Bogdan Szukalski

Narkotyki zmodyfikowane. Część II. Związki o działaniu opiatopodobnym

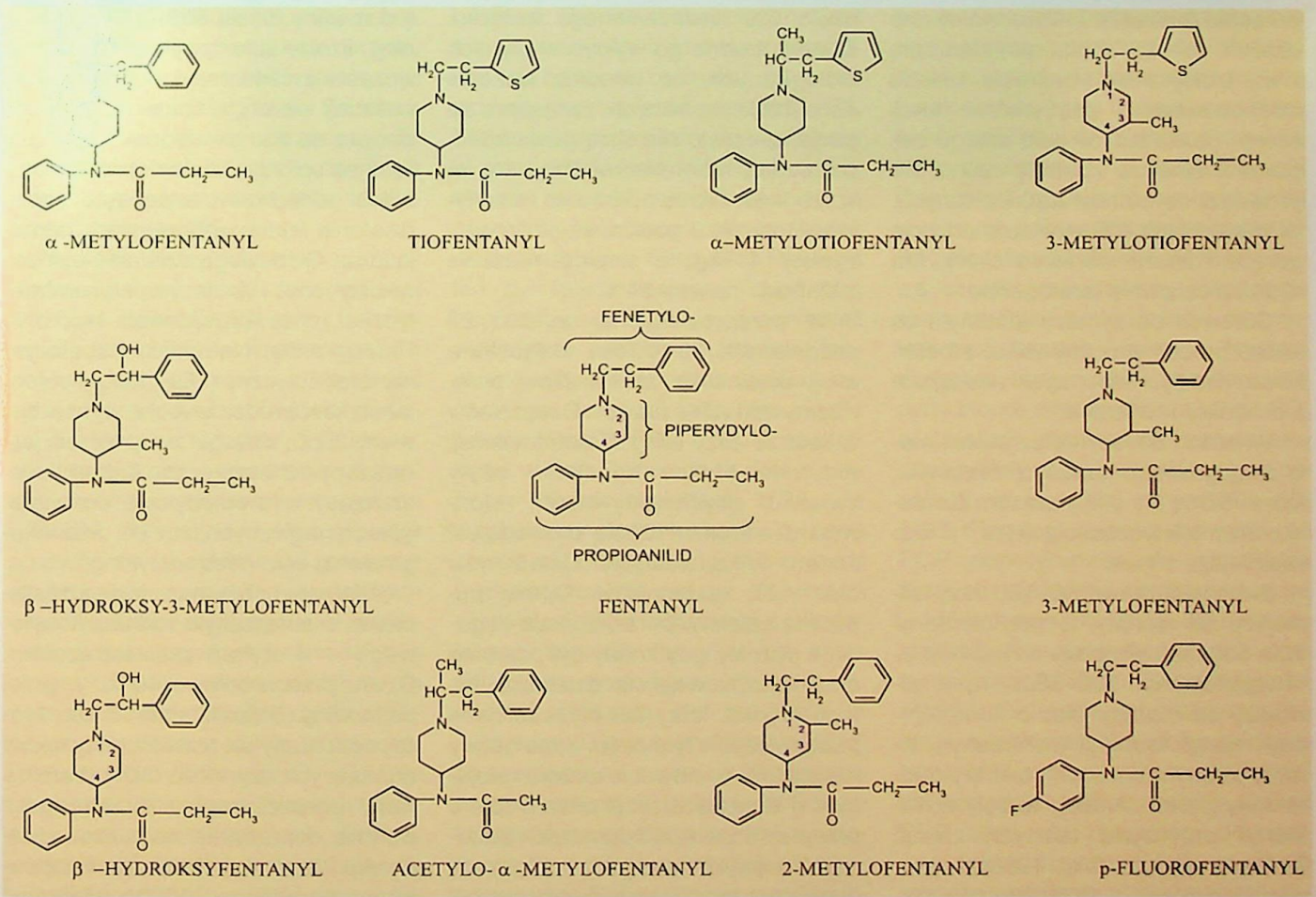


W pierwszej części artykułu [11] przedstawiono liczne zagrożenia, na jakie narażeni są nabywcy substancji psychoaktywnych produkowanych w nielegalnych laboratoriach, oraz omówiono grupę narkotyków zmodyfikowanych o działaniu amfetaminopodobnym. W tym artykule opisano narkotyki zmodyfikowane o działaniu opiatopodobnym, do których należą analogi strukturalne fentanylu, fencyklidyny i metakwalonu.

Fentanyl i jego analogi strukturalne

Fentanyl jest to krótko działający agonista receptorów opioidowych, chociaż jego budowa nie przypomina morfiny (ryc. 1). Wyprodukowany został w Janssen Pharmaceutical Inc. pod handlową nazwą Sublimaze i zastosowany do narkozy. 75–125 razy silniejsze od morfiny przeciwbólowe działanie fentanylu wynika prawdopodobnie z lepszej rozpuszczalności w lipidach i łatwiejszego przenikania przez barierę krew–mózg. Łatwo gromadzi się w tkance tłuszczowej, z której uwalnia się powoli. Oprócz analgezji wywołuje stan ogólnego uspokojenia i psychicznej obojętności na bodźce docierające z otoczenia.

Wkrótce po wprowadzeniu do lecznictwa ujawniła się bardzo wysoka toksyczność fentanylu, wycofano



Ryc. 1. Budowa fentanylu i narkotyków zmodyfikowanych otrzymanych w wyniku modyfikacji jego cząsteczki
Fig. 1. *Structure of fentanyl and designer drugs obtained through modyfication of its molecule*

go więc z klinik, skąd trafił na rynek narkotykowy. Sprzedawany jest często jako heroina, której cena jest znacznie wyższa. Jednak w odróżnieniu od heroiny nie wywołuje natychmiast stanu euforii i nabywca, uznając, że nabył produkt fałszywy („rozcieńczony" nieaktywną substancją), przyjmuje kolejne porcje narkotyku, przekraczając dawkę śmiertelną.

Na rynkach narkotykowych Nowego Jorku i Kalifornii fentanyl znany jest pod nazwami Tombstone, Tango and Cash oraz Goodfallas. Ponieważ rozpuszcza się w wodzie, może być nie tylko wdychany i palony, ale również podawany w postaci iniekcji. W lutym 1991 roku był w Nowym Jorku przyczyną 20 śmiertelnych zatruć oraz ponad 250 intoksykacji wymagających natychmiastowej hospitalizacji i intensywnego leczenia [6].

Fentanyl powoduje sztywność mięśni szkieletowych, okresowe zaburzenia widzenia i niekontrolowane drżenie ciała, obniżenie ciśnienia krwi, bradykardię, depresję układu oddechowego i zatrzymanie akcji serca. Uszkadza ośrodki mózgu odpowiedzialne za kontrolę ruchu, co prowadzi do stanów katatonicznych. W miejscu iniekcji wywołuje uczucie gorąca i zaczerwienienie skóry. Ma również działanie teratogenne.

Surowce do syntezy fentanylu są tanie, proces otrzymywania stosunkowo prosty, więc zyski osiągane z produkcji – wysokie.

W latach 80. zsyntetyzowano wiele analogów strukturalnych fentanylu, które różnią się siłą i czasem działania oraz toksycznością (ryc. 1). Oto ważniejsze z nich:

α-metylofentanyl 50–100 razy silniejszy od morfiny, 2-metylofentanyl 100–500 razy silniejszy od morfiny, 3-metylofentanyl 500–3000 razy silniejszy od morfiny oraz p-fluorofentanyl, tienylofentanyl (tiofentanyl), 3-metylotienylofentanyl (α-metylotiofentanyl) i inne. Analogi te były w Kalifornii przyczyną licznych zatruć śmiertelnych, do roku 1988 zanotowano ich ponad 100. Najbardziej toksyczny analog, 3-metylofentanyl (TMF), pojawił się również w Pensylwanii powodując 16 śmiertelnych zatruć [5]. Śmiertelna dawka fentanylu wynosi 2 mg, p-fluorofentanylu 250 μg (ośmiokrotnie mniej niż fentanylu), α-metylofentanylu 125 μg (16 razy mniej niż fentanylu), a 3-metylofentanylu kilkanaście mikrogramów (około 100 razy mniej niż fentanylu) [6]. W USA fentanyl zaliczony został do grupy II (Schedule II) substancji kontrolowanych. W Polsce ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii zalicza zarówno fentanyl oraz jego analogi strukturalne do grupy I-N środków odurzających.

Ze względu na bardzo dużą siłę działania fentanyl i jego analogi są stosowane w bardzo małych ilościach, znacznie mniejszych niż inne narkotyki, np. 100 μg (0,1 mg) fentanylu jest pod względem działania przeciwbólowego równoważne 10 mg morfiny lub 75 mg petydyny. Ponadto ulega on bardzo intensywnemu metabolizmowi i w moczu wydala się tylko około 5% niezmienionego związku. Dlatego trudno go wykryć w płynach biologicznych, co utrudnia leczenie osób intoksykowanych, zwłaszcza że pacjenci często nie chcą powiedzieć, co wzięli, albo nie wiedzą, co im sprzedano. Okres półtrwania fentanylu wynosi ok. 3 godzin, objętość dystrybucji 4 l/kg, a stopień wiązania z białkami osocza 84%.

W przeprowadzonej w dniu 23 października 2002 roku w Moskwie akcji uwalniania zakładników przetrzymywanych przez Czeczenów w teatrze przy ulicy Dubranowskiej, rosyjskie służby specjalne użyły związku psychoaktywnego, który w bardzo krótkim czasie spowodował śmierć kilkudziesięciu Czeczenów oraz 127 zakładników. Opinię publiczną najpierw poraziła skala tragedii, a później, gdy znany był przebieg akcji, zaszokowała siła działania użytego środka, który tak błyskawicznie pozbawił życia tyle osób. Jego nazwy nie ujawniono nawet lekarzom ratującym w szpitalach życie ofiar. Dopiero przeprowadzone w Niemczech badania intoksykowanego w Moskwie obywatela tego kraju ujawniły, że był to fentanyl lub jego pochodna. Porównanie śmiertelnych dawek fentanylu i jego analogów strukturalnych pozwala wnioskować, że użyto nie samego fentanylu, lecz którejś z jego niezwykle toksycznych pochodnych, prawdopodobnie 3-metylofentanylu.

Brak informacji o użytym środku uniemożliwił służbom medycznym zastosowanie skutecznego leku, antagonisty receptorów opioidowych, naloksonu, który jako preparat stosowany przy przedawkowaniu opiatów musi być w każdej szpitalnej aptece.

Przykładami analogów strukturalnych fentanylu, które mimo objawów ubocznych znalazły zastosowanie w lecznictwie, są sufentanyl i alfentanyl.

Sufentanyl, który otrzymano przez dołączenie do cząsteczki tiofentanylu (tienylofentanylu) rodnika metoksymetylowego, [illegible] wyższe niż fentanyl powi[illegible]o do receptorów opioidow[illegible]0 ra[illegible] silniejsze od niego [illegible] przeciwbólowe (od morfiny [illegible]–100[illegible]zy silniej). Efekty [illegible]u poja[illegible]ą się wcześniej ni[illegible], bo le[illegible] rozpuszcza się [illegible]pidach i [illegible]bciej dociera do tkanek. Jednak, podobnie jak inne opioidy, działa depresyjnie na układ oddechowy, a ponadto nasila działanie leków wpływających hamująco na OUN. Jego działanie sympatykolityczne i parasympatykomimetyczne może powodować hipotonię i bradykardię. Natomiast współczynnik terapeutyczny (LD_{50}/ED_{50}) sufentanylu jest bardzo wysoki, wynosi bowiem 2500, dlatego związek ten jest uważany za bezpieczny środek znieczulający w premedykacji do zabiegów chirurgicznych u dzieci oraz w łagodzeniu bólu pooperacyjnego.

Alfentanyl otrzymano przez zastąpienie w sufentanylu rodnika tienylowego 4-etylo-5-okso-tetrazolem. Działa przeciwbólowo 40 razy silniej od morfiny (5 razy słabiej i 3 razy krócej od fentanylu). Nasila efekty leków hamujących czynność OUN (barbiturany, benzodiazepiny, opiaty) oraz wpływa depresyjnie na układ oddechowy. Jego współczynnik terapeutyczny wynosi ok. 1000. Alfentanyl stosowany jest podczas wprowadzania w stan znieczulenia ogólnego

oraz jako składnik kompozycji utrzymującej narkozę. Zarówno alfentanyl, jak i sufentanyl pozostają w Polsce pod kontrolą i należą do grupy I-N środków odurzających.

Fencyklidyna i wywodzące się z niej narkotyki zmodyfikowane

Fencyklidyna 1-(1-fenylocykloheksylo)-piperydyna (PCP, „angel dust") – ryc. 2 – została po raz pierwszy zsyntetyzowana w Parke-Davis Laboratories w roku 1950, w ramach programu poszukiwania leków wywołujących narkozę i w roku 1957 wprowadzona na rynek pod nazwą Sernyl z uwagi na jej „pogodne" uspokajające działanie. Pierwsze próby kliniczne były obiecujące, bo fencyklidyna nie wywołuje typowej dla opiatów depresji układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Jednak u ponad połowy pacjentów podczas narkozy fencyklidynowej występowały groźne objawy niepożądane, jak silne pobudzenie, napady agresji, halucynacje, reakcje psychotyczne, które utrzymywały się przez wiele godzin. Podobne objawy, choć słabiej wyrażone, obserwowano po niższych dawkach fencyklidyny, stosowanej jako środek przeciwbólowy [10].

Narkoza fencyklidynowa nie powoduje pełnej utraty świadomości a jedynie stan odizolowania („oddzielenia") od świata zewnętrznego. Ta właściwość, jak również zdolność agonistycznego lub antagonistycznego działania na receptory opioidowe, cholinergiczne, dopaminergiczne, noradrenergiczne, serotoninergiczne i NMDA (N-metylo-D-asparginowe) sprawiły, że fencyklidyna i pokrewne strukturalnie związki o podobnych właściwościach są nazywane „narkotykami dysocjatywnymi" (dissociative drugs). Dzięki swym nietypowym właściwościom narkotyki dysocjatywne mogą naśladować leki atropinowe (parasympatykolityczne), GABA-ergiczne, opioidowe, psychodeliczne i sympatykomimetyczne. Objawy intoksykacji fencyklidyną różnią się w zależności od przyjętej dawki. Niskie dawki wywołują wzrost częstości oddechów, wyraźny wzrost ciśnienia krwi i przyspieszenie tętna. Oddech staje się płytki, pojawiają się obfite poty, drętwienie kończyn i zaburzenia koordynacji ruchów. Przy dużych dawkach ciśnienie spada, tętno ulega zwolnieniu, zmniejsza się częstość oddechów. Występują mdłości, wymioty, niewyraźne widzenie, ślinotok, oczopląs, drgawki. U osób przyjmujących fencyklidynę przez dłuższy okres pojawiają się zaburzenia pamięci, trudności w mówieniu i myśleniu, depresja, spadek wagi ciała. Objawy te utrzymują się zwykle po odstawieniu narkotyku. Fencyklidyna w wysokich dawkach może wywoływać również halucynacje wzrokowe, depersonalizację, derealizację, synestezje.

Zdaniem niektórych autorów na wszystkich etapach intoksykacji fencyklidyną występuje 8 objawów: silne pobudzenie, napady wściekłości, szerokie źrenice, oczopląs poziomy, amnezja, urojenia, suchość skóry i rumień. Bardzo niebezpieczne jest przyjmowanie fencyklidyny z alkoholem lub benzodiazepinami, gdyż powoduje wystąpienie śpiączki [7]. Efekty te doprowadziły do wycofania w roku 1965 fencyklidyny z rynku, ale dwa lata później wprowadzono ją powtórnie jako uspokajający środek weterynaryjny – Sernylan. Preparat ten był łatwo dostępny, dość tani i sprzedawany legalnie, a ponieważ wywoływał wzmożony nastrój, poczucie siły i niezniszczalności, zaczęto go stosować jako tzw. pigułki pokoju (PeaCe Pills) – PCP, początkowo w San Francisco, a potem także w innych regionach USA. Ze względu na stosunkowo niską cenę oraz brak przepisów prohibicyjnych (nieumieszczenie jej w pierwszym okresie na liście substancji podlegających kontroli) fencyklidyna stała się szybko poszukiwanym towarem. Później znalazła się na liście III związków objętych kontrolą, z której ze względu na rosnące zagrożenie przeniesiono ją do grupy II. W Polsce fencyklidyna podlega kontroli i należy do grupy II-P substancji psychotropowych. Fencyklidyna jest lipofilna, co powoduje gromadzenie się w lipidach tkankowych i szybkie docieranie do mózgu niezależnie od drogi przyjęcia. Przyspieszenie katabolizmu lipidów, np. przy długotrwałym wysiłku, powoduje uwalnianie zatrzymanej w lipidach fencyklidyny i wywołuje zjawisko „flashbacku" (retrospekcji), czyli powracanie przeżytych doznań psychotycznych.

Typowa dawka PCP stosowana przez narkomanów wynosi 5 mg. Subiektywne efekty narkotyku występują po 1–5 minutach i utrzymują się w różnym nasileniu przez 5–30 minut. Narkomani umiejętnie dawkują fencyklidynę, aby zintensyfikować „high", nie dopuszczając do utraty przytomności. Czysta fencyklidyna dobrze rozpuszcza się w alkoholu i w wodzie, może więc być sprzedawana nie tylko w postaci proszku i tabletek, ale również roztworów. Koszty nielegalnej syntezy fencyklidyny są niskie, gdyż otrzymuje się ją z dość tanich surowców: pirymidyny, cykloheksanonu i cyjanku potasowego metodą stosunkowo prostą, nie wymagającą aparatury ani dużego doświadczenia laboratoryjnego. Na rynek narkotykowy trafiają więc duże ilości stosunkowo taniego produktu, który ze względu na liczne kierunki działania i możliwość występowania w różnych postaciach może naśladować inne środki psychoaktywne i bywa często sprzedawany jako droższe narkotyki: amfetamina i metamfetamina, heroina i kokaina. Nasiąkniętą nasyconym roztworem fencyklidyny bibułę dilerzy oferują jako LSD, a „słabą" marihuanę zmieszaną z fencyklidyną jako marihuanę „mocną", tj. o wysokiej zawartości Δ^9-THC. Rosnące zapotrzebowanie na PCP doprowadziło do powstania licznych nielegalnych laboratoriów, w których otrzymuje się dość czysty produkt. Niektórzy narkomani sami syntetyzują PCP w miskach klozetowych w toaletach, gdyż zbiornik zapewnia łatwy dopływ wody, podczas gdy porcelana muszli umożliwia odprowadzenie ciepła reakcji. Odkąd PCP stała się związkiem nielegalnym taki rodzaj produkcji umożliwia szybkie usunięcie obciążających dowodów przed ewentualną kontrolą policyjną [7].

Istnieje duże podobieństwo między psychozami wywołanymi przez PCP i objawami schizofrenii, czego najlepszym dowodem są liczne przypadki rozpoznawania przez doświadczonych psychiatrów schizofrenii u biorców fencyklidyny, zanim dotarła informacja o stosowaniu przez nich narkotyku. PCP może jednak nie tylko naśladować objawy schizofrenii, ale również uczynnić istniejącą już chorobę, co świadczy o związku między farmakologią fencyklidyny i neurobiologią schizofrenii.

W wyniku modyfikacji cząsteczki fencyklidyny otrzymano szereg jej analogów strukturalnych, które wykazują właściwości narkotyków dysocjatywnych (ryc. 2).

PHP, czyli 1-(1-fenylocykloheksylo)-pirolidyna powstała przez zastąpienie w cząsteczce fencyklidyny sześcioczłonowego pierścienia piperydyny pięcioczłonowym rodnikiem pirolidynowym. Działa ona słabiej niż fencyklidyna.

PCE, czyli N-etylo-1-fenylocykloheksyloamina – jeden z półproduktów tworzących się podczas syntezy fencyklidyny, ma aktywność zbliżoną do ketaminy.

Przez zastąpienie w fencyklidynie rodnika fenylowego pięcioczłonowym pierścieniem tiofenu otrzymano TCP, czyli 1-(1-2'-tienylocykloheksylo)-piperydynę wykazującą 3–5-krotnie większą aktywność niż związek macierzysty (ryc. 2).

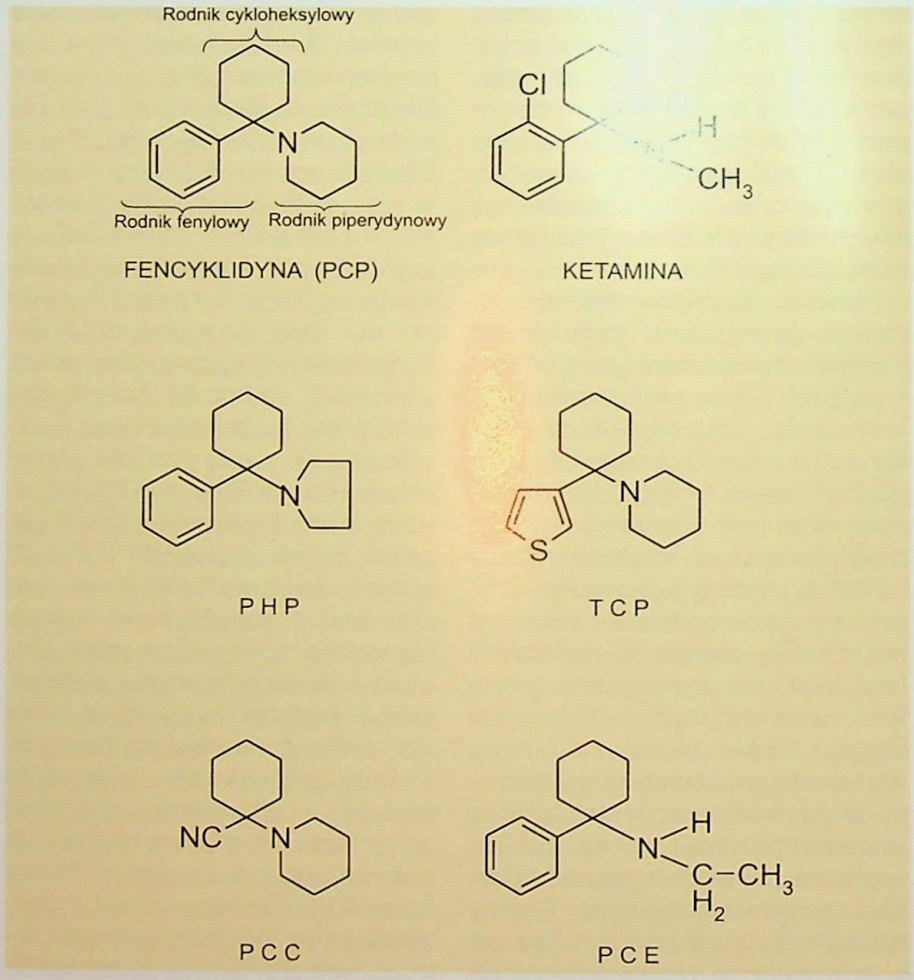
PCC, czyli 1-piperydynocykloheksanokarbonitryl – związek powstający w pierwszej fazie syntezy fencyklidyny, który występuje w produkcie końcowym jako jego zanieczyszczenie. Jest bardzo niebezpieczny, gdyż wchodząca w jego skład grupa nitrylowa odłącza się łatwo w postaci niezwykle toksycznego cyjanowodoru (HCN). Przy paleniu zanieczyszczonej fencyklidyny aż 58% 1-piperydynocykloheksanokarbonitrylu rozkłada się z wydzieleniem cyjanków, które z dymem dostają się do płuc palącego. Prawdopodobnie przyczyną wielu śmiertelnych zatruć wywołanych przez fencyklidynę był (i jest) ten właśnie półprodukt [5].

Ketamina

Wśród analogów strukturalnych fencyklidyny niebezpiecznymi właściwościami wyróżnia się ketamina (Kat, Valium, Super K), czyli 2-(o-chlorofenylo)-2-metyloaminocykloheksanon (ryc. 2). Stosowano ją początkowo do narkozy w chirurgii ludzkiej i weterynaryjnej oraz do badań mających na celu poznanie przyczyn schizofrenii. Ketamina jest bowiem niekompetytywnym antagonistą receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginianu) i podobnie jak inni antagoniści receptorów NMDA, wywołuje efekty behawioralne przypominające objawy schizofrenii. Natomiast u pacjentów z ustabilizowaną schizofrenią powoduje powrót ostrej fazy choroby. Badania prowadzone metodą emisyjnej tomografii pozytronowej (PET) pozwoliły ustalić, że ketamina stymuluje uwalnianie dopaminy z zakończeń neuronów w jądrze półleżącym (*nucleus accumbens*), co jest charakterystyczne dla większości narkotyków [8].

Ketaminę zsyntetyzowano po raz pierwszy w roku 1962 w Parke Davis Pharmaceuticals w ramach poszukiwań takiego analogu fencyklidyny, który zachowywałby jej korzystne właściwości (zdolność wywoływania narkozy), a był pozbawiony właściwości niepożądanych (halucynacje, majaczenia). Handlowy produkt jest mieszaniną dwóch enancjomerów: S (+) i R (–), przy czym analgetyczne i nasenne działanie odmiany prawoskrętnej jest czterokrotnie silniejsze niż lewoskrętnej [1].

Ketamina wywołuje krótkotrwałą narkozę i najczęściej bywa stosowana jako wprowadzenie do narkozy właściwej. Stosowano ją podczas



Ryc. 2. Narkotyki zmodyfikowane wywodzące się z fencyklidyny (komentarz w tekście)
Fig. 2. *Designer drugs originating from phencyclidine (se text)*

wojny wietnamskiej, gdyż nie wymaga profesjonalnej aparatury anestezjologicznej, a ponadto nie upośledza funkcji układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Oprócz działania przeciwbólowego ketamina wywołuje również amnezję, przy czym zaburzeniu ulega nie tylko pamięć operacyjna („robocza"), ale również epizodyczna i semantyczna. Obniża także wrażliwość biorcy na to, co dzieje się w jego otoczeniu [2]. Sprzyja to wykorzystywaniu ketaminy w celach przestępczych, np. dla dokonania gwałtu, jako jednego z tzw. *the date-rape drugs*, związków wywołujących oszołomienie (drugging) i paraliż reakcji obronnych. Ponieważ dobrze rozpuszcza się w wodzie i nie ma wyraźnego smaku i zapachu może być podana w napojach i drinkach bez wiedzy osoby, której planuje się dokonanie przestępstwa. Alfred Hitchcock już w latach 70. znał właściwości ketaminy, gdyż w jego filmie pt. „Intryga rodzinna" właśnie tego środka użyto do obezwładnienia osoby porwanej. Również w filmie „Prezydencki pierwszej damy" w reżyserii Wilsona (1994 rok) posłużono się ketaminą w celu oszołomienia ofiary porwania.

W USA ketaminę produkują trzy firmy: Parke Davis Pharmaceuticals – pod nazwą Ketalar, firma Fort Dodge – jako Ketaset i firma Phoenix Pharmaceuticals – jako Ketajet. Dwa ostatnie preparaty przeznaczone są tylko do celów weterynaryjnych

W późnych latach 60. ketamina pojawiła się na ulicach miast amerykańskich sprzedawana nielegalnie jako środek halucynogenny, a w latach 90. stała się popularnym wśród nastolatków i młodzieży tzw. narkotykiem rekreacyjnym rozprowadzanym i sprzedawanym w dyskotekach i klubach. W Wielkiej Brytanii w roku 1995 aż 32% osób uczestniczących w młodzieżowych dyskotekach przynajmniej raz stosowało ketaminę. Często jednak preparaty sprzedawane jako ketamina bywają zafałszowane obojętnymi substancjami – laktozą, mąką, talkiem, a także stymulatorami OUN – kofeiną i amfetaminą. Niekiedy do ketaminy dodawana jest witamina B12, która ma jakoby zmniejszać objawy toksyczne.

W roku 1997, po opublikowaniu przez DEA (Drug Enforcement Administration) danych świadczących o znacznym wzroście nadużywania ketaminy, wpisano ją na listę III substancji objętych kontrolą. W Polsce ketamina nie figuruje na listach związków kontrolowanych, stanowiących załączniki do ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z 24 kwietnia 1997 roku.

Ketamina obecna na rynku narkotykowym pochodzi głównie z legalnej produkcji, gdyż w przeciwieństwie do fencyklidyny jej synteza jest skomplikowana i trudna do przeprowadzenia w warunkach nielegalnego laboratorium. Jedynie przemiana ciekłej ketaminy w mający postać białego proszku chlorowodorek, dokonywana w celu ułatwienia dystrybucji narkotyku, może się odbywać w warunkach domowych. Początkowo ketaminę przyjmowano głównie w postaci iniekcji, później jednak preferowaną postacią stały się pigułki, często w połączeniu z innymi narkotykami. Ketaminę w postaci bardzo delikatnego proszku stosowano również donosowo, często jako wstęp do palenia heroiny, jednak najpospolitszą postacią narkotyku jest chlorowodorek rozpuszczony w wodzie, sokach lub drinkach. Po iniekcji domięśniowej efekty pojawiają się w ciągu 2 minut, po podaniu doustnym w ciągu 15–20 minut, a gdy drogą przyjmowania jest wdychanie – w ciągu 5–10 minut. Dość dobra rozpuszczalność ketaminy w lipidach sprawia, że łatwo dociera ona do mózgu, a także do innych tkanek. Okres półtrwania wynosi 3–4 godzin, objętość dystrybucji 2–5 l/kg, a stopień wiązania z białkami 12%.

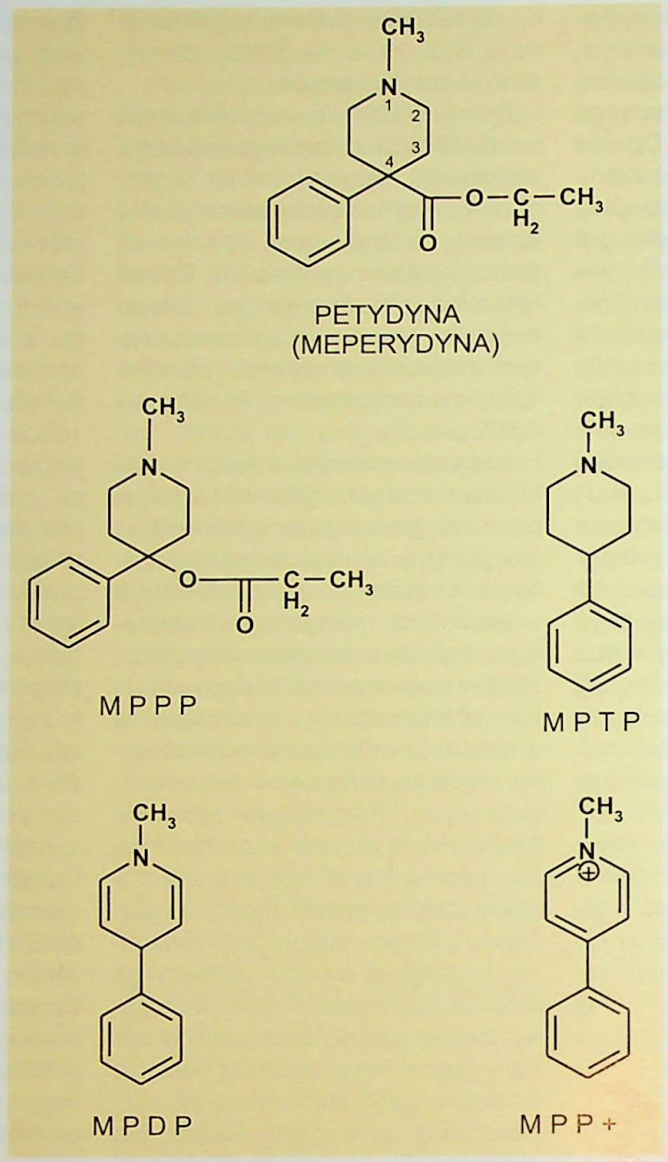
Istnieje pogląd, że popularność ketaminy jako „narkotyku rekreacyjnego" wiąże się z możliwością precyzyjnego dawkowania i tym samym uzyskiwania takiego stanu psychicznego i fizycznego, który zapewnia optymalną percepcję muzyki, błyskających efektów świetlnych oraz pozwala osiągnąć kondycję niezbędną do długotrwałego, szybkiego tańca. Zdaniem niektórych uczestników „raving parties" ketamina przewyższa pod tym względem Ecstasy, a ponadto po krótkim śnie pozwala rano przystąpić w pełnej sprawności do pracy. W środowiskach młodzieżowych ketamina bywa określana jako „chemiczna droga do wirtualnej rzeczywistości", „psychodeliczna heroina" itp. [3]. Osoby stosujące ketaminę w dawkach 0,5 g lub wyższych doznawały uczucia „przechodzenia światła przez ciało", „zmiany konsystencji ciała na drewnianą, gumową lub plastikową", „braku poczucia czasu", „stapiania się z innymi ludźmi lub przedmiotami znajdującymi się w otoczeniu", „opuszczania ciała", „unoszenia się w warunkach nieważkości", „nagłego wglądu w tajemnice bytu", „bycia samemu we wszechświecie", „groteskowych zmian kształtu i wielkości fragmentów ciała". Jeden z narkomanów powiedział, że odczucia te „są czymś między podróżą do piekła i spotkaniem z szatanem, a podróżą do nieba i spotkaniem z Bogiem". Ta różnorodność subiektywnych wrażeń i odczuć bywa określane terminem „dziury ketaminowej" (K-hole) [4]. Działanie ketaminy trwa stosunkowo krótko i utrzymanie wywołanych przez nią efektów wymaga wielokrotnego przyjmowania narkotyku w krótkich odstępach czasu. Dla wzmocnienia efektu tworzy się mieszanki ketaminy z innymi narkotykami, których nazwy bywają niekiedy dziwaczne, np. „Calvin Klein" (mieszanina ketaminy i Ecstasy). W Niemczech do ketaminy z reguły dodaje się efedrynę.

Te ekstatyczne przeżycia i doznania związane z przyjmowaniem ketaminy to tylko jedna strona medalu. Istnieje jednak druga, niezwykle niebezpieczna dla biorcy. Są nią groźne, często zagrażające życiu objawy niepożądane jak ataksja, zamazana mowa, zawroty głowy, stan dezorientacji, niewyraźne i podwójne widzenie, bezsenność, toniczno-kloniczne ruchy ciała, omamy, oczopląs, a także zaburzenia pamięci. Obserwowano również flashbacki (powracanie przebytych wcześniej doznań psy-

chotycznych). Ponadto trzeba wymienić bóle w klatce piersiowej, wzrost ciśnienia krwi, tachykardię, kołatanie serca, obfite wydzielanie śliny mogące doprowadzić do niedrożności dróg oddechowych, kurcz krtani, wzrost ciśnienia śródgałkowego. Ketamina przyjmowana z alkoholem bardzo często wywołuje mdłości i wymioty.

N-demetylacja ketaminy przez układ cytochromu P-450 prowadzi do norketaminy, która ma działanie podobne do związku macierzystego. Ulega ona następnie odwodorowaniu do dehydronorketaminy, która prawdopodobnie również jest biologicznie aktywna. Zarówno ketamina, jak i oba metabolity ulegają hydroksylacji i sprzęganiu z kwasem glukuronowym. Wydalanie odbywa się w 90% przez nerki, a w ok. 5% z kałem. 4% podanej dawki przechodzi do moczu w stanie niezmienionym [12]. W moczu można ją wykryć w ciągu dwóch pierwszych dni po przyjęciu.

Ostre objawy intoksykacji po przyjmowaniu ketaminy można złagodzić za pomocą niewielkich dawek barbituranów o krótkim i ultrakrótkim okresie działania. Ponadto można stosować diazepam i droperydol. Wskazana jest izolacja pacjenta od hałasu, światła i innych bodźców.



Ryc. 3. Petydyna i jej analogi strukturalne (komentarz w tekście)
Fig. 3. *Petidine and its structural analogues (see text)*

Petydyna i analogi strukturalne

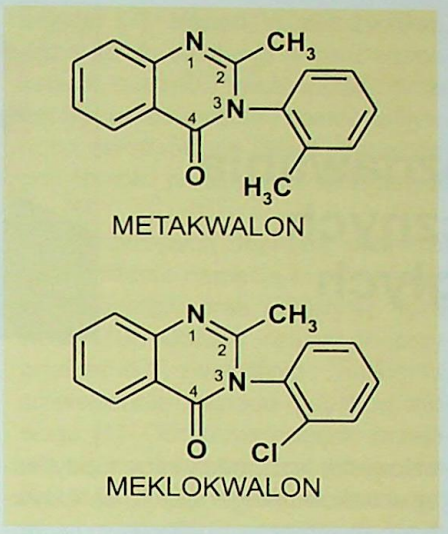
Petydyna (ester etylowy kwasu 1-metylo-4-fenylo-piperydyno-4-karboksylowego) – ryc. 3 – jest lekiem przeciwbólowym z grupy opioidów, agonistą receptorów μ. Ponadto działa przeciwkaszlowo i depresyjnie na układ oddechowy. Efekt przeciwbólowy jest 10-krotnie słabszy od morfiny, rozpoczyna się nieco szybciej, ale trwa krócej (2–4 godziny). W odróżnieniu od innych opioidów petydyna może wywoływać rozszerzenie źrenic.

Jednym z jej metabolitów jest norpetydyna, która działa pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy, może wywoływać omamy, drgawki, skurcze mięśni, wzmożone odruchy i depresję układu oddechowego. Natomiast jej efekt przeciwbólowy jest dwukrotnie słabszy niż petydyny.

Nielegalnie produkowanym narkotykiem zmodyfikowanym wywodzącym się z petydyny jest MPPP (1-metylo-4-fenylo-4-piperydynolo-propionian) – ryc. 3. Jego syntezę wykonano po raz pierwszy w roku 1977. Produktem ubocznym powstającym podczas syntezy MPPP i stanowiącym jego zanieczyszczenie jest MPTP (1-metylo-4-fenylo-piperydyna) – ryc. 3. Produkty nielegalnej syntezy nie są na ogół poddawane procesowi oczyszczania, MPPP sprzedawany na rynku narkotykowym jako tzw. uliczna heroina stanowi więc mieszaninę MPPP i MPTP. Taki zanieczyszczony produkt spowodował w roku 1982 w Kalifornii wystąpienie u wielu osób objawów typowych dla choroby Parkinsona i to neurotoksyczne działanie przypisywano wcześniej MPTP. Obecnie wiadomo, że uszkodzenie neuronów dopaminergicznych substancji czarnej (substantia nigra) wywołuje nie MPTP, lecz jego metabolit. Powstaje on w wyniku dwóch reakcji: najpierw MPTP wiąże się z monoaminooksydazą (MAO B) i pod jej wpływem przekształca się w metylofenylodihydropirydynę (MPDP), a ta ulega dalszemu utlenieniu do metylofenylopirydyny (MPP+) – ryc. 3. Związek ten jest wychwytywany przez dopaminergiczne neurony substancji szarej, gromadzi się w mitochondriach, blokuje procesy fosforylcji oksydatywnej i powoduje śmierć neuronów. Badania katamnestyczne wykazały jednak, że z 300 osób eksponowanych na MPP+ tylko u 20 (ok. 7%) rozwinęła się choroba Parkinsona, co może świadczyć o różnicach osobniczych wrażliwości na MPP+. W USA petydyna podlega kontroli i należy do grupy II. W Polsce zarówno petydyna, jak i wywodzący się z niej narkotyk zmodyfikowany – MPPP zaliczono do grupy I-N środków odurzających.

Metakwalon i meklokwalon

Metakwalon (ryc. 4) jest pochodną chinazoliny o działaniu uspokajającym i nasennym, spazmolitycznym i przeciwhistaminowym. Wykazuje również działanie miejscowo znieczulające. W Europie pojawił się w r. 1956, a w r. 1965 w USA, gdzie reklamowany jako niebarbituranowy, nie wywołujący uzależnienia środek uspokajający i nasenny stał się w ciągu kilku lat jednym z najlepiej sprzedawanych leków. W dawkach terapeutycznych (150–500 mg) wywołuje stan euforyczny i uczucie odprężenia, co tłumaczy jego nadużywanie, jednak przy wielokrotnym przyjmowaniu kumuluje się w ustroju, i wywołuje liczne objawy niepożądane: bóle i zawroty głowy, senność, brak łaknienia, nudności, nadmierną potliwość, depresję układu oddechowego, wywołuje również uzależnienie, po nagłym odstawieniu – objawy abstynencyjne. Przyjęcie 2 g metakwalonu wywołuje drgawki i śpiączkę, która jest dawką śmiertelną. Przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu te groźne efekty pojawiają się po znacznie niższych dawkach metakwalonu. Z powodu objawów niepożądanych i działania uzależniającego metakwalon został wycofany z lecznictwa i jest otrzymywany w nielegalnych laboratoriach z kwasu antranilowego i o-toluidyny. W środowisku narkomanów metakwalon ma opinię środka wywołującego pobudzenie seksualne. Znane są przynajmniej dwa narkotyki zmodyfikowane wywodzące się z metakwalonu: meklokwalon (ryc. 4) i nitrometakwalon.



Ryc. 4. Budowa metakwalonu i meklokwalonu
Fig. 4. *Structure of metaqualone and mecloqualone*

W Stanach Zjednoczonych metakwalon zaliczono do grupy I substancji kontrolowanych, a w Polsce zarówno metakwalon, jak i meklokwalon znajdują się na liście grupy II-P substancji psychotropowych.

BIBLIOGRAFIA

1. **Adams H.A., Werner C.:** From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance? „Anaesthesist", 1997, 46, 1026.

2. **Adler C.M., Goldberg T.E., Malhotra A.K., Pickar D., Breier A.:** Effects of ketamine on thought disorder, working memory, and semantic memory in healthy volunteers, „Biol. Psych." 1998, 43, 811.

3. **Curran H.V., Morgan C.:** Cognitive and psychotogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later, „Addiction", 2000, 95, 575.

4. **Curran H.V., Moaghan L.:** In and out of the K-hole: a comparison of the acute and residual effects of ketamine in frequent and infrequent ketamine users, „Addiction", 2001, 96, 749.

5. **Frank B., Galea J.:** Fentanyl, Excerpts from the Community Epidemiology Work Group (CEWG), New York, 1998, pp. 7–9.

6. **Galea J.:** Fentanyl update, N.Y. State Office of Alcoholism and Substance Abuse Services (OASAS), 1993.

7. **Giannini A.J.:** Phencyclidine, w: **Tarter R., Ammerman R., Ott P.,** (ed): Handbook of Substance Abuse, Neurobehavioral Pharmacology, Plenum Press, London, 1998, pp. 579–587.

8. **Kegelas L.S., Abi-Dargham A., Zea-Ponce Y.:** Modulation of amphetamine induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implication for schizophrenia, „Biological Psychiatry", 2000, 48, 627.

9. **Lahti A.C. Werfel D., Michealidis T., Weiler M.A., Frey K., Taminga C.A.:** Long-term outcome of patients who receive ketamine during research, „Biol. Psych." 2001, 49, 869.

10. **Milhorn H.T.:** Diagnosis and management of phencyclidine intoxication, „Amer. Family Phys." 1991, 43,1293.

11. **Szukalski B.:** Narkotyki zmodyfikowane. Część I. Związki o działaniu amfetaminopodobnym, „Problemy Kryminalistyki" 2004, nr 243, s. 25.

12. **Yanagihara Y., Ohtani M., Kariya S., Uchino K., Aoyama T., Yamamura Y., Iga T.:** Stereoselective high-performance liquid chromatographic determination of ketamine and its active metabolite, norketamine, in human plasma, „J. Chromatogr. B", 2000, 746, 227.

Czytelniku

jeśli jesteś zainteresowany kupnem książek, zadzwoń:
(+22) 601 45 30

- Jarosław Moszczyński: *Daktyloskopia* 26,–
- Zbigniew Ruszkowski: *Fizykochemia kryminalistyczna* 15,–
- Waldemar S. Krawczyk: *Profilowanie narkotyków* 25,–
- Waldemar S. Krawczyk: *Chromatografia gazowa w kryminalistyce* 25,–
- Leonarda Rodowicz: *Kryminalistyczne badanie śladów obuwia* 10,–
- Andrzej Filewicz: *Kryminalistyczne badania pozostałości po wystrzale z broni palnej (GSR)* 35,–
- Jerzy Kasprzak, Beata Łęczyńska: *Cheiloskopia. Identyfikacja człowieka na podstawie śladu czerwieni wargowej* 15,–