hipokamp kontroluje pamięć, dlatego osoby stosujące inhalanty mogą mieć trudności z zapamiętywaniem i nauką. Gdy inhalanty działają na korę mózgową, zmniejsza się umiejętność rozwiązywania trudnych problemów.

Tabela 2.

Materiały wykorzystywane do wdychania i ich psychoaktywne składniki

Commonly abused inhalant products and their psychoactive constituents

Materiał	Psychoaktywne składniki
Kleje	
Kleje powierzchniowe	metyloetyloketon heksan toluen estry
Spoiwa do klejenia opon	toluen ksyleny
Kleje do drewna	ksyleny
Spoiwa polichlorku winylu	aceton butanon-2 cykloheksanon trichloroetylen
Inne kleje i cementy	heksanon-2 octan etylu chloroform tetrachloroetylen chlorek metylu

Aerozole	
Odświeżacze powietrza	propan butan eter dimetylowy fluorowęglowodory
Dezodoranty i środki przeciwpotne	propan butan eter dimetylowy chlorofluorowęglowodory
Lakiery do włosów	propan butan eter dimetylowy chlorofluorowęglowodory
Farby w spreju	propan butan eter dimetylowy toluen ksyleny fluorowęglowodory
Sprej do czyszczenia komputerów i magnetowidów	eter dimetylowy chlorek etylowy fluorowęglowodory
Środki znieczulające i przeciwbólowe	
Inhalacyjne (wziewne)	podtlenek azotu cyklopropan
Ciekłe	halotan enfluran izofluran desfluran
Miejscowe	chlorek etylowy trichlorofluorometan dichlorodifluorometan
Środki czyszczące	
Środki usuwające kurz	eter dimetylowy chlorodifluorometan
Środki czyszczące na sucho i odtłuszczające	dichlorometan 1,1,1-trichloroetan metanol tetrachloroetylen toluen ksylen trichloroetylen dichlorometan
Gazy opałowe	
Gazy do zapalniczek	butan propan izopropan*
Gazy do kuchenek	butan izopropan*
Benzyna	węglowodory łańcuchowe nasycone od 6–12 atomów węgla z domieszką węglowodorów aromatycznych i nienasyconych
Inne materiały	
Gaśnice p-pożarowe	bromochlorodifluorometan trichlorofluorometan dichlorodifluorometan

Zmywacze lakierów do paznokci	aceton octan etylu toluen (rzadko)
Usuwanie farb	dichlorometan metanol toluen aceton octan etylu
Rozcieńczalniki do farb	aceton butanon heksan toluen estry
Korektor pisma maszynowego i rozpuszczalnik korektora	1,1,1-trichloroetan trichloroetylen

* Mieszanina propanu i izobutanu

Charakterystyka ważniejszych inhalantów

Nie wszystkie wziewne środki odurzające badano pod względem toksykologicznym i metabolicznym. Przedmiotem badań były przede wszystkim związki mające duże zastosowanie przemysłowe lub medyczne. Omówionych będzie krótko kilka najważniejszych.

Aceton – bezbarwna, niepalna ciecz o temperaturze wrzenia 50°C. Wdychany do płuc zostaje prawie w całości wydany z powietrzem w postaci niezmienionej, a jedynie śladowe ilości ulegają przemianom w CO₂, octan i mrówczan. Najwyższe dopuszczalne stężenie acetonu w powietrzu wynosi 1000 ppm (1000 parts per milion – 1000 części na milion). Ekspozycja na powietrze o zawartości acetonu 1600 ppm w ciągu 15 minut wywołuje silne podrażnienie oczu i śluzówki nosa.

Chloroform – bezbarwna ciecz o temperaturze wrzenia 61°C. Handlowy preparat zawiera zwykle ok. 2% etanolu. Z dróg oddechowych łatwo przenika do krwi, a stąd do tkanek i narządów zawierających lipidy, 20–70% wdychanego chloroformu ulega wydalaniu z powietrzem w postaci niezmienionej, a około 30% w postaci CO₂. Dopuszczalne stężenie w powietrzu wynosi 10 ppm. Wdychanie powietrza, w którym stężenie chloroformu przekracza wartość 100 ppm, wywołuje zawroty głowy i inne objawy zatrucia. Gdy stężenie jest rzędu 7000 ppm, następuje utrata przytomności.

Chlorek metylenu – bezbarwna ciecz o temperaturze wrzenia 39°C. Działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), intensywne wdychanie jego par wywołuje utratę przytomności, a nawet śmierć. W organizmie ulega częściowej przemianie w tlenek węgla, dlatego przy ocenie działania na organizm – oprócz efektu depresyjnego wywieranego przez związek macierzysty – należy uwzględniać również hipoksję wywołaną przez metabolit. W odróżnieniu od innych chlorowcopochodnych węglodorów, które wywołują szereg objawów neurologicznych, neurotoksyczne działanie chlorku metylenu jest stosunkowo słabe. Maksymalne dopuszczalne stężenie chlorku metylenu w powietrzu wynosi 200 ppm.

Czterochlorek węgla – bezbarwna ciecz o temperaturze wrzenia 76°C. Jego pary łatwo wchłaniają się z dróg oddechowych i przez skórę. Ulega wydalaniu z powietrzem prawie wyłącznie w postaci niezmienionej, jedynie niewielka część przekształca się w CO₂. Uszkadza wiele narządów, ale najsilniejsze działanie toksyczne wywiera na wątrobę. Dlatego jest używany do eksperymentalnego uszkodzania wątroby u zwierząt doświadczalnych. Najwyższe dopuszczalne stężenie wynosi 10 ppm. Powietrze o zawartości 100 ppm wywołuje w bardzo krótkim czasie ostre objawy zatrucia.

Trichloroetylen (trilen, triklon) – bezbarwna lub lekko niebieskawa, niepalna ciecz o temperaturze wrzenia 85–88°C, zawierająca zwykle 0,01% tymolu jako środka ułatwiającego przechowywanie oraz mniej niż 0,0001% substancji barwiącej na niebiesko w celu łatwego odróżnienia od chloroformu. Do krwi przechodzi ok. 60% wdychanego trileny, a 16% wydala się z wydychanym powietrzem w postaci niezmienionej. Metabolizm trileny polega na przemianie w chloral, który ulega następnie redukcji do trichloroetanolu i utlenianiu do kwasu trichlorooctowego. Trichloroetanol wydany jest z moczem w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym jako tzw. kwas urochloralowy.

Tetrachloroetylen (perchloroetylen, perklon) – bezbarwna, niepalna ciecz o temperaturze wrzenia 120°C. Około 25% wdychanych par ulega wydalaniu z powietrzem w postaci niezmienionej, ok. 3% przekształca się w kwas trichlorooctowy i wydala z moczem. Dopuszczalne stężenie w powietrzu wynosi 100 ppm. Stężenie 1000 ppm powoduje szybką utratę przytomności.

Toluen – bezbarwna, niepalna ciecz o temperaturze wrzenia 110°C. Dzięki swym wysoce lipofilnym właściwościom i powinowactwu z tkankowymi lipidami tolueń, podobnie jak większość rozpuszczalników organicznych, bardzo łatwo przenika do tkanki mózgowej, uzyskując maksymalne stężenie w ciągu 1–3 minut, przy czym wysokie wartości stosunku stężenia w mózgu i we krwi utrzymują się przez dłuższy czas. Działa destrukcyjnie na osłonki mielinowe na włóknach nerwowych, 20%

wdychanego toluenu ulega wydalaniu z powietrzem w postaci niezmienionej, a ok. 80% przekształca się w kwas benzoesowy, który po sprzęgnięciu z glicyną wydala się z moczem jako kwas hipurowy. Gdy ilość toluenu jest znaczna – oprócz sprzęgania z glicyną zachodzi również sprzęganie z kwasem glukuronowym.

Węglowodory aromatyczne ulegają w organizmie w znacznej mierze przekształceniu przez enzymy mikrosomalnego układu wątroby w hydrofilowe (a więc rozpuszczalne w wodzie) metabolity i są wydalone z moczem. Jednakże informacje te uzyskano podczas badania pracowników zawodowo narażonych na ekspozycję szkodliwych substancji i nie wiadomo, czy u młodych ludzi, wdychających te substancje w dużo wyższych stężeniach i stosujących często kilka różnych inhalantów, parametry farmakokinetyczne będą porównywalne.

Stężenie toluenu we wdychanym powietrzu nie powinno przekraczać 100 ppm. Jeśli jest dużo wyższe, dochodzi w krótkim czasie do utraty przytomności. Przy ekspozycji szczurów na toluen o stężeniu 575 ppm, jego zawartość w tkance mózgowej zwierząt wynosiła 18 ppm, co wskazuje, że w tych warunkach ok. 3% podawanej ilości inhalanta dociera do mózgu.

Toluen obniża aktywność neuronalną, wpływając depresyjnie na zachowanie zwierząt i ludzi. Jego mechanizm działania nie jest jeszcze dokładnie znany, chociaż wiele wskazuje na to, że ważny udział mają w nim kanały jonowe regulujące pobudliwość neuronalną.

Handlowy ksylen jest mieszaniną trzech izomerów: orto-, meta- i para-dimetylobenzenów, jednak dominującym ilościowo składnikiem tej mieszaniny jest izomer meta. Ksylen jest bezbarwną niepalną cieczą o temperaturze wrzenia 136–142°C. Maksymalne dopuszczalne stężenie par ksyleny w powietrzu wynosi 100 ppm.

Główną reakcją metaboliczną ksylenów jest utlenianie jednej grupy metylowej do karboksylowej z utworzeniem kwasów orto-, meta- i para-toluilowych, które ulegają sprzęganiu z glicyną i w tej postaci zostają wydalone z moczem.

Halotan (2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroetan; $\text{CF}_3\text{-CHClBr}$) – bezbarwna niepalna ciecz o temperaturze wrzenia 49–51°C. Zwykle zawiera 0,01 tymolu spełniającego funkcję środka ułatwiającego przechowywanie. W postaci niezmienionej wydala się z wydychanym powietrzem ok. 70% przyjętej dawki, a 20% przechodzi do moczu w postaci kwasu trichlorooctowego.

Enfluran (2-chloro-1,1,2-trifluoroetylo-difluorometyleter; $\text{CHF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CHClF}$) – ciecz bezbarwna o temperaturze wrzenia 55,5°C. Ok. 50% wdychanej dawki wydala się z powietrzem w postaci niezmienionej w ciągu 18 godzin, a 80% w ciągu 5 dni. Jedynie 3–5% dawki ulega przemianie w wydalone z moczem metabolity, głównie kwas difluorometoksy-difluorooctowy.

Genklen (1,1,1-trichloroetan) – bezbarwna, niepalna ciecz o temperaturze wrzenia 71°C. Bardzo łatwo przenika

do krwi z dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, natomiast słabo wchłania się przez skórę. Około 60–80% wdychanej dawki wydala się z powietrzem w postaci niezmienionej, a tylko niewielka część wchłoniętego związku ulega utlenieniu i sprzęgnięciu z kwasem glukuronowym do glukuronianu trichloroetanolu (tzw. kwas urochloralowy) i kwasu trichlorooctowego. Oddychanie powietrzem zawierającym 5000 ppm genklenu prowadzi w krótkim czasie do utraty przytomności.

Rozpowszechnienie inhalantów

Stosowanie i nadużywanie wziewnych środków odurzających jest bardzo poważnym problemem społecznym dotyczącym głównie ludzi młodych: dzieci, młodzieży i młodych dorosłych. Niewielki koszt nabycia sprawia, że są one dostępne dla osób o niskich zarobkach, bezrobotnych, pacjentów szpitali psychiatrycznych i więźniów. Dodatkową zaletę stanowi z pewnością możliwość nabywania i stosowania bez wzbudzania podejrzeń rodziców, sprzedawców, nauczycieli i personelu szkół, pracowników opieki społecznej i służby zdrowia. Mało kto bowiem myśli o butaniu z zapalniczek do papierosów, lakierze do paznokci, zmywaczach lakieru czy rozcieńczalnikach farb jako niebezpiecznych środkach o działaniu psychotropowym. A w przypadku pojawienia się podejrzeń bardzo łatwo znaleźć w miarę przekonujące wytłumaczenie. W USA inhalanty stosuje ok. 9% populacji, tj. 22,5 miliona obywateli w wieku 12 lat i starszych, a 750 tysięcy obywateli każdego roku sięga po nie po raz pierwszy, przy czym wiek „wąchaczy” ulega stałemu obniżeniu. Rozpowszechnienie inhalantów w grupie wiekowej 12–17 lat jest ponad czterokrotnie wyższe niż wśród osób w wieku 18–25 lat (1,3% wobec 0,4%). W roku 2007 13% uczniów z klas 9–12 przyznało się do używania inhalantów. W roku 2008 15,7% z klas 9., a 9,9% z klas 12. stosowało inhalanty, co wskazuje, że część uczniów nadużywających inhalantów w klasach 9. pod koniec nauki szkolnej rezygnowało z ich stosowania [3, 4].

Chociaż intoksykacje inhalantami mają charakter wyraźnie rozwojowy (stałe zwiększa się ich rozpowszechnienie) nadal traktowane są jako „zapomniana epidemia”, a piśmiennictwo poświęcone ich epidemiologii, neurobiologii i terapii jest znacznie uboższe niż innych substancji psychoaktywnych [5].

Wśród Afroamerykanów stosowało inhalanty 8,5% uczniów, a wśród Euroamerykanów aż 14,4%. Ponad połowa uczniów klas ósmych uważa regularne stosowanie inhalantów za wysoce ryzykowne, natomiast sporadyczne ich użycie za całkowicie bezpieczne. Brak jednoznacznych danych na temat częstości stosowania inhalantów wśród dziewcząt i chłopców. Stwierdzono jedynie, że wśród uczniów klas 8–10 częściej nadużywają ich dziewczęta, a wśród uczniów klas 12. – chłopcy [6]. Próbowano

wyodrębnić podgrupy nadużywających inhalanty, co mogłoby ułatwić ocenę stopnia ryzyka poszczególnych osób i planowanie leczenia. W ten sposób stwierdzono częstsze stosowanie inhalantów przez osoby przeżywające poważne stany depresyjne oraz grupy młodych dorosłych – w ramach autoterapii stanów przygnębienia i lęku. Osoby zaliczone do tej ostatniej grupy odznaczały się zachowaniami antyspołecznymi oraz przyjmowaniem znacznie bardziej urozmaiconego zestawu inhalantów niż inne grupy młodych dorosłych.

W Wielkiej Brytanii najczęściej używanym wziewnym środkiem odurzającym jest butan, a najczęstszą formą stosowania inhalantów – wdychanie gazu z zapalniczek do papierosów, występujące często w kombinacji z piciem alkoholu. W roku 2000 wśród śmiertelnych skutków wdychania inhalantów w 52% przypadków przyczyną zejścia śmiertelnego był butan.

Efekty stosowania inhalantów

Proces wdychania inhalantów w celu wywołania oszołomienia i euforii trwa zwykle 10–15 minut i w tym czasie następuje 15–20 wdechów przy stężeniu inhalanta przekraczającym 6000 ppm. Niektórzy „włachacze” próbują zwiększyć ilość wdychanych par przez podgrzewanie substancji lub trzymanie zwilżonej rozpuszczalnikami tkaniny przy nosie (*huffing*). Początkujący „włachacze” zaczynają zwykle od wdychania inhalantów ze zbiornika przez nos (*sniffing*), później – z papierowej lub plastikowej torby (*bagging*).

Objawy intoksykacji pojawiają się szybko, ale utrzymują krótko, jeśli więc biorca chce ten stan przedłużyć, musi wielokrotnie powtarzać inhalacje. Kryteria stanu nadużywania inhalantów i uzależnienia od nich podaje Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV), nie uwzględnia jednak objawów odstawiennych, chociaż są dowody na istnienie zespołu abstynencyjnego [7].

Efekty działania poszczególnych inhalantów zależą m.in. od ich struktury chemicznej, dlatego mogą wykazywać wyraźne różnice. Inne są właściwości węglowodorów alifatycznych (propan, butan, benzyna), inne węglowodorów aromatycznych (benzen, toluen, ksylen), a jeszcze inne inhalantów o budowie eterów (eter dietylowy), ketonów (acetone), czy azotynów alkilowych (azotyn amylu). Wspólny dla wszystkich wziewnych środków odurzających jest tylko sposób ich wprowadzania do organizmu – przez drogi oddechowe do płuc, skąd bardzo szybko docierają do mózgu i innych ważnych narządów. Pamiętając o możliwych różnicach w działaniu na organizm poszczególnych związków, można wymienić zespół efektów wspólnych lub bardzo podobnych dla większości inhalantów. Ich wdychanie wywołuje na początku wzmożone samopoczucie (euforia, *high*), zawroty głowy, oszołomienie, szum w uszach, odhamowanie (osłabienie lub zanik kontroli zachowania, prowadzące do zachowań lekkomyślnych, a nawet niebezpiecznych),

stan pobudzenia i skłonność do zachowań impulsywnych. Te objawy utrzymują się przez 3–5 minut, ale „włachacze” najczęściej przedłużają je przez wielokrotne powtarzanie wdychania. Gdy stężenie inhalantów w płucach wzrasta, mowa staje się zamazana (niewyraźna), chód ataktyczny (bezlądny), pojawia się podwójne widzenie i rozszerzenie źrenic, dezorientacja i senność. Do śpiączki jednak zwykle nie dochodzi, gdyż w miarę narastania senności ekspozycja na inhalant ustaje zanim dojdzie do poważnych zaburzeń neurologicznych i depresji (obniżenia sprawności) oddechania. Przy długotrwałym wdychaniu inhalantów mogą pojawić się halucynacje wzrokowe, letarg (stan bezruchu i zanik aktywności psychicznej), stupor (odrętwienie, skrajne spowolnienie ruchowe), uogólnione osłabienie mięśni, mimowolne ruchy gałek ocznych. U niektórych osób występują nudności, wymioty, biegunki, skurcze jelit i duszność. Inhalanty mogą też w niektórych przypadkach wywołać chemiczne oparzenie, a przerwanie ich przyjmowania może spowodować wystąpienie objawów odstawiennych.

W drodze do płuc inhalanty wywołują silne podrażnienie i uszkodzenie błony śluzowej ust i nosa, co przejawia się w postaci surowiczego wycieku i okresowych krwawień z nosa, kichania, kaszlu, nadmiernego wycieku śliny. Może dojść do zaburzeń umysłowych, a także nagłych stanów zagrażających życiu, jak niemiarowość komór, prowadząca do nagłej śmierci (*sudden sniffing death*). Zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego, będące wynikiem wdychania inhalantów, zwiększają także ryzyko obrażeń i śmierci wskutek wypadków komunikacyjnych i innych.

Azotyny alkilowe (amylu, butylu i izobutylu) różnią się zdecydowanie pod względem farmakologicznym od innych inhalantów, ponieważ zamiast bezpośredniego działania na OUN wywołują przede wszystkim rozszerzenie naczyń krwionośnych i relaksację (zmiotczenie) mięśni gładkich. Wdychanie azotynów wywołuje tachykardię, nieregularną pracę serca, uderzenia krwi do głowy i nagłe przekrwienie (zaczerwienienie) twarzy, hypotonię (niskie ciśnienie krwi), omdlenie i letarg. W odróżnieniu od klasycznych inhalantów, których stosowanie ma na celu poprawienie nastroju, azotyny wdychane są w celu wywołania przekrwienia narządów płciowych, rozkurczu zwieracza odbytu i nasilenia doznań seksualnych. Bywają często stosowane przez męskich homoseksualistów, gdyż mają wywoływać przedłużenie i intensyfikację orgazmu.

Wiele informacji na temat efektów wywoływanych przez inhalanty dostarczyły obserwacje osób narażonych w pracy na stały kontakt z substancjami psychoaktywnymi i niezamierzone wdychanie różnych par i gazów. Tak na przykład stwierdzono zaburzenia pamięci, orientacji i sprawności intelektualnej u osób mających w pracy kontakt z farbami.

Badania obrazowe mózgu takich osób ujawniły ścięcinę spoidła wielkiego (ciało modelowate, *corpus callosum*) oraz zmiany morfologiczne istoty białej ułatwiającej

komunikację między neuronami mózgu. Metodą czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI) wykazano u osoby stosującej przez rok inhalanty zmniejszony przepływ krwi w niektórych regionach mózgu. Stwierdzono również upośledzoną reakcję mózgu na bodźce wzrokowe i słuchowe u 8 z 15 młodych ludzi stosujących wziewne środki odurzające [8].

Powtarzające się intoksykacje inhalantami mogą wywoływać objawy przypominające chorobę Parkinsona, zaburzenia percepcji oraz zanik siły mięśni i upośledzenie koordynacji wskutek uszkodzenia mózdzku (*cerebellar ataxia*).

Badania wykonane metodą strukturalnego rezonansu magnetycznego (MRI) pozwoliły wykryć u „włachaczy” zmiany morfologiczne we wzgórzu (*thalamus*) i zwojach podstawnych (*basal ganglia*) [9], a także nieprawidłowy wychwyt substancji radioaktywnej podczas tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) [10]. Lubman i in. [9] przedstawili wyniki neuroobrazowania oraz badań klinicznych, które wykazały u osób stosujących inhalanty poważne deficyty percepcji, zmiany strukturalne w ważnych regionach mózgu (w okolicach przykomorowych, podkorowych i w substancji białej), a także upośledzony przepływ krwi przez naczynia mózgowe.

W badaniu ostrych i przewlekłych biobehawioralnych efektów inhalantów bardzo pomocne okazały się modele zwierzęce, które pomogły wykazać, że toluen i inne inhalanty wywierają spowalniający wpływ na szybkość odpowiedzi behawioralnych. Działania te są wyraźnie silniejsze przy intensywnej ekspozycji niż przy ekspozycji łagodnej.

Bowen i in. [11] stwierdzili, że myszy eksponowane na wysokie stężenia toluenu (3600 i 6000 ppm) 30 minut dziennie przez 40 dni (odpowiada to stężeniom stosowanym przez chronicznych „włachaczy”), wykazywały długotrwałe upośledzenie motoryki, co może wskazywać na ubytek komórek mózdzku lub kory. Zarówno toluen, jak i 1,1,1-trichloroetan (TCE) wywołują upośledzenie pamięci, uwagi i przyswajania nowych wiadomości.

Oprócz ośrodkowego układu nerwowego toksycznemu działaniu inhalantów ulegają także inne tkanki i narządy. Skutkuje to upośledzeniem pracy wątroby, serca i nerek, a także demineralizacją kości, supresją szpiku kostnego oraz obniżeniem odporności związanym prawdopodobnie z niskim poziomem selenu i cynku w osoczu i erytrocytach [12]. Inhalanty mogą również działać na nerwy obwodowe, wywołując przewlekłe bóle oraz uszkodzenie nerwu wzrokowego z poważnymi zaburzeniami widzenia [13].

Długotrwałe nadużywanie inhalantów prowadzi do dysfunkcji i poważnego uszkodzenia płuc. Badania wykonane na grupie 2919 dorosłych w wieku 35–49 lat uczestniczących w National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) wykazało, że wdychanie inhalantów predysponuje do zapalenia oskrzeli, astmy i zapalenia zatok [14]. Nagła śmierć osiemnastoletniego mężczyzny w wyniku obustronnego zapalenia płuc po inhalacji środka do

czyszczeni klawiatury komputera, także wskazuje na destrukcyjne działanie inhalantów na układ oddechowy [15].

Robotnicy wykonujący pracę związaną z ekspozycją na wziewne środki odurzające znacznie częściej niż osoby nienarażone na taki kontakt cierpią na stany depresyjne i lękowe (41% wobec 16%) [16].

Postulowano związek między stosowaniem inhalantów a późniejszym nadużywaniem narkotyków. Stwierdzono, że młodzi ludzie w wieku 12–13 lat nadużywający inhalantów pięciokrotnie częściej niż osoby niemające kontaktu z inhalantami sięgali w późniejszym okresie życia po narkotyki, m.in. heroinę [17]. Są jednak również doniesienia o braku takiego związku [18].

Wydaje się, że do stosowania i nadużywania inhalantów mogą predysponować pewne schorzenia. I tak z badań prowadzonych w latach 2004–2006 wynika, że w grupie osób w wieku 12–17 lat 43,1% populacji objętej badaniem cierpiało przed rozpoczęciem przyjmowania inhalantów na silne stany depresyjne, u 28,3% stany depresyjne występowały w czasie przyjmowania inhalantów, a u 28,5% wystąpiły równocześnie z rozpoczęciem stosowania inhalantów.

Nadużywanie inhalantów przez kobiety w ciąży może być przyczyną deformacji płodu, mniejszych niż normalne rozmiarów głowy dziecka, zaburzeń rozwoju mózgu, zbyt małej wagi noworodka i opóźnień rozwoju dziecka po urodzeniu [19].

Nagle przerwanie stosowania inhalantów przez osobę wdychającą je przez długi czas (wiele miesięcy, kilka lat) skutkuje często wystąpieniem zespołu groźnych objawów odstawiennych (abstynencyjnych). Są to: niepokój ruchowy, rozdrażnienie, pobudzenie, brak łaknienia, mdłości, wymioty, przyspieszenie tętna i wzrost ciśnienia krwi, podwyższenie temperatury ciała, bezsenność, koszmary nocne, zaburzenia koncentracji i pamięci, zwiększona wrażliwość na dźwięki i bodźce dotykowe.

Neurobiologiczne aspekty nadużywania – rola układu glutaminianergicznego

Glutaminian jest głównym pobudzającym neuroprzebieżnikiem u ssaków. Jego działanie podlega regulacji przez jonotropowe (iGlu) oraz metabotropowe (mGlu) receptory glutaminianowe. Receptory jonotropowe są kanałami jonowymi bramkowanymi glutaminianem, które w stanie pobudzonym nasilają przepływ przez błonę komórki nerwowej kationów, głównie potasowych i sodowych oraz w mniejszym stopniu wapniowych, zwiększając wrażliwość komórki. Wyróżnia się dwie grupy receptorów jonotropowych: receptory AMPA/kainianowe i receptory kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA).

Receptory AMPA/kainianowe mają sześć podjednostek (iGluR1–iGluR6), których profil farmakologiczny zbadano metodą ekspresji genów w oocytach gatunku

żaby afrykańskiej (*Xenopus laevis*). Cztery podjednostki (iGlu1–iGlu4) są wrażliwe na AMPA, natomiast podjednostka iGlu6 wykazuje wrażliwość na kwas kainianowy. Na oocytach *Xenopus* badano również koekspresję różnych kombinacji podjednostek, potwierdzając całkowitą odrębność receptorów AMPA i kainianowych [20].

Receptory NMDA są przepuszczalne dla wapnia, a ulegają zablokowaniu przez jony magnezu. Warunkiem ich aktywności jest obecność glicyny, która ma właściwości koagonisty receptora. Wzmacnia ona efekt oddziaływania glutaminianu na receptor. Receptory NMDA są zbudowane z podjednostki NR1 oraz kombinacji podjednostek NR2A, NR2B, NR2C, NR2D oraz NR3A i NR3B. Podjednostki te występują w kilku wariantach, np. NR1 aż w 7, co sprawia, że liczba odmian receptorów NMDA jest bardzo duża.

Początkowo sądzono, że w transmisji uczestniczą tylko receptory jonotropowe, jednakże w połowie lat 80. okazało się, że glutaminian aktywuje wewnątrzkomórkową kaskadę sygnalizacyjną w sposób typowy dla receptorów związanych z białkami G, co wskazywało na istnienie metabotropowych receptorów glutaminianu. Występują one w strukturach mózgu uczestniczących w procesie powstawania uzależnienia oraz regulują wiele behawioralnych efektów wywoływanych przez substancje uzależniające. Zidentyfikowano 8 podtypów metabotropowych receptorów glutaminianu (mGlu1–mGlu8), które dzielą się na trzy grupy. Receptory grupy I (mGlu1 i mGlu5) są zlokalizowane głównie postsynaptycznie i odgrywają ważną rolę w regulacji efektów wzmacniających. Receptory grupy II (mGlu2 i mGlu3), występujące zarówno presynaptycznie, jak i postsynaptycznie, hamują aktywność adenylilocykazy i uczestniczą w powstawaniu zachowań awersyjnych po odstawieniu narkotyków. Receptory grupy III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 i mGlu8) są zlokalizowane głównie presynaptycznie i obniżają aktywność adenylilocykazy.

Gerasimow i in. [21] wykazali, że u niektórych naczelników znakowany toluen, butan i aceton są bardzo szybko wychwytywane przez prądkowiec i korę czołową. Choć profile farmakologiczne najczęściej stosowanych inhalantów różnią się od siebie, jest sporo dowodów na to, że działają one według podobnych molekularnych schematów.

Większość behawioralnych efektów występuje przy mikromolarnych stężeniach inhalantów i są one wynikiem wywołanych przez inhalanty zmian aktywności receptorów i/lub błonowych kanałów jonowych [9], chociaż przy wyższych stężeniach może dochodzić do niespecyficznych interakcji wynikających ze zmienionej przepuszczalności błonowej.

Bale i in. [22] wykazali hamowanie receptorów NMDA w hodowli neuronów szczurzego hipokampa ($IC_{50} = 1\text{ mM}$). Ciekawe, że półprzewlekła ekspozycja (4 dni) na toluen wywołuje wzrost efektów wywoływanych przez NMDA, a osłabienie efektów wywoływanych przez kwas γ -aminomasłowy (GABA). Ci sami autorzy stwierdzili wpływ toluenu na wzrost ilości podjednostek NR2A i NR2B receptorów NMDA.

Ustalenia te byłyby zgodne z nadpobudliwością hiperglutaminianergiczną po długotrwałej ekspozycji, a więc analogicznie do sytuacji po odstawieniu alkoholu. Z wcześniejszych doniesień wynika, że ekspozycja szczurów na powietrze zawierające toluen w stężeniu 575 ppm doprowadzała stężenie toluenu w tkance mózgowej do wartości 18 ppm, a więc w tych warunkach ok. 3% inhalowanej dawki toluenu zostaje zatrzymane w tkance mózgowej.

Williams i in. [23] badali ekspozycję szczurów na toluen (8000 ppm) przez 10 dni (po 30 minut dziennie) i wykazali wzrost podjednostek NB1 i NR2B w korze przedczołowej oraz podjednostki NR2B w jądrze półleżącym, co sugeruje wzrost neuronalnej pobudliwości w miarę trwania ekspozycji. Przewlekła ekspozycja wywoływała także wzrost poziomu $\alpha 1$ podjednostek receptora GABA_A w korze przedczołowej, ale obniżenie ekspresji w brzuszynym śródmózgowiu.

Z badań prowadzonych na zwierzętach wynika, że niektóre inhalanty wykazują działanie wzmacniające. W teście warunkowej preferencji miejsca (*Conditioned Place Preference* – CPP) obecność toluenu sprawia, że szczury chętniej przechodzą do pomieszczenia, w którym uprzednio otrzymywały narkotyk, niż do pomieszczeń, w których go nie otrzymywały. Wykazano również dożylnie samopodawanie toluenu i TCE przez myszy oraz par eteru i chloroformu przez szczury [24].

Przewlekła ekspozycja na toluen zaburza procesy biochemiczne zachodzące w tkance mózgowej i funkcje receptorów. Na przykład działanie toluenu (80 ppm) przez 6 godzin dziennie i 5 dni w tygodniu przez 3 miesiące wywoływało obniżenie wiązania [³H]-neurotensyny w korze podstawy płata czołowego, a jednocześnie wzrost wiązania [³H]-etorfiny z receptorem opioidowym w jądrze półleżącym. Kilkakrotna ekspozycja na toluen wywołuje wzrost ilości białek receptorów μ -opiodowych w jądrach pnia mózgu szczura, podczas gdy powtarzane przez siedem dni dootrzewnowe iniekcje toluenu (600 mg/kg) wywołują wzrost poziomu dopaminy i serotoniny w zwojach podstawy mózgu. Zależne od czasu zmiany poziomu 3-nitrotyrozyny w jądrze ogoniastym interpretowano jako potencjalny indeks stresu oksydacyjnego [25].

Rozpuszczalniki w stężeniu 0,3–2 mM wywołują aktywację podgrup $\alpha 1\beta 1$ receptorów GABA, $\alpha 1$ glicyny i receptorów 5HT₃ w doświadczeniu na oocytach *Xenopus laevis*. Toluenu i tetrachloroetylen wywołują silne hamowanie nikotynowych receptorów cholinergicznymi (nAChR), głównie jego podjednostek $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 2$ i $\alpha 7$, a ekspozycja na toluen reguluje wiązanie receptora muskarynowego w hipokampie. Ciekawe, że toluen w stężeniu 0,5 mM hamuje zależne od wapnia kanały potasowe [26].

Chociaż eksperymenty na oocytach trudno porównywać z doświadczeniami prowadzonymi *in vivo*, efektywne stężenia są porównywalne ze stosowanymi na zwierzętach i ludziach. Toluenu pozbawia aktywności liczne bramkowe napięciem kanały jonowe [27].

Bowen i in. [28] stwierdzili, że anksjolityczne (redukcujące stany lękowe) efekty rozpuszczalników stosowanych jako inhalanty nie są zjawiskiem zaskakującym, ponieważ związki te, podobnie jak inne depresanty OUN, działają jako pozytywne modulatory receptorów GABA_A. Neurofarmakologiczne efekty tych rozpuszczalników nie ograniczają się jednak do modulacji receptorów GABA. Badania na zwierzętach wykazały, że toluen może wywoływać psychodeliczne efekty podobne do fencyklidyny (PCP) i podobnie jak PCP blokować receptory NMDA, nie wywołuje jednak efektów podobnych do dizocylpiny, innego selektywnego blokera tych receptorów [29, 30]. Inne rozpuszczalniki: benzen, etylobenzen, propylobenzen, TCE i ksylen także wywierają działanie antagonistyczne wobec receptorów NMDA [31].

Późniejsze badania wykazały, że toluen i alkohol etylowy wywierają przeciwstawne działanie na dwa kanały pośredniczące w przepływie jonów potasowych do komórek mózgowych i ich wychodzeniu z komórek. Alkohol pobudza te kanały, a toluen hamuje ich funkcję, co przeczy sugestiom, że związki te działają synergistycznie [27].

Badacze z Uniwersytetu Arizona w Tucson stwierdzili, że u szczurów eksponowanych na toluen wzrasta poziom dopaminy w korze przedczołowej i prążkowiu I, a także nasila się pobudzenie neuronów w polu nakrywki brzusznej (*ventral tegmental area*) podobnie jak w przypadku działania narkotyków, co tłumaczy nagradzające działanie toluenu. Jeden z typowych efektów behawioralnych toluenu – zwiększona ruchliwość i skłonność do przemieszczania się – jest prawdopodobnie wynikiem wzrostu stężenia dopaminy w strukturze związanej z ośrodkiem przyjemności – jądrze półleżącym (NAC). Aby to potwierdzić zablokowano dopływ dopaminy do NAC za pomocą 6-hydroksydopaminy (6-OHDA), która inaktywuje terminale nerwowe uwalniające dopaminę. 6-OHDA wprowadzano bezpośrednio do jądra półleżącego, a ponadto podawano zwierzętom dezipraminę, metabolit imipraminy, silny stymulator układu noradrenergicznego zapobiegający blokadzie tego układu przez 6-OHDA. Szczury, które otrzymywały 6-OHDA, w odróżnieniu od kontrolnych, wykazywały po ekspozycji na toluen odpowiedź lokomotoryczną obniżoną o 55%. W innym doświadczeniu szczurom podawano preparat o kryptonimie LY379,268, bardzo silny selektywny agonista występujących w dużych ilościach w jądrze półleżącym metabotropowych receptorów glutaminianu, które hamują uwalnianie dopaminy. I w tym przypadku u szczurów otrzymujących LY379,268 lokomotoryczna stymulacja w odpowiedzi na toluen była znacznie obniżona [32].

Podtlenek azotu (N₂O) i enfluran (CHF₂-O-CF₂-CHClF) wywołują anestezję dzięki temu, że działają jak antagoniści receptorów NMDA, blokując przez krótki czas ich aktywność. Niskie stężenia toluenu i TCE wywołują pobudzenie ruchowe, a wysokie – uspokojenie, znieczulenie, śpiączkę i śmierć. Efekt uspokajający wywołuje też benzen i eter dietylowy.

Badania na zwierzętach stawiające sobie za cel wyjaśnienie patofizjologicznego mechanizmu encefalopatii toluenowej wskazują, że w pewnym stopniu jest za nią odpowiedzialna glejoza (rozrost gleju) i aktywacja astrocytów w substancji białej.

Aydin i in. [33, 34] zastosowali spektroskopię rezonansu magnetycznego do badania grupy osób narażonych na inhalanty przez długie okresy i wykazali obniżenie poziomu n-acetyloasparagianinu (metabolit powstający w mitochondriach neuronów uważany za wskaźnik charakteryzujący spoistość i funkcjonalną żywotność neuronów) oraz wzrost stężenia związków zawierających mioinozitol (m.in. fosfatydyloinozitol). Mogłoby to wskazywać, że nadużywanie inhalantów nie wywołuje demielinizacji ani destrukcji błony neuronów, ale prowadzi raczej do upośledzenia ich funkcjonalnej żywotności w wyniku rozsianego uszkodzenia aksonów.

Odkrycia te sugerują, że nie można traktować inhalantów jedynie w kategoriach toksykologicznych, gdyż aktywują one te same regiony mózgu co groźne, uzależniające narkotyki i prawdopodobnie mają także wysoki potencjał uzależniający. Wymaga to reorientacji podejścia i stosowania wobec nich takich samych strategii badawczych, jak wobec innych narkotyków.

Diagnostyka, leczenie i zapobieganie

Howard i in. [35] opracowali Inwentarz Skriningowy Lotnych Rozpuszczalników (*Volatile Solvent Screening Inventory – VSSI*) oraz *Comprehensive Solvent Assessment Interview (CSAI)*. Badanie za pomocą dostępnego bezpłatnie inwentarza VSSI trwa ok. 20 minut i pozwala uzyskać informacje na temat częstości stosowania w minionym roku 55 gazów chemicznych i produktów używanych do wdychania, charakterystyki demograficznej, aktualnych objawów psychiatrycznych, myśli i prób samobójczych, cech charakteru (pobudliwy, impulsywny) oraz rodzaju i częstości zachowań aspołecznych. CSAI jest także udostępniany gratis, trwa 20–90 minut (zależnie od zakresu informacji uzyskiwanych od pacjenta) i ocenia przyczyny sięgnięcia po inhalanty, ich porzucenia, metody i miejsca przyjmowania, subiektywne odczucia, świadomość ryzyka związanego ze stosowaniem inhalantów, prognozę dotyczącą ich używania w przyszłości oraz informacje na temat stosowania inhalantów przez osoby z bliskiego otoczenia pacjenta (rodzeństwo, przyjaciół). Podejmowane są próby diagnozy laboratoryjnej stanu nadużywania inhalantów, ale ich dostępność i rozpowszechnienie w praktyce klinicznej są jeszcze znikome. Jednakże prace z zakresu toksykologii oraz opisane przypadki intoksykacji wskazują, że testy na obecność w moczu kwasu hipurowego, o-krezolu i kwasu benzylomerkapturowego mogą być z powodzeniem stosowane jako markery nadużywania toluenu [36].

Programy lecznicze nastawione na leczenie uzależnienia od inhalantów są bardzo nieliczne. W USA stale funkcjonuje i jest dość znany program *Tundra Swan Inhalant Treatment* w McCann Treatment Center w Bethel na Alasce. W proces terapii dość oryginalnie wkomponowane są regionalne aktywności kulturalne, jak tańce i rzemiosło, brak jednak dotychczas publikacji oceniających uzyskiwane efekty.

Leczenie farmakologiczne osób nadużywających inhalantów bywa stosowane rzadko. Misra i in. [37] uważają, że w terapii psychoz paranoicznych u stosujących inhalanty dobre efekty daje resperydon. Jest to neuroleptyk o strukturze benzoizoksazolu wykazujący powinowactwo do receptorów dopaminergicznych D_2 , serotoninergetycznych $5HT_{2A}$, adrenergicznych α_1 i α_2 oraz histaminergicznych H_1 . Ważniejsze objawy niepożądane to bezsenność, pobudzenie, lęk i bóle głowy. Zalecane dawkowanie resperydonu: 2 razy dziennie po 0,5 mg przez 4 tygodnie. Uzyskiwano zanik lub wyraźne osłabienie halucynacji słuchowych i wzrokowych, zanik paranoi (urojenia pacjenta, że jest prześladowany i atakowany) i agresywnych zachowań. Zwiększenie dawki leku do 1 mg 2 razy dziennie wywoływało osłabienie pragnienia wdychania inhalantów oraz abstynencję trwającą 12 tygodni.

Hernandez-Avila i in. [38] prowadzili leczenie haloperidolem i karbamazepiną 40 pacjentów nadużywających inhalantów. Haloperidol jest neuroleptykiem z grupy butyrofenonów o silnym działaniu uspokajającym. Jest selektywnym antagonistą receptora dopaminergicznego, słabo blokującym receptory serotoninergetyczne i adrenergiczne.

Karbamazepina – lek o strukturze trójpierścieniowej wykazujący działanie przeciwpadaczkowe, psychotropowe i regulujące nastrój. Prawdopodobnie hamuje rozprzestrzenianie się nieprawidłowych wyładowań bioelektrycznych w mózgu bez podwyższania progu pobudliwości drgawkowej. Po 5 tygodniach leczenia grup osób otrzymujących każdy z tych leków nastąpiło podobne (o ok. 50%) osłabienie objawów patologicznych, przy czym w przypadku karbamazepiny słabiej wyrażone były objawy niepożądane.

Shen [39] opisał skuteczne efekty leczenia za pomocą lamotryginy w dawce dziennej 100 mg dwudziestojednoletniego mężczyzny, który stosował inhalanty przez 4 lata. Efektem terapii była trwająca sześć miesięcy abstynencja. Lamotrygina jest pochodną fenylotriazyny. Zmniejsza nadmierną aktywność elektrochemiczną neuronów, nie osłabiając ich prawidłowej czynności. Mechanizm działania polega na zablokowaniu kanałów sodowych w błonie presynaptycznej, co powoduje zmniejszenie wydzielania pobudzającego neuroprzekaźnika – kwasu glutaminowego.

Lee i in. [40] wykazali skuteczność leczniczą wigabatryny – selektywnego inhibitora transaminazy GABA. Lek powoduje w mózgu wzrost stężenia kwasu γ -aminomasłowego – głównego neuroprzekaźnika hamującego czynność neuronów.

D'Abbs i MacLean [41] przedstawili mało odkrywczy, bo będący powtórzeniem zupełnie podstawowych zaleceń w tym zakresie, program działań mających na celu ograniczenie szkód wywołanych wdychaniem inhalantów. Polega on na zachęcaniu „włachaczy” do rezygnacji z używania plastikowych toreb, by nie dochodziło do przypadków asfiksji (utruty przytomności i śmierci z braku tlenu), niedopuszczania do aspirowania wymiocin, unikania wdychania w zamkniętych pomieszczeniach lub ryzykownych miejscach, np. w bezpośrednim sąsiedztwie dróg i autostrad, aby zapobiec wypadkom, dążenie do tego, by wdychanie inhalantów odbywało się w obecności innej osoby i nie dochodziło do zapalenia się wdychanego materiału, wreszcie unikanie przedawkowania inhalantów.

Podsumowanie

W samych Stanach Zjednoczonych inhalanty stosuje 22 miliony obywateli w wieku 12 lat i starszych i każdego roku dołącza do nich kolejne 750 tysięcy. W innych krajach, w relacji do ogółu ludności, liczby te wyglądają podobnie. U 10–50% „włachaczy”, w zależności od cech badanej populacji, stosowanie inhalantów doprowadza do ich stałego nadużywania lub uzależnienia od nich.

Inhalanty powodują bardzo liczne ostre i przewlekłe zmiany patologiczne, mające nierzadko tragiczny finał. Wskutek niskiej ceny i łatwej dostępności są one najczęściej pierwszymi psychoaktywnymi substancjami, z jakimi ma kontakt i eksperymentuje młodzież szkolna i dzieci. Sięgają po nie również dorośli narkomani, gdy mają trudności ze zdobyciem narkotyków. Nawet stosunkowo krótki okres stosowania inhalantów może sprzyjać wytworzeniu predyspozycji do używania klasycznych (twardych) narkotyków, a także powodować przerwanie nauki w szkole, działalność przestępczą, a wśród starszych – rozbięcie rodziny.

Amerykańska Akademia Pediatrii (The American Academy of Pediatrics, Committee on Substance Abuse) zwróciła się z apelem do pediatrów, a więc grupy lekarzy, u których młodociani „włachacze” szukają pomocy medycznej w pierwszej kolejności, aby wykorzystywali ten kontakt do wypełnienia ważnej roli wychowawczo-informacyjnej, polegającej na uświadamianiu przede wszystkim dzieciom, młodzieży szkolnej i młodym dorosłym, ale także rodzicom, nauczycielom i pracownikom mediów publicznych skali zagrożenia zdrowia i życia, jakie wiąże się ze stosowaniem wziewnych środków odurzających [2]. Powinni oni również w większym niż dotychczas stopniu brać pod uwagę stosowanie inhalantów jako przyczynę dolegliwości, z jakimi zgłaszają się pacjenci, by uniknąć błędnej diagnozy i nieskutecznej terapii.

Wiele faktów eksperymentalnych wskazuje na to, że wziewne środki odurzające, przynajmniej te najczęściej stosowane, działają według podobnych mechanizmów komórkowych i molekularnych i wywołują efekty podobne

do znanych narkotyków, zwłaszcza z grupy depresantów OUN. Na dokładniejsze poznanie oczekuje ewentualna odwracalność tych zmian w wyniku abstynencji. W badaniach powinny być również uwzględnione zmiany neuromaturacyjne dzieci i młodocianych „włachaczy”, gdyż mogą one mieć wpływa na obraz chorobowy.

Mimo dużej różnorodności strukturalnej używanych inhalantów oraz osobniczych różnic pacjentów, w większości badań eksperymentalnych i klinicznych traktuje się „włachaczy” jako grupę homogeną oraz przywiązuje małą wagę do składu chemicznego i toksykologicznego profilu wdychanych substancji. Ponadto problemy z dobraniem właściwej grupy kontrolnej, uwzględniającej profil edukacyjny, psychologiczny, emocjonalny i socjalny badanych, utrudniają lub czynią nie w pełni wiarygodną interpretację uzyskanych wyników.

Wybiegając w przyszłość, wskazana byłaby kontynuacja i intensyfikacja badań mechanizmów komórkowych i molekularnych warunkujących efekty wywołane przez poszczególne, dokładnie określone, związki chemiczne wdychane jako inhalanty oraz wchodzące w skład różnych produktów używanych do wdychania. Wskazane byłoby również nakreślenie, na podstawie dotychczas uzyskanych wyników, konkretnych, merytorycznych procedur postępowania diagnostycznego, terapeutycznego i rehabilitacyjnego z pacjentami stosującymi inhalanty.

BIBLIOGRAFIA

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies (August, 21, 2008). The NSDUH Report. Inhalant Use and Major Depressive Episode among Youths Aged 12 to 17: 2004–2006. Rockville, MD.
2. Williams J.F., Storck M.: Inhalant Abuse, „Pediatrics” 2007, 119, 1009–1017.
3. Howard M.O., Perron B.E., Freedentahl S.: Suicide ideation and attempts among users: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions, „Suicide and Life-Threatening Behaviors” 2010, 40, 276–286.
4. Howard M.O., Bowen S.E., Garland E.L., Perron B.E., Vaughn M.G.: Inhalant use and inhalant use disorders in the United States, „Addict. Sci. Clin. Pract.” 2011, 6, 18–31.
5. Sharp C.W., Rosenberg N.L.: Inhalants, [w:] J.H. Loewinson, P. Ruiz, R.B. Millman and J.G. Langrod [eds] Substance Abuse: A Comprehensive Textbook. Philadelphia. Lippincott, Williams and Wilkins 2005.
6. Johnson K., Courser M., Holder H., Miller B., Ogilvie K., Moore R., Collins D., Saltz B.: A community prevention intervention to reduce youth from inhaling and ingesting harmful legal products, „Journal of Drug Education” 2007, 37, 227–247.
7. Perron B.E., Howard M.O., Vaughn M.G., Jarman C.N.: Inhalant withdrawal as a clinically significant feature of inhalant dependence disorder, „Medical Hypotheses”, 2009, 73, 935–937.
8. Okada S.J., Yamanouchi N., Kodama K., Uchido Y., Hirai S., Sakamoto T., Noda S., Komatsu N., Sato T.: Regional cerebral blood flow abnormalities in chronic solvent abusers, „Psychiatric and Clinical Neurosciences” 1999, 53, 351–356.
9. Lubman D.J., Yucel M., Lawrence A.J.: Inhalant abuse among adolescents: Neurobiological considerations, „British Journal of Pharmacology” 2008, 154, 316–326.
10. Kucuk N.O., Kilic E.O., Ibis E., Aysew A., Gencoglu E.A., Aras G., Soyulu A., Erbay G.: Brain SPECT findings in long-term inhalant abuse, „Nucl. Med. Commun.” 2008, 21, 769–773.
11. Bowen S.E., McDonald P.: Abuse pattern of toluene exposure alters mouse behavior in a waiting-for-reward operant task, „Neurotoxicology and Teratology” 2009, 33, 18–25.
12. Zaidi S.A., Shaw A.N., Patel M.N., Shah V.V., Rajendran D., Shah B.P., Sinha S.N., Gandhi S.J., Saiyed H.N.: Multi-organ toxicity and death following acute unintentional inhalation of paint thinner fumes, „Clinical Toxicology” 2007, 45, 287–289.
13. Twardowsky C.A., Telve H.A., Siguleli F., Fernandes A.F., Burogo J.P., Carralho-Neto E., Werneck L.C.: Optic neuritis due to solvent abuse, „Arquivos de Neuro-Psiquiatria” 2008, 66, 108–110.
14. Han B., Gfroerer J.C., Collier J.D.: Associations between duration of illicit drug use and health conditions: Results from 2005–2007 national surveys on drug use and health, „Annals of Epidemiology” 2010, 20, 289–297.
15. Schloneger M.M., Stull A., Singer J.: Inhalant abuse: A case of hemoptysis associated with halogenated hydrocarbons, „Pediatric and Emergency Care” 2009, 25, 754–757.
16. Morrow L.A., Gibson C., Bogovich G.R., Stein L., Condray R., Scott A.: Increased incidence of anxiety and depressive disorders in persons with organic solvents, „Psychosomatic Medicine” 2000, 62, 746–750.
17. Wu L.T., Howard M.O.: Is inhalant use a risk factor for heroin and injection drug use among adolescents in the United States?, „Addictive Behaviors” 2007, 32, 265–281.
18. Collins D., Johnson K., Becker B.J.: A meta-analysis of direct and mediating effects of community coalitions that implemented science-based substance abuse prevention interventions, „Substance Use and Misuse” 2007, 42, 985–1007.
19. Hannigan J.H., Bowen S.E.: Reproductive toxicology and teratology of abused toluene, „Systems Biology in Reproductive Medicine” 2010, 56, 186–200.
20. Bale A.S., Meacham C.A., Benignus V.A., Bushnell P.J., Shafer T.J.: Volatile organic compounds inhibit human and rat neuronal nicotinic acetylcholine receptor

expressed in *Xenopus* oocytes, „Toxicol. Appl. Pharmacol.” 2005, 205, 77–88.

21. **Gerasimov M.R., Ferrieri R.A., Pareto D., Logan J., Alexoff D., Ding Y.S.**: Synthesis and evaluation of inhaled [11C] butane and intravenously injected [11C] acetone as potential radiotracers for studying inhalant abuse, „Nuclear Medicine and Biology” 2005, 32, 201–208.

22. **Bale A.S., Tu Y., Carpenter-Hyland E.P., Chandler I.J., Woodward J.J.**: Alterations in glutamatergic and gabaergic ion channel activity in hippocampal neurons following exposure to the abused inhalant toluene, „Neuroscience” 2005, 130, 97–206.

23. **Williams J.M., Stafford D., Steketee J.D.**: Effects of repeated inhalation of toluene on ionotropic GABA_A and glutamate receptor subunit levels in rat brain, „Neurochem. Int.” 2005, 46, 1–10.

24. **Blokhina E.A., Dravolina O.A., Besspalov A.Y., Balster R.L., Zvertau E.E.**: Intravenous self-administration of abused solvents and anesthetics in mice, „Eur. J. Pharmacol.” 2004, 485, 211–218.

25. **Riegel A.C., Ali S.F., Torinese S., French E.D.**: Repeated exposure to the abused inhalant toluene alters levels of neurotransmitters and generates peroxynitrite in nigrostriatal and mesolimbic nuclei in rat, „Ann. NY Acad. Sci.” 2004, 1025, 543–551.

26. **Lapreata G.F., Phelan R., Borghese C.M., Beckstead M.J., Mihic S.J.**: Inhaled drugs of abuse enhance serotonin-3 receptor function, „Drug Alcohol Depend.” 2003, 70, 11–15.

27. **Del Re A.M., Dopico A.M., Woodward J.J.**: Effects of the abused inhalant toluene on ethanol-sensitive potassium channels expressed in oocytes, „Brain Research” 2006, 108, 75–82.

28. **Bowen S.E., Batis J.C., Paez-Martinez N., Cruz S.L.**: The last decade of solvent research in animal models of abuse: mechanistic and behavioral studies, „Neurotoxicology and Teratology” 2006, 28, 636–647.

29. **Shelton K.L., Balster R.L.**: Effects of abused inhalants and GABA-positive modulators in dizocilpine discriminating inbred mice, „Pharmacology Biochemistry and Behavior,” 2004, 79, 219–228.

30. **Wiseman M.N., Banim S.**: Glue-sniffer's heart, „British Medical Journal” 1987, 294, 739–743.

31. **Raines D.E., Gioia F., Claycomb R.J., Stevens R.J.**: The N-methyl-D-aspartate receptor inhibitors potencies of aromatic inhaled drugs of abuse: Evidence for modulation by cation- π -interactions, „Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics” 2004, 311, 14–21.

32. **Riegel A.C., Zapata A., Shippenberg T.S., French E.D.**: The abused inhalant toluene increases dopamine release in the nucleus accumbens by directly stimulating ventral tegmental area neurons, „Neuropsychopharmacology” 2007, 32, 1558–1569.

33. **Aydin K., Sencer S., Demir T., Ogel K., Tunaci A., Minareci O.**: Cranial MR findings in chronic toluene

abuse by inhalation, „Am. J. Neuroradiol.” 2002, 23, 1173–1189.

34. **Aydin K., Sencer S., Demir T., Ogel K., Genchel-lac H., Demir T., Minareci O.**: Single voxel proton MR spectroscopy in toluene abuse, „Magn. Reson. Imaging” 2003, 21, 777–785.

35. **Howard M.O., Balster R. L., Cottler L., Wu L.T., Vaughn M.**: Inhalant use among incarcerated adolescents in the United States: Prevalence, characteristics and correlates of use, „Drug and Alcohol Dependence” 2008, 93, 197–209.

36. **Chakroun R., Faidi F., Hedhili A., Chabaji K., Nouaigui H., Ben Lejba M.**: Inhalant abuse detection and evaluation in young Tunisians, „Journal of Forensic Sciences” 2008, 53, 232–237.

37. **Misra L.K., Kofoed L., Fuller W.**: Treatment of inhalant abuse with risperidone, „Journal of Clinical Psychiatry” 1999, 60, 620–626.

38. **Hernandez-Avila C.A., Ortega-Soto H.A., Jasso A., Hasfura-Buenaga C.A., Krenzler H.R.**: Treatment of inhalant-induced psychotic disorder with carbamazepine versus haloperidol, „Psychiatric Services” 1998, 49, 812–815.

39. **Shen Y.C.**: Treatment of inhalant dependence with lamotrigine, „Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry” 2007, 31, 769–771.

40. **Lee D.E., Schiffer W.K., Dewey S.L.**: Gamma-vinyl GABA (vigabatrin) blocks the expression of toluene-induced conditioned place preference (CPP), „Synapse” 2004, 54, 183–185.

41. **d'Abbs P., Mac Lean S.**: Volatile substance misuse: A review of interventions, National Drug Strategy, Monograph Series No 65, Australian Government, Department of Health and Aging, 2008.

Streszczenie

Nadużywanie inhalantów to zamierzone wdychanie wziętych środków odurzających w celu zmiany stanu psychicznego. Jako ważna grupa substancji psychoaktywnych inhalanty przekroczyły wszelkie granice demograficzne, etniczne i socjoekonomiczne, powodując poważne zagrożenie zdrowia oraz liczne przypadki zejść śmiertelnych wśród uczniów i starszej młodzieży. Badania osób stosujących inhalanty wykazały, że przewlekłe ich nadużywanie stanowi zagrożenie toksykologiczne i powoduje poważne zaburzenia neurologiczne i neuropsychologiczne wywołane prawdopodobnie miejscowymi i rozlanymi zmianami w istocie białej mózgu.

Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że powszechnie stosowane inhalanty działają na organizm według mechanizmu podobnego do innych narkotyków. Większość istotnych efektów behawioralnych jest prawdopodobnie uwarunkowana zmianami aktywności receptorów (aktywacją receptora GABA_A, glicyny i 5HT₃ oraz hamowaniem receptorów NMDA). Jednakże przy wysokich stężeniach wdychanych inhalantów mogą również zachodzić interakcje niespecyficzne.

Mimo znacznego rozpowszechnienia, wysokiej toksyczności i licznych zagrożeń związanych z ich stosowaniem, inhalanty były do niedawna najmniej dociekliwie badane ze wszystkich grup substancji

psychoaktywnych. Ostatnio jednak badania nad epidemiologią i neurobiologią inhalantów uległy pewnej intensyfikacji.

Słowa kluczowe: inhalanty, rozpuszczalniki organiczne, neuroobrazowanie, układ glutaminianergiczny, receptory NMDA i AMPA/KA, resperidon

Summary

Inhalant abuse is the intentional inhalation of volatile substance for the purpose of achieving an altered mental state. As an important form of substance abuse, inhalant (volatile substance abuse) crosses all demographic, ethnic and socioeconomic boundaries causing a significant morbidity and mortality in school-aged and older children.

Human studies consistently demonstrate that chronic use is associated with significant toxic effects, including neurological and neurop-

sychological impairment, as well as diffuse and subtle changes in white matter. There is a growing evidence that commonly abused inhalants share common cellular mechanisms and have similar action to other drugs of abuse. Indeed, the majority of acute behavioral effects appear to be underpinned by changes in receptor and/or ion channel activity (for example GABA_A, glycine and 5HT₃ receptor activation, NMDA receptor inhibition) although nonspecific interactions can also arise at high concentrations.

Despite the substantial prevalence and serious toxicities of inhalant use, inhalant abuse remains the least-studied form of substance abuse, although research on its epidemiology, neurobiology and prevention has accelerated in recent years.

Keywords: inhalants, organic solvents, neuroimaging, glutamatergic system, NMDA and AMPA/KA receptors, resperidone