Az új szintetikus kábítószerek világméretű járványa 2. rész – Új szintetikus hallucinogének

Humli Viktória

Veszélyes emberkísérlet lenne? A designer drogok folyamatosan változó hatóanyagainak kiszámíthatatlan hatását az emberi szervezetre akár így is nevezhetjük. Az új szintetikus kábítószerek gyártására mára egy teljes piac épült ki, és rendkívüli gyorsasággal jelennek meg az új vegyületek. Cikkünkben most a szintetikus hallucinogén szereket és hatásaikat mutatjuk be.

Cikksorozatunk első részében a szintetikus stimulánsok hatásairól és mellékhatásairól írtunk. Ebben a cikkben a szintetikus hallucinogénekkel folytatjuk a sort.

A 2000-es éveket megelőzően az ismert, úgynevezett klasszikus kábítószerek – mint a heroin, kokain, marihuána, amfetamin, metamfetamin, LSD, hallucinogén gombák – használata volt elterjedt, melyek rendkívül károsak lehetnek, de nagyjából jól kiszámítható hatásokkal és mellékhatásokkal bírnak. A 2010-es évekre azonban újfajta pszichoaktív hatású szerek fogyasztása terjedt el és szorította háttérbe a fenti drogokat. Az új szereknek általában nem ismert a pontos összetétele és hatásmechanizmusa, valamint nincsenek róluk ismereteink a biztonságos emberi fogyasztásra vonatkozóan sem. A 2000-es éveket követően megjelenő új típusú szerek különböző hatásmechanizmussal bírnak. Stimuláns, depresszáns és hallucinogén hatással rendelkező anyagokat egyaránt találunk köztük. Az új hallucinogén szerek két fő osztályba sorolhatók: hallucinogén és disszociatív vegyületek (Hallucinogens DrugFacts | National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2021). Ami a terminológiát illeti, inkább nevezhetjük őket összefoglaló névként pszichedelikumoknak, vagy még egzaktabban pszichoto-mimetikumoknak, ugyanis a hallucinogén hatás (vizuális, auditorikus, taktilis, olfaktórikus) inkább csak az egyik alcsoport főtulajdonsága, vagy épp csak egy kis része a hatásspektrumnak. Szokták úgy is kategorizálni őket, hogy vagy hasonlítanak a természetes neurotranszmitterekre, például az LSD (ergot alkaloid) és a pszilocibin a szerotoninhoz (5-HT), vagy nem hasonlítanak, mint például a fenciklidin (PCP). A szerotoninhoz hasonló szerkezetű vegyületek nem a dopaminerg rendszeren, hanem a szerotonin 5-HT2A receptorán keresztül hatnak (Gyires K. & Fürst Zs., 2011). Ezeken kívül még számos más felosztás létezik a csoportosítási szemponttól

függően, egy újabb toxikológiai tanulmány például teljesen külön választja a disszociatív szereket a pszichedelikumoktól (Luethi & Liechti, 2020). A továbbiakban a NIDA felosztását követjük. A jelenleg használt osztályozási rendszer csak egy példa, a heterogén kémiai struktúra és az átfedő hatások miatt más kategorizálás is elfogadott.

Hallucinogének

A hallucinogén szereket további alcsoportokra oszthatjuk kémiai szerkezetük alapján: triptaminokra, lizergaminokra és fenetilaminokra (Baumeister et al., 2014). Ugyanakkor hatásuk hasonló mechanizmussal történik a szerotonerg rendszer modulálásán keresztül. A legnépesebb csoportot a feniletilamin származékok teszik ki.

A feniletilaminok leginkább az agykérgi szerotonin (5-HT2A) receptorokkal lépnek interakcióba. A benzometoxi derivátumok (N-bomba, Smiles, 25I-NBOMe) nagyobb affinitást mutatnak az 5-HT2A és 5-HT2C receptorhoz és kisebbet az 5-HT1A receptorhoz (Halberstadt, 2015). Az NBOMe vegyületek affinitást mutatnak a D2 dopamin receptorhoz is, aminek következtében rendelkeznek abúzus potenciállal is (Custodio et al., 2020). A benzilfenetilaminok (2C-Bfly, Br-fly, Br-dragonfly) is képesek eufóriát és percepciós érzésváltozást kiváltani, de enyhe stimuláns hatással is rendelkeznek (González et al., 2015).

A triptaminok a triptofán nevű aminosavból keletkeznek, ide tartozik a természetes eredetű NN-dimetiltriptamin (DMT- a pszichoaktív ayahuasca ital egyik összetevője), a szintetikus alfa-metiltriptamin (AMT), és a metoxi-triptaminok (5-MeoO-DALT és az 5-MeO-DIPT) (Shafi et al., 2020). A DMT és az AMT kémiai szerkezete is nagyon hasonlít a szerotoninéhoz. A triptamin származékoknak mindhárom fentebb említett szerotonin receptorhoz van kötési képessége, valamint képesek gátolni a szerotonin visszavételét a szinaptikus résből és elősegíteni a szerotonin felszabadulást, így növelve a szerotonin szintet a receptorok közelében (Luethi et al., 2019).

Talán már elfeledett tény, hogy az LSD-t korábban adjuvánsként alkalmazták a gyógyászatban (pszichoterápia), ám napjainkban az egyik legpotensebb hallucinogénként tartják számon (Baumeister et al., 2014). A „klasszikusok" közé tartozik, mely hatásának mímelésére szintetizálnak újabb és újabb vegyületeket. Szintetikus lizergaminok (LSD származékok) például az 1-acetil-LSD (ALD-52), 1-propionil-LSD (1P-LSD) és az 1-butiril-LSD (1B-LSD) (Wagmann et al., 2019). Az LSD analógok az 5-HT2A és 5-HT1A receptort képesek aktiválni (Luethi et al., 2019).

A sokféle kémiai szerkezet sokféle hatást és hatáserősséget eredményezhet. Használati módjaikat tekintve is igen változatos csoport: inhalálják, szippantják, tabletta vagy átitatott papír

(bélyeg) formában szájon át fogyasztják, de helyezhetik nyelv alá, valamint ismertek intravénásan alkalmazott szerek is. A felszívódást követően szétáramlik a testben, bejut az agyba és a gerincvelőbe, ahol a szerotonerg rendszer működését befolyásolja. Általánosságban a 5-HT2A receptor aktiválása glutamát (serkentő neurotranszmitter) felszabadulást vált ki, és aktiválja az AMPA receptorokat, ami agykérgi aktivitásnövekedéshez és információfeldolgozáshoz vezet. A szerotonin rendszerünk nagyon sok folyamat működésében vesz részt, köztük a viselkedés, az érzések, az étvágy, a testhőmérséklet, izomműködés, a szexualitás szabályozásában és az érzékelésben. Ezekhez kapcsolódnak a szerhasználat során vágyott hatások is, úgy, mint az eufória és öröm érzet, az időérzékelés megváltozása, kreativitás, a gondolkodás megváltozása, valamint a misztikus, spirituális élmények (Gyires K. & Fürst Zs., 2011). De nem csak a pozitívnak hitt hatások kapcsolódnak ezekhez a neurokémiai folyamatokhoz, hanem a mellékhatások is. Legáltalánosabban toxicitás jelentkezik, ami különféle mentális betegségek megjelenéséhez vezet. Gyakori az agitáció, agresszió, paranoia, dysphoria, súlyos zavartság, delírium, és az önsértések. Egyéb megjelenő tünetek még a tachycardia, hypertenzió, mydriasis, hyperthermia, hyperreflexia, és izomklónusok. Feniletilamin származékok súlyosabb estben okozhatnak többszervi elégtelenséget, pszichózist és szerotonin-szindrómát is. A triptaminok súlyos téveszméket, rhabdomiolízist és veseelégtelenséget válthatnak ki, és halálesetek is előfordulnak (Shafi et al., 2020).

Az idetartozó új hallucinogén szerek közös tulajdonsága, hogy medicinálisan nem alkalmazzák őket, így a DEA (Drug Enforcement Administration) kontroll szerint az I. jegyzékbe sorolják őket (Controlled Substance Schedules, 2021), illetve a hazai szabályozás a 66/2012. (IV. 2.) Kormányrendeletében, a Pszichotróp anyagokra vonatkozó jegyzék tartalmazza.

Disszociatív szerek

Ebben a csoportban a „klasszikus" szerek általánosan elterjedtek voltak az orvosi gyakorlatban. A ketamin napjainkban is orvosi alkalmazás alatt áll, mind az állat, mind a humán gyógyászatban. Jelentős fájdalomcsillapító hatással bír, úgynevezett disszociatív anesztéziát hoz létre. Továbbá vizsgálják, mint gyorsan ható antidepresszánst, és a palliatív ellátásban is szerepet kaphat (Li & Vlisides, 2016).

A disszociatív szereket is alcsoportokra bonthatjuk, úgymint arilciklohexilaminok (ketamin, PCP, metoxetamin (MXE)) és diariletilaminok (difenidin, metoxfenidin, efenidin). Mindkét csoport az NMDA receptorokon hat, melyen nem kompetitív gátló hatást fejtenek ki. Az első generációs disszociatív szerek a PCP-ből származnak, viszont annál nagyobb affinitással kötnek az NMDA receptorokhoz. A legutóbbi szerek, mint

a 2-MeO-difenidin, 3-MeO-PCP, és 4-MeO-PCP szintén a PCP-hez hasonló szerkezettel bírnak (Katselou et al., 2018). A ketaminból származik az MXE és a metoxmetamine, ezek az új szintetikus disszociatív szerek dopamin transzporter -gátlónak és muszkarinos kolinerg és 5-HT2 receptor agonistának bizonyultak, valamint fájdalomcsillapító hatással is rendelkeznek (Zanda et al., 2016). Az efenidin szintén új szintetikus szer, ám a ketaminnál nagyobb hatékonysággal blokkolja az NMDA receptorokat, és a noradrenalin transzporterrel és a dopamin transzporterrel is kölcsönhatásba léphet (Kang et al., 2017).

Maga az NMDA receptor az agyban számos helyen előfordul, szerepe van többek között a memória funkciókban, a szinaptikus plaszticitásban, a tanulási folyamatokban, és a neuronhálózatok kialakításában a fejlődés során (Newcomer et al., 2000). Több új szintetikus szer képes hatni a szerotonerg, hisztaminerg, kolinerg, adrenerg, opioiderg rendszerre is, ezzel magyarázható a hatásváltozás a generációk során (Luethi et al., 2018; Roth et al., 2013; Wallach et al., 2016).
Az illegális szerek használati módjait tekintve előfordul inhalálás, orrba történő szippantás, szájon át való bevitel és intravénás alkalmazás is. Az alkalmazás során megszakad a kapcsolat a gondolatok, az érzések, a memória és a szenzoros érzékelés között. Eufória és deperszonalizáció is létrejön. Ugyanakkor általában súlyos neurológiai és vesekárosodás jelenik meg mellékhatásként. Általánosan előforduló enyhébb mellékhatások a hányás, izzadás, magasvérnyomás, magas pulzusszám, veseelégtelenség, zavartság, nyugtalanság, homályos beszéd, hallucinációk, amnézia és izom merevség. Súlyos mérgezés esetén előfordul rhabdomiolízis és akár halál is (Luethi & Liechti, 2020).

Összefoglalás

Ebben a cikkben az új szintetikus szerek egy újabb csoportját és alcsoportjait ismerhettük meg. A legújabb szerekről még sok mindent nem tudunk, miközben viszonylag könnyen és olcsón hozzáférhetővé válnak a fogyasztók számára, ezáltal még ártalmasabbak lehetnek. Szükséges lehet kiemelt jelentőséget tulajdonítani ezeknek a szereknek. Az oktatásban és egészségügyi ellátásban dolgozókat érdemes lehet széles körben tájékoztatni az új szerek valós veszélyeiről.

A cikksorozat következő részében a szintetikus kannabinoidokról olvashatnak.

Felhasznált irodalom

66/2012. (IV. 2.) Korm. rendelet a kábítószerekkel és pszichotróp anyagokkal, valamint az új pszichoaktív anyagokkal végezhető tevékenységekről, valamint ezen anyagok jegyzékre vételéről és jegyzékeinek módosításáról

Baumeister, D., Barnes, G., Giaroli, G., & Tracy, D. (2014). Classical hallucinogens

as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 4(4), 156. https://doi.org/10.1177/2045125314527985

Controlled Substance Schedules. (2021). https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/

Custodio, R. J. P., Sayson, L. V., Botanas, C. J., Abiero, A., You, K. Y., Kim, M., Lee, H. J., Yoo, S. Y., Lee, K. W., Lee, Y. S., Seo, J.-W., Ryu, I. S., Kim, H. J., & Cheong, J. H. (2020). 25B-NBOMe, a novel N-2-methoxybenzyl-phenethylamine (NBOMe) derivative, may induce rewarding and reinforcing effects via a dopaminergic mechanism: Evidence of abuse potential. Addiction Biology, 25(6), e12850. https://doi.org/10.1111/ADB.12850

González, D., Torrens, M., & Farré, M. (2015). Acute Effects of the Novel Psychoactive Drug 2C-B on Emotions. BioMed Research International, 2015. https://doi.org/10.1155/2015/643878
Gyires K., & Fürst Zs. (2011). A farmakológia alapjai (2. kiadás). Medicina Könyvkiadó Zrt.

Halberstadt, A. L. (2015). Recent Advances in the Neuropsychopharmacology of Serotonergic Hallucinogens. Behavioural Brain Research, 277, 99. https://doi.org/10.1016/J.BBR.2014.07.016

Hallucinogens DrugFacts | National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2021). https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/hallucinogens?fbclid=IwAR1pi4nuBeMyNaqFirDw9ICEhS0Nt9ueiM1RbgyFUsqDUJowO0503FNfBd8

Kang, H., Park, P., Bortolotto, Z. A., Brandt, S. D., Colestock, T., Wallach, J., Collingridge, G. L., & Lodge, D. (2017). Ephenidine: A new psychoactive agent with ketamine-like NMDA receptor antagonist properties. Neuropharmacology, 112(Pt A), 144. https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2016.08.004

Katselou, M., Papoutsis, I., Nikolaou, P., Misailidi, N., Spiliopoulou, C., & Athanaselis, S. (2018). Diphenidine: a dissociative NPS makes an entrance on the drug scene. Forensic Toxicology 2018 36:2, 36(2), 233–242. https://doi.org/10.1007/S11419-018-0421-1

Li, L., & Vlisides, P. E. (2016). Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. Frontiers in Human Neuroscience, 10(NOV2016). https://doi.org/10.3389/FNHUM.2016.00612

Luethi, D., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2018). Effects of the new psychoactive substances diclofensine, diphenidine, and methoxphenidine on monoaminergic systems. European Journal of Pharmacology, 819, 242–247. https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2017.12.012

Luethi, D., & Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. Archives of Toxicology, 94(4), 1085. https://doi.org/10.1007/S00204-020-02693-7

Luethi, D., Widmer, R., Trachsel, D., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2019). Monoamine receptor interaction profiles of 4-aryl-substituted 2,5-dimethoxyphenethylamines (2C-BI derivatives). European Journal of Pharmacology, 855, 103–111. https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2019.05.014

Newcomer, J. W., Farber, N. B., & Olney, J. W. (2000). NMDA receptor function, memory, and brain aging. Dialogues in Clinical Neuroscience, 2(3), 219. https://doi.org/10.31887/DCNS.2000.2.3/JNEWCOMER

Roth, B. L., Gibbons, S., Arunotayanun, W., Huang, X.-P., Setola, V., Treble, R., & Iversen, L. (2013). The Ketamine Analogue Methoxetamine and 3- and 4-Methoxy Analogues of Phencyclidine Are High Affinity and Selective Ligands for the Glutamate NMDA Receptor. PLOS ONE, 8(3), e59334. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0059334

Shafi, A., Berry, A. J., Sumnall, H., Wood, D. M., & Tracy, D. K. (2020). New psychoactive substances: a review and updates. Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 10, 204512532096719. https://doi.org/10.1177/2045125320967197

Wagmann, L., Richter, L. H. J., Kehl, T., Wack, F., Bergstrand, M. P., Brandt, S. D., Stratford, A., Maurer, H. H., & Meyer, M. R. (2019). In vitro metabolic fate of nine LSD-based new psychoactive substances and their analytical detectability in different urinary screening procedures. Analytical and Bioanalytical Chemistry 2019 411:19, 411(19), 4751–4763. https://doi.org/10.1007/S00216-018-1558-9

Wallach, J., Kang, H., Colestock, T., Morris, H., Bortolotto, Z. A., Collingridge, G. L., Lodge, D., Halberstadt, A. L., Brandt, S. D., & Adejare, A. (2016). Pharmacological Investigations of the Dissociative 'Legal Highs' Diphenidine, Methoxphenidine and Analogues. PLoS ONE, 11(6). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0157021

Zanda, M. T., Fadda, P., Chiamulera, C., Fratta, W., & Fattore, L. (2016). Methoxetamine, a novel psychoactive substance with serious adverse pharmacological effects: A review of case reports and preclinical findings. Behavioural Pharmacology, 27(6), 489–496. https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000241