Novel Psychoactive Treatment UK Network

NEPTUNE

Postępowanie w ostrych i przewlekłych następstwach używania narkotyków klubowych i nowych substancji psychoaktywnych - wskazówki kliniczne

Niniejsza publikacja Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE) jest chroniona prawem autorskim. Zezwala się na powielanie wskazówek NEPTUNE pod warunkiem podania źródła.

© 2015 NEPTUNE (Novel Psychoactive Treatment UK Network) 2015

Club Drug Clinic/CAPS
Central and North West London NHS Foundation Trust (CNWL) 69
Warwick Road
Earls Court
SW5 9HB

http://www.Neptune-clinical-uidance.com

http://www.Neptune-clinical-guidance.co.uk

Wytyczne opierają się na połączeniu przeglądu piśmiennictwa i konsensusu klinicznego ekspertów, i opierają się na informacjach dostępnych do marca 2015 r. Nie ponosimy odpowiedzialności za jakiekolwiek konsekwencje wynikające z wykorzystania informacji zawartych w niniejszym dokumencie.

Zalecane cytowanie tego dokumentu:

Abdulrahim D & Bowden-Jones O, w imieniu grupy ekspertów NEPTUNE. ***Postępowanie w ostrych i przewlekłych następstwach używania narkotyków klubowych i nowych substancji psychoaktywnych - wskazówki kliniczne.*** Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE). Londyn, 2015.

NEPTUNE jest finansowana przez Health Foundation, niezależną organizację charytatywną działającą na rzecz poprawy jakości opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii.

Produkcja i projektowanie stron redakcyjnych przez Ralph Footring Ltd, http://www.footring.co.uk

Tytuł oryginału:

Guidance on the Clinical Management of Acute and Chronic Harms of Club Drugs and Novel Psychoactive Substances

Copyright © NEPTUNE (Novel Psychoactive Treatment UK Network), 2015
Ministerstwo Zdrowia oraz Krajowe Biuro do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii, Warszawa 2018

Tłumaczenie:

Biuro Tłumaczeń FATIX Mateusz Fatek Sp. z o.o., ul. Zapolskiej 4/1, 25-435 Kielce

Redakcja:

prof. dr hab. n. med. Marcin Wojnar
Katedra i Klinika Psychiatryczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Korekta merytoryczna:

dr n. med. Piotr Burda
Ośrodek Kontroli Zatruć – Warszawa

dr hab. n. med. Andrzej Jakubczyk
Katedra i Klinika Psychiatryczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

dr n. med. Anna Klimkiewicz
Katedra i Klinika Psychiatryczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

dr n. med. Jakub Klimkiewicz
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojskowego Instytutu Medycznego

dr n. med. Magdalena Łukasik-Głębocka
Katedra Medycyny Ratunkowej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Oddział Toksykologii z Ośrodkiem Informacji Toksykologicznej, Szpital Miejski im. Franciszka Reszei w Poznaniu

dr hab. n. med. Jacek Sein Anand, prof. nadzw. GUMed
Zakład Toksykologii Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed)
Pomorskie Centrum Toksykologii

dr n. med. Wojciech Waldman
Zakład Toksykologii Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed)
Pomorskie Centrum Toksykologii

ISBN 978-83-952967-1-0

Druk, skład i łamanie:
GONDOR print & advertising, Warszawa, www.gondor.pl

Egzemplarz bezpłatny

Zadanie zrealizowane w ramach Narodowego Programu Zdrowia i finansowane ze środków Funduszu Rozwiązywania Problemów Hazardowych, będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach konkursu przeprowadzonego przez Krajowe Biuro do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii.

NEPTUNE (Novel Psychoactive Treatment UK Network): członkowie Grupy Ekspertów

Grupa Ekspertów NEPTUNE	
Dr Owen Bowden-Jones	Prezes Neptune Kierownik kliniczny i programowy Specjalista psychiatra i główny lekarz w Club Drug Clinic, Wydział Uzależnień, Central and North West London NHS Foundation Trust Honorowy starszy wykładowca, Imperial College, Londyn
Dr Dima Abdulrahim	Sekretariat programu/kierownika NEPTUNE Główny badacz NEPTUNE Central and North West London NHS Foundation Trust
Dr James Bell	Lekarz specjalista South London and Maudsley NHS Trust
Dr Nigel Borley	Specjalista urolog Chelsea and Westminster NHS Trust
Dr Steve Brinksman	Lekarz medycyny rodzinnej Birmingham Dyrektor ds. klinicznych w Substance Misuse Management in General Practice (SMMGP)
Pani Emma Crawshaw	Menadżer ds. organizacji opieki Crew 2000, Edynburg
Pani Laura Day	Koordynator ds. projektów Crew 2000, Edynburg
Pani Annette Dale-Perera	Dyrektor ds. uzależnień i opieki nad przestępcami Central and North West London NHS Foundation Trust
Pan Mark Dunn	Pielęgniarz ze specjalizacją kliniczną Club Drug Clinic, Central and North West London NHS Foundation Trust
Pani Stacey Hemmings	Psycholog Club Drug Clinic, Central and North West London NHS Foundation Trust
Pan Salvo Larosa	Club Drug Clinic, Central and North West London NHS Foundation Trust
David MacKintosh	Dyrektor London Drug and Alcohol Policy Forum
Dr Luke Mitcheson	Specjalista psycholog kliniczny South London and Maudsley NHS Foundation Trust Public Health England
Pan Monty Moncrieff	Prezes London Friend
Prof David Nutt	Profesor neuropsychofarmakologii Edmond J Safra Dyrektor Zakładu Neuropsychofarmakologii w Wydziale Nauk o Mózgu. Imperial College Londyn
Dr John Ramsey	Toksykolog analityk Dyrektor TICTAC Communications Ltd St George's, University of London
Dr John Roche	Specjalista psychiatra Leeds and York Partnership NHS Foundation Trust
Prof Fabrizio Schifano	Kirownik Katedry Farmakologii i Terapii Klinicznej Uniwersytetu Hertfordshire oraz specjalista psychiatra (w zakresie uzależnień)

Pan David Stuart	Kirownik Zespołu ds. Używania Substancji Psychoaktywnych, GUM/HIV 56 Dean Street, Chelsea Westminster Hospital NHS Foundation Trust
Dr Ann Sullivan	Lekarz specjalista w zakresie HIV i chorób układu moczowo-płciowego Chelsea and Westminster Hospital NHS Foundation Trust
Dr Tim Williams	Specjalista psychiatra Avon and Wiltshire Mental Health Partnership NHS Trust
Dr Christopher Whiteley	Zastępca kierownika ds. psychologii Specjalista psycholog kliniczny South London and Maudsley NHS Foundation Trust
Dr Adam Winstock	Specjalista psychiatra oraz specjalista ds. medycyny uzależnień SLAM NHS Trust Starszy Wykładowaca, Kings College London Dyrektor, Global Drug Survey
Dr David Wood	Specjalista toksykolog kliniczny, Kierownik (kliniczny) ds. opieki medycznej Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust oraz King's Health Partners. Londyn, Wielka Brytania Starszy Wykładowca, King's College London, Wielka Brytania
Dr Dan Wood	Specjalista urolog Adolescent and Reconstructive Surgery University College Hospital, Londyn
Pozostali uczestnicy	
Dr Marta Boffito	Szef badań klinicznych, St. Stephen's Centre (SSAT) Lekarz specjalista, Chelsea and Westminster Foundation Trust Imperial College Londyn
Pani Lindsey Hines	Doktorantka Zakład Uzależnień, Instytut Psychiatrii, Psychologii i Neuronauki Kings College London
Pan Josh Hulbert	Administrator projektu oraz koordynator na Unię Europejską Niezależny Komitet Naukowy ds. Narkotyków
Dr Duccio Papanti	Rezydent psychiatrii Wydział Nauk Medycznych, Chirurgicznych i Zdrowotnych Uniwersytetu w Trieście, Włochy
Obserwatorzy	
Pan Pete Burkinshaw	Kierownik ds. umiejętności i rozwoju Public Health England
Dr Mark Prunty	Starszy Doradca Medyczny ds. polityki w zakresie nadużywania substancji psychoaktywnych Departament zdrowia
Pan John McCracken	Menadżer programu narkotykowego Departament zdrowia
Pani Melanie Roberts	Strategia antynarkotykowa – zespół ds. zmniejszenia popytu Home Office

Podziękowania

Projekt NEPTUNE miał siedzibę w Central and North West London NHS Foundation Trust (CNWL).

Chcielibyśmy wyrazić uznanie dla hojnego wsparcia Health Foundation, która sfinansowała prace NEPTUNE.

Jesteśmy bardzo wdzięczni za niezależne recenzje projektu tego raportu przez dr Paula Dargana (lekarz konsultant, toksykolog kliniczny i dyrektor kliniczny w Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's Health Partners, Londyn) oraz dr Jonathana Dewhursta (psychiatrę konsultanta ds. uzależnień w Greater Manchester West Mental Health Foundation Trust).

Chcielibyśmy podziękować dr Christopherowi Whitely'emu i dr Luke'owi Mitcheson'owi za napisanie rozdziału 2 „Interwencje psychospołeczne w zakresie narkotyków klubowych środków odurzających i nowych substancji psychoaktywnych”.

Chcielibyśmy podziękować dr Sarah Finley (konsultant w zakresie medycyny ratunkowej) oraz pracownikom Chelsea and Westminster Hospital Emergency Department za wsparcie w opracowywaniu i testowaniu pakietów opieki GHB/GBL. Dziękujemy również Claire Whitelock i Nickowi Prideaux-Brune za ich wkład.

Spis treści

Część I: Wprowadzenie, stan wiedzy i zasady ogólne

Rozdział 1. Wprowadzenie

1.1. Niniejszy dokument ……20

1.2. Sieć Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE): cele projektu i opracowanie wskazówek ……22

1.2.1. Cele Projektu NEPTUNE

1.2.2. Cele wskazówek klinicznych NEPTUNE

1.3. Docelowi odbiorcy wskazówek……24

1.3.1. Główni odbiorcy

1.3.2. Inni odbiorcy

1.4. Proces opracowywania wskazówek: metoda przeglądu piśmiennictwa……24

1.4.1. Ogólne włączenia i wyłączenia ze wskazówek

1.4.2. Substancje i grupy środków odurzających objęte niniejszymi wskazówkami

1.5. Przegląd narkotyków klubowych……27

1.5.1. Stare narkotyki, nowe narkotyki i „dopalacze”

1.5.2. Nowe rynki i informowanie użytkowników o narkotykach

1.6. Używanie narkotyków w klubach w Wielkiej Brytanii……32

1.6.1. Używanie narkotyków ogólnie

1.6.2. Używanie narkotyków klubowych i NSP

1.6.3. Formy używania narkotyków oraz łączenie wielu narkotyków

1.6.4. Osoby używające narkotyki klubowe i konteksty ich zażywania

1.6.4.1. Bywalcy nocnych klubów i osoby korzystające z usług night-time economy

1.6.4.2. Populacje środowiska lesbijek, gejów, biseksualistów oraz osób transgenderycznych (LGBT)

1.6.4.3. Psychonauci

1.7. Omówienie działania i szkodliwych następstw narkotyków klubowych……35

1.7.1. Jak działają narkotyki

1.7.2. Toksyczność i inne szkodliwe następstwa

1.7.3. Śmiertelność związana z używaniem narkotyków klubowych

1.8. Działania podejmowane wobec używania narkotyków klubowych……39

1.8.1. Działania polityczne związane z narkotykami klubowymi i NSP

1.8.2. Zgłoszenia do szpitali i na terapię związane z używaniem NSP i narkotyków

1.8.3. Podstawowe zasady przeprowadzania oceny i postępowania w docelowych placówkach w zakresie szkodliwych następstw używania narkotyków klubowych i NSP
1.8.3.1. Oddziały ratunkowe
1.8.3.2. Poradnie seksuologiczne
1.8.3.3. Ośrodki leczenia uzależnienia od substancji psychoaktywnych
1.8.4. Omówienie interwencji w zakresie badań przesiewowych, rozpoznawania i postępowania w przypadku szkodliwych następstw używania narkotyków w placówkach docelowych

Rozdział 2: Interwencje psychospołeczne w zakresie narkotyków klubowych i nowych substancji psychoaktywnych

2.1. Opieka stopniowana……50
2.2. Rozpoznanie i ocena nasilenia używania NSP……51
2.3. Placówki prowadzące interwencje psychospołeczne (IPS)……52
2.3.1. Placówki prowadzące IPS o niższej intensywności
2.3.2. Placówki prowadzące IPS o wyższej intensywności
2.4. IPS o niższej intensywności……54
2.5. IPS o wyższej intensywności……58
2.5.1. Zorganizowane leczenie uzależnienia od narkotyków
2.5.2. Formalne leczenie psychologiczne
2.6. Stacjonarna terapia psychospołeczna……61
2.7. Wzajemna pomoc……62
2.8. Modele konkretnych podejść psychospołecznych……63
2.8.1. Wywiad motywacyjny
2.8.2. Terapie oparte na sieci społecznej i środowiskowe
2.8.3. Zapobieganie nawrotom w oparciu o terapię poznawczo-behawioralną (CBT)
2.8.4. Wzmacnianie motywacji dla pożądanych zachowań
2.8.5. Terapia psychodynamiczna

Część II: Substancje o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy

Środki uspakajające i depresanty używane jako narkotyki klubowe: kryteria włączenia i wyłączenia

Rozdział 3: Gamma-hydroksymaślan (GHB) i gamma-butyrolakton (GBL)

3.1. Nazwy potoczne……68
3.2. Status prawny……68
3.3. Jakość dowodów naukowych……68
3.4. Krótkie omówienie aspektów farmakologicznych……68

3.5. Zastosowania kliniczne i inne……69
3.6. Rozpowszechnienie i wzorce używania……..70
3.7. Drogi przyjmowania i częstość zażywania……71
3.8. Oczekiwane efekty rekreacyjnego zażywania GHB/GBL……72
3.9. Śmiertelność……..73
3.10. Ostre szkody zdrowotne……73
3.10.1. Ostra intoksykacja GHB/GBL
3.10.1.1. Objawy ostrej intoksykacji GHB/GBL
3.10.1.2. Ostry zespół abstynencyjny
3.10.2. Łączenie wielu narkotyków i ich interakcje
3.10.3. GHB a terapia antyretrowirusowa stosowana w przypadku zakażenia HIV
3.11. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia……79
3.11.1. Rozpoznanie i ocena
3.11.2. Kliniczne postępowanie w przypadku przedawkowania i ostrego zatrucia
3.11.3. Wyniki leczenia
3.11.4. Ostry zespół abstynencyjny po detoksykacji
3.12. Szkodliwe następstwa związane z przewlekłym używaniem……..82
3.12.1. Uzależnienie
3.12.2. Zespół abstynencyjny od GHB/GBL
3.12.2.1. Predyktory zespołu abstynencyjnego
3.12.2.2. Szybkie pojawienie się i czas trwania zespołu abstynencyjnego
3.12.2.3. Różnice indywidualne i nieprzewidywalność zespołu abstynencyjnego
3.12.2.4. Objawy zespołów abstynencyjnych od GHB/GBL
3.13. Postępowanie w przypadku szkodliwych następstw przewlekłego używania……84
3.13.1. Postępowanie w przypadku uzależnienia
3.13.1.1. Rozpoznanie i ocena uzależnienia od GHB/GBL oraz zespołu abstynencyjnego
3.13.1.2. Wsparcie psychospołeczne i farmakologiczne
3.13.2. Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia zespołu abstynencyjnego
3.13.2.1 Powikłania medyczne opisywane w trakcie zespołu abstynencyjnego
3.13.3. Dobrowolne lub zaplanowane odstawienie i detoksykacja wspomagane medycznie
3.13.4. Opieka po zakończeniu leczenia i wsparcie w powrocie do zdrowia
3.14. Zdrowie i bezpieczeństwo publiczne……..88
3.15. Redukcja szkód……..89
3.15.1. Wspieranie pacjentów w trakcie wspomaganego medycznie leczenia odwykowego od GHB/GBL w warunkach ambulatoryjnych
3.15.2. Porady dla użytkowników - używaj bezpiecznie

Rozdział 4: Ketamina i metoksetamina

4.1. Narkotyki „dysocjacyjne”……97
4.2. Nazwy potoczne……97
4.3. Status prawny……98
4.4. Jakość dowodów naukowych……98
4.5. Krótkie omówienie farmakologii……98
4.6. Medyczne zastosowania ketaminy……99
4.7. Rozpowszechnienie i wzorce używania……100
4.7.1. Rozpowszechnienie używania w Wielkiej Brytanii
4.7.2. Używanie ketaminy oraz podawanie iniekcyjne i zachowania seksualne wysokiego ryzyka
4.8. Drogi przyjmowania, dawki i częstość zażywania……103
4.8.1. Ketamina
4.8.2. Metoksetamina
4.9. Oczekiwane efekty używania w celach rekreacyjnych……104
4.9.1. Ketamina
4.9.2. Metoksetamina
4.10. Śmiertelność……106
4.11. Ostra toksyczność ketaminy……107
4.11.1. Objawy ostrej toksyczności ketaminy
4.11.2. Ostry zespół abstynencyjny
4.11.3. Używanie wielu narkotyków jednocześnie: czynniki komplikujące w przypadku ostrego zatrucia
4.12. Postępowanie w przypadku ostrych szkodliwych następstw związanych z zażyciem ketaminy……110
4.12.1. Identyfikacja i ocena ostrej toksyczności ketaminy
4.12.2. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia
4.12.3. Wyniki leczenia ostrej toksyczności
4.13. Szkodliwe następstwa związane z przewlekłym używaniem ketaminy……112
4.13.1. Uzależnienie od ketaminy
4.13.2. Zespół abstynencyjny związany z ketaminą
4.13.3. Inne szkodliwe następstwa wynikające z przewlekłego stosowania ketaminy
4.13.3.1. Uszkodzenie dróg moczowych wywołane przez ketaminę
4.13.3.2. Toksyczność żołądkowo-jelitowa
4.13.3.3. Cukrzycowa kwasica ketonowa (CKK)
4.13.3.4. Interakcje leków/narkotyków w leczeniu HIV

4.13.3.5. Skutki neurobehawioralne, psychiatryczne i psychologiczne
4.13.3.5.1. Zaburzenia funkcji poznawczych i pamięci
4.13.3.5.2. Depresja
4.13.3.5.3. Neurologiczne następstwa używania
4.13.3.6. Szkodliwe konsekwencje społeczne
4.14. Postępowanie w przypadku wystąpienia szkodliwych następstw związanych z przewlekłym używaniem ketaminy……118
4.14.1. Liczba przypadków specjalistycznego leczenia farmakologicznego szkodliwych następstw związanych z ketaminą i uzależnieniem
4.14.2. Rozpoznanie i ocena
4.14.3. Wsparcie psychospołeczne i farmakologiczne
4.14.3.1. Wsparcie psychologiczne
4.14.3.2. Interwencje farmakologiczne związane z uzależnieniem i zespołem abstynencyjnym
4.14.3.3. Opieka i wsparcie po pobycie w instytucji zamkniętej
4.14.4. Leczenie problemów z układem moczowym
4.15. Zdrowie i bezpieczeństwo publiczne……121
4.15.1. Zakażenia wirusowe i bakteryjne
4.15.2. Wypadki samochodowe i przestępstwa seksualne
4.16. Redukcja szkód……121
Rozdział 5: Podtlenek azotu
5.1. Nazwy potoczne……129
5.2. Status prawny……129
5.3. Jakość dowodów naukowych……129
5.4. Krótkie omówienie farmakologii……129
5.5. Kliniczne i inne zastosowania podtlenku azotu……130
5.6. Rozpowszechnienie i wzorce używania……130
5.7. Drogi przyjmowania i częstość dawkowania……131
5.8. Oczekiwane efekty rekreacyjnego używania podtlenku azotu……132
5.9. Śmiertelność……133
5.10. Ostre szkodliwe następstwa……133
5.10.1. Ostra toksyczność
5.10.2. Ostry zespół abstynencyjny
5.10.3. Łączenie wielu narkotyków i ich interakcje
5.11. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia……134
5.11.1. Identyfikacja i ocena toksyczności ostrej
5.11.2. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia

5.12. Szkodliwe skutki w przypadku przewlekłego stosowania i uzależnienia……135
5.12.1. Uzależnienie
5.12.1.1. Zespół abstynencyjny
5.12.2. Inne szkodliwe następstwa - niedobór witaminy B12
5.13. Postępowanie w przypadku wystąpienia szkodliwych następstw związanych z przewlekłym zażywaniem……136
5.13.1. Wsparcie psychospołeczne i farmakologiczne
5.14. Redukcja szkód i zdrowie publiczne……137

Część III: Środki pobudzające (stymulanty)

Rozdział 6: Kokaina, pochodne kokainy syntetycznej i piperazyny

6.1. Kokaina: przegląd……141
6.2. Status prawny i farmakologia……142
6.3. Rozpowszechnienie używania, wzorce stosowania, oczekiwane i niepożądane efekty oraz drogi przyjmowania……142
6.4. Śmiertelność……143
6.5. Toksyczność……144
6.5.1. Ostra toksyczność
6.5.1.1. Zaburzenia sercowo-naczyniowe
6.5.1.2. Zaburzenia krążenia mózgowego
6.5.1.3. Psychoza kokainowa
6.6. Postępowanie w przypadku ostrych następstw użycia kokainy……149
6.6.1. Przyjęcie do szpitala z ostrym zatruciem kokainą
6.6.2. Leczenie zaburzeń sercowo-naczyniowych wywołanych używaniem kokainy
6.6.3. Leczenie psychozy kokainowej
6.6.4. Wypis ze szpitala i dalsza opieka
6.7. Postępowanie w przewlekłym używaniu i uzależnieniu……151
6.7.1. Postępowanie w przypadku uzależnienia od kokainy
6.7.2. Dostęp do leczenia uzależnienia od kokainy w Wielkiej Brytanii
6.8. Pochodne kokainy syntetycznej……152
6.9. Piperazyny……153

Rozdział 7: Substancje z grupy amfetamin (ATS): przegląd

7.1. Farmakologia……161
7.2. Medyczne i inne zastosowania amfetamin……162
7.3. Rozpowszechnienie i wzorce używania……162
7.4. Drogi przyjmowania i częstość zażywania……163
7.5. Oczekiwane i niepożądane subiektywne efekty ATS……164

7.6. Śmiertelność……165
7.7. Ostre szkodliwe następstwa……165
7.7.1. Cechy toksyczności ostrej
7.7.2. Zespół serotoninowy
7.8. Postępowanie w przypadku ostrych szkodliwych następstw związanych z używaniem ATS……169
7.8.1. Identyfikacja i ocena toksyczności ostrej
7.8.2. Postępowanie w przypadku wystąpienia zespołu serotoninowego
7.9. Szkodliwe następstwa związane z przewlekłym używaniem substancji z grupy amfetamin (ATS)……172
7.9.1. Uzależnienie i zespół abstynencyjny
7.9.2. Szkodliwe fizyczne i psychiczne następstwa przewlekłego używania amfetamin
7.10. Postępowanie w przypadku szkodliwych następstw używania przewlekłego……174
7.10.1. Rozpoznanie i ocena uzależnienia od substancji z grupy amfetamin oraz zespołu abstynencyjnego
7.10.2. Stopniowana opieka dla osób używających substancji z grupy amfetamin (ATS)
7.10.3. Wsparcie psychospołeczne i farmakologiczne w leczeniu uzależnienia
7.10.3.1. Interwencje psychospołeczne
7.10.3.2. Leczenie farmakologiczne
7.10.4. Postępowanie w przypadku psychozy amfetaminowej
7.10.5. Opieka i wsparcie po pobycie w instytucji zamkniętej
7.11. Zdrowie i bezpieczeństwo publiczne oraz redukcja szkód……178

Rozdział 8: Metamfetamina

8.1. Nazwy potoczne……183
8.2. Status prawny……183
8.3. Jakość dowodów naukowych……183
8.4. Krótkie omówienie farmakologii……184
8.5. Kliniczne i inne zastosowania metamfetaminy……184
8.6. Rozpowszechnienie i wzorce używania……185
8.7. Drogi przyjmowania i częstość używania……187
8.8. Oczekiwane i niepożądane efekty używania rekreacyjnego……187
8.9. Śmiertelność……188
8.10. Następstwa ostrego zatrucia……189
8.10.1. Ostra toksyczność
8.10.1.1. Skutki szkodliwego działania na układ krążenia i oddechowy
8.10.1.2. Hipertermia

8.10.1.3. Rabdomioliza
8.10.1.4. Choroby układu moczowego
8.10.2. Używanie metamfetaminy i zachowania seksualne wysokiego ryzyka
8.10.3. Ryzyko związane z iniekcją
8.10.4. Ostre następstwa używania wielu narkotyków, a także ich interakcje
8.10.5. Ostry zespół abstynencyjny
8.10.6. Przyjęcia na oddziały ratunkowe
8.11. Postępowanie w ostrych przypadkach……195
8.12. Szkodliwe następstwa przewlekłego używania oraz uzależnienia……196
8.12.1. Uzależnienie
8.12.2. Zespół abstynencyjny
8.12.3. Fizjologiczne, psychologiczne i psychiatryczne następstwa długotrwałego używania i uzależnienia
8.12.3.1. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy
8.12.3.2. Neurologiczne następstwa zażywania
8.12.3.3. Szkodliwe następstwa dla układu oddechowego
8.12.3.4. Infekcje przenoszone przez krew oraz objawy hematologiczne, gastroenterologiczne i urologiczne
8.12.3.5. Zdrowie jamy ustnej i uzębienia
8.12.3.6. Objawy dermatologiczne
8.12.3.7. Guz Potta
8.12.3.8. Uszkodzenie narządu wzroku w następstwie używania metamfetaminy
8.12.3.9. Efekty psychologiczne i psychiatryczne
8.12.3.10. Wpływ na funkcje poznawcze
8.12.4. Współchorobowość związana z używaniem metamfetaminy u osób będących nosicielami wirusa HIV
8.13. Postępowanie w przypadku szkodliwych następstw związanych z przewlekłym używaniem i uzależnieniem od met amfetaminy……201
8.13.1. Rozpoznanie i ocena uzależnienia
8.13.2. Interwencje psychospołeczne w związku z uzależnieniem
8.13.2.1. Wdrażanie programów wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań
8.13.3. Interwencje farmakologiczne związane z uzależnieniem od metamfetaminy oraz jej odstawieniem
8.13.4. Skuteczność leczenia
8.13.5. Dostęp do leczenia
8.13.6. Opieka i wsparcie po pobycie w instytucji zamkniętej

8.14. Redukcja szkód……209

Rozdział 9: Mefedron i inne syntetyczne katynony

9.1. Nazwy potoczne……223

9.2. Status prawny……223

9.3. Jakość dowodów naukowych……223

9.4. Krótkie omówienie farmakologii……224

9.5. Kliniczne zastosowania mefedronu i syntetycznych katynonów……225

9.6. Rozpowszechnienie i wzorce używania……225

9.7. Drogi przyjmowania, dawkowanie i częstość zażywania……227

9.8. Oczekiwane i niepożądane efekty używania w celach rekreacyjnych……229

9.9. Śmiertelność……230

9.10. Ostre szkodliwe następstwa……231

9.10.1. Ostra toksyczność

9.10.2. Szkodliwe następstwa iniekcji i zachowań seksualnych wysokiego ryzyka

9.10.3. Ostry zespół abstynencyjny

9.10.4. Łączenie wielu narkotyków i ich interakcje

9.11. Postępowanie w przypadku ostrych następstw używania……234

9.11.1. Rozpoznanie i ocena toksyczności mefedronu

9.11.2. Postępowanie w przypadku ostrego zatrucia

9.11.3. Wyniki leczenia

9.11.4. Postępowanie w przypadku ostrego zespołu abstynencyjnego

9.12. Szkodliwe następstwa związane z przewlekłym używaniem……236

9.12.1. Uzależnienie

9.12.2. Zespół abstynencyjny

9.12.3. Inne szkodliwe następstwa: ryzyko zakażeń ogólnoustrojowych i wirusowych

9.13. Postępowanie w przypadku wystąpienia szkodliwych następstw związanych z przewlekłym używaniem i uzależnieniem……238

9.13.1. Postępowanie kliniczne w przypadku przewlekłego używania i uzależnienia

9.13.2. Postępowanie w przypadku odstawienia

9.13.3. Przyjęcie do specjalistycznych ośrodków leczenia uzależnienia od narkotyków

9.13.4. Opieka i wsparcie po pobycie w instytucji zamkniętej

9.14. Publiczna opieka zdrowotna i redukcja szkód……239

9.14.1. Bezpieczeństwo publiczne: prowadzenie pojazdów

Rozdział 10: Ecstasy (MDMA, 3,4-metylenodioksymetamfetamina) i narkotyki o podobnym działaniu

10.1. Nazwy potoczne……246

10.1.1. Tabletki, pigułki i kapsułki
10.1.2. Kryształy i proszek
10.2. Status prawny……246
10.3. Jakość dowodów naukowych……247
10.4. Krótkie omówienie farmakologii……247
10.5. Kliniczne zastosowania……249
10.6. Rozpowszechnienie i wzorce używania……249
10.7. Formy, drogi przyjmowania i częstość zażywania……252
10.8. Oczekiwane efekty używania w celach rekreacyjnych……254
10.9. Niepożądane efekty……255
10.10. Śmiertelność……256
10.11. Ostre szkodliwe następstwa……257
10.11.1. Cechy ostrej toksyczności ecstasy
10.11.2. Hiperpyreksja/hipertermia i ich konsekwencje
10.11.3. Zespół serotoninowy/toksyczność serotoninowa
10.11.4. Przewodnienie hipotoniczne z hiponatremią i encefalopatia hiponatremiczna
10.11.5. Ostre objawy psychiatryczne
10.11.6. Myśli samobójcze i samobójstwa
10.11.7. Ostre i podostre incydenty sercowe
10.11.8. Szkodliwe następstwa w zakresie płuc: odma opłucnowa i odma śródpiersia
10.11.9. Krwiak śródczaszkowy
10.11.10. Niewydolność wątroby
10.11.11. Kwasica cukrzycowa
10.11.12. Łączenie wielu narkotyków i ich interakcje
10.12.Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia……267
10.12.1. Hiperpyreksja i hipertermia
10.12.2. Ostre objawy psychiatryczne
10.13. Szkodliwe następstwa związane z używaniem przewlekłym……268
10.13.1. Neurotoksyczność
10.13.2. Zaburzenia poznawcze
10.13.3. Objawy psychiatryczne i szkodliwe następstwa
10.13.4. Uzależnienie i zespół abstynencyjny
10.13.5. Problemy ze snem
10.13.6. Choroby układu krążenia
10.13.7. Choroby serca
10.14. Postępowanie w przypadku przewlekłych szkodliwych następstw……275

10.14.1. Leczenie w przypadku szkodliwego używania i uzależnienia

10.14.2. Leczenie depresji w kontekście używania MDMA

10.15. Publiczna opieka zdrowotna i redukcja szkód……277

10.16. Benzofurany……277

10.16.1. Farmakologia

10.16.2. Wzorce używania i drogi przyjmowania

10.16.3. Pożądane efekty

10.16.4. Kliniczne zastosowania

10.16.5. Śmiertelność

10.16.6. Ostre szkodliwe następstwa

10.16.7. Postępowanie w przypadku ostrych szkodliwych następstw

10.16.8. Redukcja szkód

Rozdział 11: Pipradrole i pochodne pipradroli

11.1. Krótkie omówienie farmakologii……294

11.2. Wzorce używania i drogi przyjmowania……294

11.3. Oczekiwane efekty……295

11.4. Śmiertelność……295

11.5. Ostre szkodliwe następstwa……296

11.6. Przewlekłe używanie……297

11.7. Postępowanie w przypadku ostrych szkodliwych następstw……297

11.8. Redukcja szkód……297

Część IV: Halucynogeny

Rozdział 12: Narkotyki halucynogenne

12.1. Nazwy potoczne……302

12.2. Status prawny……302

12.3. Jakość dowodów naukowych……303

12.4. Krótkie omówienie farmakologii……303

12.5. Kliniczne zastosowania……305

12.6. Rozpowszechnienie i wzorce używania……305

12.7. Drogi przyjmowania i częstość zażywania……307

12.7.1. Siła działania

12.7.2. Pojawienie się efektów i czas ich trwania

12.7.3. Drogi zażywania

12.7.4. Częstość stosowania

12.7.5. Używanie wielu narkotyków jednocześnie

12.8. Oczekiwane efekty używania w celach rekreacyjnych……310

12.9. Niepożądane efekty……311
12.10. Śmiertelność……312
12.11. Poważne szkodliwe następstwa używania……312
12.11.1. Cechy toksyczności
12.11.2. Efekty psychologiczne i psychiatryczne
12.11.2.1. Psychoza
12.11.2.2. Delirium pobudzeniowe (excited delirium)
12.11.3. Urazy i samookaleczenia
12.11.4. Negatywne efekty fizjologiczne
12.12. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia……316
12.12.1. Postępowanie w przypadku niepożądanych następstw psychologicznych, pobudzenia i psychozy wywołanej narkotykami
12.13. Szkodliwe następstwa związane z przewlekłym używaniem……317
12.13.1. Uzależnienie
12.13.2. Zaburzenie postrzegania spowodowane halucynogenami (Hallucinogen persisting perceptual disorder (HPPD))
12.13.2.1. Leczenie HPPD

Część V: Kannabinoidy syntetyczne

Rozdział 13: Kannabinoidy syntetyczne

13.1. Nazwy potoczne……329
13.2. Status prawny……329
13.3. Jakość dowodów naukowych……329
13.4. Krótkie omówienie farmakologii……330
13.5. Czym są syntetyczne produkty kannabinoidowe?……331
13.6. Kliniczne i inne zastosowania syntetycznych kannabinoidów……334
13.7. Rozpowszechnienie i wzorce używania……334
13.8. Drogi przyjmowania i częstość zażywania……336
13.9. Oczekiwane i niepożądane efekty używania kannabinoidów syntetycznych w celach rekreacyjnych……337
13.10. Śmiertelność……339
13.11. Ostre szkodliwe następstwa……339
13.11.1. Ostra toksyczność
13.11.2. Objawy ostrego zatrucia
13.11.2.1. Efekty psychologiczne, psychiatryczne i wpływ na funkcje poznawcze
13.11.2.2. Efekty fizjologiczne
13.11.2.2.1. Sercowo-naczyniowe

13.11.2.2.2. Neurologiczne
13.11.2.2.3. Wpływ na układ trawienny i nerki
13.11.2.2.4. Inne
13.11.2.3. Zgłaszanie się na leczenie ostrego zatrucia
13.11.3. Ostry zespół abstynencyjny
13.12. Postępowanie w przypadku ostrych szkodliwych następstw……344
13.12.1. Rozpoznanie i ocena
13.12.2. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia
13.13. Szkodliwe następstwa związane z przewlekłym używaniem……345
13.13.1.Uzależnienie
13.13.2. Inne szkodliwe następstwa wynikające z przewlekłego używania
13.14. Postępowanie w przypadku wystąpienia szkodliwych następstw związanych z przewlekłym używaniem……346
13.14.1. Postępowanie kliniczne w przypadku uzależnienia i przewlekłego używania
13.14.1.1. Interwencje psychospołeczne
13.14.1.2. Interwencje farmakologiczne
13.14.1.3. Opieka i wsparcie po pobycie w instytucji zamkniętej
13.15. Redukcja szkód i bezpieczeństwo publiczne……347

Załącznik: Interakcje „narkotyków klubowych” z lekami stosowanymi w leczeniu zakażenia wirusem HIV

Część I: Wprowadzenie, stan wiedzy i zasady ogólne

Rozdział 1

Wprowadzenie

1.1. Niniejszy dokument

Na potrzeby niniejszego dokumentu pojęcie „narkotyki klubowe" używane jest w odniesieniu do grupy substancji psychoaktywnych zazwyczaj używanych na dyskotekach, imprezach domowych, festiwalach muzycznych, a czasami w kontekście seksualnym. Pojęcie to opisuje zatem zróżnicowaną grupę substancji o różnorodnym działaniu. Należą do nich substancje o działaniu głównie stymulującym, te o działaniu głównie halucynogennym, a także niektóre środki tłumiące ośrodkowy układu nerwowy i syntetyczne kannabinoidy. Narkotyki klubowe obejmują substancje dobrze znane w Wielkiej Brytanii, takie jak MDMA (ecstasy), jak również szybko rosnący asortyment nowych substancji psychoaktywnych (NSP), takich jak syntetyczne kannabinoidy, syntetyczne katynony i szereg stymulantów typu amfetaminy. Niektóre narkotyki klubowe są sprzedawane na czarnym rynku, podczas gdy inne są sprzedawane jako tak zwane „dopalacze".

Niniejszy dokument zawiera wskazówki dotyczące postępowania klinicznego w przypadku szkodliwych następstw ostrego zatrucia oraz szkodliwego używania i uzależnienia od narkotyków klubowych i NSP. W dokumencie tym dokonano ogólnej kategoryzacji narkotyków klubowych według ich efektów klinicznych:

- **środki uspokajające;**
- **środki pobudzające (stymulanty);**
- **środki halucynogenne.**

Dodatkowo oddzielną kategorię tworzą **syntetyczne kannabinoidy**, głównie z powodów związanych z postępowaniem klinicznym, ale również dlatego, że nie pasują do żadnej z wyżej przedstawionych trzech kategorii.

Wskazówki opierają się na dostępnych materiałach i konsensusie klinicznym. Stanowią one odpowiedź na obecną lukę w wiedzy i doświadczeniu w postępowaniu wobec narkotyków klubowych w Wielkiej Brytanii i poza jej granicami.

Wskazówki kierowane są w szczególności do klinicystów pracujących w różnych ośrodkach, a zwłaszcza w:

- specjalistycznych ośrodkach leczenia uzależnienia od narkotyków
- szpitalnych oddziałach ratunkowych (SOR)
- medycynie rodzinnej / podstawowej opiece zdrowotnej

- poradniach seksuologicznych.

W dokumencie tym umieszczono **wskazówki**, *a nie* **wytyczne.**

Krajowe wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE), wraz z zaleceniami wynikającymi z ich aktualizacji, ocen technicznych i standardów, określają szersze zasady leczenia i opieki w ramach programów leczenia uzależnień, na SOR-ach, placówkach podstawowej opieki zdrowotnej, seksuologicznych i zdrowia psychicznego. Niemniej jednak, wytyczne te nie odnoszą się konkretnie do NSP. Wskazówki NEPTUNE należy stosować zgodnie z szerzej rozumianymi zasadami wyżej wspomnianych wytycznych krajowych.

Wskazówki te nie mają na celu zastąpienia roli i zasobów Krajowej Informacji o Truciznach (*National Poisons Information Service*; NPIS) oraz jej internetowej bazy danych toksykologicznych oraz telefonicznej usługi TOXBASE® w celu udzielania porad dotyczących oceny klinicznej i postępowania w przypadku ostrych zatruć na SOR-ach, w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej i innych placówkach służby zdrowia (ramka 1.1). Aktualne informacje klinicyści mogą uzyskać za pośrednictwem TOXBASE® lub w razie konieczności, dzwoniąc do NPIS. Aby móc korzystać z tych udogodnień, zaleca się klinicystom i oddziałom dokonanie rejestracji. Za pośrednictwem TOXBASE® można także zapoznać się z informacjami UK Teratology Information Service (UKTIS) na temat wszystkich aspektów toksyczności leków i substancji chemicznych w ciąży.

Ramka 1.1.*TOXBASE®*

W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ostrych zatruć zaleca się zwrócenie się o informacje do Krajowego Centrum Informacji Toksygologicznej (National Poisons Information Service - NPIS), w szczególności za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®.

Ta baza danych (http://www.toxbase.org) zawiera informacje na temat około 17 tys. produktów, wraz z ogólnymi poradami dotyczącymi postępowania w przypadku zatrucia. Zarejestrowani użytkownicy mają zapewniony bezpłatny dostęp, dlatego też, aby móc korzystać z tych udogodnień, zaleca się klinicystom i oddziałom dokonanie rejestracji. Dzięki TOXBASE® personel kliniczny może szybko uzyskać kluczowe informacje kliniczne, w tym porady dotyczące potencjalnie niebezpiecznych dawek i właściwego postępowania.

Można też zadzwonić na 24-godzinną infolinię NPIS (numer dla dzwoniących z Wielkiej Brytanii 0844 892 0111, dla dzwoniących z Irlandii (01) 809 2566) w razie bardziej skomplikowanych przypadków. W stosownych przypadkach starszy personel medyczny może omówić swoje przypadki bezpośrednio ze specjalistą toksykologiem klinicznym NPIS.

Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

Czytelnicy tego dokumentu spoza Wielkiej Brytanii powinni zwrócić się do lokalnych, regionalnych lub krajowych centrów informacji toksykologicznych w celu uzyskania aktualnych wskazówek w zakresie postępowania w przypadku ostrego zatrucia narkotykami klubowymi lub zespołu abstynencyjnego.

Wskazówki NEPTUNE mają **ograniczenie czasowe** (tymczasowo do końca 2017 r.), między innymi dlatego, że w dalszym ciągu powstają nowe związki chemiczne, a także wciąż pojawia się coraz więcej nowych danych naukowych na ten temat.

1.2. Sieć *Novel Psychoactive Treatment UK Network* (NEPTUNE): cele projektu i opracowanie wskazówek

1.2.1. Cele Projektu NEPTUNE

Wskazówki te zostały opracowane przez NEPTUNE (Novel Psychoactive Treatment UK Network), projekt finansowany przez Health Foundation* w ramach programu Shine Innovation Programme 2012† pod kierownictwem Central and North West London NHS Foundation Trust.

Cele projektu NEPTUNE były następujące:

- Stworzenie interdyscyplinarnej grupy brytyjskich ekspertów w zakresie leczenia szkodliwych następstw używania narkotyków klubowych, w tym ekspertów z doświadczenia (pacjenci).‡
- Przegląd krajowych i międzynarodowych danych dotyczących narkotyków klubowych, a w szczególności danych dotyczących szkodliwych następstw i postępowania w przypadku szkód związanych z ostrym odurzeniem i ostrym zatruciem, jak również szkodliwych następstw związanych z długotrwałym używaniem szkodliwym i/lub uzależnieniem od narkotyków.
- Opracowanie wskazówek dotyczących leczenia w oparciu o najlepsze dostępne dowody z badań naukowych. W przypadku ich braku wskazówki oparte są na klinicznym konsensusie grupy ekspertów i doświadczeniu pacjentów.
- Opracowanie wskazówek z myślą o następujących placówkach klinicznych:
  (1) ośrodki leczenia uzależnienia od narkotyków;
  (2) oddziały ratunkowe;
  (3) placówki podstawowej opieki zdrowotnej;
  (4) poradnie seksuologiczne.

Zaproszona grupa składa się z brytyjskich ekspertów w zakresie postępowania w przypadku ostrych i przewlekłych powikłań związanych z używaniem narkotyków klubowych. Przyjęto formę współpracy pomiędzy osobami z wielu różnych departamentów National Health Service (NHS) i organizacji wolontariackich z obserwatorami z odpowiednich departamentów rządowych (pełna lista znajduje się na str. ii-iii). W grupie ekspertów znaleźli się psychiatrzy, psychofarmakolodzy, psycholodzy, toksykolodzy kliniczni i analitycy, lekarze oddziałów ratunkowych, ginekolodzy, lekarze specjalizujący się w leczeniu HIV, lekarze rodzinni, urolodzy, pielęgniarki, starsi menedżerowie i eksperci w dziedzinie używania narkotyków klubowych w środowiskach LGBT.

1.2.2. Cele wskazówek klinicznych NEPTUNE

Celem tych wskazówek jest poprawa kompetencji oraz zwiększenie umiejętności klinicystów w zakresie wykrywania, oceny i postępowania ze szkodliwymi następstwami używania narkotyków klubowych we wszystkich placówkach docelowych.

* Fundacja Health Foundation jest niezależną organizacją charytatywną działającą na rzecz poprawy jakości opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii. http://www.health.org.uk/

† http://www.health.org.uk/areas-of-work/programmes/shine-twelve/‡ Dalej zwana „grupą ekspertów".

Konkretne obszary zainteresowania obejmują:

- **Wykrycie/rozpoznanie.** Rozpoznanie znaczących zagrożeń psychologicznych, fizycznych i społecznych, które mogą być związane z narkotykami klubowymi, oraz wyposażenie profesjonalistów w umiejętność rozpoznawania używania szkodliwego, związanych z tym szkód i uzależnienia, a także w umiejętność korzystania z narzędzi do badań przesiewowych tam, gdzie jest to wskazane.
- **Ocenę.** Ocena problemów związanych z używaniem narkotyków klubowych, w tym ocena zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich szkodliwych następstw.
- **Postępowanie.** Postępowanie kliniczne w przypadku ostrych i przewlekłych szkodliwych następstw związanych z używaniem narkotyków klubowych w wymienionych placówkach klinicznych w oparciu o najlepsze dostępne dane naukowe lub konsensus kliniczny w przypadku braku takich danych.
- **Redukcję szkód.** Interwencje mające na celu zapobieganie zachorowalności i śmiertelności wśród osób zgłaszających się do placówek klinicznych, w tym środki mające na celu zmniejszenie szkodliwych następstw powodowanych przez narkotyki klubowe u poszczególnych osób i w społecznościach oraz pomoc pacjentom w powrocie do zdrowia i dobrego samopoczucia oraz utrzymaniu tego stanu.

Podstawowe zasady dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do osób używających narkotyki klubowe mają zastosowanie do wszystkich przypadków szkodliwego używania narkotyków psychoaktywnych i stanowią podstawę wytycznych brytyjskich dotyczących leczenia uzależnienia od narkotyków i powrotu do zdrowia. Jednakże, należyta ocena i postępowanie w przypadku szkodliwych następstw używania narkotyków klubowych (w tym NSP) musi brać również pod uwagę szczególne wyzwania, jakie niosą ze sobą te narkotyki, i musi bezpośrednio odnosić się do nich. Obejmuje to wyzwania wiążące się z:

- nowymi narkotykami (szybko zmieniający się profil i coraz większa liczba substancji o mało znanych szkodliwych następstwach);
- nowe populacje docierające do leczenia (w tym nowe wzorce używania narkotyków i konteksty szkodliwych następstw);
- nowe szkody zdrowotne (niektóre narkotyki klubowe wiążą się ze szkodliwymi następstwami, których wcześniej nie wiązano z nielegalnym używaniem narkotyków, np. wrzodziejące zapalenie pęcherza moczowego spowodowane używaniem ketaminy).

Celem NEPTUNE jest zatem poszerzenie wiedzy klinicystów na temat konkretnych zagadnień związanych z narkotykami klubowymi oraz wspieranie praktyk opartych na dowodach naukowych na szczeblu lokalnym. Ma także pomóc klinicystom zwiększyć poczucie kompetencji w pracy z pacjentami używającymi narkotyki klubowe poprzez zapewnienie:

- wiedzy „technicznej” (czym są narkotyki i jak działają);
- wiedzy „kulturowej” (kto używa narkotyki i w jaki sposób);
- wiedzy „klinicznej” (jak postępować w konkretnych przypadkach klinicznych ostrych i przewlekłych następstw używania NSP).

1.3. Docelowi odbiorcy wskazówek

1.3.1. Główni odbiorcy

Niniejsze wskazówki są kierowane głównie do odbiorców klinicznych. Wybrano docelowe placówki kliniczne, biorąc pod uwagę, że oferują one specjalistyczne leczenie ostrych lub przewlekłych problemów zdrowotnych (SORy i specjalistyczne ośrodki leczenia uzależnień) lub zapewniają niewykorzystany dostęp do populacji zagrożonych szkodliwymi następstwami używania narkotyków (poradnie seksuologiczne i poradnie medycyny rodzinnej, do których potencjalnie pacjenci używający narkotyki klubowe najczęściej się zgłaszają).

Podejście polegające na stopniowanej opiece opisane w niniejszych wskazówkach, jak również stopniowe i warstwowe ramy leczenia uzależnienia od narkotyków (zob. rozdział 2) uwzględniają różne role i kompetencje klinicystów w każdym z docelowych placówek w prowadzeniu interwencji skierowanych do osób używających narkotyki klubowe.

1.3.2. Inni odbiorcy

Wskazówki te są również źródłem informacji dla urzędników i decydentów politycznych pomocnych w planowaniu i rozwijaniu ośrodków na szczeblu lokalnym i krajowym. Dostarczają również pacjentom i opiekunom informacji na temat rodzajów interwencji, jakie powinny być dostępne.

1.4. Proces opracowywania wskazówek: metoda przeglądu piśmiennictwa

Przeprowadzono obszerny przegląd systematyczny piśmiennictwa anglojęzycznego na temat szkodliwych następstw i postępowania klinicznego w przypadku szeregu narkotyków klubowych.

Ramka 1.2. *Użyte hasła wyszukiwania w połączeniu z nazwami narkotyków*

Uzależnienie; Działania niepożądanie; Subiektywne efekty; Głód; Przewlekłe; Objawy kliniczne; Poznawcze; Detoksykacja; Uzależnienie; Szkodliwe następstwa; Spożycie; Odurzenie; Farmakologia; Zatrucie; Interwencje psychologiczne; Leczenie psychologiczne; Krótkie interwencje; Gospodarka lekami; Cechy kliniczne; Szkodliwe następstwa; Toksyczność; Motywacyjny; Przewlekłe używanie; Zespół odstawienny; Głód; Ekspozycja na bodziec; Detoksykacja; Uzależnienie; Nałóg; System opieki zdrowotnej; Farmakoterapia; Odurzenie; Prewencja; Skutki zdrowotne; Wyniki kliniczne; Używanie rekreacyjne; Toksykologia; Przepisywanie; Zapobieganie nawrotom; Postępowanie w przypadku nawrotów; Wywiad motywacyjny; CBT; Terapie behawioralne; Terapia ekspozycją na bodziec; Podejście oparte na wzmocnieniu środowiskowym; Terapia wzmacniająca motywację; Zapobieganie nawrotom; Postępowanie w przypadku nawrotów; Doradztwo psychoseksualne; Plan opieki; Geje; Mężczyźni uprawiający seks z innymi mężczyznami; LGBT; Bywalcy nocnych klubów; Plan imprez; Zażywanie narkotyków w klubach; Seks wspomagany narkotykami; Wstrzykiwanie; Wciąganie; Kliniczne; Wytyczne; SOR; Leczenie w przypadku nadużywania substancji; Medycyna rodzinna; Zdrowie seksualne; Urologia; Stomatologia; Okulistyka; Ciąża; HIV; Zapalenie wątroby typu C.

Konkretne badania, w tym opisy przypadków, wyłoniono przy użyciu elektronicznych baz bibliograficznych: Medline, Medline Plus, Cochrane Library, CINAHL, Current Content, Embase, PUBMED, PsychINFO, Google Scholar i Science Citation Index. Ponadto bibliografie artykułów zostały sprawdzone pod kątem dodatkowych odpowiednich badań.

Hasła wyszukiwania obejmowały same nazwy narkotyków lub nazwy te w połączeniu z hasłami podanymi w Ramce 1.2. W stosownych przypadkach uwzględniono również hasła odnoszące się do jednej z substancji poddanych przeglądowi (np. wrzodziejące zapalenie pęcherza moczowego w przypadku ketaminy).

Wyniki wyszukiwań zweryfikowano względem kryteriów włączenia i wyłączenia (patrz punkt 1.4.1). Następnie sprawdzono streszczenia pozycji wyłonionych w wyniku przeprowadzonych wyszukiwań. Te, które uznano za istotne, identyfikowano i poddawano krytycznej ocenie przeprowadzanej przez główny zespół NEPTUNE i innych członków grupy ekspertów NEPTUNE.

Krytyczna ocena zebranych danych naukowych została przeprowadzona w oparciu o ramy opracowane przez Brytyjskie Towarzystwo Psychofarmakologii w celu opracowania wytycznych dotyczących postępowania w przypadku nadużywania substancji.[1] Klasyfikuje ona siłę dowodów w następujący sposób:

- **Silne dowody badawcze** (np. przeglądy Cochrane, metaanalizy, wysokiej jakości badaniarandomizowane);
- **Dowody badawcze** (np. badania kontrolowane lub badania połowicznie eksperymentalne);
- **Nowe dowody badawcze** (np. badania opisowe lub porównawcze, badania korelacyjne, oceny lub badania opinii oraz badania nieanalityczne, np. opisy pojedynczych lub serii przypadków);
- **Materiały/konsensus panelu ekspertów;**
- **Materiały ekspertów z doświadczenia** (klienci ośrodków/pacjenci);
- **Brak danych** (brak dowodów za lub przeciw);
- **Sprzeczne dane.**

W celu dokonania oceny przydatności i znaczenia piśmiennictwa międzynarodowego dla kontekstu brytyjskiego, przy formułowaniu stwierdzeń w wytycznych wzięto pod uwagę kwestie populacji, placówki, interwencji i wyników.

Z przeglądu literatury jasno wynikało, że baza danych jest stosunkowo niewielka. W szczególności mało jest badań nad toksycznością NSP oraz zagrożeniami związanymi z długotrwałym używaniem i podatnością na uzależnienie, częściowo dlatego, że większość NSP ma ograniczone zastosowania medyczne lub nie ma ich wcale,[2] a częściowo dlatego, że niektóre z tych substancji pojawiły się dopiero niedawno.

Ogólnie rzecz biorąc, brakuje rzetelnych dowodów, w szczególności z metaanaliz lub wysokiej jakości badań randomizowanych, ale nawet badań kontrolowanych i półeksperymentalnych jest niewiele. Większość dostępnych badań dostarcza tak zwanych **nowych dowodów naukowych**, ponieważ są one oparte głównie na nie-eksperymentalnych badaniach opisowych, na które składają się głównie obserwacje kliniczne i opisy serii przypadków oraz niewielka liczba prospektywnych badań obserwacyjnych, retrospektywnych badań kohortowych i analiz dokumentacji pacjentów.

W wyniku przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano również kwestie kliniczne, które nie zostały uwzględnione w dowodach naukowych. W przypadku braku danych zwrócono się do interdyscyplinarnej grupy ekspertów NEPTUNE o wypracowanie konsensusu w drodze otwartej dyskusji, w celu opracowania wskazówek, które będą mogli wykorzystać klinicyści.

W związku z tym niniejszy dokument nie zawiera ostatecznych odpowiedzi na temat klinicznego postępowania w przypadku narkotyków klubowych i NSP, lecz ogólne wskazówki oparte na najlepszych dostępnych dowodach naukowych i konsensusie klinicznym.

1.4.1. Ogólne włączenia i wyłączenia ze wskazówek

- Wskazówki koncentrują się na ostrych i przewlekłych szkodach związanych ze stosowaniem narkotyków klubowych i postępowaniu wobec nich.
- Niniejsze wskazówki są dostosowane do postępowania z osobami dorosłymi (które ukończyły 18 lat). Zaleca się opracowanie podobnych wskazówek dla dzieci i młodzieży.
- Niniejsze wskazówki nie odnoszą się do interwencji w ośrodkach nieklinicznych i przedszpitalnych, jak kluby nocne, szkoły i uniwersytety, czy na festiwalach. Niektóre z nich zostały omówione w innej części.[3]
- Wykluczono również zagadnienia dotyczące więzień i placówek korekcyjnych, chociaż większość wytycznych klinicznych ma również zastosowanie do postępowania klinicznego w ramach służby więziennej. W sprawozdaniu rocznym Inspektoratu Więziennictwa HM za lata 2013-2014 wspomina się o zwiększonej dostępności do NSP w więzieniach, a w szczególności syntetycznych kannabinoidów, oraz o związku tych narkotyków z zadłużaniem się i nękaniem, a także o ich wpływie na zdrowie.[4]

1.4.2. Substancje i grupy środków odurzających objęte niniejszymi wskazówkami

Kokaina jest najczęściej używaną substancją w Wielkiej Brytanii, którą można opisać jako narkotyk klubowy, pomimo pewnego spadku jej używania od czasu szczytowego poziomu w Anglii i Walii w latach 2008-2009. Jednakże niniejszy dokument nie zajmuje się konkretnie postępowaniem w przypadku długotrwałych szkód i uzależnienia od kokainy. Przyczyną tego jest fakt, że osoby zawodowo zajmujące się leczeniem uzależnienia od narkotyków mają już dostęp do obszernych i solidnych danych naukowych na temat **długotrwałego** szkodliwego używania i uzależnienia od kokainy, a także zostały opublikowane prace przeglądowe zespołu Cochrane na ten temat. Ponadto, ośrodki leczenia uzależnień w Wielkiej Brytanii mają wystarczające doświadczenie kliniczne w postępowaniu ze szkodliwymi następstwami używania kokainy oraz istnieją dane przemawiające za tym, że osoby uzależnione głównie od kokainy zgłaszają się po pomoc do ośrodków terapeutycznych i rehabilitacyjnych (więcej informacji na ten temat znajduje się w rozdziale 2). W niniejszym dokumencie omówiono jednak krótko **ostre** zatrucie kokainą, które stanowi istotny problem kliniczny w Wielkiej Brytanii. Badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wykazały niedostateczne rozpoznawanie ostrego zatrucia kokainą u pacjentów zgłaszających ból w klatce piersiowej. Istnieją aspekty ostrej toksyczności kokainy, które różnią się od toksyczności związanej z innymi substancjami stymulującymi, w szczególności niedokrwienie mięśnia sercowego/ból w klatce piersiowej (związany ze skurczem naczyń) oraz zaburzenia rytmu serca (związane z działaniem kanału jonowego). Omówiono je pokrótce w rozdziale 6.

Nie wszystkie NSP spełniają luźną definicję „narkotyku klubowego”, a niektóre NSP zostały wyłączone z niniejszych wskazówek, takie jak nowe syntetyczne opioidy i benzodiazepiny,

które ostatnio pojawiły się w sprzedaży w Internecie.

Ze względu na potencjalnie bardzo dużą liczbę narkotyków klubowych i NSP, które obecnie można nabyć na czarnym rynku i „legalnie", a także tych, które pojawią się w przyszłości, nie jest możliwe szczegółowe omówienie ich w ramach tej pracy. Aby rozwiązać ten problem, przyjęto podejście dwutorowe:

Po pierwsze, struktura wskazówek zawartych w niniejszym dokumencie, w których omówiono poszczególne narkotyki, opiera się na następujących szerokich klasyfikacjach:

- głównie depresanty;
- głównie stymulanty;
- halucynogeny;
- syntetyczne kannabinoidy.

Chociaż klasyfikacje te stanowią użyteczne ramy dla niniejszych wskazówek, należy zauważyć, że nie są to kategorie sztywne. W rzeczywistości wiele narkotyków klubowych ma różnorakie działanie, na przykład pobudzające i halucynogenne jednocześnie.[5]

Druga część naszego podejścia polegała na skupieniu się bardziej szczegółowo na narkotykach (jak również ich pochodnych i związkach pokrewnych) najczęściej używanych w Wielkiej Brytanii oraz tych, które wyrządzają najwięcej szkód.

Jeśli dany narkotyk nie jest omówiony w niniejszym dokumencie (z powodu rzadkiego stosowania w Wielkiej Brytanii lub z powodu jego nieobecności w momencie pisania niniejszego dokumentu), klinicyści mogą odnosić go do szerokich grup, do których należy, i mogą ekstrapolować informacje dotyczące postępowania w przypadku ostrych i przewlekłych następstw jego stosowania, biorąc pod uwagę potencjalne różnice w sile działania, toksyczności, okresie półtrwania, długości działania itd.

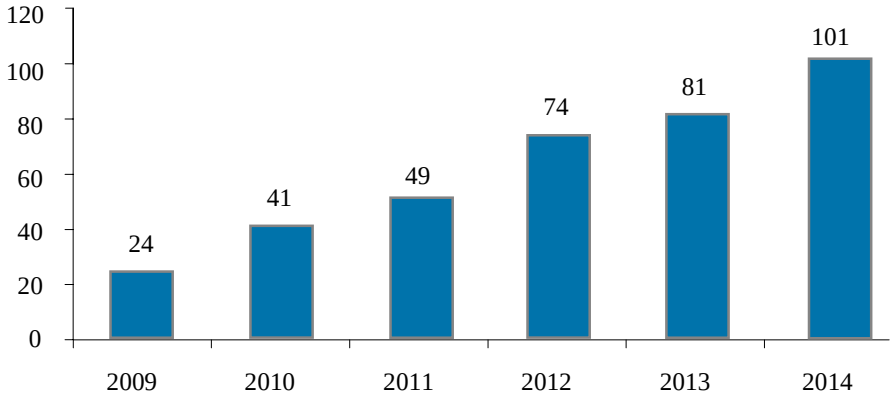
1.5. Przegląd narkotyków klubowych

1.5.1. Stare narkotyki, nowe narkotyki i „dopalacze”

„Narkotyki klubowe” obejmują szeroką gamę substancji. Niektóre z nich, jak np. ecstasy, są dobrze znanymi narkotykami, podlegającymi kontroli prawnej od wielu lat. Inne to nowe substancje psychoaktywne (NSP), których w szybkim tempie przybywa na rynku narkotykowym i z których wiele to prawdopodobnie to nielegalne zamienniki kontrolowanych narkotyków.[2] W momencie sporządzania niniejszego dokumentu wiele z tych NSP było kontrolowanych, podczas gdy inne były sprzedawane jako tzw. „dopalacze”.

Liczba NSP wzrasta na całym świecie. Biuro ONZ ds. Narkotyków i Przestępczości (UNODC) zidentyfikowało sześć głównych grup: syntetyczne kannabinoidy, syntetyczne katynony, ketamina, fenetyloaminy, piperazyny i substancje pochodzenia roślinnego; istnieje również siódma grupa różnorodnych substancji – ostatnio zidentyfikowanych NSP, których nie można zakwalifikować do wspomnianych grup.[2]

W *World Drug Report 2014* wskazano, że w latach 2009-2013 liczba NSP na światowym rynku zwiększyła się ponad dwukrotnie. Do grudnia 2013 r. liczba NSP zgłoszona do UNDOC wzrosła do 348 z 251 w lipcu 2012 r. i 166 substancji w 2009 r.



Ryc. 1.1. *Liczba substancji psychoaktywnych, których użycie zgłoszono po raz pierwszy w Unii Europejskiej*

Oznacza to, iż obecnie liczba NSP przekracza liczbę substancji psychoaktywnych kontrolowanych na poziomie międzynarodowym (234 substancje).[6] Do ogólnego wzrostu w okresie sierpień 2012–grudzień 2013 r. przyczyniły się głównie nowe syntetyczne kannabinoidy (50% nowo zidentyfikowanych substancji psychoaktywnych), nowe fenetyloaminy (17%), inne substancje (14%) i nowe syntetyczne katynony (8%).

Kwestia używania NSP staje się zatem zjawiskiem prawdziwie globalnym. Obecność NSP notuje się obecnie w większości krajów Europy i w Ameryce Północnej, a także w krajach Oceanii, Azji i Ameryki Południowej, a także w wielu krajach afrykańskich. Niemniej jednak do pewnego stopnia NSP są północnoamerykańskim i europejskim zjawiskiem, przy czym 23% osób używających NSP w Europie mieszka w Wielkiej Brytanii.

Liczba NSP gwałtownie rośnie w Europie, jak widać na Ryc. 1.1.[8]

W ostatnich latach te nowo pojawiające się w Europie „dopalacze" zostały zdominowane przez nowych syntetycznych agonistów receptorów kannabinoidowych, przy czym fenetyloaminy, tryptaminy i katynony stanowiły alternatywy dla popularnych nielegalnych narkotyków. Spośród 81 nowych substancji psychoaktywnych odnotowanych po raz pierwszy w UE w 2013 r. 29 to syntetyczne kannabinoidy, 14 fenetyloaminy, 7 syntetycznych katynonów, 7 arylalkiloamin, 5 opioidów, 2 benzodiazepinów, 1 tryptamina, 1 aminoindan, 1 arylocykloheksyloamina, 1 piperydyna/pirydyna, 1 piperazyna, a 12 z nich to substancje nieklasyfikujące się do żadnej z tych grup. Szczególnie niepokojące są nowe opioidy syntetyczne, takie jak AH-7921, MT-45, karfentanyl i okfentanyl, których pojawienie się odnotowano w ciągu ostatnich dwóch lat, ale które są już kontrolowane na mocy ustawy o nadużywaniu narkotyków.[8] Nie zostały one jednak omówione w niniejszym dokumencie, ponieważ nie można ich uznać za narkotyki klubowe w rozumieniu punktu 1.1.

Uważa się, że większość tych NSP jest wytwarzana, tak aby miały działanie podobne do narkotyków kontrolowanych, zwykle w Chinach lub w Indiach, albo w nielegalnych laboratoriach w Europie. Nie ulega wątpliwości, że producenci nowych NSP i „dopalaczy" są w pełni świadomi ram prawnych dotyczących nielegalnych substancji i stale zastępują związki kontrolowane szeregiem związków modyfikowanych tak, aby obejść kontrolę prawną.

Biorąc pod uwagę bardzo liczne możliwości zmiany struktury związków chemicznych, lista produkowanych substancji będzie prawdopodobnie stale rosnąć.[2]

Bardzo szybko powstają nowe substancje, które zastępują te objęte regulacjami prawnymi w różnych państwach. Dobrze znanym przykładem są Niemcy, gdzie druga generacja syntetycznych kannabinoidów (JWH-073) była dostępna na rynku zaledwie cztery tygodnie po zdelegalizowaniu JWH-018[9] w Wielkiej Brytanii. Chociaż JWH-018 nadal występuje w 60% produktów ziołowych typu „Spice" po jego zdelegalizowaniu, liczba produktów zawierających JWH-073 uległa zwiększeniu z 6,5% do 70% zbadanych produktów.[10] Po maju 2010 r., w wyniku zdelegalizowania MDAI miesiąc wcześniej, zauważono zwiększoną ilość dyskusji na temat tej substancji na forach internetowych dla osób używających narkotyki. W tamtym czasie MDAI był reklamowany jako „legalna" alternatywa dla mefedronu.[11]

Chociaż producenci tzw. „dopalaczy" często próbują obejść prawo, opracowując związki nieznacznie różniące się od zakazanych, istnieją jednak dowody na to, że niektóre z tych produktów sprzedawanych w internecie lub w sklepach typu „head shop" zawierają sklasyfikowane związki, a zatem są nielegalne w świetle prawa Wielkiej Brytanii.[10] Raporty z systemu wczesnego ostrzegania o nowych substancjach psychoaktywnych (FEWS) potwierdzają, że nadal tak jest: produkty reklamowane jako legalne alternatywy dla nielegalnych substancji nie zawsze są legalne.[12,13] Ponadto w raporcie wykazano, że 81% z około 2000 produktów zawierających nowe substancje psychoaktywne, odebranych w latach 2012-13, stanowiło mieszaninę dwóch lub trzech różnych substancji czynnych.[12,13] Produkty o tej samej nazwie zawierały również czasem różne mieszaniny substancji czynnych, nawet tych pochodzących od tego samego dostawcy.[12]

W latach 2013-14 19,2% próbek NSP zgromadzonych przez FEWS zawierało kontrolowane narkotyki. Różnica polega na tym, że wykryta zawartość kontrolowanych narkotyków była niska w próbkach NSP sprzedawanych w sklepach typu „head shops" (4,3%) i w internecie (3,0%), ale wysoka w próbkach NSP rozprowadzanych podczas różnych festiwali (88,1%). Ponadto około 91% przebadanych próbek, które zawierały NSP, zostało zidentyfikowanych jako mieszanki dwóch (61%) lub trzech (30%) różnych składników czynnych; 1% próbek zostało zidentyfikowanych jako zawierające sześć różnych składników czynnych. Co więcej, zaobserwowano, że produkty o takiej samej nazwie, jak np. „Black Mamba", „Critical Haze" czy „Sparklee", w tym te pochodzące od tego samego dostawcy, zawierają mieszanki różnych składników.[13]

W badaniach przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii i w innych krajach wykazano również znaczne różnice w składzie „dopalaczy" kupowanych przez Internet.[14–19] W jednym z badań stwierdzono, że sześć z siedmiu produktów poddanych analizie nie zawierało reklamowanych substancji czynnych, lecz raczej niektóre produkty kontrolowane.[19] Ponadto rzeczywisty skład produktów sprzedawanych jako „dopalacze" może różnić się nawet pomiędzy poszczególnymi partiami, a także w zależności od czasu produkcji i miejsca sprzedaży. Na przykład w 2009 roku stwierdzono, że „Ivory Wave" jest mieszanką MDPV i lidokainy,[20] ale dalsze analizy toksykologiczne innych partii „Ivory Wave" wykazały także obecność 2-DPMP[21] oraz D2PM.[22] Donoszono również o wykryciu kofeiny w dopalaczach, a w przypadku niektórych badanych produktów wykazano, że zawierają one jedynie kofeinę.[14]

W związku z tym, mimo że termin „dopalacze" jest używany w odniesieniu do wielu NSP, jest on mylący i nieprzydatny. Argumentowano, że substancje te nie są „legalne", lecz raczej „niezakazane". Ich „legalność" nie odzwierciedla bezpieczeństwa ich stosowania, lecz brak regulacji w zakresie ich produkcji, dystrybucji i stosowania.[23,24] Wiele z nich nie

zostało przebadanych, a psychologiczne i toksykologiczne efekty ich używania są nieznane.[25,26]

Co więcej, nie wszystkie NSP to „nowości". „Nowe" nie zawsze oznacza nowo wynalezione, lecz może także odnosić się do substancji, które stały się ostatnio dostępne do użytku rekreacyjnego. Podobno mefedron został po raz pierwszy zsyntetyzowany w 1929 r., ale jako narkotyk pojawił się dopiero w 2007 r.[2] Inne „nowe" substancje zostały zsyntetyzowane i opatentowane w latach 70. ubiegłego wieku lub wcześniej, ale ostatnio ich skład chemiczny został nieznacznie zmodyfikowany tak, aby wywołać efekty psychoaktywne podobne do tych, jakie wywołują dobrze znane substancje nielegalne, co omówiono w rozdziałach poniżej.

Należy także zauważyć, że nowe narkotyki mogą pojawiać się na czarnym rynku i zaraz potem znikać, zwykle w wyniku niskiego popytu. NSP mogą początkowo stać się popularne, ale później „wypaść z łask" w miarę, jak osoby je używające najpierw je wypróbują, a następnie zrezygnują z nich; na przykład pipradrole takie jak D2PM, desoksypipradrol i bromo-dragonfly są obecnie używane w mniejszym stopniu niż wcześniej.

Istnieją pewne dowody na to, że atrakcyjność niektórych NSP jest czasami związana z niską jakością bardziej znanych nielegalnych substancji dostępnych na czarnym rynku. W szczególności wzrost popularności mefedronu w Wielkiej Brytanii[27] i 2C-B w Hiszpanii wiązano ze spadkiem czystości ecstasy i kokainy.[28]

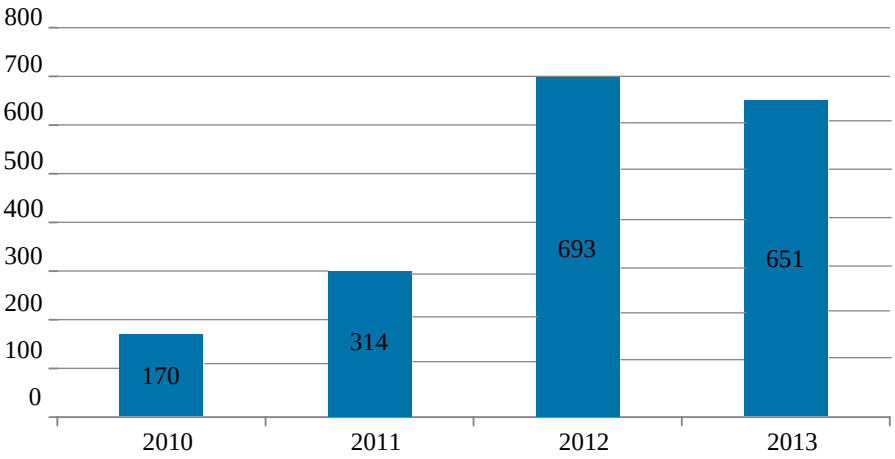
1.5.2. Nowe rynki i informowanie użytkowników o narkotykach

Narkotyki klubowe są sprzedawane różnymi kanałami, w tym przez ulicznych dilerów oraz za pośrednictwem stron internetowych; takie sklepy często sprzedają zarówno substancje kontrolowane, jak i „dopalacze" (więcej szczegółów podano poniżej). Niektóre osoby używające narkotyki pozyskują je z różnych źródeł; na przykład istnieją niepotwierdzone dowody z praktyki klinicznej na to, że niektóre osoby używające GHB/GBL kupują niewielkie ilości od ulicznych dilerów, a także dokonują zakupów hurtowych przez Internet.

„Dopalacze" są sprzedawane przez Internet, w sklepach typu „head shops", a czasem wraz z kontrolowanymi substancjami na czarnym rynku. Z niepotwierdzonych raportów z Wielkiej Brytanii wynika również, że niektóre dopalacze (takie jak syntetyczne kannabinoidy) są sprzedawane w różnych sklepach,[29] w tym w osiedlowych sklepach, pubach i na stacjach benzynowych. Dopalacze są także wprowadzane do sprzedaży w formie „żywności roślinnej", „soli kąpielowych", „chemikaliów do badań", „kadzideł" czy „dopalaczy ziołowych", i zwykle opatrzone są ostrzeżeniem „nie do spożycia przez ludzi", co jest jawną próbą ominięcia sankcji prawnych.

Jedną z rzeczy, która czyni NSP atrakcyjnymi jest to, że nie można ich wykryć z zastosowaniem standardowych testów na obecność narkotyków. Obecnie nie istnieją dokładne testy pozwalające wykrywać obecność NSP do zastosowania w terenie, pomimo ciągłego rozwoju w zakresie norm chemicznych oraz analitycznych i kryminalistycznych możliwości wykrywania związków chemicznych.

Wydaje się, że „rynek" narkotyków klubowych i NSP staje się coraz bardziej wyrafinowany. Na przykład w hiszpańskim badaniu dotyczącym 2C-B wykazano, że o ile w 2006/2007 r. większość zebranych próbek 2C-B występowała w słabo dopracowanych postaciach, takich jak proszek lub kapsułki, o tyle w 2008 i 2009 r. najczęstszą ich formą były tabletki.[28]



Ryc. 1.2. *Liczba stron internetowych sprzedających NSP w Europie wykrywana rocznie w ukierunkowanym badaniu internetowym przeprowadzonym przez EMCDDA*[8]

Kontrolowanie i delegalizowanie substancji nie zawsze zniechęcają do ich stosowania. Niektóre narkotyki, takie jak mefedron, szybko przekształciły się w Wielkiej Brytanii z tzw. „dopalaczy" w stosunkowo powszechnie używaną substancję klasy B.[30] W konsekwencji większość sprzedaży zaczęła być prowadzona przez ulicznych dilerów, przy czym osoby używające narkotyki zgłaszały, że po objęciu narkotyku kontrolą płacą za niego więcej niż wcześniej, chociaż uważają, że jakość produktu uległa pogorszeniu.[31,32]

Wzrost konsumpcji narkotyków klubowych i NSP zbiegł się w czasie z możliwością kupienia ich online. Chociaż większość z nich jest kupowana u ulicznych dilerów, substancje nielegalne są czasami nabywane przez internet (w niektórych przypadkach z dostawą następnego dnia[8]), zwłaszcza na stronach internetowych spoza Wielkiej Brytanii lub w „dark webie" – tej części internetu, która nie jest indeksowana przez standardowe przeglądarki i jest dostępna jedynie za pośrednictwem anonimowych przeglądarek jak np. Tor. Na szeregu stron internetowych prowadzona jest sprzedaż różnych „dopalaczy", a także substancji kontrolowanych, z wykorzystaniem tej metody.[6] Informacje na temat nowych produktów psychoaktywnych są często przekazywane jako „powiadomienia" w formie SMS-ów, wiadomości przesyłanych za pośrednictwem komunikatorów lub e-maili („wyślij wiadomość e-mail o tym produkcie do znajomego").[33,34]

Nastąpił gwałtowny wzrost liczby „sklepów" internetowych sprzedających klientom europejskim zarówno „legalne", jak i nielegalne produkty. W ramach ukierunkowanego badania internetu (zrzut ekranu) przeprowadzonego przez Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) przeanalizowano wzrost liczby internetowych „sklepów" z NSP w latach 2010-2013.[35] Wyniki przedstawiono na Ryc. 1.2.[36]

Internet ułatwia również komunikację osobom używającym NSP oraz zapewnia dostęp do wiedzy, ekspertyz i logistyki na temat tych narkotyków. Istnieje wiele stron internetowych oraz moderowanych forów dyskusyjnych i blogów, które są wykorzystywane do wymiany informacji o nowszych związkach chemicznych, informacji na temat ich działania oraz porad dotyczących zmniejszenie szkodliwych następstw opracowanych na podstawie własnych doświadczeń.[36] Strony dla użytkowników, jak np. Drugs Forum, Bluelight and Erowid, umożliwiły również naukowcom poznanie w pewnym stopniu tych narkotyków w sytuacji, gdy nie były jeszcze dostępne dowody naukowe.

1.6. Używanie narkotyków w klubach w Wielkiej Brytanii

1.6.1. Używanie narkotyków ogólnie

W oparciu o połączone dane z badania ankietowego dotyczącego przestępczości w Anglii i Walii (CSEW; dawniej brytyjskie badanie ankietowe dotyczące przestępczości) z podobnymi danymi na temat ludności ze Szkocji i Irlandii Północnej za lata 2010-2011, w sprawozdaniu brytyjskiego Punktu Kontaktowego oszacowano, że 35,6% dorosłej populacji w Zjednoczonym Królestwie, w wieku od 16 do 59 lat, używało narkotyków w którymś momencie swojego życia.[37]

Najpełniejsze dostępne dane szeregów czasowych pochodzą z Anglii i Walii z badania CSEW. W okresie 2013/14 około 1 na 11 (8,8%) dorosłych osób w wieku od 16 do 59 lat zażyło nielegalny narkotyk w roku ubiegłym. Odsetek ten jest ponad dwukrotnie wyższy w przypadku osób w wieku 16–24 lat (18,9%).[38] Ogólnie dane z CSEW pokazują, że konopie indyjskie nadal były najczęściej używanym narkotykiem w latach 2013/14, przy czym 6,6% wszystkich osób dorosłych w wieku od 16 do 59 lat zażyło go w ubiegłym roku; kolejne miejsca zajęły proszek kokainowy (2,4%) i ecstasy (1,6%).[38]

W szkockim badaniu SCJS (Scottish Crime and Justice Survey) dotyczącym przestępczości i wymiaru sprawiedliwości na lata 2012-2013,[39] 23% respondentów zgłosiło przynajmniej jednokrotne użycie narkotyków, co stanowiło statystycznie istotny spadek w porównaniu z latami 2008-2009, kiedy to 25,6% dorosłych zgłosiło używanie narkotyków. Odnotowano także spadek w używaniu narkotyków w ubiegłym roku, jako że 6,2% dorosłych zgłosiło używanie jednego lub więcej nielegalnych narkotyków w latach 2012-2013, w porównaniu do 7,6% dorosłych w badaniu SCJS na lata 2008-2009.

1.6.2. Używanie narkotyków klubowych i NSP

Podobnie jak w przypadku narkotyków ogółem, kolejne dane CSEW konsekwentnie pokazują, że osoby dorosłe w wieku od 16 do 24 lat częściej używają narkotyki klubowe niż osoby dorosłe ogółem. Na przykład, dane za lata 2013-2014 przedstawiono w Tabeli 1.1.[38]

Tabela 1.1. *Odsetek osób dorosłych używających narkotyki w poprzednim roku (CSEW, 2013/14)*

Narkotyki używane w poprzednim roku w podziale na grupy wiekowe, 2013/14	Dorośli w wieku 16–24 lat	Wszyscy dorośli w wieku 16–59 lat
Ecstasy	3,9%	1,6%
Mefedron	1,9%	0,6%
Ketamina	1,8%	0,6%
LSD	0,9%	0,3%
Grzybki halucynogenne	0,8%	0,4%
Metamfetamina	0,1%	0,1%
Szałwia	1,8%	0,5%
Podtlenek azotu	7,6%	2,3%

Badanie SCJS przeprowadzone w latach 2012-2013 wykazało również różnice: mężczyźni i młodzież chętniej wybierali jeden z pięciu środków z grupy nowych narkotyków

(benzylpiperazyna, GBL, syntetyczne kannabinoidy, khat lub *szałwia wieszcza*) a także mefedron.[39]

Niektóre narkotyki klubowe i NSP mogą być wstrzykiwane. W Anglii w sprawozdaniu Public Health England (PHE) z 2014 r. w sprawie zakażeń wśród osób przyjmujących narkotyki drogą iniekcji wspomina się o niedawnym wzroście przyjmowania iniekcyjnego amfetamin i substancji typu amfetaminy, w tym mefedronu i metamfetaminy w formie dożylnej. Wstrzykiwanie tych narkotyków wiąże się z wysokim ryzykiem zakażenia i niższym poziomem przyjęcia interwencji.[40]

Wśród używających mefedron, metamfetaminę, ketaminę i GHB/GBL zgłaszających się na terapię dla osób uzależnionych od narkotyków w Anglii podwoił się odsetek osób, które zgłosiły przyjmowanie narkotyków w formie dożylnej do 10% w okresie pomiędzy 2011/12 i 2012/13.[40] W Walii odsetek osób korzystających z wymiany igieł i strzykawek oraz zgłaszających wstrzykiwanie amfetaminy lub innych substancji typu amfetaminy (ATS) jako główne narkotyki przez nich używane wzrósł z 7% w latach 2011/12 do 10% w latach 2013/14.[41] W przypadku Szkocji nie istnieją żadne dowody na wzrost odsetka osób używających amfetaminy, ecstasy czy mefedron zgłaszających się na terapię, a ich liczba pozostaje niewielka.[40]

1.6.3. Formy używania narkotyków oraz łączenie wielu narkotyków

Jak wynika z ankiety przeprowadzonej wśród osób korzystających z usług „night time economy", istnieją doniesienia o łączeniu różnych substancji przez niektóre osoby, przy czym część z nich przyznała się do używania niezidentyfikowanych syntetycznych białych proszków, nie dysponując żadną wiedzą na temat ich składu chemicznego.[42] Potwierdzają to wyniki międzynarodowego badania dotyczącego używania substancji psychoaktywnych - Global Drug Survey, według którego 15% wszystkich ankietowanych i 1/5 osób w grupie wiekowej 18-25 lat użyła w przeciągu ostatnich 12 miesięcy „nierozpoznany biały proszek".*

Tym samym osoby używające narkotyki klubowe zazwyczaj przyjmują szeroki wachlarz substancji. Stosunkowo często odnotowywane jest także spożycie więcej niż jednej substancji na raz (jednoczesne zażycie), w tym alkoholu, co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Problem ten omówiono bardziej szczegółowo w rozdziałach części II-V niniejszego dokumentu.

1.6.4. Osoby używające narkotyki klubowe i konteksty ich używania

Istnieją dowody na to, że w pewnych populacjach odsetek osób używających narkotyki jest wyższy oraz że narkotyki klubowe są popularnym aspektem socjalizacji.[43] Obejmuje to:

1.6.4.1. Bywalców nocnych klubów i osoby korzystające z usług night-time economy

Istnieją dowody na to, że osoby, które korzystają z usług night-time economy, a zwłaszcza bywalcy klubów tanecznych lub klubów nocnych, częściej sięgają po narkotyki klubowe niż ogół społeczeństwa.[44,45]

* Global Drug Survey to niezależna organizacja badawcza. Patrz http://globaldrugsurvey.com/about. Wyniki badania z roku 2012 sponsorowanego przez *Guardian* zostały przedstawione w tej gazecie: patrz http://www.guardian.co.uk/society/2012/mar/15/guardian-mixmag-drug-survey-drugs oraz http://www.guardian.co.uk/society/datablog/2012/mar/15/global-drug-survey-us-uk.

Dane z CSEW spójnie pokazują, że wskaźniki używania narkotyków rosną wraz z częstotliwością wizyt w klubach nocnych i pubach. Na przykład w CSEW 2013/14 wykazano, że 10,9% respondentów, którzy w ciągu ostatniego miesiąca byli w klubie nocnym co najmniej cztery razy, częściej używa narkotyki w porównaniu do 2,3% osób używających narkotyki, które w ostatnim miesiącu nie były ani razu w klubie nocnym. Podobnie, 9,2% dorosłych osób, które w ciągu ostatniego miesiąca były w pubie co najmniej dziewięć razy, używało narkotyki w ciągu ostatniego roku, w porównaniu do 2,4% osób, które nie wychodziły do pubów.[38]

Inne ukierunkowane badania ankietowe również wykazały różnice w podziale na osoby będące bywalcami różnych lokali z zakresu night-time economy. Na przykład wśród bywalców klubów nocnych odnotowuje się znacznie wyższe wskaźniki używania narkotyków niż wśród bywalców barów/pubów.[44] Narkotyki są także częściej używane w pewnych środowiskach muzycznych czy stylistycznych, jak np. wśród bywalców klubów uczestniczących w imprezach tanecznych z muzyką „hard dance" w porównaniu do imprez tanecznych z muzyką taneczną innych gatunków organizowanych w tych samych lokalach.[44] Istnieją doniesienia o szczególnie wysokim wskaźniku przynajmniej jednokrotnego zażycia narkotyków wśród „klubowiczów" bywających w klubach organizujących imprezy z muzyką elektroniczną, wahającym się od 79% do 94%.[46,47] Klubing i używanie narkotyków klubowych jako część społecznie aktywnego trybu życia wiąże się ze zwiększonym zagrożeniem dla zdrowia seksualnego.[48]

1.6.4.2. Populacje środowiska lesbijek, gejów, biseksualistów oraz osób transgenderycznych (LGBT)

Istnieją dowody brytyjskie i międzynarodowe na to, że wskaźniki używania narkotyków klubowych wśród osób LGBT, a zwłaszcza wśród mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (MSM), są wyższe niż w populacji ogólnej. Przeprowadzone w 2013 r. w 38 krajach europejskie internetowe badanie ankietowe wśród mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami[49] wykazało na przykład, że w Wielkiej Brytanii poziom używania niektórych narkotyków jest wyższy niż w innych częściach Europy.

Rzetelne brytyjskie dane na temat używania narkotyków wśród osób LGBT oraz porównania z populacjami heteroseksualnymi są ograniczone. Badanie CSEW na lata 2013/14 i jego poprzednik, brytyjskie badanie ankietowe dotyczące przestępczości (BCS), dostarczyły dane pokrywające okres kilku lat, ale należy je traktować z ostrożnością ze względu na niewielką liczbę osób, które wzięły udział w ankiecie. W latach 2011/12 i 2013/14 prawdopodobieństwo zgłoszenia używania dowolnych nielegalnych substancji w ciągu ostatniego roku było około trzykrotnie wyższe w przypadku ankietowanych określających się jako lesbijki, geje i osoby biseksualne w porównaniu do respondentów heteroseksualnych (odpowiednio 28,4% i 8,1%), przy czym różnice te były takie same w przypadku analizy danych standaryzowanych względem wieku. Ankietowani ze środowiska LGB znacznie częściej zgłaszali używanie stymulantów* (odpowiednio 14,4% i 2,9%). Ankietowani ze środowiska LGB zgłaszali wyższy poziom używania w przypadku większości pojedynczych substancji, w tym kokainy w proszku, ecstasy, narkotyków halucynogennych, amfetaminy, konopi indyjskich, środków uspokajających, ketaminy i azotynu amylowego.[38]

Istnieją coraz większe obawy o związek między używaniem narkotyków klubowych a ryzykownymi zachowaniami seksualnymi wśród mniejszości ze środowiska MSM. Obejmuje to obawy związane z „chemseksem", terminem stosowanym do opisu seksu pomiędzy

* Badanymi środkami pobudzającymi były kokaina w proszku, crack, ecstasy, amfetaminy i azotyn amylu.

mężczyznami uprawianego pod wpływem narkotyków używanych bezpośrednio przed i/lub w jego trakcie,[50] przy czym najczęściej stosowanymi narkotykami są metamfetamina, GHB/GBL i mefedron. Połączenie różnych czynników, w tym praktyki seksualne wysokiego ryzyka i podawanie iniekcyjne, zostały opisane jako „doskonały scenariusz do przenoszenia zarówno HIV, jak i HCV, a także katalog wynikających z tego problemów natury psychicznej".[51]

1.6.4.3. Psychonauci

„Psychonauci" to termin nadany grupie osób, które badają własną psychikę, zwłaszcza poprzez przyjmowanie substancji psychodelicznych lub halucynogennych. Substancje te są używane głównie w celu poszukiwania nowości i skrajnych doświadczeń. Psychonauci mogą eksperymentować z nowo pojawiającymi się substancjami psychoaktywnymi, w tym z nieznanymi substancjami halucynogennymi oraz mogą eksperymentować z kombinacjami narkotyków lub przekraczać granice pod względem wysokości dawki. Internet odgrywa tutaj ważną rolę i stanowi platformę do wymiany doświadczeń i informacji.[52]

1.7. Omówienie działania i szkodliwych następstw narkotyków klubowych

1.7.1. Jak działają narkotyki

Narkotyki można klasyfikować na różne sposoby – w zależności od budowy chemicznej, aktywności farmakologicznej lub efektów psychologicznych.[53,54] Jednym z podejść jest rozważenie podstawowego działania narkotyków w wymiarze uspokojenia-pobudzenia, choć należy wziąć pod uwagę fakt, że u niektórych ludzi lub w małych dawkach środki uspokajające mogą mieć działanie odhamowujące we wczesnej fazie przenikania leku do mózgu, a tym samym mogą działać podobnie do środków pobudzających. Na przykład, chociaż GHB/GBL jest środkiem uspokajającym, to przy małych dawkach działa pobudzająco.

Odrębną osią są zmiany postrzegania i uczuć. Na przykład MDMA jest nie tylko umiarkowanym środkiem stymulującym, ale również empatogenem (wzmacniającym empatię), podczas gdy grzybki halucynogenne i LSD zmieniają świadomość, wywołując nowe zjawiska, takie jak halucynacje oraz nieuporządkowane poczucie czasu i bytu (halucynogeny lub psychodeliki). Ketamina i narkotyki z tej grupy są anestetykami dysocjacyjnymi, powodującymi zmiany świadomości. Opioidy łagodzą ból, ale także działają nasennie, wywołując widzenia senne, a także głębokie uczucie przyjemności. Stymulanty mają działanie „aktywujące".

Mechanizmy większości tego rodzaju efektów działania (o ile są znane) przedstawiono w Tabeli 1.2. Większość NSP została zaprojektowana jako legalne zamienniki substancji kontrolowanych, a ich szkodliwe następstwa są podobne jak w przypadku narkotyków kontrolowanych, których działanie mają naśladować.

1.7.2. Toksyczność i inne szkodliwe następstwa

Narkotyki klubowe i NSP wiążą się z szeregiem szkodliwych następstw.[55] Szkodliwe następstwa potencjalnego nadużywania dowolnego narkotyku mogą obejmować: fizyczne

szkody wynikające z używania narkotyku przez daną osobę; potencjał uzależniający narkotyku; oraz wpływ używania narkotyków na rodziny, środowisko lokalne i społeczeństwo.[56] Wszystkie te trzy aspekty należy wziąć pod uwagę przy ocenianiu wpływu narkotyku.

„Toksyczność" odnosi się ogólnie do stopnia, w jakim substancja powoduje funkcjonalne lub anatomiczne uszkodzenia w żywym organizmie.

Tabela 1.2. *Mechanizmy bezpośrednie działania narkotyków*

Narkotyk	Główny cel	Działanie na mózg
Alkohol	Agonista GABA i antagonista receptorów glutaminowych	Zwiększa GABA Blokuje receptory glutaminianu NMDA
Benzodiazepiny	Agoniści receptora benzodiazepinowego GABA-A	Zwiększają GABA
GHB	Agonista receptorów GHB i GABA-B	Imituje GABA Hamuje uwalnianie dopaminy
Ketamina	Antagonista receptorów glutaminowych NMDA	Blokuje glutaminian
Kofeina	Antagonista receptora adenozyny A2	Zmniejsza senność Zwiększa poziom noradrenaliny
Khat	Uwalnia efedrynę, uwalniacz dopaminy	Niewielki wzrost poziomu noradrenaliny i dopaminy
Marihuana	Agonista receptorów kannabinoidowych CB1	Stymuluje sygnalizację endokannabinoidową prowadząc do zmian w funkcjach korowych i pamięci
Kokaina	Blokuje wychwyt zwrotny dopaminy	Znacznie zwiększa poziom dopaminy
Amfetaminy (deksamfetamina i metyl)	Uwalnia dopaminę i blokuje wychwyt zwrotny	Znacznie zwiększa poziom dopaminy i noradrenaliny
Nikotyna	Agonista (nikotynowych) receptorów cholinergicznych	Nieznacznie zwiększa poziom dopaminy
MDMA	Blokuje wychwyt zwrotny serotoniny i dopaminy	Nasila działanie serotoniny i dopaminy
Mefedron	Uwalnia dopaminę i blokuje wychwyt zwrotny	Zwiększa poziom dopaminy i serotoniny
Halucynogeny	Agoniści receptorów serotoninowych 5-HT2A	Zaburzają przekazywanie sygnałów w korze czołowej
Heroina i inne opioidy	Agoniści receptorów endorfinowych	Wprowadzają w stan euforii, zmniejszają ból

Agonista = substancja, która aktywuje lub stymuluje receptor; Antagonista = substancja, która blokuje receptor.

Istnieją znaczne różnice w toksyczności różnych narkotyków klubowych i NSP, w tym ich pojedynczej dawki śmiertelnej.[57] Ponadto poszczególne osoby różnią się znacznie pod względem metabolizmu i wrażliwości psychofizycznej.

Z ostrym działaniem toksycznym wiąże się również szereg innych czynników:

- Jednoczesne zażycie więcej niż jednej substancji zwiększy prawdopodobieństwo ostrej toksyczności, zwłaszcza gdy połączone zostaną narkotyki o podobnym działaniu fizjologicznym (np. środki uspokajające, takie jak GHB i alkohol lub środki pobudzające, takie jak kokaina i amfetamina)

- Ryzyko przedawkowania rośnie z każdym kolejnym przyjęciem narkotyku.
- Wskaźnik bezpieczeństwa narkotyków nie odzwierciedla tolerancji metabolicznej lub funkcjonalnej, jaka mogła się rozwinąć u osoby używającej narkotyki.
- Zmienne niezwiązane z narkotykami mogą znacząco zmieniać reakcje na substancje toksyczne (np. psychologiczny wpływ środowiska, sposób odżywiania, stres, oczekiwania itp.).[58]
- Sposób podania, zwłaszcza podawanie drogą iniekcji nie tylko naraża użytkownika na ryzyko infekcji bakteryjnych, ale także zwiększa ryzyko przedawkowania i uzależnienia.[55]
- Czystość narkotyku i środki fałszujące mogą wpływać na toksyczność.

Narkotyki klubowe i NSP stanowią szczególne wyzwanie dla klinicystów i mogą stanowić wyzwanie dla zdrowia publicznego z następujących powodów:[33]

- substancje te nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi;
- mogą być związane z szeregiem nieznanych działań niepożądanych;
- brak wystarczających informacji na ich temat w recenzowanych czasopismach naukowych;
- występują w coraz bardziej wyrafinowanej (tj. innej niż proszek) postaci i przez długi czas pozostają nieuregulowane;
- są często syntetyzowane w nielegalnych laboratoriach poprzez modyfikację struktury molekularnej narkotyków kontrolowanych, co budzi obawy co do obecności czynników zanieczyszczających;
- są one w dużej mierze dostępne online dla wszystkich, „wystarczy jedno kliknięcie”;
- są coraz częściej akceptowane jako część „modnego” stylu życia.

Podczas gdy wszystkie osoby używające narkotyki klubowe narażone są na ryzyko ostrej toksyczności, szkodliwe następstwa używania narkotyków klubowych obejmują szeroki zakres różnych wzorców. Narkotyki klubowe są powiązane ze szkodliwym używaniem, zdefiniowanym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako wzorzec używania substancji psychoaktywnych powodujących uszczerbek na zdrowiu, który może być fizyczny (np. ketamina może prowadzić do uszkodzenia pęcherza i wrzodziejącego zapalenia pęcherza moczowego) lub psychiczny (np. psychoza związana z syntetycznymi kannabinoidami).[59] Wykazano również, że niektóre narkotyki klubowe mogą uzależniać, a inne wiążą się z zespołem abstynencyjnym, który może przybrać ciężką postać, na przykład w przypadku GHB/GBL.

1.7.3. Śmiertelność związana z używaniem narkotyków klubowych

Dane dotyczące śmiertelności spowodowanej narkotykami były przez wiele lat przekazywane w ramach krajowego programu zapobiegania zgonom spowodowanym nadużywaniem substancji (NPSAD). W ostatnich latach zwiększyła się liczba zgonów związanych z NSP (w tym z „dopalaczami”),[60] chociaż wciąż jest ich mniej niż zgonów spowodowanych heroiną/morfiną.

Ogólnie rzecz biorąc, ze względu na ich ograniczenia, dane dotyczące umieralności

związanej z narkotykami należy wykorzystywać raczej ostrożnie i traktować je jako szacunkowe, a nie rzetelne.[61] W raporcie *Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales 2012 (liczba zgonów związana z zatruciem narkotykami w Anglii i Walii 2012)* opublikowanym przez urząd statystyczny w Wielkiej Brytanii wykazano gwałtowny wzrost liczby zgonów związanych z NSP: z 29 w 2011 r. do 52 w 2012 r.[62] W 2013 roku liczba ta zwiększyła się do 60. W 2013 r. odnotowano 26 zgonów powiązanych z katynonami (w tym mefedronem). Stanowiło to wzrost o 44% z 18 zgonów w 2012 r., a liczba ta była cztery razy wyższa w porównaniu do 6 zgonów w 2011r.[63] Do zgonów w 2013 r., związanych z innymi NSP, zalicza się zgony wymienione w Tabeli 1.3.

Tabela 1.3. *Liczba zgonów związanych z zatruciem narkotykami z uwzględnieniem nowych substancji psychoaktywnych, w podziale na poszczególne substancje, Anglia i Walia, 2013 r.*

Substancja	Jedyny narkotyk wymieniony w raporcie lekarza sądowego	Dowolny narkotyk wymieniony w raporcie lekarza sądowego
1-(benzofuran-6-ylo)-propano-2-amina	0	2
2-(1H-indol-5-ylo)-1-metyloetyloamina	0	1
4-fluorofedryna	0	0
4-fluorometkatynon	1	1
4-metyloamfetamina	0	1
4-metyloetylokatynon	1	3
Alfa-metylotryptamina	4	7
BZP	0	1
Katynon [a]	0	1
Desoksypipradrol	0	0
Fluorometkatynon	0	0
Gamma-hydroksymaślan (GHB)/ gamma-butyrolakton (GBL)	10	18
Khat	0	0
Dopalacz	0	0
Mefedron	1	18
Metiopropamina	1	4
Metoksetamina	1	2
Metylenodioksypirovaleron	1	2
Metylon	1	4
Kannabinoid syntetyczny	0	0
TFMPP	0	0
1-(benzofuran-5-ylo)-propano-2-amina	0	3
1-(benzofuran-5-ylo)-N-metylopropano-2-amina	0	1
APB	2	3
2-difenylo-metylopirolidyna	0	1
4-metoksymetkatynon	0	1
N-metylo-3-fenylo-norbornan-2-amina	1	1
Fluorometamfetamina	0	1
MDDA	0	1

[a] Jeśli w tekście raportu lekarza sądowego stwierdzono obecność katynonu i nie był dostępny dalszy podział na jego pochodne. Nie oznacza to całkowitej liczby zgonów związanych z grupą „katynonów".

Źródło: Deaths related to drug poisoning with a mention of NPS in the coroner's report, by specific substance, England and Wales, deaths registered in 2013.[63]

1.8. Działania podejmowane wobec używania narkotyków klubowych

1.8.1. Działania polityczne związane z narkotykami klubowymi i NSP

Kwestia, jak sprostać wyzwaniom związanym z pojawieniem się nowych narkotyków stała się obecnie głównym problemem w UE i na szczeblu międzynarodowym.[8] W Wielkiej Brytanii potrzeba rozwiązania problemu szkodliwego używania NSP i narkotyków klubowych oraz działania w tym zakresie zostały wyraźnie uwzględnione w rządowej strategii antynarkotykowej na 2010 r.[64] i jej późniejszych aktualizacjach.[65] Kwestią NSP zajęły się również zdecentralizowane administracje w Szkocji, Irlandii Północnej i Walii, które wspierały ekspansję WEDINOS (Welsh Emergency Doctor Illicit Novel Substances).

W grudniu 2013 r. Home Office zwołał panel ekspertów w celu oceny NSP[66] i sformułowania zaleceń.[67] Rząd w swoich działaniach w tym zakresie poparł rozpowszechnianie skutecznych praktyk i szczególnie podkreślił rolę jaką odgrywa w tym projekt NEPTUNE. NSP i narkotyki klubowe nadal stanowią priorytet rządu.

Do tej pory rząd Wielkiej Brytanii uznał za nielegalne ponad 500 nowych substancji psychoaktywnych, stworzył system wczesnego ostrzegania na potrzeby kryminalistyki w celu identyfikacji NSP oraz wspierał działania organów ścigania najnowszymi doniesieniami wywiadowczymi na temat nowych substancji. Komisja realizuje również kompleksowy plan działania na rzecz dalszego usprawnienia działań w zakresie profilaktyki, leczenia i wymiany informacji dotyczących NSP, na przykład poprzez dostarczenie komisarzom zestawu narzędzi, który obejmuje szeroki przegląd wyzwań i daje im zasoby oraz porady w celu wyegzekwowania odpowiedniej reakcji na szczeblu lokalnym. Wydano również poradnik dla nieformalnych wychowawców młodzieży (np. osób pracujących z młodzieżą), zawierający podstawowe informacje na temat NSP oraz wskazówki dotyczące dalszego doradztwa i wsparcia.

1.8.2. Zgłoszenia do szpitali i na terapię związane z używaniem NSP i narkotyków

Dokładne dane dotyczące przyjęć do szpitala w nagłych przypadkach wynikających z używania narkotyków klubowych w Wielkiej Brytanii są trudne do uzyskania z różnych powodów, między innymi dlatego, że klasyfikacja ICD-10 nie obejmuje odrębnej klasyfikacji dla NSP oraz dlatego, że kodowanie rozpoznań jest zazwyczaj oparta na stanie klinicznym w chwili przyjęcia danej osoby. W 2014 r. European Drug Emergencies Network (Euro-Den) ustanowiła sieć 16 ośrodków leczenia uzależnień w 10 państwach UE i krajach sąsiednich, również w reakcji na obecny niedostatek wiarygodnych danych. Projekt ten stworzono w celu dostarczenia danych na temat klinicznych, demograficznych i geograficznych wzorców jednorazowego zażycia dużej dawki NSP w celach rekreacyjnych oraz toksyczności NSP. Ma on także stanowić bodziec do stworzenia najlepszych praktyk w przedszpitalnym postępowaniu w przypadku ostrego zatrucia narkotykami rekreacyjnymi i NSP w obiektach rozrywkowych.[69]

Przydatnym wskaźnikiem są dane dotyczące działalności NPIS, choć należy pamiętać, że nie rejestrują one przyjęć do szpitala. NPIS otrzymał 1561 zapytań telefonicznych i odnotował 58.469 zapytań do bazy TOXBASE® związanych z 61 nadużywanymi narkotykami monitorowanymi przez NPIS w latach 2013/14. Po skorygowaniu o ogólny wzrost liczby

zapytań do NPIS, liczba zapytań telefonicznych dotyczących tych nadużywanych narkotyków wzrosła o 24,9%, a dostęp do bazy TOXBASE® o 0,6% w porównaniu z okresem 2012/13.

Dostępne są dane dotyczące dostępu pacjentów do ośrodków odwykowych. Istnieją dowody na to, że niektóre osoby używające narkotyki klubowe zaczynają ich trwale nadużywać, w tym rozwija się u nich uzależnienie. Dane dotyczące używania narkotyków klubowych wśród populacji objętej terapią w Anglii są gromadzone przez krajowy system monitorowania leczenia uzależnienia od narkotyków (National Drug Treatment Monitoring System - NDTMS) dla Anglii od 2005/06.[71,72] „Osobę używającą narkotyki klubowe" zdefiniowano jako osobę, która wymienia którąkolwiek z pięciu poniższych substancji jako narkotyk podstawowy lub uzupełniający: GHB/GBL, ketamina, ecstasy, metamfetamina lub mefedron. Liczba pacjentów zgłaszających się na terapię uzależnienia od narkotyków w Anglii w przypadku narkotyków klubowych zarejestrowanych przez NDTMS wzrosła z 2675 w okresie 2011/12 do 3543 w okresie 2013/14. W przypadku wszystkich pięciu substancji zaobserwowano wzrost liczby osób zgłaszających się na terapię: najbardziej znaczący był wzrost liczby osób uzależnionych od mefedronu - o 82%, z 900 w okresie 2011/2012 do 1641 w okresie 2013/14. Liczba osób zgłaszających się na terapię uzależnienia od metamfetaminy wzrosła o 107%, ze 116 w okresie 2011/12 do 240 w okresie 2013/14, ale nadal stanowiła zaledwie 0,3% wszystkich osób zgłaszających się do ośrodków leczenia uzależnień od narkotyków.[73] Raport PHE na temat leczenia uzależnienia od narkotyków w Anglii w okresie 2012/13 wskazuje, że wskaźniki wychodzenia z uzależnienia u osób uzależnionych od narkotyków klubowych i NSP nadal kształtowały się na satysfakcjonującym poziomie.[72]

1.8.3. Podstawowe zasady przeprowadzania oceny i postępowania w docelowych placówkach w zakresie szkodliwych następstw używania narkotyków klubowych i NSP

1.8.3.1. Oddziały ratunkowe

Lekarze medycyny ratunkowej i inni klinicyści powinni zasięgnąć informacji w zakresie diagnostyki, leczenia i opieki nad pacjentami, którzy ulegli lub mogli ulec zatruciu w wyniku użycia narkotyku klubowego, przede wszystkim w centrum informacji toksykologicznych National Poisons Information Service (NPIS) korzystając z jego serwisu telefonicznego i bazy danych TOXBASE®. Centrum to pomaga zapewnić optymalne i aktualne informacje na temat opieki nad pacjentami w przypadkach poważnego zatrucia, a w przypadku niskiej toksyczności, udziela porad w celu zminimalizowania liczby niepotrzebnych hospitalizacji i przyjęć do szpitala.

Używanie substancji psychoaktywnych w ciąży może skutkować licznymi szkodliwymi następstwami zdrowotnymi i społecznymi dla matki i dziecka. NPIS prowadzi brytyjski teratologiczny serwis informacyjny (UK Teratology Information Service - UKTIS) będący krajowym źródłem informacji i porad na temat narażenia na działanie leków i substancji chemicznych w czasie ciąży. Informacje są przekazywane pracownikom służby zdrowia za pośrednictwem telefonicznego serwisu informacyjnego oraz przez Internet za pośrednictwem bazy TOXBASE®, w której przechowywane są wszystkie dokumenty z zakresu analizy przebiegu ciąży opracowane przez UKTIS dotyczące narażenia matek na działanie leków i substancji chemicznych. Dostępne są inne wytyczne dotyczące rozpoznania i postępowania w przypadku nadużywania substancji psychoaktywnych w ciąży, w tym najnowsze wytyczne WHO.[74]

1.8.3.2. Poradnie seksuologiczne

Związek między nadużywaniem substancji a ryzykownymi zachowaniami seksualnymi jest dobrze ugruntowany i istnieją dowody na częstsze występowanie używania narkotyków wśród pacjentów poradni seksuologicznych. Na przykład w jednym z badań przeprowadzonych wśród pacjentów kliniki zdrowia seksualnego w Londynie odnotowano znacznie wyższy wskaźnik używania narkotyków w ciągu ostatniego miesiąca niż w ogólnej populacji dorosłych w Anglii i Walii. Dotyczyło to w szczególności MSM.[75] Poradnie seksuologiczne mogą zatem umożliwić zorganizowanie oportunistycznych spotkań w celu określenia wzorców używania narkotyków w celach rekreacyjnych, zbadania motywacji do używania narkotyków i wdrożenia strategii mających na celu zmniejszenie szkodliwych następstw używania narkotyków.[75]

MSM oraz osoby uzależnione od alkoholu i narkotyków zostały również uznane za grupy podwyższonego ryzyka o słabych wynikach leczenia w zakresie zdrowia seksualnego.[76,77] W rezultacie zasugerowano podjęcie ukierunkowanych działań. Na przykład Royal College of Physicians i British Association for Sexual Health and HIV zaleca, aby poradnie seksuologiczne rozpowszechniały informacje na temat szkodliwych następstw picia alkoholu i wspiera podejmowanie krótkotrwałych interwencji związanych ze spożyciem alkoholu w celu ograniczenia konsumpcji i związanych z nią chorób przenoszonych drogą płciową.[78,79]

Wytyczne NICE w zakresie zdrowia publicznego (PH24)[80] określają poradnie seksuologiczne jako szczególne placówki, w których należy dokonać oceny sposobu spożywania alkoholu i zapewnić leczenie i/lub skierować do innej placówki. Biorąc pod uwagę wyraźnie udowodniony związek (jeśli nie związek przyczynowy) między nadużywaniem substancji a ryzykownymi zachowaniami seksualnymi i związanym z tym złym stanem zdrowia seksualnego, a także niektóre z pojawiających się szkodliwych następstw związanych z określonymi substancjami (np. choroby pęcherza moczowego u osób używających ketaminy), coraz częściej uznaje się potrzebę zidentyfikowania, w ramach specjalności, osób potencjalnie narażonych na ryzyko oraz zapewnienia prostych form leczenia lub jasnych ścieżek dostępu do specjalistycznych usług. Najnowsze dane[81] wskazują na małą ilość badań przesiewowych prowadzonych pod kątem nadużywania alkoholu lub substancji w poradniach seksuologicznych. Powszechne są jednak badania przesiewowe pod kątem niektórych zachowań ryzykownych (np. używanie narkotyków drogą iniekcji), ponieważ stanowią one część oceny ryzyka związanego z zarażeniem wirusami krwiopochodnymi (BBV).

British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) w kilku swoich specjalistycznych poradnikach przedstawiło zalecenia dotyczące badań przesiewowych w zakresie używania alkoholu i narkotyków w celach rekreacyjnych. W „Brytyjskich wytycznych krajowych dotyczących konsultacji wymagających przeprowadzenia wywiadu seksualnego na rok 2013”[82], zaleca się, aby wszyscy pacjenci byli pytani o spożycie alkoholu i zaleca się rozpatrzenie przeprowadzenia wywiadu w zakresie używania narkotyków w celach rekreacyjnych w odniesieniu do konkretnych grup ryzyka, takich jak MSM i młodzież. W „Brytyjskich wytycznych krajowych w sprawie porad w zakresie bezpiecznego seksu na rok 2012”[83] podkreślono potrzebę zidentyfikowania osób, które mogą być narażone na ryzyko złego stanu zdrowia seksualnego, a tym samym być może należy im udzielić porad na temat bezpiecznego seksu i zaoferować inne formy krótkich interwencji, włączając w to osoby, które wcześniej już nadużywały alkoholu lub substancji psychoaktywnych.

W oświadczeniu BASHH na temat używania narkotyków „klubowych" (w celach rekreacyjnych)[84] wskazano MSM, młodzież, studentów i „bywalców klubów" jako potencjalne grupy docelowe, w jakich należy przeprowadzić badania przesiewowe w celu zidentyfikowania potencjalnie nałogowego używania narkotyków oraz przedstawiono propozycje pytań do badań przesiewowych. Zaleca się, aby klinicyści udzielali prostych porad dotyczących bezpieczeństwa i informacji na temat możliwych szkodliwych następstw, w tym podawali inne źródła informacji, a także aby ośrodki uzgodniły ścieżki kierowania do odpowiednich placówek lokalnych.

W swoich *Standardach opieki nad osobami zakażonymi HIV w 2013 r.*,[79] brytyjskie towarzystwo British HIV Association (BHIVA) zaleca przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku nadużywania narkotyków i alkoholu w ciągu trzech miesięcy od postawienia diagnozy, a następnie co roku, oraz ustalenie przez placówki odpowiednich ścieżek kierowania.

Obecnie nie istnieje system rejestrowania i zgłaszania spożycia alkoholu i substancji psychoaktywnych przez osoby zgłaszające się do poradni seksuologicznych w Wielkiej Brytanii. Zaproponowano jednak zmiany w krajowym zbiorze danych dotyczących postępowania klinicznego GUM (GUMCAD), który będzie zawierał zarówno pola danych dotyczących alkoholu, jak i używania narkotyków. Jeżeli zostanie to zatwierdzone, powinno, po raz pierwszy, pozwolić na oszacowanie skali problemu w obrębie tej grupy pacjentów.

1.8.3.3. Ośrodki leczenia uzależnienia od substancji psychoaktywnych

Wytyczne dotyczące leczenia uzależnień od narkotyków w Wielkiej Brytanii są ogólnie definiowane w dokumencie *Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management*[85] (dokument z 2007 r., który miał zostać zaktualizowany w 2015 r.). Zawarto w nim informacje na temat standardów i jakości opieki nad osobami nadużywającymi narkotyki w przypadku, gdy skuteczność jakiegokolwiek obszaru klinicznego ma być poddana ocenie.

Wytyczne dotyczące standardów opieki są również określone przez szereg odpowiednich wytycznych klinicznych i ekspertyz technologicznych NICE, chociaż obecnie żadne z nich nie koncentruje się na narkotykach klubowych i NSP.W celu zapewnienia terapii o wysokiej jakości, także dla osób używających narkotyki klubowe i NSP, ośrodki leczenia uzależnień powinny być w stanie wykazać, że przestrzegają standardów NICE w odniesieniu do zaburzeń związanych z używaniem narkotyków (NICE Quality Standard 23)[86] i alkoholu (NICE Quality Standard 11).[87] Wytyczne takie powinny przyczynić się do poprawy skuteczności, bezpieczeństwa i pozytywnych doświadczeń w zakresie opieki nad osobami cierpiącymi na zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych. Należy również stosować się do wytycznych NICE dotyczących interwencji psychologicznych w zakresie postępowania w przypadku nadużywania narkotyków.[88] W poradniku NICE Clinical Guidance[52] dotyczącym odwyku od opioidów[89] podano, że „wszelkie interwencje u osób, które nadużywają narkotyków, powinny być prowadzone przez personel kompetentny w zakresie przeprowadzania interwencji, pod odpowiednim nadzorem".

Aby zwiększyć szanse na wyleczenie uzależnienia, PHE zaleca, aby leczenie było dynamiczne, stopniowe i wielopoziomowe.[90] W swojej publikacji *Medications in Recovery* proponuje zastosowanie stopniowanej i wielopoziomowej terapii, która obejmuje następujące etapy:[90]

- zaangażowanie i stabilizacja;
- przygotowanie do zmiany;
- aktywna zmiana;
- zakończenie.

1.8.4. Omówienie interwencji w zakresie badań przesiewowych, rozpoznawania i postępowania w przypadku szkodliwych następstw używania narkotyków w placówkach docelowych

Różne organizacje docelowe (placówki lecznicze) objęte poradnikiem NEPTUNE odgrywają różną rolę w wykrywaniu, rozpoznawaniu i leczeniu przewlekłych szkodliwych następstw i/lub uzależnienia wynikających z używania narkotyków klubowych. Jest to uzależnione od kompetencji klinicystów w zakresie prowadzenia leczenia osób nadużywających substancji oraz poszczególnych interwencji farmakologicznych lub psychospołecznych i odwykowych.

Tabela 1.4 zawiera podsumowanie roli każdej z placówek docelowych oraz celów interwencji w zakresie badań przesiewowych, rozpoznawania, oceny i leczenia przewlekłych szkodliwych następstw używania narkotyków klubowych. Dalsze informacje na temat poziomu wymaganych interwencji przedstawiono również w Rozdziale 2.

Tabela 1.4. *Rola poszczególnych ośrodków i cele prowadzonych interwencji*

	Wykrywanie	Ocena	Krótka interwencja	Kompleksowa interwencja (szpitalna)	Kompleksowa interwencja (długotermino wa)
Podstawowa opieka zdrowotna	✓	✓	✓	✗	✗
SOR	✓	✓	✓	✓	✗
Seksuologia	✓	✓	✓	✗	✗
Terapia uzależnień	✓	✓	✓	✗✓	✓

Piśmiennictwo

1 Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ; British Association for Psychopharmacology, Expert Reviewers Group. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol*. lipiec 2012;26(7):899–952. doi: 10.1177/0269881112444324.

2 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *The Challenge of New Psychoactive Substances*. Global SMART Programme 2013.

3 Wood DM, Heyerdahl F, Yates CB, Dines AM, Giraudon I, Hovda KE, Dargan PI. The European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol (Phila)*. kwiecień 2014;52(4):239–41. doi: 10.3109/15563650.2014.898771.

4 HM Inspectorate of Prisons. *Annual Report 2013–14*.

5 Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila)*. październik 2011;49(8):705-19. doi: 10.3109/15563650.2011.615318. Errata w: *Clin Toxicol (Phila)*. listopad 2011;49(9):880.

6 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2014*.

7 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2013*.

8 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *EMCDDA–Europol 2013 Annual*

Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA. Publications Office of the European Union 2014.

9 Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, Luebbecke M, Wiggermann M, Ernst L, Beuerle T. Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int.* 30.10.2009;191(1–3):58–63. doi: 10.1016/j.forsciint.2009.06.008.

10 Dargan PI, Hudson S, Ramsey J, Wood DM. The impact of changes in UK classification of the synthetic cannabinoid receptor agonists in 'Spice'. *Int J Drug Policy*. lipiec 2011;22(4):274-7. doi: 10.1016/j.drugpo.2011.02.006.

11 Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. MDAI (5,6-methylenedioxy-2-aminoindane; 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amine; 'sparkle'; 'mindy') toxicity: a brief overview and update. *Hum Psychopharmacol.* lipiec 2013;28(4):345-55. doi: 10.1002/hup.2298.

12 Home Office. *Annual Report on the Home Office Forensic Early Warning System (FEWS): A System to Identify New Psychoactive Substances in the UK, July 2013.*

13 Home Office. *Annual Report on the Home Office Forensic Early Warning System (FEWS).A System to Identify New Psychoactive Substances in the UK*.Sierpień 2014. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/344551/2014-08-12_-_FEWS_Annual_Report_Aug_2014_-_Final 2_.pdf.

14 Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Analyses of second-generation 'legal highs' in the UK: initial findings. *Drug Test Anal*. Sierpień 2010;2(8):377–82. doi: 10.1002/dta.155.

15 Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Second generation mephedrone. The confusing case of NRG-1. *BMJ*. 6 lipca 2010;341:c3564. doi: 10.1136/bmj.c3564.

16 Davies S, Wood DM, Smith G, Button J, Ramsey J, Archer R, Holt DW, Dargan PI. Purchasing 'legal highs' on the Internet – is there consistency in what you get? *QJM*. lipiec 2010;103(7):489-93. doi: 10.1093/qjmed/hcq056.

17 Ramsey J, Dargan PI, Smyllie M, Davies S, Button J, Holt DW, Wood DM. Buying 'legal' recreational drugs does not mean that you are not breaking the law. *QJM*. październik 2010;103(10):777-83. doi: 10.1093/qjmed/hcq132.

18 Ayres TC, Bond JW. A chemical analysis examining the pharmacology of novel psychoactive substances freely available over the internet and their impact on public (ill)health. Legal highs or illegal highs? *BMJ Open*. 31 lipca 2010;2(4). pii: e000977. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000977. Print 2012.

19 Baron M, Elie M, Elie L. An analysis of legal highs: do they contain what it says on the tin? *Drug Test Anal*. wrzesień 2011;3(9):576-81. doi: 10.1002/dta.274.

20 Kavanagh P, McNamara S, Angelov D, McDermott S, Mullan D, Ryder S. The characterization of legal highs available from head shops in Dublin. 2010. http://addictionireland.com/_fi leupload/publications/Legal_Highs_Poster.pdf (pobrany dnia 24 października 2013 r.).

21 James DA, Potts S, Thomas SHL, Chincholkar VM, Clarke S, Dear J, Ramsey J (2011) Clinical features associated with recreational use of 'Ivory Wave' preparations containing desoxypipradrol. *Clin Toxicol.* 2011; 49: 201.

22 Wood DM, Puchnarewicz M, Johnston A, Dargan PI. A case series of individuals with analytically confirmed acute diphenyl-2-pyrrolidinemethanol (D2PM) toxicity. *Eur J Clin Pharmacol*. kwiecień 2012;68(4):349-53. doi: 10.1007/s00228-011-1142-0.

23 Reuter P. *Options for Regulating New Psychoactive Drugs: A Review of Recent Experiences.* UK Drug Policy Commission (UKDPC), 2011.

24 McNabb CB, Russell BR, Caprioli D, Nutt DJ, Gibbons S, Dalley JW. Single chemical entity legal highs: assessing the risk for long term harm. *Curr Drug Abuse Rev*. Grudzień 2012;5(4):304-19.

25 Peters FT, Martinez-Ramirez JA. Analytical toxicology of emerging drugs of abuse. *Ther Drug Monit*. Październik 2010;32(5):532-9. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181f33411.

26 Maurer HH. Chemistry, pharmacology, and metabolism of emerging drugs of abuse. *Ther Drug Monit*. Październik 2010;32(5):544-9. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181eea318.

27 Measham F, Moore K, Newcombe R, Welch Z. Tweaking, bombing, dabbing and stockpiling: The emergence of mephedrone and the perversity of prohibition. *Drugs and Alcohol Today*. 2010;10(1):14-21. doi: 10.5042/daat.2010.0123.

28 Caudevilla-Gálligo F, Riba J, Ventura M, González D, Farré M, Barbanoj MJ, Bouso JC. 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): presence in the recreational drug market in Spain, pattern of use and subjective effects. *J Psychopharmacol*. Lipiec 2012;26(7):1026-35. doi: 10.1177/0269881111431752.

29 DrugScope press release. Latest street drug survey highlights risks of new designer drugs for young people. http://www.drugscope.org.uk/Media/Press+office/pressreleases/DrugScope+latest+street+drug+survey+highlights+risks+of+new+designer+drugs+for+young+people.htm.

30 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *European Drug Report 2013 : Trends and Developments*. 2013. http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-

developments/2013.

31 Measham F, Wood DM, Dargan PI, Moore K. The rise in legal highs: prevalence andpatterns in the use of illegal drugs and firstand second-generation 'legal highs' in South London gay dance clubs. *J Subs Use.* 2011;16:263–72.

32 Winstock A, Mitcheson L, Marsden J. Mephedrone: still available and twice the price. *Lancet*. 6.11.2010;376(9752):1537. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62021-1.

33 Corazza O, Schifano F, Farre M, Deluca P, Davey Z, Torrens M, Demetrovics Z, Di Furia L, Flesland L, Siemann H, Skutle A, Van Der Kreeft P, Scherbaum N. Designer drugs on the internet: a phenomenon out-of-control? the emergence of hallucinogenic drug Bromo-Dragonfly. *Curr Clin Pharmacol*. Maj 2011;6(2):125-9.

34 Schifano F, Corazza O, Deluca P, Davey Z, the Psychonaut group. Psychoactive drug or mystical incense? Overview of the online available information on Spice products. *Int J Culture Mental Health.* 2009;2(2):137-44.

35 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (ECMDDA). *2012 Annual Report on the State of the Drug Problem in Europe*. Listopad 2012

36 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *EMCDDA–Europol 2012 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA.* Implementation reports, Publications Office of the European Union, 2012.

37 Public Health England. *Annual Report to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). United Kingdom Drug Situation 2012 Edition. UK Focal Point on Drugs*. 2012.

38 Home Office. *Drug Misuse: Findings from the 2013/14 Crime Survey for England and Wales July 2014*. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/335989/ drug_misuse_201314.pdf (pobrany 23 listopada 2014 r.).

39 Robertson L (z udziałem E Bates). *2012/13 Scottish Crime and Justice Survey: Drug Use.* Scottish Centre for Crime and Justice Research University of Glasgow Scottish Government Social Research 2014.

40 Public Health England, Health Protection Scotland, Public Health Wales, and Public Health Agency Northern Ireland. *Shooting Up: Infections Among People Who Inject Drugs in the United Kingdom 2013*. Listopad 2014

41 Harm Reduction Database Wales. http://www.wales.nhs.uk/sitesplus/888/page/73000.

42 Mecham F, Measham F, Moore K, Østergaard J. Mephedrone, 'Bubble' and unidentified white powders: the contested identities of synthetic 'legal highs'. *Drugs Alcohol Today* 2011;11(3):137-46.

43 Halkitis PN, Palamar JJ. GHB use among gay and bisexual men. *Addict Behav.* 2006;31(11):2135–9.

44 Measham F, Moore K. Repertoires of distinction: exploring patterns of weekend polydrug use within local leisure scenes across the English night time economy. *Criminol Criminal Justice.* 2009;9(4):437-64.

45 Hoare R, Flatley J. *Drug Misuse Declared: Findings from the 2007 /08 British Crime Survey* (Home Office Statistical Bulletin 13/10). Home Office, 2008.

46 Measham F, Aldridge J, Parker H. *Dancing on Drugs: Risk, Health and Hedonism in the British Club Scene.* Free Association Books, 2001.

47 Deehan A, Saville E. *Calculating the Risk: Recreational Drug Use Among Clubbers in the South East of England (Home Office Online Report 43/03).* Home Office, 2003.

48 Mitcheson L, McCambridge J, Byrne A, Hunt N, Winstock A. Sexual health risk among dance drug users: cross-sectional comparisons with nationally representative data. *Int J Drug Policy*. Sierpień 2008;19(4):304-10. doi: 10.1016/j.drugpo.2007.02.002.

49 EMIS Network. *EMIS 2010: The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Findings from 38 Countries*. European Centre for Disease Prevention and Control, 2013.

50 Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres Rueda S, Weatherburn P. *The Chemsex Study: Drug Use in Sexual Settings Among Gay and Bisexual Men in Lambeth, Southwark and Lewisham*. Sigma Research, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2014. http://www.sigmaresearch.org.uk/ chemsex.

51 Kirby T, Thornber-Dunwell M. High-risk drug practices tighten grip on London gay scene. *Lancet*. 12.01.2013;381(9861):101–2.

52 Schifano F, Deluca P, Baldacchino A, Peltoniemi T, Scherbaum N, Torrens M, Farre M, Flores I, Rossi M, Eastwood D, Guionnet C, Rawaf S, Agosti L, Di Furia L, Brigada R, Majava A, Siemann H, Leoni M, Tomasin A, Rovetto F, Ghodse AH. Drugs on the web; the Psychonaut 2002 EU project. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. czerwiec 2006;30(4):640-6.

53 Schifano F. Novel psychoactive substances (NPS): clinical and pharmacological issues. *Drugs Alcohol Today*. 2015;15(1):21-7.

54 Schifano F, Orsolini L, Duccio Papanti G, Corkery JM. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry.* 2015;14(1).

55 Centre for Public Health, Faculty of Health and Applied Social Science, Liverpool John Moore's University, on behalf of the Department of Health and National Treatment Agency for Substance Misuse. *A Summary of the Health Harms of Drugs.* Department of Health, 2011.

56 Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet*. 24.03.2007;369(9566):1047-53.

57 Gable RS. Acute toxic effects of club drugs. *J Psychoactive Drugs*. wrzesień 2004;36(3):303-13.

58 Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction*. czerwiec 2004;99(6):686-96.

59 WHO. Management of substance abuse. http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition2/en (dostęp: 17 marca 2014 r.).

60 Public Health England. *Turning Evidence into Practice Preventing Drug-Related Deaths.* 2014.

61 King LA, Nutt DJ, Independent Scientific Committee on Drugs. Deaths from 'legal highs': a problem of definitions. *Lancet*. 15.03.2014;383(9921):952. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60479-7.

62 Office for National Statistics. *Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales 2012* (Statistical Bulletin). ONS, 2012.

63 Office for National Statistics. *Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales, 2013*. Wrzesień 2014.

64 HM Government. *2010 Drug Strategy. Reducing Demand, Restricting Supply, Building Recovery: Supporting People to Live a Drug Free Life*.

65 Home Office. *Drug Strategy Annual Review: Delivering Within a New Landscape.* 2013.

66 Pismo Ministra Stanu ds. Zapobiegania Przestępczości, Normana Bakera, skierowane do parlamentu. Drugs policy: review into new psychoactive substances. 12 grudnia 2013. https://www.gov.uk/government/speeches/drugs-policy-review-into-new-psychoactive-substances.

67 New Psychoactive Substances Review. *Report of the Expert Panel.* Home Office, 2014.

68 Home Office. *Government Response to New Psychoactive Substances Review Expert Panel Report*. Październik 2014.

69 Wood DM, Heyerdahl F, Yates CB, Dines AM, Giraudon I, Hovda KE, Dargan PI. The European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol (Phila)*. kwiecień 2014;52(4):239–41. doi: 10.3109/15563650.2014.898771.

70 National Poisons Information Service. *Annual Report 2013/14*. Public Health England 2014. http://www.npis.org/NPISAnnualReport2013-14.pdf (pobrane 19 styczna 2015 r.).

71 National Treatment Agency. *Club Drugs: Emerging Trends and Risks*. 2012.

72 Public Health England. *Substance Misuse Among Young People in England 2012–13.* Grudzień 2013.

73 Public Health England. Adult drug statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS) 1 April 2013 to 31 March 2014.Opublikowane w listopadzie 2014 r. http://www.nta.nhs.uk/uploads/adult-drug-statistics-from-the-national-drug-treatment-monitoring-system-2013-14.pdf (dostęp: 22 stycznia 2015 r.).

74 WHO. *Guidelines for the Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy 2014*. http://www.drugsandalcohol.ie/21565/1/aaa_eng.pdf.

75 Hunter LJ, Dargan PI, Benzie A, White JA, Wood DM. Recreational drug use in men who have sex with men (MSM) attending UK sexual health services is significantly higher than in non-MSM. *Postgrad Med J.* 2014 Mar;90(1061):133-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131428.

76 Scottish Government. *The Sexual Health and Blood Borne Virus Framework 2011–2015*. 2011.

77 Department of Health. *A Framework for Sexual Health Improvement in England.* 2013.

78 Royal College of Physicians. *Alcohol and Sex: A Cocktail for Poor Sexual Health* (Report of the Alcohol and Sexual Health Working Party). 2011.

79 British HIV Association. *Standards of Care for People Living with HIV in 2013.* http://www.bhiva.org/documents/Standards-of-care/BHIVAStandardsA4.pdf (pobrane dnia 19 maja 2014 r.).

80 National Institute for Health and Care Excellence. *Alcohol-Use Disorders: Preventing Harmful Drinking* (PH24). 2010.

81 Tremawan H, Barber E, Sullivan AK. Alcohol and drug history taking in a sexual health service. *HIV Med*. kwiecień 2014;15 Suppl 3:1-159. doi: 10.1111/hiv.12146.

82 Brook G, Bacon L, Evans C, McClean H, Roberts C, Tipple C, Winter AJ, Sullivan AK. 2013 UK national guideline for consultations requiring sexual history taking. Clinical Effectiveness Group British Association for Sexual Health and HIV. *Int J STD AIDS*. maj 2014;25(6):391-404. doi: 10.1177/0956462413512807.

83 Clutterbuck DJ, Flowers P, Barber T, Wilson H, Nelson M, Hedge B, Kapp S, Fakoya A, Sullivan AK. UK national guideline on safer sex advice. *Int J STD AIDS.* czerwiec 2012;23(6):381-8. doi: 10.1258/

ijsa.2012.200312.

84 Sullivan AK, Bowden-Jones O, Azad Y. BASHH statement on 'club' (recreational) drug use. http://www.bashh.org/documents/BASHH%20Statement%20on%20'club'%20(recreational)%20drug%20use.pdf (pobrane dnia 19 maja 2014 r.).

85 Department of Health (England) and Devolved Administrations. *Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management.* Department of Health (England), Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive 2007.

86 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Quality Standard for Drug Use Disorders* (Quality Standard 23). Listopad 2012. http://guidance.nice.org.uk/QS23http://publications.nice. org.uk/quality-standard-for-drug-use-disorders-qs23/introduction-and-overview.

87 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Alcohol Dependence and Harmful Alcohol Use* (Quality Standard 11). Sierpień 2011.

88 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Drug Misuse: Psychosocial Interventions* (Clinical Guideline 51). 2007.

89 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Drug Misuse: Opiate Detoxification* (Clinical Guideline 52). 2007.

90 Public Health England (PHE). *Medications in Recovery: Best Practice in Reviewing Treatment. Supplementary Advice from the Recovery Orientated Drug Treatment Expert Group Medications in Recovery: Best Practice in Reviewing Treatment.* Grudzień 2013.

Rozdział 2

Interwencje psychospołeczne w zakresie narkotyków klubowych i nowych substancji psychoaktywnych

Istnieje wiele dowodów na skuteczność interwencji psychospołecznych (IPS) w postępowaniu w przypadku nadużywania substancji, jak również wytycznych krajowych. W związku z tym możliwe jest sformułowanie konkretnych i zdecydowanych zaleceń.

Skuteczne leczenie wszystkich problemów związanych z używaniem substancji obejmuje IPS. W rzeczywistości są one podstawową formą interwencji terapeutycznej w przypadku nadużywania i uzależnienia od większości substancji psychoaktywnych, ponieważ tylko dla niektórych rodzajów substancji istnieją uznane sposoby leczenia farmakologicznego.[1] W przypadkach, w których leczenie farmakologiczne wchodzi w grę, np. w przypadku uzależnienia od opioidów, uważa się, że IPS poprawiają wyniki leczenia.[2] IPS odgrywają ważną rolę w pomaganiu osobom uzależnionym w przygotowaniu do zaplanowanej terapii odwykowej wspomaganej medycznie i są niezbędne po zakończeniu terapii w celu podtrzymania zmian.

Interwencje psychologiczne w przypadku problemów związanych z używaniem substancji psychoaktywnych koncentrują się na wspieraniu zmiany zachowań w celu osiągnięcia pożądanych efektów. Celem IPS może być wspieranie ludzi w całkowitym zaprzestaniu używania pojedynczych lub kilku na raz substancji psychoaktywnych lub ograniczenia ich używania do mniej szkodliwego poziomu lub używania substancji w mniej szkodliwy sposób. Interwencje psychologiczne są również pomocne w przypadku współwystępujących zaburzeń psychicznych, problemów społecznych lub fizycznych, również w celu utrwalenia zmian w zakresie używania substancji.

Dowody na skuteczność IPS w odniesieniu do szeregu problemów związanych z używaniem substancji są bardzo pozytywne. Jednak w tym, co Orford określa jako „paradoks równoważności wyników", żadna pojedyncza metoda nie jest uważana za uniwersalnie lepszą.[3] W Wielkiej Brytanii kilka konkretnych metod psychospołecznych osiąga standard dowodów naukowych zalecany przez National Institute for Health and Care Excellence (NICE; dawniej National Institute for Health and Clinical Excellence) i wynikający z metaanaliz takich jak przeglądy Cochrane (patrz Tabela 2.1). Do tej pory opublikowano nieliczne badania dotyczące specyficznie IPS w zakresie terapii ukierunkowanej na NSP. Jeżeli takowe istnieją, streszczono je w odpowiednich rozdziałach niniejszej publikacji. Biorąc pod uwagę coraz częstsze stosowanie NSP oraz obawy związane z bezpośrednimi i pośrednimi szkodliwymi następstwami grupa ekspertów uważa, że jest to dziedzina, w której priorytetowo należy przeprowadzić badania wysokiej jakości.

W Wielkiej Brytanii dowody potwierdzające skuteczność IPS w zakresie nadużywania narkotyków opisano w wytycznych NICE *Drug Misuse: Psychosocial Interventions*[4] i szerzej omówione w dokumencie *Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management*.[5] Jednakże publikacje te odnoszą się głównie do leczenia uzależnienia od opioidów i kokainy (cracku).

Niniejszy rozdział zawiera ważne zalecenia dotyczące oddziaływań wstępnych i interwencji o niskiej intensywności, jakie mogą podejmować osoby zajmujące się udzielaniem pomocy dla osób używających narkotyków klubowych i NSP, ograniczonych głównie do różnych opcji terapii psychospołecznej w przypadku ich używania szkodliwego i uzależnienia.

Tabela 2.1. *Podsumowanie dowodów skuteczności IPS w zakresie nadużywania substancji*

Dokument	Zawartość i wnioski
NICE recommendations (CG51, 2007) on drug misuse[4,8] *(Zalecenia NICE dotyczące używania narkotyków)*	Interwencje krótkoterminowe (wywiad motywacyjny) Informacje na temat grup samopomocy Behawioralna terapia par Program wzmacniania pożądanych zachowań (*contingency management*) IPS oparte na dowodach w przypadku współwystępowania problemów psychologicznych
Government clinical guidelines (2007) on drug misuse[5] *(Kliniczne wskazówki rządowe w zakresie nadużywania narkotyków)*	*NICE 51 plus:* Zapobieganie nawrotom w oparciu o terapię poznawczo-behawioralną (CBT) Podejście oparte na wzmocnieniu środowiskowym Terapia zachowań w sieciach społecznych Terapia rodzinna Terapia psychodynamiczna
NICE recommendations (CG 115, 2011 and 2013) on alcohol misuse[7] *(Zalecenia NICE w zakresie nadużywania alkoholu)*	Wywiad motywacyjny Informacje na temat grup samopomocy Zapobieganie nawrotom w oparciu o terapię poznawczo-behawioralną (CBT) Terapie behawioralne Terapie oparte na sieci społecznej i środowiskowe Behawioralna terapia par Oparte na dowodach interwencje psychospołeczne nakierowane na współwystępujące problemy psychologiczne
Przeglądy Cochrane: Smedslund i wsp. (2011)[9] Knapp i wsp. (2007)[10] dotyczące kokainy i środków psychostymulujących	Wywiady motywacyjne Program wzmacniania pożądanych zachowań CBT Podejście oparte na wzmocnieniu środowiskowym
National Treatment Agency (2005)[11]	CBT – umiejętności radzenia sobie Wywiad motywacyjny Zapobieganie nawrotom Wzmocnienie otoczenia społecznego Program wzmacniania pożądanych zachowań Wspomagająca psychoterapia ekspresyjna Terapia rodzinna Terapia zachowań w sieciach społecznych
NICE (PH 49, 2014)[6]	Sprawdzone techniki zmiany zachowań: wyznaczanie i planowanie celów informacje zwrotne i monitorowanie wsparcie społeczne

Liczne NSP to stymulanty i dlatego niniejszy rozdział w dużej mierze opiera się na badaniach naukowych dotyczących terapii w przypadku nadużywania stymulantów. Opiera się on jednak również na szerszej literaturze na temat IPS dotyczącej ogólnie zmiany zachowań zdrowotnych, dla których dowody z badań naukowych zostały opisana w wytycznych NICE w zakresie zdrowia publicznego *Behaviour Change: Individual Approaches*.[6] Odniesiono się również do powszechnie akceptowanych dobrych praktyk w zakresie skutecznych interwencji psychologicznych.

Wzorce używania NSP wykazują podobieństwo do znanych już wzorców używania alkoholu: najczęstsze jest używanie sporadyczne, bez uzależnienia, o niskim poziomie ryzyka prawdopodobieństwa szkodliwych następstw; aż po niewielki odsetek przypadków utrwalonego uzależnienia, z możliwością wystąpienia poważniejszych szkód. W związku z tym rozdział ten opiera się również na znacznie obszerniejszym piśmiennictwie na temat

IPS wobec problemów alkoholowych. Zostały one opisane w wytycznych NICE (numer 115, pierwotnie opublikowanych w 2011 r. i zaktualizowanych w 2013 r.) dotyczących diagnozowania, oceny i postępowania w przypadku używania szkodliwego i uzależnienia od alkoholu.[7]

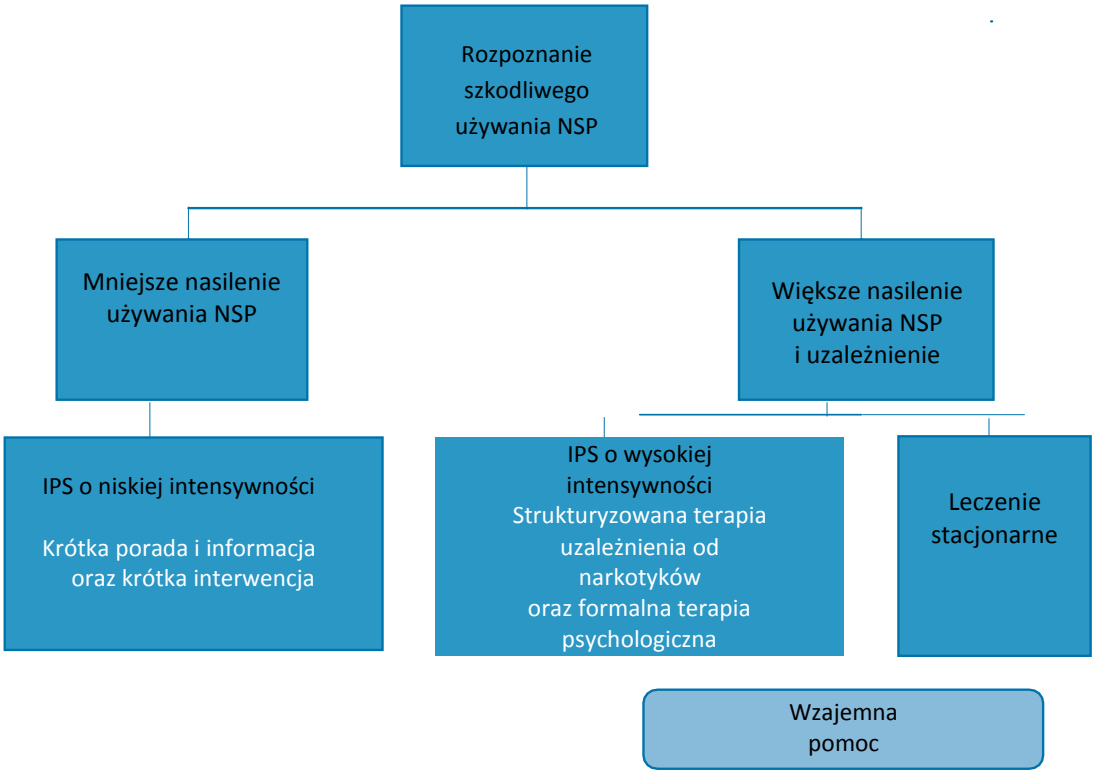
2.1. Opieka stopniowana

Interwencje psychospołeczne nakierowane na używanie substancji psychoaktywnych są prowadzone powszechnie zgodnie ze stopniowanym modelem opieki (Ilustracja 2.1).[12,13]

W modelach opieki stopniowanej interwencje psychospołeczne i psychologiczne grupuje się według stopnia wymaganych kompetencji do skutecznego przeprowadzenia konkretnej terapii psychologicznej. W związku z tym często mówi się o „IPS o niskiej intensywności" i „IPS o wysokiej intensywności".

Główne zasady podejścia opartego na stopniowanej opiece są następujące:

- W pierwszej kolejności przeprowadza się najmniej inwazyjną interwencję konieczną do osiągnięcia pożądanego efektu.
- Jeżeli interwencja nie przyniesie oczekiwanych rezultatów, należy zaoferować klientom możliwość kolejnego stopnia o większej intensywności interwencji.
- W przypadku, gdy nie jest już wymagany wyższy poziom intensywności terapii, należy zaproponować „zejście w dół" do mniej intensywnej opcji.
- Klienci ośrodków terapii powinni mieć dostęp do wszystkich poziomów terapii.



Ryc. 2.1. *Stopniowane interwencje psychospołeczne wobec szkodliwego używania NSP*

- Klienci ośrodków terapii powinni mieć bezpośredni dostęp do takiego stopnia intensywności interwencji, jaki może być konieczny do osiągnięcia oczekiwanych przez nich efektów i nie powinni niepotrzebnie przechodzić przez niższe poziomy intensywności.

2.2. Rozpoznanie i ocena nasilenia używania NSP

Rozpoznanie kliniczne osób używających NSP w sposób szkodliwy, nadużywających lub uzależnionych, szczególnie tych, u których konsekwencje używania są mniej poważne, nie zawsze jest łatwe, gdy regularne stosowanie może być związane z clubbingowym stylem życia. Na próbę określenia potrzeby przeprowadzenia konkretnych interwencji psychospołecznych w celu zmiany zachowania wpływ będzie miał szeroki wachlarz czynników. Wiele osób jest w stanie samemu wyjść z nałogu bez podjęcia formalnej terapii.[3]

Używanie substancji psychoaktywnych lub odurzenie nimi samo w sobie nie jest wskazaniem do podjęcia terapii. W odróżnieniu od kilku skutecznych narzędzi do badań przesiewowych w zakresie problemów alkoholowych, nie istnieją uznane narzędzia do badań przesiewowych w kierunku używania NSP i nie zalecono rutynowych badań przesiewowych w kierunku stosowania NSP w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej. Jednakże każdy kontakt z pracownikiem służby zdrowia, w czasie którego stwierdzono przyjmowanie NSP, może być okazją do zaoferowania neutralnych porad zdrowotnych w zakresie bezpieczeństwa i potencjalnie – zmiany.

Spontaniczne przyznanie się lub przypadkowe pytanie może ujawnić używanie NSP i ryzyko z tym związane, ale nie stanowi jeszcze dowodu na istnienie wynikających z tego szkód czy potrzebę podjęcia interwencji terapeutycznej. Stanowi to jednak okazję do udzielenia informacji i krótkiej porady lub wskazania źródeł innych informacji. U innych osób natomiast będzie można dostrzec wyraźniejsze sygnały używania szkodliwego, choćby w niewielkim stopniu. Wiele osób używających szkodliwie substancji psychoaktywnych może być w stanie zmienić swoje ryzykowne zachowanie bez profesjonalnej pomocy. Inne skorzystają z informacji i krótkiej porady (i/lub wskazania innych źródeł pomocy). Udzielenie krótkiej porady i informacji należy także rozważyć (poza zaleceniem skierowania do formalnych ośrodków leczenia uzależnień) w przypadku zidentyfikowania używania szkodliwego NSP w stopniu znacznym lub uzależnienia. Oznaczałoby to jednostkową interwencję skierowaną do każdego, kto chce lub nie przystąpić do terapii w danym momencie. Udzielenie informacji i krótkiej porady mających na celu pomoc w używaniu szkodliwym stanowi etap pomocy w ramach stopniowanej opieki przedstawionej na Ilustracji 2.1.

Współczesne myślenie kładzie nacisk na podejścia oparte na mocnych stronach i potrzebach, na przykład na modelu „kapitału naprawczego", a nie na podejście oparte na deficytach (zob. Marsden i wsp.[14]). Model kapitału naprawczego analizuje mocne strony i potrzeby, jakie osoba lecząca się posiada w wielu dziedzinach wykraczających poza używanie substancji. Więcej zasobów w różnych dziedzinach wskazywałoby na większe prawdopodobieństwo osiągnięcia pozytywnych wyników, a mniej zasobów na szersze i bardziej intensywne interwencje. Określono cztery rodzaje kapitału prowadzącego do wyleczenia:[15]

- kapitał ludzki - np. umiejętności, zatrudnienie, zdrowie psychiczne i fizyczne;
- kapitał fizyczny - np. zasoby materialne, warunki mieszkaniowe, pieniądze;
- kapitał kulturowy - np. wartości, przekonania;
- kapitał społeczny - np. relacje z innymi.

Osoby z większą ilością mocnych stron i zasobów (kapitał umożliwiający wyjście z nałogu), mogą z większym prawdopodobieństwem osiągnąć pożądane wyniki przy niewielkim wkładzie ze strony profesjonalisty lub nawet bez udziału takiej osoby. Czynniki sugerujące potrzebę bardziej intensywnych interwencji obejmują: dłuższy czas trwania problemu, używanie narkotyków w formie iniekcji, uzależnienie od danej substancji, nieudane samodzielnie podejmowane próby zmiany, wiele problemów związanych z niewłaściwym używaniem substancji, wiele

współwystępujących problemów, mniej mocnych stron i mniejszy dostęp do zasobów.

Dodatkowym aspektem jest fakt, że ludzie mogą mieć poważne problemy związane z nadużywaniem substancji, ale w danym momencie w ich przypadku w grę wchodzą jedynie interwencje o mniejszym stopniu intensywności (np. wymiany igieł w przypadku stosowania narkotyków drogą dożylną), czy to z powodu ich „gotowości" czy kwestii dostępu do tych form interwencji.

Intensywność IPS powinna być bardziej bezpośrednio związana ze stopniem nasilenia nadużywania substancji psychoaktywnej niż z nasileniem następstw zdrowotnych i innych konsekwencji używania substancji. Przykładowo, osoba doświadczająca skrajnych medycznych konsekwencji jednorazowego zażycia substancji może być w stanie dokonać pożądanych zmian bez sformalizowanych form leczenia.

Wydaje się prawdopodobne, że większość NSP jest używana rzadko, pozostaje w dużej mierze pod kontrolą danej osoby i wiąże się z niskim ryzykiem szkodliwych napstępstw.[17] Niemniej jednak niektóre NSP są używane dożylnie, a w przypadku większości z nich odnotowano przypadki poważnych ostrych i przewlekłych szkodliwych następstw związanych z ich używaniem. Wielokrotne używanie niektórych NSP może prowadzić do uzależnienia, a w przypadku niektórych substancji, np. GHB/GBL, ostry zespół abstynenycjny może stanowić zagrożenie dla zdrowia lub życia.

W ramce 2.1 podano zalecane do zastosowania w praktyce wskazania do skierowania do ośrodków zajmujących się leczeniem uzależnienia od narkotyków, które oferują IPS.

Ramka 2.1. *Wskazania do skierowania do ośrodków zajmujących się leczeniem uzależnienia od narkotyków oraz IPS*

- Używanie nowej substancji psychoaktywnej drogą iniekcji (aktualne);
- Niemożność dokonania zmiany używania NSP mimo prób;
- Wielokrotne zgłaszanie się ze szkodliwymi następstwami używania narkotyków (psychologicznymi, społecznymi lub fizycznymi);
- Samodzielne stwierdzenie potrzeby uzyskania specjalistycznej pomocy lub prośba o skierowanie do ośrodka zajmującego się leczeniem uzależnienia od narkotyków

2.3. Placówki prowadzące interwencje psychospołeczne (IPS)

Intensywność prowadzonych IPS będzie się różnić w zależności od placówek, w których są one oferowane. Niektóre IPS wymagają do ich przeprowadzenia dodatkowych lub specjalistycznych kompetencji, podczas gdy na przykład wzajemna pomoc to interwencja prowadzona poprzez wymianę wiedzy i doświadczeń, a tym samym przeprowadzenie jej nie jest uzależnione od konkretnych warunków (i dlatego nie została omówiona bardziej szczegółowo w niniejszym rozdziale).

2.3.1. Placówki prowadzące IPS o niższej intensywności

W placówkach niezajmujących się leczeniem uzależnienia od narkotyków, w których podczas interakcji klinicznej z osobą korzystającą z ich usług zidentyfikowano używanie lub

używanie szkodliwe NSP, pomocne może być udzielanie krótkich porad i informacji. Takie placówki obejmują poradnie medycyny rodzinnej, szpitalne oddziały ratunkowe, placówki specjalistycznej opieki zdrowotnej w zakresie zdrowia psychicznego, poradnie seksuologiczne i ośrodki zajmujące się leczeniem HIV, a także inne placówki, do których mogą zgłaszać się osoby dotknięte poważnymi problemami związanymi z używaniem NSP.

Istnieją dowody na to, że używanie NSP jest częściej odnotowywane u osób zgłaszających się do poradni seksuologicznych [18] i zajmujących się leczeniem HIV.[19] Placówki te (oraz inne placówki, do których zgłaszają się osoby często używające NSP) mają możliwość aktywnego zadawania pytań na temat stosowania NSP w ramach normalnego procesu oceny klinicznej. Te placówki niezajmujące się leczeniem uzależnienia od narkotyków, które współpracują z grupami użytkowników ich usług o wyższym wskaźniku używania NSP, powinny móc również, jako dodatkowy poziom interwencji poza udzielaniem krótkich porad i informacji, rozwijać odpowiednie umiejętności i kompetencje oraz powinny oferować krótkie interwencje (KI), w razie potrzeby odsyłając poszczególne osoby do placówek, w których mogą uzyskać dodatkową pomoc.

Liczne badania wskazują, że nosiciele HIV stanowią grupę o wyższym rozpowszechnieniu używania NSP (co zostanie omówione poniżej) oraz że istnieją obawy dotyczące dodatkowych zagrożeń dla zdrowia i ryzyka przenoszenia wirusa, jakie mogą stwarzać NSP. Zdiagnozowani nosiciele HIV zazwyczaj odbywają częste wizyty kontrolne w ośrodkach zajmujących się leczeniem HIV. Takie wizyty stanowią cenną okazję do zadawania odpowiednich pytań dotyczących używania NSP, rutynowych lub odpowiednio ukierunkowanych, a także do udzielenia krótkiej porady i informacji oraz, w stosownych przypadkach, przeprowadzania krótkich interwencji.

Ze względu na częste zgłoszenia do SORów w związku z konsekwencjami używania substancji psychoaktywnych, w niektórych SOR-ach zatrudniany jest personel z umiejętnościami przeprowadzenia krótkiej interwencji. Podobnie, ponieważ wśród osób korzystających z usług placówek zdrowia psychicznego notuje się wyższy odsetek osób nadużywających substancji psychoaktywnych,[20] placówki te często dysponują personelem o dodatkowych kompetencjach (np. terapeuci podwójnego rozpoznania) tak, aby móc prowadzić interwencje antynarkotykowe o wyższej intensywności w połączeniu z interwencjami w zakresie zdrowia psychicznego.

2.3.2. Placówki prowadzące IPS o wyższej intensywności

IPS o wyższej intensywności, programy farmakologicznego leczenia uzależnienia od narkotyków i sformalizowane formy terapii psychologicznej mogą być dostępne w poradniach lub stacjonarnych ośrodkach terapii uzależnienia od narkotyków.

Może przynieść określone korzyści lokalizowanie IPS o wyższej intensywności w konkretnych placówkach nie zajmujących się leczeniem uzależnień, gdzie często zgłaszają się osoby używające szkodliwie NSP, co wiąże się u nich z innymi problemami zdrowotnymi lub społecznymi. Może być to bodźcem zachęcającym do zgłaszania się na terapię uzależnienia poprzez minimalizowanie stygmatyzacji związanej z uczęszczaniem na terapię do placówek terapii uzależnień. Przydatne może być również rozwijanie specjalistycznych usług dla określonych populacji o współwystępujących problemach. Przykładem są innowacyjne usługi, w ramach których leczenie farmakologiczne i terapia psychologiczna są oferowane w takich ośrodkach jak np. poradnie seksuologiczne, do których zgłasza się duża liczba osób, u których współwystępują problemy ze zdrowiem seksualnym, nadużywanie

NSP oraz niekiedy problemy natury psychologicznej.

Różne poziomy intensywności interwencji psychospołecznych będą odzwierciedlone w rosnących kompetencjach specjalistycznych, jakie będą posiadali pracownicy służby zdrowia oferujący takie interwencje. Wszystkie poziomy interwencji muszą być realizowane w odpowiednich ramach zarządzania, przy czym bardziej intensywne IPS wymagają szczególnego nadzoru.[8]

Zalecenie Model stopniowanych interwencji w przypadku używania NSP powinien być dostępny dla osób korzystających ze świadczeń zdrowotnych w całym systemie leczenia, wraz z zasadami skierowań pomiędzy różnymi placówkami, do których mogą się takie osoby zgłaszać. Zaleca się, aby placówki wymienione w tabeli 2.2 oferowały *minimalny* poziom IPS. Każda interwencja została bardziej szczegółowo opisana poniżej.

Tabela 2.2. *Minimalne zalecane poziomy IPS w placówkach zajmujących się pacjentami używającymi NSP*

Placówka	Minimalny poziom IPS
Placówki podstawowej opieki zdrowotnej	Dostępność krótkich porad i informacji
SOR	Dostępność krótkich porad i informacji
Poradnie seksuologiczne	Dostępność krótkich porad i informacji oraz krótkich interwencji
Placówki zajmujące się leczeniem HIV	Dostępność krótkich porad i informacji oraz krótkich interwencji
Poradnie zdrowia psychicznego	Dostępność krótkich porad i informacji oraz krótkich interwencji *(W niektórych placówkach mogą być zatrudnieni pracownicy leczący podwójne rozpoznanie, posiadający dodatkowe kompetencje pozwalające oferować leczenie farmakologiczne uzależnienia od narkotyków)*
Ośrodki leczenia uzależnienia od narkotyków	Dostępność krótkich porad i informacji, krótkich interwencji, leczenia farmakologicznego uzależnienia od narkotyków, formalnej terapii psychologicznej, ułatwiony dostęp do form wzajemnej pomocy. Dostęp do kwalifikacji do programu stacjonarnego leczenia uzależnienia od narkotyków

Wszystkie ośrodki niezajmujące się leczeniem uzależnienia od narkotyków powinny oferować skierowanie do placówek zajmujących się taką terapią, jak wskazano w Ramce 2.1.

2.4. IPS o niższej intensywności

IPS o niższej intensywności można podzielić na dwie główne interwencje: udzielanie krótkich porad i informacji oraz krótkie interwencje. Opublikowane dowody z badań naukowych u osób używających narkotyki dotyczą głównie krótkich interwencji. Zalecenie udzielenia krótkich porad i informacji jest przemyślanym i pragmatycznym podejściem, uwzględniającym szersze przesłanki płynące z badań i minimalne wymogi do zaspokajania podstawowych potrzeb zdrowotnych osób używających NSP i korzystających z usług placówek niezajmujących się leczeniem uzależnienia od narkotyków. NICE zaleca krótkie interwencje oparte głównie na zasadach wywiadu motywacyjnego. Są to również interwencje jednostkowe stosowane w placówkach niezajmujących się leczeniem uzależnienia od narkotyków wobec osób, które mają niewielki kontakt lub nie mają

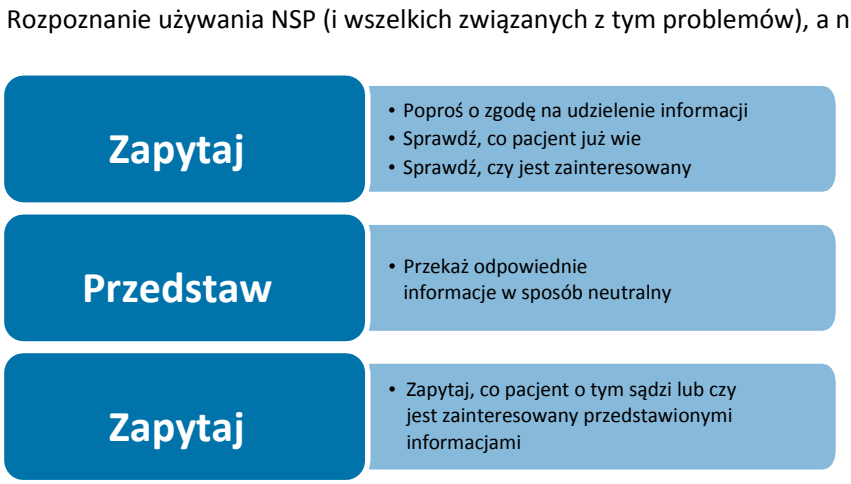
żadnego kontaktu z placówkami terapii uzależnień. Winstock i Mitcheson zalecają przeprowadzanie krótkich interwencji w przypadku większości osób używających NSP w niewielkich ilościach. Udzielanie krótkich porad i informacji oraz krótkie interwencje są także powszechnie zalecane w przypadku ryzykownego i szkodliwego używania alkoholu.[7,8,21]

IPS o niższej intensywności (krótkie porady i informacje oraz krótkie interwencje) mogą być przeprowadzane przez pracowników służby zdrowia poza sektorem terapii uzależnień, którzy zidentyfikowali używanie substancji psychoaktywnych w trakcie konsultacji dotyczących innego problemu zdrowotnego lub w wyniku rutynowych lub celowanych badań przesiewowych. IPS o niższej intensywności nie mogą trwać dłużej niż kilka minut, stanowiąc być może część szerszej rozmowy na temat problemu zdrowotnego. Zazwyczaj IPS o niższej intensywności związane z używaniem substancji obejmują:

- rozpoznanie używania substancji (i wszelkich związanych z tym problemów);
- spersonalizowane informacje zwrotne;
- zaoferowanie informacji na temat sposobu zainicjowania zmian w przypadku, gdy pacjent zdecyduje się skorzystać z porady.

Informacje te mogą też zostać przekazane w formie zwięzłej ulotki informacyjnej lub odesłania do rzetelnych zasobów internetowych. IPS o niższej intensywności mogą być skuteczne w ograniczaniu zagrożeń i szkodliwych następstw związanych z używaniem substancji psychoaktywnych.[4] Oczekiwanym efektem dla osoby nimi objętej jest raczej redukcja szkód związanych z używaniem substancji niż abstynencja. Istnieje większe prawdopodobieństwo, że IPS o niższej intensywności będą skuteczne, gdy dana osoba dostrzeże problem (lub powód do zmiany) i uwierzy, że jest w stanie dokonać zmiany.

Wszyscy pracownicy służby zdrowia powinni posiadać kompetencje wymagane do udzielania krótkich porad i informacji. Klinicyści mogliby włączyć kluczowe elementy wywiadu motywacyjnego, w przypadku którego istnieją solidne dowody na jego skuteczność w interwencji związanej z używaniem substancji, znanej jako strategia „zapytaj - przedstaw - zapytaj" (zob. R 2.2).[22]



Ryc. 2.2. *Ramy zwięzłych porad i informacji*

Krótkie interwencje oferują ustrukturowaną poradę dotyczącą zmiany zachowania przy ciepłym, refleksyjnym, empatycznym i opartym na współpracy nastawieniu lekarza. Chociaż także w tym przypadku jest mało prawdopodobne, że pracownik służby zdrowia będzie musiał posiadać inne kompetencje niż te zwykle od niego oczekiwane, powszechnie

stosowaną strukturą dla KI w zakresie używania szkodliwego substancji psychoaktywnych jest model FRAMES (Ramka 2.2).[23]

Ramka 2.2. *Model FRAMES: ramy dla krótkich interwencji*

Rozpoznanie używania NSP (i wszelkich związanych z tym problemów), a następnie:

- F Informacje zwrotne na temat osobistego ryzyka – z badania przesiewowego, badań dodatkowych lub wywiadu klinicznego – dostarczają personalizowanych informacji zwrotnych na temat bieżących i prawdopodobnych problemów danej osoby związanych z daną substancją psychoaktywną
- R Odpowiedzialność i wybór – należy podkreślić, że to pacjent jest odpowiedzialny za dokonanie wszelkich zmian i to do niego należy wybór, czy ich dokona
- A Porady dotyczące zmiany – zrozumiałe porady dotyczące zmiany sposobu używania substancji
- M Menu opcji – oferuje różne strategie lub opcje
- E Empatia – krótkie interwencje przeprowadzane w ciepłej, refleksyjnej i wyrozumiałej atmosferze są bardziej skuteczne
- S Poczucie własnej skuteczności i optymizm – budowanie zaufania poprzez afirmację tego, co pacjent już zrobił lub poczucia mocy sprawczej

Zalecenia związane z leczeniem uzależnienia do alkoholu sugerują, że proste KI można wzmocnić poprzez włączenie wyznaczenia celów (np. daty rozpoczęcia oraz dziennych lub tygodniowych limity używania), opracowanie pisemnych materiałów samopomocy dla pacjentów (może to zawierać bardziej szczegółowe informacje na temat konsekwencji używania substancji psychoaktywnych oraz wskazówki dotyczące ograniczenia używania) oraz ustalenia dotyczące obserwacji po zakończeniu terapii.[24]

Światowa Organizacja Zdrowia opracowała podręcznik dotyczący krótkich interwencji w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie używania substancji psychoaktywnych.[25] Podręcznik ten opiera się na elementach wywiadu motywacyjnego i modelu FRAMES. Chociaż podręcznik nie został opracowany z myślą o NSP ani zbadany pod tym kątem, obejmuje on szereg substancji, w tym stymulanty typu amfetaminy. Podręcznik ten zawiera jasne informacje na temat sposobu przeprowadzania krótkich interwencji.

Przykład krótkiej interwencji opartej na modelu FRAMES przedstawiono w Ramce 2.3.

Zalecenie Zaleca się, aby pracownicy służby zdrowia, którzy w trakcie kontaktu z pacjentami zidentyfikują używanie NSP w niedużych ilościach, udzielali krótkich porad i informacji lub podejmowali krótką interwencję, zgodnie z uznanym formatem, koncentrując się na dokonaniu zmian w schemacie używania substancji w celu poprawy stanu zdrowia.

Ramka 2.3. *Przykład krótkiej interwencji opartej na modelu FRAMES*

Pracownik służby zdrowia (PSZ): Wyniki wszystkich badań są w porządku, nie będziemy już Pana tu trzymać. Mam kilka minut; zanim Pan odejdzie, czy chciałby Pan dowiedzieć się czegoś więcej, jak uniknąć czegoś podobnego w przyszłości? **(Prośba o zgodę)**

Pacjent (P): Bardzo proszę.

PSZ: Wspomniał Pan wcześniej, że ostatnio Pan używał G [GBL] dosyć często w każdy weekend? Dobrze zrozumiałem? **(Krótka historia)**

P: Tak, już od kilku miesięcy w każdy weekend, częściej niż kiedyś.

PSZ: Może mi Pan opisać typowy weekend? **(Pytanie otwarte/krótka historia)**

P: Wygląda różnie. Zależy od tego, z kim jestem i co robimy.

PSZ: A ostatni weekend – proszę mi opowiedzieć o ostatnim weekendzie, jeśli Pan chce. **(Pytanie otwarte)**

P: W ten weekend dużo się działo: były urodziny mojego przyjaciela. Najpierw była impreza w domu, później bawiliśmy się w klubie, potem dołączyło do nas kilku innych chłopaków i poszliśmy do innego klubu.

PSZ: Przyjechał Pan tutaj na SOR wczesnym rankiem, w niedzielę. A kiedy Pan zaczął pić?

P: Wczesnym wieczorem w sobotę, u znajomego. Wypiliśmy kilka drinków, później było kilka kieliszków wódki, a potem tuż przed wyjściem do klubu wypiliśmy jeszcze trochę. Myślę, że zanim wyszliśmy, wypiłem cztery czy pięć kieliszków wódki, nie tak wiele do tego momentu, bo wiedziałem, że to będzie długa noc.

PSZ: Czyli planował Pan wszystko, pilnował się. To dobrze. (Afirmacja)

P: Potem w klubie co jakiś piliśmy po szklance wody z dolanym kieliszkiem wódki, byliśmy tam do około 3 rano, więc prawdopodobnie wypiłem jeszcze cztery. Później poszliśmy do innego klubu z tymi innymi chłopakami, których spotkaliśmy. Tam wiele się działo, nie wiem, ile wypiłem. Zaczęliśmy zabierać ich alkohol, kiedy nasz się skończył. Potem pięciu czy sześciu z nas poszło do mieszkania tego chłopaka. Myślę, że zamysł był taki... że to będzie, no wiesz, impreza. Był też tam inny towar, metamfetamina, tamci ją brali, ale ja nie miałem ochoty - miałem już wcześniej przykre doświadczenia.

PSZ: Więc miał Pan już wcześniej przykre doświadczenia z metamfetaminą i teraz trzyma się Pan od niej z daleka? To dobrze. **(Afirmacja)**

P: Tam wzięliśmy jeszcze trochę G i wypiliśmy trochę wódki. A potem, nie wiem, pamiętam już tylko załogę karetki.

PSZ: Z tego co powiedział Pan wynika, że używał Pan G dość regularnie i chyba coraz więcej w ciągu ostatnich kilku miesięcy. Jak Pan mówi, w ten weekend dużo się działo. Pewnie stracił Pan przytomność przez to, że używał Pan coraz więcej G i połączył z alkoholem. Dobrze, że Pana koledzy wezwali karetkę. **(Informacja zwrotna)**
Wspomniał Pan, że trzyma się z dala od metamfetaminy z powodu pewnych przykrych doświadczeń po jej zażyciu. Czy chciałby się Pan dowiedzieć się czegoś o problemach wynikających z używania G w sposób, jaki Pan opisał? **(Prośba o zgodę)**

P: Cóż, myślałem, że mam całkiem wystarczającą wiedzę, ale może powinienem.

PSZ: Jednym z największych problemów z G, nawet dla doświadczonych użytkowników jest to, że wystarczy naprawdę niewielka ilość, jeden czy dwa mililitry, żeby przedawkować. Jeszcze większym problemem jest sytuacja, w której nie jest Pan do końca pewien, jak mocny jest towar, który Pan bierze. Przedawkowanie daje takie objawy jak: wymioty, napady padaczkowe, utratę orientacji, utratę pamięci, pobudzenie, wahania nastroju i zasłabnięcie – w najgorszych przypadkach utratę świadomości i zapadnięcie w śpiączkę. Inną cechą G jest to, że narkotyk ten uzależnia - regularne używanie przeradza się w „nie mogę się bez niego obejść" i zaczyna się go brać codziennie, a nawet kilka razy dziennie. Po uzależnieniu się od niego, odstawienie może być trudne, a w niektórych przypadkach nagłe odstawienie może może stanowić zagrożenie dla zdrowia lub życia. **(Informacja zwrotna)**
Oczywiście to zależy od Pana, co zrobi Pan z tymi informacjami, ja tylko mówię o tym, jakie zagrożenia dla zdrowia czy jakie problemy mogą pojawić się w przypadku używania G w taki sposób, jak Pan to robi. **(Odpowiedzialność)**

P: W większości dobrze o tym wiedziałem, ale część, jak np. uzależnienie, trochę mnie martwi. Chociaż nie sądzę, żebym zbliżał się do tego etapu.

PSZ: Myślę, że ma Pan rację; wydaje się, że nadal jest Pan w stanie ograniczyć się do brania w weekendy. Najlepszym sposobem na uniknięcie czegoś takiego, jak uzależnienie się czy innych problemów, jest ograniczenie lub zrezygnowanie z brania. **(Porada)**
Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, to najbezpieczniejszą opcją jest całkowite odstawienie. Jeśli jednak nie ma Pan teraz na to ochoty, to niemieszanie G z alkoholem zmniejszy prawdopodobieństwo wystąpienia takich problemów, jak ten przez który tu Pan trafił. Jeśli natomiast nadal będzie Pan brał, to sugerowałbym brać rzadziej i kontrolować, ile Pan bierze. Niektórzy używają czegoś do odmierzenia dawki G, np. pipety. Dobrze, że bierze Pan w towarzystwie przyjaciół i pomagacie sobie w razie potrzeby. **(Menu opcji)**

P: Nie jestem pewien, czy chcę teraz odstawić, chociaż już zaczynałem mieć obawy związane z tak częstym braniem.

PSZ: Może spróbuje Pan nie brać w niektóre weekendy? Wydaje się, że już Panu się to wcześniej udawało.
No i powiedział Pan, że udał się Panu coś wcześniej zmienić, jeśli chodzi o branie, jak np. z metamfetaminą. **(Poczucie własnej skuteczności)**

P: Tak i część moich znajomych nie bierze G ani innych narkotyków, ale ostatnio nie spędzałem z nimi za wiele czasu, chociaż chciałbym.

PSZ: Czy mogę Panu w czymś jeszcze pomóc? Mogę dać Panu namiary na stronę internetową z informacjami, o których mówiłem przed chwilą, jeśli Pan chce. Zostawię kartkę z namiarami na lokalny ośrodek, na wypadek jakby Pan potrzebował bardziej specjalistycznej pomocy. Słyszałem o nim wiele dobrego. Pomagają też osobom nadużywającym G.

2.5. IPS o wyższej intensywności

2.5.1. Zorganizowane leczenie uzależnienia od narkotyków

Zorganizowane leczenie uzależnienia od narkotyków obejmuje dwie lub więcej sesji terapeutycznych, z których każda trwa pół godziny lub dłużej, z zastosowaniem jednej lub wielu metod psychospołecznych, zwykle obejmujących wywiad motywacyjny. Zorganizowane leczenie uzależnienia od narkotyków może przybierać różne formy – od rozszerzonej formy krótkiej interwencji,[21] po bardziej ciągły, regularny cykl sesji terapeutycznych. Zorganizowane leczenie uzależnienia od narkotyków, niezależnie od czasu trwania, obejmuje określenie i ocenę konkretnych celów związanych ze zmianą w schemacie używania substancji psychoaktywnych.

Zorganizowane leczenie uzależnienia od narkotyków powinno być wynikiem bardziej kompleksowej oceny potrzeb i zasobów, która doprowadziła do interwencji opartej na planie opieki.[24]Do skutecznej realizacji takiej interwencji przy zastosowaniu takich metod niezbędne będą bardziej zaawansowane kompetencje, a także nadzór i odpowiednie ramy zarządzania.[8] Zorganizowane leczenie uzależnienia od narkotyków może być prowadzone jako indywidualna terapia psychologiczna lub interwencje grupowe.

Istnieją dowody na to, że wyniki leczenia uzależnienia od narkotyków (wszystkich rodzajów narkotyków, nie tylko NSP) można poprawić przy pomocy narzędzi do mapowania.[26] Narzędzia do mapowania nie są same w sobie interwencją psychospołeczną, ale narzędziem, które może poprawić skuteczność terapii. Narzędzia do mapowania wykorzystują strukturę znaną jako „node link mapping" służącą do wizualnego przekazywania kluczowych elementów na cele usystematyzowanej rozmowy na podstawie IPS opartych na dowodach. Więcej szczegółowych informacji na temat narzędzi do mapowania i ich przykładów w zakresie leczenie uzależnień można znaleźć w pracy *Routes to Recovery via the Community*.[27]

Najistotniejsze wyniki badań dotyczą IPS w odniesieniu do różnych form używania stymulantów.
Knapp i wsp. donoszą w przeglądzie Cochrane, że interwencje oparte na następujących metodach: poznawczo-behawioralnej, wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań i wzmocnieniu środowiskowym wydają się najskuteczniejsze.[10] Knapp i wsp. argumentują, że kompleksowy pakiet leczenia oparty na tych trzech modelach może być konieczny dla osiągnięcia lepszych wyników, biorąc pod uwagę wielowymiarowy charakter uzależnienia od stymulantów. Ponadto twierdzą oni, że aby leczenie przyniosło trwałe rezultaty, musi ono wspierać pacjentów w dokonywaniu skutecznych zmian w ich życiu, w tym w powstrzymywaniu się od używania stymulantów, zdolności do pracy i utrzymywania udanych relacji. Skupienie się na zawężonych, krótkoterminowych celach, takich jak zmniejszenie ilości lub częstości używania, jest mało korzystne dla osiągnięcia trwałych zmian.[10]

Zalecenie Zaleca się, aby zorganizowane leczenie uzależnienia od narkotyków było oferowane pacjentom z problemami o większym nasileniu związanymi z używaniem NSP. Zorganizowane leczenie uzależnienia od narkotyków będzie oparte na ocenie potrzeb i mocnych stron oraz na planie opieki, który będzie regularnie poddawany przeglądowi. Interwencja będzie opierać się na metodach psychospołecznych opartych na dowodach i prawdopodobnie będzie obejmować rozmowy motywacyjne.[9] Zorganizowane leczenie uzależnienia od narkotyków powinno obejmować co najmniej: wyznaczanie i planowanie celów, informacje zwrotne i monitorowanie oraz rozwój wsparcia społecznego.[6] Największa liczba zgłoszonych dowodów dotyczących zorganizowanego leczenia uzależnienia od

narkotyków dotyczy metod terapii poznawczo-behawioralnej, wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań oraz wzmocnieniu społeczności.[10] Na cele przeprowadzania takich interwencji wymagane są specjalistyczne kompetencje, nadzór i odpowiednie ramy zarządzania.

2.5.2. Formalne leczenie psychologiczne

Formalne leczenie psychologiczne (psychoterapia) może być skuteczne w przypadku osób intensywniej używających NSP i uzależnionych od nich. Formalne leczenie psychologiczne jest szczególnie istotne w przypadku, gdy u pacjenta współwystępuje „spodziewane" zaburzenie psychiczne[4] lub inne problemy psychologiczne. Formalna terapia psychologiczna składa się zazwyczaj z zaplanowanych, ograniczonych czasowo sesji terapeutycznych. Interwencja jest oparta na psychologicznej diagnozie przypadku, wynikającej ze szczegółowej oceny i diagnostyki za pomocą formalnych testów lub mniej formalnych metod. Kompetencje niezbędne do zapewnienia odpowiedniej intensywności interwencji będą bardziej zaawansowane – wymóg rejestracji na potrzeby wykonywania zawodu – a dodatkowo wymagana będzie superwizja.[28] Formalna terapia psychologiczna może być prowadzona jako indywidualna terapia lub interwencje grupowe. Uwzględniają one zazwyczaj jeden lub kilka modeli psychoterapii opartych na dowodach naukowych, wymienionych poniżej, i mogą być łączone z innymi interwencjami opartymi na dowodach naukowych ukierunkowanymi na problemy natury psychologicznej.

Celem formalnej terapii psychologicznej może być połączenie zmian: w zakresie używania substancji, problemów psychologicznych, ale także w pokrewnych dziedzinach (np. zdrowie, funkcjonowanie społeczne, konflikty z prawem w sprawach karnych).

W populacjach objętych leczeniem uzależnienia od narkotyków[20] występuje wysoki poziom współwystępujących zaburzeń psychicznych i można założyć, że sytuacja ta może podobna w przypadku osób uzależnionych od NSP.

U niektórych osób używających NSP mogą współwystępować problemy psychologiczne, na przykład pojawiają się doniesienia o powiązaniu nadużywania NSP z problemami natury psychologiczno-seksualnej.

Placówki terapeutyczne muszą być w stanie prowadzić badania przesiewowe, diagnozować i zapewniać leczenie w przypadku tych współwystępujących problemów.

Podczas gdy NICE[4] zaleca stosowanie terapii poznawczo-behawioralnej przy leczeniu współwystępujących problemów natury psychicznej, złożoność występujących problemów psychologicznych może ograniczyć wpływ tych metod. W przypadku zaburzeń natury psychologiczno-seksualnej koniecznym może być zastosowanie innych metod.

W przypadku pacjentów ze złożonymi potrzebami formalne leczenie psychologiczne może być uzupełnione metodą opartą na opracowaniu przypadku.[28]

Psychologiczne opracowanie przypadku stanowi hipotezę dotyczącą problemów danej osoby i łączy w sobie szeroki zakres biopsychospołecznych czynników przyczynowych, które łączą teorię z praktyką, ukierunkowując interwencję. Jest ona ustalana indywidualnie i może opierać się na wielu modelach psychologicznych w celu wypracowania skutecznego planu leczenia.

Psychologiczne opracowanie przypadku może łączyć w sobie zarówno wzorzec zachowania związanego z używaniem substancji psychoaktywnych, jak i współwystępujące objawy

psychopatologiczne w sposób, który pomoże zrozumieć cel używania substancji psychoaktywnej przez pacjenta. Może również uwzględniać inne czynniki psychologiczne i behawioralne, takie jak zachowania seksualne.

Metoda oparta na psychologicznym opracowaniu przypadku może mieć znaczenie osobiste i może być opracowana we współpracy z pacjentami i ich opiekunami.

Niektóre z kluczowych cech psychologicznego opracowania przypadku są następujące:

- podsumowuje główne problemy pacjenta;
- na podstawie teorii i zasad psychologicznych sugeruje, w jaki sposób problemy pacjenta mogą być ze sobą powiązane;
- ma na celu wyjaśnienie, na podstawie teorii psychologicznej, w jaki sposób rozwijają się i utrzymują problemy u pacjenta, w konkretnym czasie i konkretnych sytuacjach;
- wskazuje plan interwencji oparty na zidentyfikowanych procesach i zasadach psychologicznych;
- jest otwarte na rewizję i dokonanie ponownego opracowania.

Cechą wyróżniającą psychologiczne opracowanie przypadku jest jej wielomodelowa perspektywa – łączy teorię i dowody z wielu modeli psychologicznych, a także z dziedzin biologicznych, społecznych/socjologicznych i kulturowych.

Uwzględnienie tej perspektywy wielomodelowej może mieć szczególną wartość w pracy z pacjentami ze zmarginalizowanych i napiętnowanych grup społecznych, ponieważ wyraźnie uwzględnia ona kwestie związane z kulturą.

Na przykład ostatni raport[29] opisuje związek między używaniem NSP a zachowaniami seksualnymi, często zwany „chemseksem". Jak wyjaśniono w części III niniejszej publikacji, współczesne badania wykazały częste używanie NSP przez mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (MSM) w kontekście seksu. Część tych zachowań wiąże się również ze szkodliwymi następstwami związanymi z używaniem narkotyków i seksem. Uprawianie seksu pod wpływem lub w stanie odurzenia substancjami psychoaktywnymi mogący nieść za sobą szkodliwe następstwa, nie jest jednak zjawiskiem nowym.

Bourne i wsp.[29]sugerują, że niektóre aspekty działania NSP w zakresie psychologicznym i fizycznym zwiększają libido. Tam, gdzie seks i użycie NSP stały się z czasem silnie powiązane dla osoby, u której rozwinęły się problemy, prawdopodobnie wymagane będzie kompleksowe podejście do leczenia. Dzięki teoretycznie ugruntowanemu psychologicznemu opracowaniu przypadku identyfikującemu motywacje, znaczenia i wartości związane z używaniem narkotyków w kontekście seksualnym, zindywidualizowanemu dla danego pacjenta, psychologiczne opracowanie przypadku stanowi podstawę proponowanej interwencji psychologicznej, uwzględniające modele terapii psychologicznej oparte na dowodach naukowych. Niewielka liczba badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych dotyczyła wpływu interwencji psychologicznych na przypadki uprawiania seksu bez prezerwatywy wśród MSM używających metamfetaminę. Połączone interwencje metodą poznawczo-behawioralną i wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań wykazały pozytywny wpływ na zmiany we wzorcu używania narkotyków i zachowań seksualnych wśród tej populacji.[30,31] Niemniej jednak Rajasingham i wsp.[32] pracujący z tą samą populacją sugerują, że wzmacnianie motywacji dla pożądanych zachowań nie zaspokaja potrzeb osób używających narkotyków

w zakresie zdrowia psychicznego lub nie prowadzi do opracowania planu zapobiegania nawrotom po interwencji. W wyniku przeglądu trzech randomizowanych badań kontrolowanych (RBK), badającego wyniki interwencji metodą terapii poznawczo-behawioralnej i zachowania związane z ryzykiem zakażeniem HIV wśród MSM nadużywających substancji psychoaktywnych, stwierdzono, że chociaż metoda terapii poznawczo-behawioralnej rzeczywiście doprowadziła do zmniejszenia przypadków stosunków analnych bez zabezpieczenia w tej grupie, nie udało się jasno określić, czy metoda ta jest bardziej skuteczna niż interwencje o mniejszym stopniu intensywności lub zwykłe badanie.[33]

Zalecenie Zaleca się, aby formalna terapia psychologiczna była oferowana osobom używającym NSP w stopniu bardziej intensywnym i uzależnionym, w szczególności osobom ze współwystępującymi problemami psychologicznymi. Formalna terapia psychologiczna wywodzi się z kompleksowej oceny opartej na psychologicznym opracowaniu przypadku w powiązaniu z modelami terapii psychologicznej opartymi na dowodach naukowych.

Zalecenie Zaleca się oferowanie IPS o wyższym stopniu intensywności (zorganizowane leczenie uzależnienia od narkotyków i/lub formalna terapia psychologiczna) osobom używającym narkotyki, w przypadku których zalecane jest odbycie wpierw leczenia detoksykacyjnego. Jeżeli pacjent nie wymaga detoksykacji w trybie nagłym, przed detoksem należy włączyć IPS o wyższej intensywności, w tym wywiad motywacyjny. Po zakończonym detoksie konieczne jest zaoferowanie IPS o wyższej intensywności, zazwyczaj obejmujących model zapobiegania nawrotom. Pacjenci po detoksykacji mogą również skorzystać z formalnej terapii psychologicznej w przypadku wszelkich współwystępujących problemów psychologicznych, takich jak zaburzenia psychiczne lub problemy natury psychiczno-seksualnej.

2.6. Stacjonarna terapia psychospołeczna

Leczenie stacjonarne oznacza otoczenie o wysokim stopniu kontroli, w którym odbywa się leczenie. Zazwyczaj obejmuje ono jedną lub więcej interwencję psychologiczną opartą na dowodach naukowych o wyższym stopniu intensywności i wymaga tego samego poziomu kompetencji i zarządzania, co ISP o wyższym stopniu intensywności opisane w punkcie 2.5. Leczenie stacjonarne może być poprzedzone detoksykacją medyczną w celu bezpiecznego odstawienia określonych substancji (zob. punkt 1.8).

Pacjenci mieszkają w placówce leczniczej (lub w jej pobliżu) przez cały czas trwania terapii. Terapia stacjonarna jest uważana za bardziej intensywną formę leczenia, często wymagającą kilkugodzinnego zaangażowania w leczenie każdego dnia, przez minimalny okres zazwyczaj 12 tygodni.

Placówka terapeutyczna zazwyczaj znajduje się w pewnej odległości od miejsca zamieszkania pacjenta. Leczenie stacjonarne uważane jest za ważną opcję; trwa jednak dyskusja na temat dokładnych wskazań dotyczących jego stosowania, a dowody naukowe nie są obecnie jednoznaczne. Prawie bez wyjątku bezpośrednim celem leczenia stacjonarnego jest osiągnięcie długotrwałej lub trwałej abstynencji (dotyczy wszystkich substancji psychoaktywnych). Leczenie stacjonarne nie jest zatem odpowiednie dla osób, które nie są przygotowane na takie cele terapii.

Ogólnie rzecz biorąc, wskazaniami do leczenia stacjonarnego są:

- liczne współistniejące problemy psychiczne, fizyczne i/lub społeczne;
- uzależnienie od wielu rodzajów narkotyków;
- jeśli zoptymalizowana terapia ambulatoryjna nie była skuteczna;
- celem podjęcia terapii przez pacjenta jest długotrwała abstynencja.[4]

Zalecenie Zaleca się, aby pacjenci, u których występują poważne problemy fizyczne, psychiczne i/lub społeczne związane z uzależnieniem od NSP (lub ich intensywnym używaniem), którzy dążą do długotrwałej abstynencji i którzy nie byli w stanie tego osiągnąć w ramach skutecznego leczenia ambulatoryjnego (lub jest bardzo mało prawdopodobne, aby byli w stanie to zrobić), mieli dostęp do leczenia stacjonarnego, w tym, w razie potrzeby, do wcześniejszego leczenia detoksykacyjnego. Po pomyślnym zakończeniu leczenia stacjonarnego należy zaoferować wsparcie w zakresie zapobiegania nawrotom, aby pomóc pacjentowi w utrzymaniu zmian. Pacjentom rezygnującym z leczenia stacjonarnego przed jego zakończeniem należy niezwłocznie zaoferować wsparcie w celu zminimalizowania powrotu do używania substancji psychoaktywnej i ryzyka przedawkowania.

2.7. Wzajemna pomoc

Wzajemna pomoc ma długą tradycję w dziedzinie nadużywania substancji psychoaktywnych. Najbardziej znane jej formy to spotkania anonimowych alkoholików (AA) i anonimowych narkomanów (NA), czasami znane jako grupy 12 kroków. Niedawno opracowano inne formy wzajemnej pomocy, w tym grupy SMART, oparte na metodzie terapii poznawczo-behawioralnej. Istnieją solidne dowody z badań naukowych w zakresie efektów wzajemnej pomocy (badanie dotyczyło głównie grup opartycn na 12 krokach).[34]

Wzajemna pomoc nie jest pomocą profesjonalna i nie zakłada udziału specjalistów. Istnieją jednak dowody na to, że proaktywne wspieranie zaangażowania pacjentów we wzajemną pomoc przez pracowników służby zdrowia daje pozytywne wyniki, często określane jako ułatwienie dostępu do wzajemnej pomocy (FAMA); dlatego też NICE zaleca, aby ośrodki rutynowo przekazywały pacjentom intensywnie używającym lub uzależnionym od substancji psychoaktywnych informacje na temat korzyści wynikających z udziału we wzajemnej pomocy.[4,7] W niektórych dużych miastach Wielkiej Brytanii istnieją specjalne grupy 12 kroków, do których należą głównie osoby mające obecnie lub w przeszłości problemy związane z używaniem NSP lub narkotyków klubowych, takich jak metamfetamina.

Zalecenie Zaleca się, aby pacjenci intensywnie używający lub uzależnieni od NSP otrzymywali rutynowo informację o wzajemnej pomocy.

Dotyczy to również pacjentów, którzy ukończyli leczenie stacjonarne. W przypadkach, w których pacjenci wykazują zainteresowanie współpracą w ramach wzajemnej pomocy, zaleca się zaoferowanie dodatkowego wsparcia w postaci ułatwienia dostępu. Jeśli nie zostaną osiągnięte pożądane efekty, należy okresowo powracać do terapii opartej na wzajemnej pomocy.

2.8. Modele konkretnych podejść psychospołecznych

IPS o wyższej intensywności wykorzystywane w leczeniu problemów związanych z używaniem substancji psychoaktywnych w postaci ustrukturowanej terapii uzależnienia, formalnej psychoterapii i wielu podejść stosowanych w leczeniu stacjonarnym, wywodzą się z konkretnych modeli terapii psychologicznej. Główne modele oparte na dowodach naukowych zostały tu tylko krótko opisane, ale jednocześnie podano odniesienia do źródeł bardziej szczegółowych informacji i poradników terapeutycznych.

2.8.1. Wywiad motywacyjny

Ambiwalencja odnośnie zmiany wzorca używania substancji psychoaktywnych, nawet u osób chcących poddać się terapii, jest zjawiskiem powszechnym, jeśli nie normą. Wywiad motywacyjny jako metoda stanowi ramę pomagającę ludziom wyeliminować tę ambiwalencję co do zmiany zachowań związanych z używaniem substancji psychoaktywnych. Dla wywiadu motywacyjnego i jego bardziej zindywidualizowanego wariantu – terapii wzmacniającej motywację – istnieje solidna baza dowodów naukowych w szerokim zakresie substancji psychoaktywnych.[4,7] Zastosowanie wywiadu motywacyjnego może być częścią krótkich interwencji i wczesnej części zorganizowanego leczenia. Ramy prowadzania wywiadu motywacyjnego opartego na kompetencjach opisano w pracy *Routes to Recovery: Psychosocial Interventions for Drug Misuse*.[13]

2.8.2. Terapie oparte na sieci społecznej i środowiskowe

Terapie oparte na sieciach społecznych i środowiskowe to szereg podejść psychologicznych, które mają na celu wykorzystanie kontekstu społecznego do promowania i utrzymywania zmian we wzorcu używania substancji psychoaktywnych. Często wiąże się to z próbami uzyskania wsparcia od partnerów, rodzin lub rówieśników (nieużywających substancji psychoaktywnych). NICE zaleca także zastosowanie w leczeniu uzależnienia od narkotyków terapii behawioralnej dla par.[4,7] Warto zauważyć, że istnieją szczególne dowody na to, że terapia behawioralna dla par sprawdza się w leczeniu problemów alkoholowych w przypadku pacjentów homoseksualnych.[36] W leczeniu problemów alkoholowych zalecane są terapie oparte na relacjach społecznych i środowiskowe.[4,7] Wsparcie społeczne w osiąganiu pozytywnych efektów w leczeniu problemów narkotykowych jest powszechnie uznawane za istotny element, co znajduje odzwierciedlenie w zaleceniach opracowanych przez NICE w dokumencie *Behaviour Change: Individual Approaches*.[6]

Warianty terapii opartych na relacjach społecznych i środowiskowych, które zyskały szczególne uznanie w leczeniu używania szkodliwego substancji psychoaktywnych, obejmują terapię w zakresie zachowań społecznych na bazie sieci społecznych, metodę wzmocnienia środowiskowego oraz terapię behawioralną dla par. Terapia w zakresie zachowań społecznych - patrz Copello i wsp.[37]; metoda wzmocnienia środowiskowego - patrz Miller i wsp.[38]; terapia behawioralna dla par - patrz O'Farrell i FalsStewart.[39]

2.8.3. Zapobieganie nawrotom w oparciu o terapię poznawczo-behawioralną (CBT)

Zapobieganie nawrotom jest powszechnie stosowanym podejściem psychoterapeutycznym

w leczeniu uzależnienia od narkotyków[11] i jest zalecane w leczeniu problemów alkoholowych.[4,7] Jednakże w wytycznych NICE dotyczących używania szkodliwego narkotyków nie zaleca się terapii poznawczo-behawioralnej skoncentrowanej wyłącznie na nadużywaniu narkotyków.[4] Celem zapobiegania nawrotom jest pomoc w dokonywaniu i utrzymywaniu zmian w zakresie używania substancji psychoaktywnych poprzez identyfikację wzorców myślenia i zachowania, które zazwyczaj poprzedzają używanie substancji przez daną osobę. Zapobieganie nawrotom, uznawane za fazę opieki po zakończeniu podstawowego programu terapii, uważa się za szczególnie istotne w udzielaniu pomocy pacjentom w utrzymaniu zmian we wzorcu używania substancji, także po ukończonej detoksykacji. Opis modeli zapobiegania nawrotom w oparciu o CBT – patrz Marlatt and Donovan[40] oraz Mitcheson i wsp.[12]

Niewątpliwie włączenie innowacyjnych rozwiązań do metaanaliz będzie wymagało czasu. Warto zwrócić uwagę na tak zwane „modele terapii CBT trzeciej fali". Te współczesne osiągnięcia obejmują interwencje oparte na uważności (mindfulness-based interventions – MBI), terapię akceptacji i zaangażowania oraz dialektyczną terapię behawioralną. W systematycznym przeglądzie Chiesa i Serretti stwierdzili, że interwencje oparte na uważności mogą prowadzić do ograniczenia w używaniu szeregu substancji psychoaktywnych, w tym środków stymulujących.[41] Zgierska i Marcus[42] zauważają, że połączone wyniki wczesnych badań nad interwencjami opartymi na uważności sugerują, że mogą one być skuteczne w przypadku problemów związanych z używaniem substancji psychoaktywnych. Należy zauważyć, że Smout i wsp.[43] przeprowadzili wstępne randomizowane badania kontrolowane terapii akceptacji i zaangażowania w odniesieniu do zaburzeń związanych z używaniem metamfetaminy. Chociaż nie odnotowano jej przewagi nad CBT, Smout i wsp. opisują ją jako mającą duże szanse na powodzenie względem tej populacji. Zgierska i Marcus odnotowują mocne strony danych przemawiających za interwencjami opartymi na uważności przy powszechnych problemach ze zdrowiem psychicznym i stwierdzają, że w związku z tym są one wartościowe dla pacjentów, u których współwystępują używanie substancji psychoaktywnych i zaburzenia psychiczne.

2.8.4. Wzmacnianie motywacji dla pożądanych zachowań

Istnieje obszerna baza danych w zakresie wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań oparta na licznych badaniach naukowych, prowadzonych głównie w Stanach Zjednoczonych, koncentrujących się na używaniu stymulantów. Programy brytyjskie są obecnie rzadko spotykane poza randomizowanymi badaniami kontrolowanymi. Wzmacnianie motywacji dla pożądanych zachowań jest jedną z interwencji psychologicznych zalecanych przez NICE w leczeniu używania szkodliwego narkotyków.[4] Wzmacnianie motywacji dla pożądanych zachowań jest stosowane w celu ograniczenia używania substancji psychoaktywnych poprzez zapewnienie wymiernych (często pieniężnych lub materialnych) nagród za osiągnięcie weryfikowalnych celów behawioralnych, takich jak negatywne wyniki badań przesiewowych na obecność narkotyków. Ramy prowadzenia programów wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań opisano w pracy *Routes to Recovery: Psychosocial Interventions for Drug Misuse*.[13]

2.8.5. Terapia psychodynamiczna

Brak jest specjalistycznej literatury w zakresie skuteczności terapii psychodynamicznych w leczeniu problemów związanych z NSP. NICE[4] nie zaleca terapii psychodynamicznej

skoncentrowanej na używaniu narkotyków osobom używającym szkodliwie konopi indyjskich lub środków stymulujących, jak również osobom leczonym w związku z uzależnieniem od opioidów. National Treatment Agency for Substance Misuse[11] cytuje jedno badanie (słabe jakościowo), w którym terapia nakazana sądownie doprowadziła do ograniczenia używania kokainy.[44]

Piśmiennictwo

1 Strang J, Przewodniczący grupy ekspertów. *Recovery-Orientated Drug Treatment. An Interim Report.* National Treatment Agency for Substance Misuse, 2011.

2 Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 września 2011;9:CD005031. doi: 10.1002/14651858.CD005031.pub4.

3 Orford J. Asking the right questions in the right way: the need for a shift in research on psychological treatments for addiction. *Addiction*. czerwiec 2008;103(6):875–85; discussion 886–92. doi: 10.1111/j.1360-0443.2007.02092.x.

4 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Drug Misuse: Psychosocial Interventions* (Clinical Guideline 51). 2007.

5 Department of Health (England) and the Devolved Administrations. *Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management.* Department of Health, the Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive, 2007.

6 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Behaviour Change: Individual Approaches* (PH 49). 2014.

7 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Alcohol Use Disorders: Harmful Drinking and Alcohol Dependence* (Clinical Guidance 115: Evidence Update). 2013.

8 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Quality Standard for Drug Use Disorders* (Quality Standard 23). 2012.

9 Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT, SteiroA, Leiknes KA, Dahl HM, Karlsen K. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 maja 2011;(5):CD008063. doi: 10.1002/14651858.CD008063.pub2.

10 Knapp WP, Soares BG, Farrel M, Lima MS. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 lipca 2007;(3):CD003023

11 National Treatment Agency for Substance Misuse. *The Effectiveness of Psychological Therapies on Drug Misusing Clients*. 2005.

12 Mitcheson L, Maslin J, Meynen T, Morrison T, Hill R, Wanigaratne S. *Applied Cognitive and Behavioural Approaches to the Treatment of Addiction: A Practical Treatment Guide.* Wiley-Blackwell 2010.

13 Pilling S, Hesketh K, Mitcheson L. *Routes to Recovery: Psychosocial Interventions for Drug Misuse. A Framework and Toolkit for Implementing NICE-Recommended Treatment Interventions*. National Treatment Agency for Substance Misuse and British Psychological Society 2010.

14 Marsden J, Eastwood B, Ali R, Burkinshaw P, Chohan G, Copello A, Burn D, Kelleher M, Mitcheson L, Taylor S, Wilson N, Whiteley C, Day E. Development of the Addiction Dimensions for Assessment and Personalised Treatment (ADAPT). *Drug Alcohol Depend*. 1 czerwca 2014;139:121–31. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.03.018.

15 HM Government. *The Drug Strategy: 'Reducing Demand, Restricting Supply, Building Recovery: Supporting People to Live a Drug Free Life'*. 2010.

16 Orford J. *Power, Powerlessness and Addiction.* Cambridge University Press, 2013.

17 Winstock AR, Mitcheson L. New recreational drugs and the primary care approach to patients who use them. *BMJ*. 15 lutego 2012;344:e288. doi: 10.1136/bmj.e288.

18 Hunter LJ, Dargan PI, Benzie A, White JA, Wood DM. Recreational drug use in men who have sex with men (MSM) attending UK sexual health services is significantly higher than in non-MSM. *Postgrad Med J.* 2014 Mar;90(1061):133-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131428.

19 Colfax G, Guzman R. Club drugs and HIV infection: a review. *Clin Infect Dis*.2006 May 15;42(10):1463– 9.

20 Weaver T, Madden P, Charles V, Stimson G, Renton A, Tyrer P, Barnes T, Bench C, Middleton H, Wright N, Paterson S, Shanahan W, Seivewright N, Ford C. Comorbidity of substance misuse and mental illness in community mental health and substance misuse services. *Br J Psychiatry*. październik 2003;183:304–13.

21 Heather N, Lavoie D, Morris J. *Clarifying Alcohol Brief Interventions: 2013 Update.*Alcohol Academy, 2013. http://www.alcoholacademy.net.

22 Miller WR, Rollnick S. *Motivational Interviewing: Helping People Change* (3rd edition). Guilford, 2013.

23 Miller WR, Sanchez VC. Motivating young adults for treatment and lifestyle change. W: Howard G, red. *Issues in Alcohol Use and Misuse in Young Adults*. University of Notre Dame Press, 1993.

24 National Treatment Agency for Substance Misuse. *Care Planning Practice Guide.* 2006. http://www.nta.nhs.uk/uploads/nta_care_planning_practice_guide_2006_cpg1.pdf.

25 Humeniuk RE, Henry-Edwards S, Ali RL, Poznyak V, Monteiro M. *The ASSIST-Linked Brief Intervention for Hazardous and Harmful Substance Use: Manual for Use in Primary Care.* Geneva, World Health Organization, 2010.

26 National Treatment Agency for Substance Misuse. *The International Treatment Effectiveness Project: Implementing Psychosocial Interventions for Adult Drug Misusers*. 2007.

27 Day E. *Routes to Recovery via the Community*. Public Health England, 2013.

28 Division of Clinical Psychology, British Psychological Society. *Good Practice Guidelines on the Use of Psychological Formulation.* 2011.

29 Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres Rueda S, Weatherburn P () *The Chemsex Study: Drug Use in Sexual Settings Among Gay and Bisexual Men in Lambeth, Southwark and Lewisham*. Sigma Research, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2014. http://www.sigmaresearch.org.uk/chemsex.

30 Lee NK, Rawson RA. A systematic review of cognitive and behavioural therapies for methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Rev.* maj 2008;27(3):309–17. doi: 10.1080/09595230801919494.

31 Reback CJ, Larkins S, Shoptaw S. Changes in the meaning of sexual risk behaviors among gay and bisexual male methamphetamine abusers before and after drug treatment. *AIDS Behav.* marzec 2004;8(1):87-98.

32 Rajasingham R, Mimiaga MJ, White JM, Pinkston MM, Baden RP, Mitty JA. A systematic review of behavioral and treatment outcome studies among HIV-infected men who have sex with men who abuse crystal methamphetamine. *AIDS Patient Care STDS.* styczeń 2012;26(1):36–52. doi: 10.1089/apc.2011.0153.

33 Melendez-Torres GJ, Bonell C. Systematic review of cognitive behavioural interventions for HIV risk reduction in substance-using men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* 18 grudnia 2013;25(9):627– 35.

34 Weiss RD, Griffin ML, Gallop RJ, Najavits LM, Frank A, Crits-Christoph P, Thase ME, Blaine J, Gastfriend DR, Daley D, Luborsky L. The effect of 12-step self-help group attendance and participation on drug use outcomes among cocaine-dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 14 lutego 2005 Feb;77(2):177– 84.

35 Public Health England. *Facilitating Access to Mutual Aid: Three Essential Stages for Helping Clients Access Appropriate Mutual Aid Support.* 2013. http://www.nta.nhs.uk/uploads/mutualaid-fama.pdf.

36 Fals-Stewart W, O'Farrell TJ, Lam W. Behavioural couple therapy for gay and lesbian couples with alcohol use disorders. *J Subst Abuse Treat.* Grudzień 2009;37(4):379-87. doi: 10.1016/j.jsat.2009.05.001.

37 Copello A, Orford J, Hodgson R, Tober G. *Social Behaviour Network Therapy for Alcohol Problems.* Routledge, 2009.

38 Miller WR, Meyers RT, Hiller-Strumhofel S. The community reinforcement approach. *Alcohol Research Health.* 1999;23:116-21.

39 O'Farrell TJ, Fals-Stewart W. *Behavioural Couples Therapy for Alcoholism and Drug Abuse.* Guilford, 2006.

40 Marlatt GA, Donovan DM, red. *Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors* (2nd edition). Guilford Press, 2005.

41 Chiesa A, Serretti A. Are mindfulness-based interventions effective for substance use disorders? A systematic review of the evidence. *Subst Use Misuse.* Kwiecień 2014;49(5):492-512. doi: 10.3109/10826084.2013.770027.

42 Zgierska A, Marcus MT. Mindfulness-based therapies for substance use disorders: part 2. *Subst Abus*. Kwiecień 2010;31(2):77-8. doi: 10.1080/08897071003641248.

43 Smout MF, Longo A, Harrison S, Minniti R, Wickes W, White JM. Psychosocial treatment for methamphetamine use disorders: a preliminary randomized controlled trial of cognitive behavior therapy and acceptance and commitment therapy. *Subst Abus.* Kwiecień 2010;31(2):98-107. doi: 10.1080/08897071003641578.

44 Kletter E. Counseling as an intervention for cocaineabusing methadone maintenance patients. *J Psychoactive Drugs.* kwiecień-czerwiec 2003;35(2):271–7.

Część II: Substancje o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy

Depresanty (zwane także środkami uspokajającymi) to leki obniżające poziom przewodnictwa nerwowego. Aktywują one receptory GABA lub opioidowe, mogą także hamować aktywność układu glutaminergicznego lub katecholaminergicznego. Jako że są to substancje o uogólnionym hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), ich używanie może prowadzić do zmniejszenia częstości oddechu, zwolnienia rytmu serca, utraty przytomności, a nawet śpiączki lub śmierci. Zażywanie dużych dawek lub przyjmowanie substancji często, może prowadzić do uzależnienia.

Niektóre środki o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy używane są jako narkotyki klubowe, ponieważ mogą ułatwiać nawiązywanie kontrktów i poprawiać nastrój. Niektóre substancje z tej grupy, takie jak GHB/GBL i alkohol, mogą dodatkowo powodować uwalnianie noradrenaliny, a zatem niektóre z ich działań mogą wydawać się podobne do efektów wywoływanych przez stymulanty.
Nie wszystkie substancje o działaniu uspokajającym są łatwe do jednoznacznego zaklasyfikowania. Przykładem może być ketamina, która choć jest głównie środkiem uspokajającym (blokuje glutaminian), to jej subiektywne działanie opisano jako halucynogenne, ponieważ zniekształca postrzeganie czasu i przestrzeni. Ketamina i jej pochodne są przedmiotem rozdziału 4.

Środki uspakajające i depresanty używane jako narkotyki klubowe: kryteria włączenia i wyłączenia

Część II koncentruje się na depresantach/środkach uspakajających, najczęściej stosowanych jako narkotyki klubowe w Zjednoczonym Królestwie: GHB i jego prekursorze GBL, ketaminie i jej pochodnych, oraz podtlenku azotu.

Warto podreślić, że na rynku dostępnych jest szereg innych nowych środków o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy, które można zakwalifikować do grupy opioidów lub benzodiazepin. Chociaż substancje te można nabyć w internecie za pośrednictwem stron internetowych sprzedających NSP, nie są one objęte zakresem niniejszego opracowania, ponieważ środki te nie są używane jako „narkotyki klubowe”. Ponadto, w Wielkiej Brytanii używanie ndaów i benzodiazepin nie jest zjawiskiem nowym, stąd dokładnie opisano metody postępowania w przypadku wystąpienia ostrych i przewlekłych szkód związanych z używaniem tych substancji. Do nowych agonistów receptorów opioidowych należy AH-7921, o działaniu przeciwbólowym tak silnym jak morfina, oraz 1-fenyloetylopiperydylideno-2-(4-chlorofenylo)sulfonamid (W-15), silny agonista opioidowy o charakterystycznej strukturze chemicznej, która nie jest ściśle związana z innymi rodzinami narkotyków opioidowych. Tzw. „designer benzodiazepines”, które są od niedawna dostępne w internecie, obejmują diklazepam, fenazepam i nimetazepam (zwane dalej „Happy 5”). Podobnie jak inne nowe narkotyki, siła ich działania jest nieznana i nie jest jasne, po co zostały opracowane, biorąc pod uwagę dużą dostępność innych benzodiazepin. Pojedyncze obserwacje kliniczne wskazują, że nowe benzodiazepiny, takie jak diklazepam, są stosowane w szczególności w celu ułatwienia „zejścia ze stymulantów”.

Rozdział 3

Gamma-hydroksymaślan (GHB) i gamma-butyrolakton (GBL)

Grupa narkotyków: depresanty

W niniejszym rozdziale omówiono GHB (gamma-hydroksymaślan) i jego prekursor GBL (gammabutyrolakton). Inny prekursor GHB, 1,4-BD (1,4-butanodiol), nie był w ostatnim okresie powszechnie dostępny, ale został opisany w literaturze. W Zjednoczonym Królestwie GBL jest używane częściej niż dwa pozostałe.

3.1. Nazwy potoczne

Nazwy potoczne, w tym angielskie, w momencie publikacji to m.in. G, GHB, GBL, Gina, liquid E, płynne ecstasy, liquid X, Gamma-O, Blue Verve, Gobbe, Charisma. W różnych miejscach stosowane są także inne nazwy potoczne.

3.2. Status prawny

Zgodnie z Ustawą o Nadużywaniu Narkotyków z 1971 roku, w Wielkiej Brytanii GHB, GBL i 1,4-BD zaliczane są do narkotyków klasy C, wykaz 2. Jednakże regulacje te dotyczą GBL i 1,4-BD tylko wtedy, gdy są one dostarczane lub posiadane z zamiarem spożycia przez ludzi, ale nie wtedy, gdy są dostępne do legalnego użytku w przemyśle (patrz punkt 3.5).

3.3. Jakość dowodów naukowych

Międzynarodowe dowody naukowe dotyczące postępowania w przypadku ostrych i przewlekłych szkodliwych następstw związanych ze stosowaniem GHB i GBL są ograniczone; przede wszystkim nie ma dostępnych randomizowanych badań kontrolowanych. Dowody obejmują głównie obserwacje kliniczne i opisy serii przypadków, oraz niewielką liczbę prospektywnych badań obserwacyjnych, retrospektywnych badań kohortowych i analizę dokumentacji pacjentów. Pomimo tych ograniczeń, dane/dowody pochodzące z tych źródeł są stosunkowo spójne.

3.4. Krótkie omówienie aspektów farmakologicznych

GHB jest przede wszystkim środkiem o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy, ale przy małych dawkach może również wywoływać euforię i mieć działanie podobne do stymulantów.

GHB jest zarówno metabolitem jak i prekursorem hamującego neuroprzekaźnika, jakim jest kwas gamma-aminomasłowy (GABA). GHB działa jako neuromodulator w układzie GABA, oddziałując zarówno na receptory GABA-B, jak i na własne, tzw. receptory GHB. GBL i 1,4-BD są w organizmie przekształcane do GHB.[1]

Przeprowadzono szereg badań oceniających farmakokinetykę GHB u zdrowych ochotników.[2-6] GHB jest szybko wchłaniany, metabolizowany do dwutlenku węgla i szybko eliminowany,[7] głównie przez płuca (mniej niż 5% substancji jest wydalane z moczem w postaci GHB, chociaż w przypadku przedawkowania wartość ta może być wyższa). Okres półtrwania GHB wynosi zaledwie 20-30 minut.[8] GHB zaczyna działać zwykle po 15-20 minutach po przyjęciu, a efekt może utrzymywać się do trzech - czterech godzin,[9] przy czym najsilniejsze działanie obserwuje się 30-60 minutach po przyjęciu.[8] Substancja jest niewykrywalna w moczu po ok. 12 godzinach.[10] GBL jest prekursorem GHB i jest nieenzymatycznie przekształcany w organizmie do GHB. GBL jest wchłaniany szybciej niż GHB i efekt jego działania może również wystąpić szybciej, czas działania może być również dłuższy.[10] Według niektórych osób używających depresantów z tej grupy GBL działa silniej niż GHB. 1,4-BD także jest prekursorem GHB; jest przekształcany w wątrobie dwuetapowo, przez wątrobową dehydrogenazę alkoholową do gammahydroksybutyraldehydu, a następnie metabolizowany do GHB przez wątrobową dehydrogenazę aldehydową.[11,12] Badania na zwierzętach wykazały, że zarówno etanol, jak i fomepizol blokują kompetycyjnie przemianę metaboliczną 1,4-BD do GHB.[13,14]

GHB (a tym samym także GBL i 1,4-BD) ma stromą krzywą zależności między dawką a efektem i wąski indeks terapeutyczny. Może łatwo przenikać zarówno przez łożysko jak i barierę krew-mózg prowadząc do znacznej depresji oddechowej i zahamowania OUN.[8,9] Codzienne stosowanie GHB/GBL może prowadzić do uzależnienia i możliwości wystąpienia zespołu abstynencyjnego w przypadku zaprzestania przyjmowania substancji. Zespoły odstawienne od GHB mogą przybierać ciężką postać przebiegającą pobudzeniem i zaburzeniami świadmości. Zarówno ostre zatrucie GHB/GBL i ostry ostry zespół abstynencyjny mogą stanowić zagrożenie dla życia.

3.5. Zastosowania kliniczne i inne

GHB znalazło kliniczne zastosowanie w detoksykacji od alkoholu i opioidów, również jak lek redukujący głód alkoholowy po detoksykacji[9] oraz jako środek znieczulający w niektórych krajach europejskich (choć to ostatnie zastosowanie obecnie maleje). Sól sodowa GHB (Xyrem SPC), jest dopuszczona do stosowania w leczeniu narkolepsji z katalepsją w specjalistycznych ośrodkach leczenia zaburzeń snu w Stanach Zjednoczonych i Europie.* GHB był sprzedawany w amerykańskich sklepach z żywnością jako środek służący do kontroli wagi i lek uspokajający do 1990 r., kiedy to w wyniku doniesień o ostrych zatruciach wprowadzono zakaz jego sprzedaży bez recepty.[15] Sprzedawany był on również jako środek o działaniu przeciwdepresyjnym i anksjolitycznym oraz obniżającym poziom cholesterolu. Stosowano go również w kulturystyce ze względu na doniesienia, że może powodować uwalnianie hormonu wzrostu, jednak jego działanie anaboliczne nie zostało udowodnione.[16] GHB był także uważany za środek ułatwiający dokonanie gwałtu, chociaż systematyczny przegląd międzynarodowych badań wskazuje, że jest on rzadko wykrywany w przypadkach napaści seksualnych z wykorzystaniem substancji psychoaktywnych.[17]
GBL i 1,4-BD są szeroko stosowane w przemyśle chemicznym jako prekursory do syntezy tworzyw sztucznych i rozpuszczalników przemysłowych. Znaleźć je można produktach do czyszczenia podłóg, lakierach do paznokci (wcześniej też w zmywaczach do paznokci) oraz środkach do usuwania klejów błyskawicznych.

* Patrz http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP2146-sodium-oxybate.htm; http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17364/SPC/Xyrem+500+mg+ml+oral+solution; http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/SodiumOxybateNMP0603.pdf; oraz strona producenta: http://www.xyrem.com/images/Xyrem_Med_Guide.pdf.

3.6. Rozpowszechnienie i wzorce używania

W perspektywie populacyjnej używanie GHB/GBL w Zjednoczonym Królestwie kształtuje się na niskim poziomie i wydaje się koncentrować w niektórych podgrupach, często w specyficznych kontekstach. Pomimo tego, jego koszty zdrowotne są stosunkowo wysokie w porównaniu z innymi narkotykami,[18]w szczególności z innymi narkotykami klubowymi. Wynika to z istotnej toksyczności GHB/GBL i potencjalnie zagrażających życiu zespołów abstynencyjnych, które omówiono w punkcie 3.12.2.

W październiku 2009 r., w reakcji na obawy konsekwencji stosowania GHB/GBL, do badania ankietowego dotyczącego przestępczości w Anglii i Walii (CSEW, dawniej brytyjskie badanie ankietowe dotyczące przestępczości) dodano pytania dotyczące stosowania tych substancji. Ogólnie dane z CSEW pokazują, że używanie GHB/GBL w Anglii i Walii pozostaje na niskim poziomie, chociaż odnotowano statystycznie istotny wzrost jego stosowania u osób dorosłych w wieku od 16 do 59 lat, z 0,0 % w okresie 2010/2011 do 0,1 % w latach 2011/2012. Z badania przeprowadzonego w okresie 2010/11 wynika, że GHB/GBL był częściej stosowany w minionym roku w grupie wiekowej 16-24 lata (0,1%) niż w grupie 25-59 lat (0,0%).[19] Badania ankietowe na lata 2012/13 i 2013/14 nie zawierały pytań dotyczących stosowania GHB/GBL. Nie są dostępne dane dotyczące używania GHB/GBL w Szkocji, ale uważa się, że wskaźnik używania tych substancji w tym kraju jest niski, jak wskazują dane policji dotyczące aresztowań w Szkocji w latach 2010-2011.[20]

Istnieją dowody na to, że GHB/GBL jest często stosowany jako część szerszego repertuaru różnych środków odurzających używanych jednocześnie (zob. pkt 3.10.2). Internetowe badanie ankietowe przeprowadzone wśród 189 osób używających GHB/GBL wykazało, że jedna trzecia osób stosowała GHB/GBL w ciągu ostatniego miesiąca, a dwie trzecie zgłosiło mieszanie GHB/GBL z innymi narkotykami.[21] Dostępne dane sugerują, że osoby używające GHB/GBL należą zwykle do grupy osób dobrze wykształconych i dobrze funkcjonujących.[22,23]

Zażywanie GHB/GBL koncentruje się w niektórych podgrupach oraz w poszczególnych środowiskach i obszarach geograficznych. Szereg europejskich badań ankietowych przeprowadzonych w lokalach organizujących imprezy z muzyką taneczną i innych wybranych miejscach wskazuje, że użycie GHB/GBL przynajmniej raz w życiu deklarowło od 3% do 19% respondentów.[18]

W Global Drug Survey 2012 wykazano, że wśród respondentów z Wielkiej Brytanii (w 69,7% byli to mężczyźni, w 82,7% osoby heteroseksualne), „regularni klubowicze" używali GBL i GHB częściej niż inni respondenci (Tabela 3.1).[24]

Tabela 3.1. *Używanie GBL i GHB wśród brytyjskich respondentów Global Drug Survey 2012*

	Przynajmniej jednokrotne użycie w okresie życia	Używanie w okresie ostatnich 12 miesięcy	Używanie przez „regularnych klubowiczów" w okresie ostatnich 12 miesięcy
GBL	7,7%	1,6%	2,5%
GHB	3,8%	1,5%	2,0%

W Zjednoczonym Królestwie, Europie kontynentalnej, Stanach Zjednoczonych i Australii używanie GHB/GBL koncentruje się w środowisku homoseksualnych mężczyzn i innych MSM (men having sex with men, mężczyzn współżyjących z mężczyznami), zwłaszcza tych, którzy często odwiedzają kluby nocne.[18,21,22,25-28] Badanie 2007 UK Gay Men's Survey (Badanie Ankietowe Homoseksualnych Mężczyzn) przeprowadzone wśród 6155 mężczyzn wykazało, że prawie 13% z nich co najmniej raz zażyło w swoim życiu GHB lub GBL, a 7% zażyło go w ciągu ostatniego roku .[29]Najwyższe wskaźniki używania GHB/GBL odnotowuje się wśród bywalców klubów dla homoseksualnych mężczyzn.[29] W badaniu ankietowym przeprowadzonym w 2010 r. w takich właśnie londyńskich klubach wykazano wyższe rozpowszechnienie używania GHB/GBL niż w przypadku wyżej wymienionego badania, przy czym 34% osób zgłosiło przynajmniej jednokrotne zażycie GHB/GBL w okresie całego życia (22% w poprzednim roku i 14% w poprzednich miesiącach), a 27% zgłosiło przynajmniej jednokrotne zażycie GBL w okresie życia (24% w poprzednim roku i 19% w poprzednich miesiącach). W noc, w którą przeprowadzane było badanie, 7% respondentów zgłosiło zażycie lub planowanie zażycia GHB, a 14% zażycie lub planowanie zażycia GBL.[27]

Chociaż używanie GHB opisywano głównie w miastach, istnieje jeden zgłoszony przypadek przyjęcia do szpitala w związku z ostrymi objawami po użyciu GHB w wiejskich obszarach Walii.[30]

Ze względu na działanie stymulujące popęd seksualny i właściwości zwiotczające mięśnie, GHB/GBL jest często stosowane przez MSM w kontekście seksualnym. Jest to jeden z narkotyków powszechnie stosowanych w „chemseksie" (patrz punkt 1.6.4.2.) i może być związany z ryzykownymi zachowaniami seksualnymi, a tym samym ze zwiększonym ryzykiem zakażeń przenoszonych drogą płciową. Badania przeprowadzone zarówno w USA, jak i w Zjednoczonym Królestwie wykazały, że używanie GHB/GBL wiąże się ze zwiększonym ryzykiem seksualnym: mężczyźni zakażeni HIV częściej używają GHB/GBL, również częściej stosują go celach seksualnych[28,31,32]niż osoby niebędące nosicielami HIV.[29]

GHB/GBL jest często używany jednocześnie z innymi substancjami psychoaktywnymi, w tym z alkoholem, marihuaną, ecstasy, środkami pobudzającymi i viagrą.[22,23] Miejsca, w których zazwyczaj używany jest GHB/GBL to nocne kluby, „circuit parties", sex-imprezy, sauny i sekskluby,[28] chociaż niektóre badania sugerują, że GHB/GBL jest także używany w miejscach prywatnych.[21] Miejsce, w którym używana jest substancja psychoaktywna może wpływać na ryzyko wystąpienia szkód. W jednej z prac wykazano, że osoby często używające GHB/GBL w klubach częściej zgłaszają problemy niż osoby używające GHB/GBL głównie w domu.[21]

3.7. Drogi przyjmowania i częstość zażywania

Drogi przyjmowania GHB/GBL obejmują:

- doustnie (ta droga jest najczęściej stosowana, a substancja zwykle rozcieńczana jest w napoju);
- wciąganie;
- wstrzyknięcie (choć rzadkie);
- przez śluzówkę (np. kiedyś poprzez wąchanie wacików nasączonych zmywaczem do paznokci).

GHB/GBL stosowany do celów rekreacyjnych jest najczęściej sprzedawany w formie

płynnej, często w butelkach lub fiolkach. Jego smak jest opisywany jako nieprzyjemny i słony, dlatego jest zazwyczaj rozcieńczany w napoju. Jest on rzadziej stosowany w formie proszku, zazwyczaj jako sól sodowa GHB (kapsułki lub w formie sypkiej) lub substancja woskowa, do której można dodać wodę.[18] Uważa się, że GHB/GBL może mieć działanie „drażniące"; opisano przypadek osoby, która wstrzykiwała płyn do kapsułek tak, aby łatwiej było go połknąć.[33]

W Wielkiej Brytanii GBL do użytku rekreacyjnego jest zazwyczaj kupowany od dealerów ulicznych lub przez Internet w ilościach od 125 ml do 10 litrów. Cena substancji waha się w zależności od miejsca i czasu, jednak opublikowany raport Komisji Doradczej ds. Nadużywania Narkotyków (Advisory Council on the Misuse of Drugs - ACMD) z 2006 r. podaje, że 250ml butelkę 99% GBL można kupić za 20 funtów szterlingów, czyli 8 pensów za jedną dawkę rekreacyjną.[1] Według niepotwierdzonych doniesień od użytkowników w momencie pisania (2014 r.) litr kosztował 80-100£.Zazwyczaj 1 ml płynu zawiera 1 g GHB, chociaż czystość i stężenie mogą się różnić;[18,34-36] dane dla 1,4-BD są ograniczone. Miotto i wsp. sugerują, że pojedyncze dawki GHB mogą wynosić od 0,5 g do 5 g, a osoby u których doszło do wzrostu tolerancji i uzależnienia używają go w ilościach ponad 25 g na dobę.[34] GBL jest znacznie bardziej lipofilny niż GHB, dlatego typowe dawki GBL (1,5 w pojedynczej dawce) są niższe niż GHB (średnia pojedyncza dawka od 1g do 5g).[37,38]

Dawka GHB/GBL jest często odmierzana przez użytkowników w sposób mało precyzyjny - nakrętkami, łyżeczkami, wkraplaczami lub fiolkami. Ten nieprecyzyjny pomiar dawki jest jedną z głównych wskazywanych przyczyn ostrych szkodliwych następstw związanych z zażyciem GHB/GBL. Osoby używające narażone są na przedawkowanie ze względu na stromą krzywą zależności między dawką a efektem.

Osoby używające GHB/GBL w celach rekreacyjnych zazwyczaj używają regularnie małych dawek, „imprezowo", a czasami w nocy jako pomoc w zasypianiu. Osoby uzależnione używają GHB/GBL często i w regularnych odstępach czasu przez dłuższy czas. Zazwyczaj używają oni wielu dawek w ciągu jednej doby, w tym również w nocy.[34] Wg McDonougha i wsp. średnia częstość dawkowania w przypadku uzależnienia to co 4,4 godziny,[39] chociaż opisy przypadków klinicznych wskazują na możliwy szeroki zakres, od co godzinę do raz dziennie.[35,40,41]

3.8. Oczekiwane efekty rekreacyjnego używania GHB/GBL

GHB/GBL może mieć różne działanie na ludzi, a dawka, która jedną osobę wprowadza w euforię może być dawką uspokajającą dla innej.[42] GHB/GBL zwykle wywołuje euforyczne i przyjemne efekty[43] bez „kaca" lub innych podostrych działań niepożądanych, co czyni go popularnym jako „narkotyk klubowy".[1] Pożądane działania GHB/GBL obejmują: euforię, uczucie odprężenia, zwiększoną towarzyskość, wzrost zaufania, odhamowanie społeczne i seksualne, zwiększone libido, zwiększone pobudzenie seksualne i łatwiejsze podejmowanie kontaktów seksualnych, przy czym działanie uzależnione jest od dawki.[8,18,44–46] Odnotowano także przypadki używania GHB/GBL w celu osiągnięcia efektu stymulacyjnego, dysocjacyjnego lub uspokajającego.[34,47,48] Ponadto niektóre osoby używają GHB/GBL po zażyciu innych narkotyków (zazwyczaj stymulantów) w celu „dojścia do siebie"[22]lub wzmocnienia i zmodyfikowania ich działania [34].

GHB/GBL jest również stosowany w celu tzw. „samoleczenia" problemów ze snem i lękiem. Odnotowano przypadki używania GHB/GBL w celu poprawy zdolności poznawczych,

zredukowania efektów starzenia się, zmniejszenia nasilenia depresji i niepokoju albo zwiększenia poziomu energii, żeby móc się lepiej bawić.[49]

3.9. Śmiertelność

Ostre zatrucie GHB/GBL oraz ciężki zespół odstawienny mogą prowadzić do śmierci. Według brytyjskiego urzędu statystycznego w 2011 r. w Anglii i Walii odnotowano 20 zgonów, w przypadku których w akcie zgonu widnieje wzmianka o GHB/GBL, 13 takich zgonów opisano w 2012 r. a 18 w 2013 r.[50]

W bazie danych krajowego programu zapobiegania zgonom spowodowanym nadużywaniem substancji (National Programme on Substance Abuse Deaths - NPSAD) z lat 1995 - 2006 zidentyfikowano w Zjednoczonym Królestwie 47 przypadków, w których GHB lub GBL wykryto pośmiertnie i/lub powiązano ze zgonem.[1]W 2012 r. NPSAD odnotowała łącznie 17 takich zgonów w całym Zjednoczonym Królestwie. W porównaniu z poprzednimi latami zarejestrowano nieznaczny wzrost liczby zgonów związanych z GHB/GBL w Anglii, przy czym w przypadku 6 zgonów nie stwierdzono obecności substancji innych niż GHB/GBL, a 11 zgonów dotyczyło GHB/GBL z lub bez innej substancji.[51]

W Szkocji odnotowano 3 zgony związane z GHB/GBL bez stwierdzenia obecności innych substancji oraz łącznie 5 zgonów, w których wykryto samo GHB lub GBL lub razem z innymi narkotykami. Wiele z tych zgonów wiązało się z jednoczesnym spożyciem alkoholu.[52]

3.10. Ostre szkody zdrowotne

3.10.1. Ostra intoksykacja GHB/GBL

Stosowanie GHB/GBL może się wiązać z wystąpieniem potencjalnych poważnych szkodliwych następstw związanych z pojedynczym użyciem, a także z uzależnieniem. Wszystkie osoby używające GHB/GBL narażone są na ostre zatrucie i przedawkowanie; rozwinięcie tolerancji nie chroni w pełni przed przedawkowaniem, również osoby uzależnione od GHB/GBL narażone są na wystąpienie objawów ostrego zatrucia (intoksykacji). Pod względem ostrej toksyczności ogólnoustrojowej pojedynczej dawki, GHB/GBL wydaje się być najbardziej toksycznym narkotykiem klubowym, o współczynniku bezpieczeństwa wynoszącym 10[53]. Przedawkowanie występuje zazwyczaj jako skutek krótkotrwałego stosowania dużych dawek przez krótki okres, lub jeśli GHB/GBL jest używany w połączeniu z innymi środkami o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak alkohol czy benzodiazepiny.[9]

Profil ryzyka stosowania GHB jest mniej korzystny niż profil wielu innych substancji psychoaktywnych. W jednym z badań stwierdzono, że GHB jest najbardziej fizjologicznie niebezpiecznym narkotykiem, częściowo dlatego, że zakres bezpiecznych dawek jest wąski[53] i różni się w zależności od osobnika oraz od tego, czy były jednocześnie stosowane inne substancje. Autorzy zwrócili uwagę na szczególnie szkodliwe następstwa wynikające z nieprecyzyjnego dawkowania nielegalnego GHB lub GBL, których nie da się łatwo odmierzyć.[53]

Jak wspomniano powyżej, GHB/GBL oddziałuje na ludzi na różne sposoby, a dawka wywołująca euforię u jednej osoby może być dawką uspokajającą dla innej.[42]Odnotowano występowanie działań niepożądanych GHB/GBL przy różnych dawkach, wskazując na

indywidualną zmienność reakcji na ten narkotyk.[54] Objawy intoksykacji GHB/GBL mogą mieć różne nasilenie, na które wpływ mają: przyjmowana dawka, różnice indywidualne i jednoczesne zażycie innych substancji (co zostało omówione bardziej szczegółowo poniżej).

Jak podsumowano w ostatnim przeglądzie (tabela 3.2) działanie GHB zależy od dawki.[8]

Tabela 3.2. *Działanie GHB zależne od dawki*

Dawka	Działanie
Poniżej 10 mg/kg	Łagodne efekty kliniczne: krótkotrwała amnezja następcza, hipotonia (rozluźnione mięśnie) i euforia[55]
20-30 mg/kg	Może wystąpić senność, zapadnięcie w sen i mioklonie (zrywania mięśniowe)[55,56]
50 mg/kg	Może powodować śpiączkę[57–59]
Ponad 50 mg/kg	Może prowadzić do śpiączki, bradykardii (spowolnionego rytmu serca) i/lub depresji oddechowej i śmierci.[55,57,59]

GHB/GBL ma stromą krzywą zależności między dawką a jej efektem, zatem nawet niewielkie zwiększenie dawki może skutkować poważnym działaniem toksycznym prowadzącym np. do zaburzeń świadomości i śpiączki. Ta stroma krzywa odróżnia GHB/GBL od innych narkotyków.

Zazwyczaj po przedawkowaniu – jeśli nie zastosowano innych nasennych środków uspokajających (najczęściej alkoholu) – dochodzi do szybkiego, spontanicznego odzyskania świadomości po utracie przytomności lub śpiączce i powrót do dobrego samopoczucia. Depresja OUN trwa zwykle od 1 do 3 godzin, przy czym pacjenci zazwyczaj wracają w pełni do zdrowia w ciągu 4-8 godzin.[54,60-62]

Dlatego zwykle u pacjentów z w stanie ostrej intoksykacji: objawy zatrucia pojawiają się szybko i również szybko ustępują.

Przedawkowanie jest powszechne wśród wszystkich osób używających – zarówno uzależnionych, jak i początkujących, używających regularnie jak i sporadycznie (rozwinięcie tolerancji i uzależnienie nie chronią przed przedawkowaniem).[22]W australijskim badaniu przeprwadzonym w grupie 76 osób używających GHB, połowa z respondentów przyznała się do przedawkowania, podczas którego straciła przytomność.[22]W innym badaniu 66% osób zgłosiło pewien stopień utraty przytomności.[34]Podobnie, badanie przeprowadzone w Barcelonie w grupie kolejno przyjętych do SOR 505 pacjentów, którzy zażyli GHB wykazało, że przyczyną zgłoszenia się na do oddziału ratunkowego we wszystkich przypadkach były zaburzenia przytomność.[44]

Jednoczesne używanie innych narkotyków i alkoholu może zwiększyć toksyczne działanie GHB, co zostało omówione w części 3.10.2. Oprócz działań niepożądanych związanych z GHB, związki używane do jego rozcieńczenia mogą mieć również silne działanie toksyczne.[18]Podobnie jak w przypadku alkoholu i w przeciwieństwie do benzodiazepin, nie ma antagonisty ani antidotum.

Ze względu na krótki okres półtrwania GHB, istnieje możliwość powrotu z głębokiej śpiączki do stanu czuwania w ciągu około 30 minut. Analiza raportów z 30 miesięcy pracy australijskiego pogotowia ratunkowego wskazuje, że jeśli nie ma potrzeby stosowania sztucznej wentylacji po zatruciu GHB, u zdecydowanej większości osób stan zdrowia szybko się poprawia i są oni wypisywani bezpośrednio z oddziału ratunkowego, bez potrzeby dalszego leczenia.[63,64]

Dane z miast europejskich wskazują, że przypadkowe przedawkowanie GHB/GBL w klubach

nocnych stanowi znaczny odsetek nagłych przypadków związanych z zażyciem narkotyków, które wymagają wezwania karetki, udzielenia pomocy doraźnej lub hospitalizacji.[18] W Zjednoczonym Królestwie sytuacja może być podobna, jak sugeruje retrospektywna analiza klinicznej bazy danych toksykologicznych dużego londyńskiego miejskiego oddziału ratunkowego, która wykazała, że 38% wszystkich zatruć narkotykami w 2006 r. dotyczyło GHB/GBL. Łączna liczba osób konsultowanych z powodu objawów intoksykacji narkotykami wyniosła 420, a 158 (37,6%) przypadków wiązało się z zażyciem GHB lub GBL.[65]

3.10.1.1. Objawy ostrej intoksykacji GHB/GBL

Opisywane objawy ostrej intoksykacji GHB/GBL można podsumować w następujący sposób:

- **Łagodne/umiarkowane objawy** obejmują mdłości, ślinotok, wymioty, biegunkę, senność, bóle głowy, ataksję, zawroty głowy, zaburzenia orientacji, amnezję, nietrzymanie moczu, drżenie, mioklonie, hipotonię, pobudzenie, euforię i hipotermię.
- **Poważne efekty** obejmują śpiączkę, drgawki, bradykardię, zaburzenia rytmu serca widoczne w EKG (np. fale U), spadki ciśnienia tętniczego, (lub rzadko jego wzrost po podaniu dożylnym), oddech Cheyne'a-Stokesa i depresję oddechową prowadzącą do zatrzymania oddechu. Odnotowano również występowanie kwasicy metabolicznej.

Badania laboratoryjne mogą również wskazywać na hipernatremię, hipokaliemię, hiperglikemię i kwasicę metaboliczną.

GHB/GBL powoduje stosunkowo krótkotrwałą depresję oddechową i OUN. Mogą wystąpić epizody psychotyczne. Uważa się również, że intoksykację GHB/GBL należy wziąć pod uwagę przy diagnostyce różnicowej u pacjentów przyjętych na SOR z powodu ostrego pobudzenia psychoruchowego.[47]

Ramka 3.1. *Odnotowane objawy neurologiczne i psychiatryczne intoksykacji GHB/GBL*

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego są zależne od dawki. U pacjentów mogą zatem występować objawy ze strony OUN o różnym nasileniu, od nagłego poczucia senności do głębokiej śpiączki, w zależności od dawki[44,54–56,60,61,63–76]
Amnezja[77,78] **Częste**
Ataksja[45,47,57,61,71,77–113] **Częste**
Hipotonia [57,66,74,79,**114**] **Częste**
Zab. orientacji[44,61, 78,84,110] **Częste**
Osłabienie odruchów[91,100,105,109] **Częste**
Zawroty głowy[45,68,77,92,93,94,**110**] **Częste**
Dreszcze[57,80] **Częste**
Pogorszenie kontaktu[68,78,79,93,94] **Częste**
Mioklonie[54,57,58,60,77,90,115–117] **Częste**
Halucynacje[83,84,93,94] **Częste**
Odnotowano napady drgawkowe (ataki padaczkowe lub podobne),[34,57,60,61,63–65,68,69,72,74,78,87,89,93,94,97,108,113,114] ale większość badań wykazała, że występują one rzadko. Mogą one wystąpić w wyniku niedotlenienia lub z powodu zażycia innych substancji[8]
Patologiczna senność[78,82,90,112] **Częste**
Pobudzenie psychoruchowe,[47] dziwne zachowanie i bojowe nastawienie, w momencie przyjęcia lub po przebudzeniu[44,47,55,56,60,61,63,66,68,71,75–78,80,81,84,85,88,92–94,96,98,101,106,108,110,114,115]
Bełkotliwa wymowa[80,83,84] **Częste**
Zwężenie źrenic[44,68] **Częste**
Dyzartria[44,77] **Częste**
Do rzadszych objawów neurologicznych zalicza się bruksizm,[98] zawroty głowy,[57] urojenia,[110] pozapiramidowe efekty uboczne,[83] dystonię,[83] atetoidalne przyjmowanie dziwacznych postaw[98]
Zaburzenia świadomości[68,84,66] **Częste**
Mydriasis (rozszerzenie źrenic)[44,68,72,80,85,86,90,92,93]
Ból głowy[44,85] **Częste**
Oczopląs poziomy i pionowy[79,80,83–85]
Osłabiona koordynacja[80,93] **Częste**
Reakcja źrenic może być spowolniona lub nieobecna[66,72,94,107]
Euforia **Częste**
Jedno doniesienie o napadowym pobudzeniu układu współczulnego[118]

Ramka 3.2. Inne odnotowane objawy kliniczne intoksykacji GHB/GBL

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy
Bradykardia[44,57,60,61,65,68,72,76–78,80,84,89,92,93,95,96,98, 100,102,106–109,112,114,115] **Częste**
Łagodna bradykardia bez wystąpienia niestabilności hemodynamicznej jest najczęstszym objawem ze strony układu sercowo-naczyniowego odnotowywanym u osób używających narkotyki rekreacyjne[54]
Tachykardia i nadciśnienie tętnicze[61,63,72,77–79,81,93,106]
Hipotensja[,57,63,68,74,77,84,89,98,101,102,107,112,119] Rzadko jeśli GHB/GBL jest stosowany samodzielnie; występuje zazwyczaj, gdy GHB/GBL jest przyjmowany jednocześnie z innymi substancjami[54,68]
Nieprawidłowości w EKG występują sporadycznie[63]
Ucisk w klatce piersiowej[44,94]
Uczucie kołatania serca[44]

Działanie na układ oddechowy
Depresja układu oddechowego zależna od dawki[56,57,60,61,65,68,71,72,75,77,78,81,88,92,93,107]
Niewydolność oddechowa jest najczęstszą przyczyną zgonu związanego z zażyciem GHB/GBL
Przyspieszony oddech[63]
Spowolnienie oddechu[44,63,64,66,77,84,91,92,98,100,101,104,107] **Częste**
Odma opłucnowa[109]
Oddech Cheyne'a-Stokesa[114,120,121]
Sinica[66,72]
Zachłyśnięcie[61,66–68,70,73,107]
Płyn w jamie opłucnowej[77,88,105,122,123]
Bezdech i niewydolność oddechowa[54,56,93]

Hipotermia
Hipotermia[44,54,60,63,68,71,74,78,98,100,107,109,110] **Częste**

Cechy metaboliczne
Hiperglikemia[61, 88, 106]
Podwyższona kinaza kreatynowa/rabdomioliza[60, 68, 85, 112, 114,124]

Objawy żołądkowo-jelitowe
Nudności i wymioty[57,61,59,60,63,65,66,68,71,74,77,78,82,84,89,9–94,97,109,110,115,123] **Częste**
Nietrzymanie moczu i stolca[68,77,78,93,94,98,109,112,113]
Ślinotok[114,125]
Biegunka[126,127]
Ból brzucha[110]
Potliwość[56,71,77,78,81,84,112,128]

Opisywane objawy intoksykacji GHB/GBL wymieniono w Ramkach 3.1 i 3.2. Należy zauważyć, że inne dodatkowe objawy mogą pojawić się w wyniku równoczesnego zażycia etanolu lub innych narkotyków rekreacyjnych.

Objawy ze strony OUN mogą być różne w zależności od przyjętej dawki: od nagłej senności do braku reakcji na bodźce i głębokiej śpiączki. Depresja OUN trwa zwykle od 1 do 3 godzin, przy czym pacjenci zazwyczaj wracają w pełni do zdrowia w ciągu 4-8 godzin.

Śpiączka stanowi najczęstszy powód przyjęcia na SOR po zażyciu GHB/GBL (16-33% przypadków).[68]Na przykład jedna trzecia pacjentów hospitalizowanych po użyciu GHB/GBL w badaniu przeprowadzonym w Szwajcarii była przyjeta z powodu śpiączki[68], w badaniu przeprowadzonym w USA było to 28%[54] a w Hiszpanii - 16%.[60]Analiza danych dotyczących przyjęć na londyńskie SOR-y wskazuje, że około 16% pacjentów było w głębokiej śpiączkę w momencie przyjęcia, z 3 pkt w skali Glasgow (GCS). W tym badaniu 47% pacjentów otrzymało wynik GCS ≤8, co jest zazwyczaj wartością stanowiącą wskazanie dla intubacji.[65]

Opisano ponadto serię 88 przypadków osób przyjętych do placówek medycznych po zażyciu GHB odnotowując GCS równe 3, a 33% przypadków: 4–8.[54]

Częstym objawem ostrej intoksykacji są wymioty. Wspomniane powyżej badanie przeprowadzone w Londynie wykazało, że wymioty występowały u 17% przyjętych osób,[65] natomiast Garrison i wsp. odnotowali wymioty u 22% przyjętych osób.[128] W innych badaniach odsetek ten był jeszcze wyższy: wymioty opisywano u 30% przyjętych osób w badaniu dotyczącym SOR-ów przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych[54] i w ponad połowie przypadków przedawkowania w badaniu przeprowadzonym w Australii.[22] Uważa się, że wymioty u osób z zaburzeniami świadomości (zwłaszcza gdy wynik GCS jest poniżej 8 na 15) zwiększają ryzyko zachłyśnięcia z powodu braku odruchów ochronnych dróg oddechowych u osób z depresją OUN.[129] Możliwość zachłyśnięcia u pacjentów intoksykowanych GHB/GBL należy uznać za znaczne zagrożenie, zwłaszcza w przypadku osób z zaburzeniami świadomości. Lokalne protokoły kliniczne powinny zawierać kroki mające na celu ocenę i zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów i zachłyśnięcia się wymiocinami.

Opisywano napady drgawkowe - ataki padaczkowe albo podobne do nich, związane z zażyciem GHB/GBL,[34,60,63,65,68,72,87,93,113,130] zwłaszcza w przypadkach ciężkiego, ostrego zatrucia, chociaż badania wskazują, że nie są to częste sytuacje.[8] Argumentowano, że trudno jest określić rzeczywistą częstotliwość „ataków padaczkowych", ponieważ wykazano, że GHB i jego zamienniki wywołują mioklonie, które, zwłaszcza w warunkach przedszpitalnych, mogą być mylone z napadami padaczkowymi.[129]

Hipotermia zazwyczaj nie jest ciężka, ale może występować często. Na przykład, w opisanej serii 88 przypadków przedawkowania GHB/GBL, u 55% osób stwierdzono temperaturę początkową 36°C lub niższą, a u 25% - 35°C lub niższą.[54] W tej samej serii 88 przypadków pacjentów, którzy przedawkowali GHB, u ponad jednej trzeciej (36%) wystąpiła bradykardia, chociaż tylko jeden przypadek był na tyle ciężki, że wymagał podania atropiny.[54]

Ostra intoksykacja GHB/GBL może powodować amnezję, co zwiększa ryzyko powrotu do używania substancji, ponieważ osoby takie nie pamiętają doświadczeń związanych z ostrym zatruciem i przedawkowaniem.[131] Jak wspomniano powyżej, GHB może powodować głęboką utratę przytomności, a stroma krzywa zależności efektu of dawki naraża taką osobę na ryzyko śmierci. Jednoczesne spożycie alkoholu stanowi znaczący dodatkowy czynnik ryzyka, jednak również zatrucie samym GHB/GBL może być przyczyną zgonu.[1]

Inne odnotowane efekty używania GHB/GBL obejmują jeden opis przypadku ostrej centralnej surowiczej chorioretinopatii.[132]

3.10.1.2. Ostry zespół abstynencyjny

U osób, które używają GHB/GBL co najmniej raz dziennie, zazwyczaj rozwija się tolerancja i uzależnienie. Zespół abstynencyjny (odstawienny) po całkowitym zaprzestaniu używania lub zmniejszeniu dawki po długotrwałym stosowaniu może być ciężki i musi być traktowany jako stan zagrożenia dla zdrowia lub życia.

Więcej informacji na temat zespołu abstynencyjnego od GHB/GBL podano w punkcie 3.12.2.

3.10.2. Łączenie wielu narkotyków i ich interakcje

Jednoczesne spożycie alkoholu (etanolu) i/lub innych narkotyków rekreacyjnych może przyczynić się do wystąpienia innych objawów klinicznych u pacjentów przyjętych po zażyciu GHB/GBL lub po zatruciu GHB/GBL.[133]

Wielu autorów zasugerowało, że u osób używających GHB jednocześnie z alkoholem istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych powikłań związanych z zażyciem GHB. Badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą przeprowadzone z udziałem ochotników, w którym badano potencjalną toksyczność związaną jedynie z GHB w porównaniu z GHB spożytym jednocześnie z alkoholem wykazało, że zażycie GHB razem z etanolem wywołuje więcej działań ubocznych, w szczególności spadki ciśnienia tętniczego i niedotlenienie; nie było różnic w stężeniach GHB/GBL w pomiędzy grupami.[134]

Jednoczesne spożycie GHB/GBL i alkoholu wiąże się z większym pobudzeniem[68] i agresywnymi zachowaniami. Pacjenci, którzy spożyli alkohol częściej też wymiotowali.[68] Istnieją dowody na to, że przyjmowanie GHB/GBL w połączeniu z innymi narkotykami (w tym z alkoholem lub środkami pobudzającymi) zwiększa czas trwania i głębokość śpiączki, również czas zdrowienia jest dłuższy w porównaniu do osób rzyjmujących tylko GHB/GBL.[44,135,68]

GHB jest szybko eliminowany przez metabolizm do semialdehydu bursztynowego (SSA) przez dehydrogenazę GHB, a następnie przekształcany do kwasu bursztynowego przez dehydrogenazę semialdehydu bursztynowego. Wykazano, że wiele leków (tj. walproiniany, etosuksymid, salicylany, amobarbital, fenytoina, disulfiram, cyjanek) hamuje dehydrogenazę GHB. Jednakże kliniczne znaczenie jednoczesnego podawania takich środków i GHB pozostaje nieznane.[136.137]

3.10.3. GHB a terapia antyretrowirusowa stosowana w przypadku zakażenia HIV

Co prawda usunięcie GHB z krążenia ogólnoustrojowego następuje szybko w wyniku utleniania do kwasu bursztynowego,[138 136]dane z badań na zwierzętach sugerują, że GHB może podlegać również efektowi pierwszego przejścia (choć nie zostało to udowodnione, może to angażować enzymy CYP2D6 i CYP3A4). W związku z tym jednoczesne podawanie GHB i inhibitorów CYP2D6 (np. cobicistatu) lub inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, cobicistatu) może prowadzić do zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej na GHB i zwiększonej toksyczności.

Zalecono ostrożne stosowanie GHB/GBL przez pacjentów zakażonych HIV, u których występują zaburzenia predysponujące do napadów drgawkowych lub infekcje oportunistyczne, które mogą obniżyć próg drgawkowy (np. toksoplazmoza, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), ponieważ GHB/GBL może doprowadzać do wystąpienia objawów przypominających napad padaczkowy. Zażywanie GHB/GBL może również prowadzić do wystąpienia silnych nudności, wymiotów i podrażnienia przewodu pokarmowego tym samym niekorzystnie wpływając na absorbcję leków stosowanych w terapii antyretrowirusowej.[139] Istnieją również obawy o przestrzegania zaleceń dotyczących używania leków na HIV w stanie intoksykcacji, zwłaszcza podczas okresów intensywnego używania, które mogą komplikować terapię antyretrowirusową i mieć negatywny wpływ na jej przestrzeganie.[139]

3.11. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia

3.11.1. Rozpoznanie i ocena

Rozpoznanie ostrego zatrucia GHB/GBL powinno być postawione na podstawie oceny klinicznej. Nie istnieją badania moczu ani surowicy pozwalające na szybkie wykrycie tych substancji, dlatego też ocena analityczna nie powinna być włączana do rutynowej diagnostyki. Wood i wsp. sugerują, że diagnostyka ostrego zatrucia GHB/GBL powinna być oparta na toksydromie (zespole specyficznych objawów – przyp. red.) związanym z przedawkowaniem GHB/GBL.[129]

Zawsze zaleca się standardowe badanie lekarskie w celu wykluczenia innych przyczyn występujących objawów. To, czy diagnozę kliniczną można łatwo postawić zależy często od zrozumienia okoliczności, w jakich dana osoba została znaleziona oraz doświadczenia w leczeniu pacjentów z ostrym zatruciem GHB/GBL.

Problemy z rozpoznaniem intoksykacji GHB/GBL związane są z podobieństwami występujących objawów do symptomatologii zatrucia alkoholem, opiadami i/lub benzodiazepiną,[140,8]lub podobieństwami do innych stanów somatycznych, takich jak hipoglikemia. Biorąc pod uwagę podobieństwo do ostrego zatrucia opioidami, TOXBASE® zaleca, żeby przypadku niepewności klinicznej rozważyć próbę z użyciem antagonisty opioidowego - naloksonu, chociaż nie jest on skuteczny w leczeniu ostrego zatrucia GHB/GBL.

Diagnozę komplikuje również często współwystępowanie zatrucia innymi toksycznymi środkami[141] oraz różnorodność manifestacji klinicznych.[47]Oznacza to, że niektóre lub wszystkie objawy ostrego zatrucia GHB/GBL mogą być „zamaskowane" przez inne substancje spożyte wraz z nim (np. może występować senność i prawidłowe tętno w wyniku jednoczesnego zażycia GHB/GBL i środka pobudzającego, jak np. kokaina lub amfetamina).

3.11.2. Kliniczne postępowanie w przypadku przedawkowania i ostrego zatrucia

Żadne z randomizowanych badań kontrolowanych nie dotyczyło postępowania w przypadku ostrego zatrucia GHB/GBL, lecz istnieją spójne dowody na to, że leczenie ostrego zatrucia GHB/GBL powinno obejmować leczenie objawowe, obejmujące zwłaszcza wspomaganie oddychania. Wood i wsp. sugerują, że czas trwania zaburzeń przytomności (zwłaszcza śpiączki z brakiem reakcji na bodźce) jest zazwyczaj krótki, przy czym większość pacjentów w pełni odzyskuje przytomność w ciągu 2-3 godzin od momentu zapadnięcia w śpiączkę.[129]

Ogólnie rzecz biorąc, dowody wskazują co następuje:

Zaleca się zapewnienie drożności i ochronę dróg oddechowych, ponieważ często występują wymioty.[61,75,109,121,142] Jednocześnie uważa się, że „profilaktyczna" intubacja pacjentów z ostrym zatruciem GHB/GBL nie jest zalecana, chyba że występują wymioty, napady drgawkowe lub inne objawy kliniczne będące zaleceniem do intubacji.[129] Wg konsensusu klinicznego nie jest właściwym postępowaniem stosowanie intubacji wyłącznie na podstawie oceny GCS, tak jak w przypadku innych pacjentów.

W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ostreego zatrucia GHB/GBL zaleca się uzyskiwanie informacji od Krajowego Centrum Informacji Toksygologicznej (National Poisons Information Service - NPIS), w szczególności za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®.

http://www.TOXBASE.org/Chemicals/Management-Pages/GHB-overdose---features-and- management

Zaleca się zarejestrowanie odpowiednich klinicystów i oddziałów w celu skorzystania z tych usług.

Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

Z analizy literatury wynika, że intubacja jest konieczna w 3-13% przypadków.[54,60,63,68,124] W jednym z badań stwierdzono większe zapotrzebowanie na wentylację mechaniczną u pacjentów, którzy zażyli GHB/GBL w połączeniu z innymi narkotykami lub alkoholem, ponieważ czas trwania i głębokość śpiączki były większe niż w przypadku zastosowania tylko tej substancji.[44]

Dekontaminacja żołądka (np. węglem aktywnym) nie jest zalecana, ponieważ jej efekty nie są pewne. Nie ma antidotum na zatrucie GHB/GBL.[8]Można rozważyć podanie naloksonu w celu leczenia ewentualnego zatrucia opioidami w przypadku, gdy nie ma pewności co do przyczyny zatrucia lub podejrzewa się zażycie opioidów. W przypadku bradykardii rzadko wymagana jest interwencja farmakologiczna.

Opis serii przypadków wykazał, że tam, gdzie nie była wymagana wentylacja mechaniczna, pacjenci odzyskiwali przytomność w ciągu 5 godzin.[1]Konsensus ekspertów podkreślił potrzebę przeprowadzenia dokładnego, całościowego badania pacjentów nieprzytomnych, szczególnie w przypadkach, gdy diagnoza jest niejasna. Można zastosować tomografię komputerową, szczególnie w przypadku wystąpienia drgawek, chociaż brak jest solidnych dowodów naukowych uzasadniających rutynowe stosowanie tomografii komputerowej wyłącznie w przypadkach przedawkowania GHB/GBL.

U niektórych pacjentów powrót do zdrowia może mieć zmienny przebieg, z naprzemiennymi okresami pobudzenia i okresami senności lub śpiączki. Postępowanie w przypadku takich pacjentów może być trudne, ponieważ wymagają podania środków uspokajających na okres pobudzenia, co może pogłębić sedację, gdy do niej dojdzie. W takim przypadku może zaistnieć potrzeba zastosowania odpowiedniego wspomagania oddychania do czasu pełnego wyzdrowienia pacjenta. U osób uzależnionych po dojściu do zdrowia po przedawkowaniu mogą pojawić się objawy zespołu abstynencyjnego – patrz punkt 3.12.2.

Poza ośrodkami klinicznymi, na przykład w klubach nocnych, informacje o redukcji szkodliwych następstw powinny podkreślać potrzebę ułożenia osoby w pozycji bezpiecznej i wezwania karetki. Podobnie należy poinformować osoby używające GHB/GBL o konieczności ułożenia osób z oznakami ostrego zatrucia w pozycji bezpiecznej.

3.11.3. Wyniki leczenia

U pacjentów z ostrym zatruciem GHB/GBL objawy zwykle pojawiają się szybko, ale też również szybko ustępują. Nawet w cięższych przypadkach pacjenci zazwyczaj powracają w

pełni do zdrowia, pod warunkiem, że są hospitalizowani i w odpowiedni sposób leczeni objawowo.[8] Badania wykazały, że pacjenci powracają do 15 punktów GCS w krótkim czasie po przyjęciu (mediana 76 minut w jednym z badań), chociaż czas ten jest dłuższy w przypadku osób ze znacznymi zaburzeniami przytomności, która występuje zwykle w wyniku jednoczesnego zażycia wielu substancji.[44,63] Pacjenci są także szybko wypisywani ze szpitala,[44,63] chociaż w przypadku osób przyjętych do szpitala z niskim wynikiem GCS okres powrotu do zdrowia może być dłuższy.[65]

Badanie retrospektywne przeprowadzone wśród osób z ostrym zatruciem przyjmowanych na SOR-y w centrum Londynu, które same zgłosiły zatrucie GHB/GBL wykazało, że większość z pacjentów (92,2 %) została od razu wypisana do domu, wypisała się na własne życzenie lub wymagała jedynie krótkotrwałej obserwacji w oddziale. Mniej niż 1 na 10 (7,8%) wymagało hospitalizacji. Wśród osób wymagających hospitalizacji, większość została przyjęta na intensywną terapię, zazwyczaj z powodu znacznych komplikacji neurologicznych lub niewydolności oddechowej oraz potrzeby zabezpieczenia dróg oddechowych i intubacji.

W badaniu przeanalizowano również długość pobytu - medianę wyniosła 2,8 godziny: pacjent wypisany lub taki, który wypisał się na żądanie bezpośrednio z SOR - u 2,4 godziny (zakres 1,7-3); przyjęty na oddział w celu obserwacji - 5,6 godziny (zakres 3,6-8,6); przyjęty na oddział ogólny - 15,6 godziny; przyjęty na intensywną terapię - 18,7 godziny (zakres 10,1-39,2).[65]

Ponieważ amnezja jest bezpośrednim efektem działania GHB/GBL, pacjenci mogą powrócić do zdrowia nie pamiętając, intoksykacji czy przedawkowania GHB/GBL.[34]W badaniu przeprowadzonym wśród 42 osób, 13% doświadczyło amnezji po zażyciu GHB, a 45% po zażyciu GBL.[34]Jak wspomniano powyżej, pacjenci mogą być narażeni na ryzyko powrotu do używania substancji lub mogą odwlekać moment podjęcia terapii, ponieważ nie pamiętają swoich doświadczeń związanych z przedawkowaniem lub ciężkim zespołem abstynencyjnym.[131]

3.11.4. Ostry zespół abstynencyjny po detoksykacji

U osób uzależnionych od GBL/GHB po szybkim dojściu do zdrowia po ostrym zatruciu może nastąpić pogorszenie związane z wystąpieniem objawów odstawiennych (szczegółowe informacje na temat zespołu abstynencyjnego znajdują się w punkcie 3.12.2). Objawy odstawienne mogą pojawić się szybko lub po 24-48 godzinach, a w leczeniu ostrego zatrucia należy uwzględnić możliwość pojawienia się odroczonych objawów odstawiennych.[143]Istotną częścią instrukcji dla pacjentów, przyjaciół i opiekunów przy wypisie jest poinformowanie ich o możliwości wystąpienia tych objawów po wypisaniu ze szpitala.[143]

W większości opublikowanych opisów zespołu abstynencyjnego związanego z GHB/GBL, detoksykacja była nieplanowana, a leczenie rozpoczęło się po przyjęciu pacjenta w stanie krytycznym, zazwyczaj na SOR.[39]Ostry zespół abstynencyjny od GHB/GBL może zagrażać życiu[39] i zaleca się, aby przypadki te były uważane za wymagające pilnej interwencji. Osobom uzależnionym od GHB/GBL nie zaleca się nagłego odstawienia tego narkotyku czy podejmowania samodzielnych prób detoksykacji. W takich sytuacjach zawsze należy szukać pomocy lekarskiej.

3.12. Szkodliwe następstwa związane z przewlekłym używaniem

3.12.1. Uzależnienie

Regularne, długotrwałe używanie GHB/GBL i jego zamienników może prowadzić do uzależnienia.[8] Typowe objawy uzależnienia obejmują m.in. trudności w kontrolowaniu używanych ilości, zaniedbywanie innych aktywności i występowanie zespołów abstynencyjnych. Częścią uzależnienia jest także rozwinięcie tolerancji, przy której z czasem potrzeba coraz większych dawek, aby uzyskać takie same jak wcześniej efekty psychoaktywne. Osoby używające GHB/GBL przez dłuższy czas zazwyczaj używają go w większych dawkach niż te, którzy dopiero zaczynają.[18] Osoby używające ten narkotyk zgłaszały przyjmowanie większych dawek w celu osiągnięcia takich samych efektów jak wcześniej lub deklarowały używanie tylko w celu "*unormalizowania" samych siebie*, a nie w celu odurzenia się.[40] Może występować tolerancja krzyżowa między GHB/GBL a alkoholem.

Na poziomie społecznym uzależnienie jest opisywane przez pacjentów jako odwrotność tego, dlaczego zdecydowali się używać GHB/GBL: uzależnienie od GHB/GBL zamiast wzmacniać towarzyskość, prowadzi do introwertyzmu, braku motywacji i poluzowania kontaktów z członkami rodziny i przyjaciółmi, którzy nie biorą narkotyków; inne konsekwencje uzależnienia obejmowały także absencję w pracy lub jej utratę.[23]

3.12.2. Zespół abstynencyjny od GHB/GBL

Potencjał uzależniający GHB/GBL jest dobrze znany. Osoby uzależnione używają GHB/GBL w regularnych odstępach czasu w ciągu dnia i w nocy, czasami nawet co 1-3 godziny,[9] w celu uniknięcia zespołu abstynencyjnego.

Kliniczne objawy zespołu abstynencyjnego u osób uzależnionych od GHB/GBL mogą wydawać się podobne do tych, jakie występują w przypadku odstawienia opioidów, benzodiazepin czy alkoholu,[8] a problemy z rozpoznaniem zatrucia i zespołu abstynencyjnego od GHB/GBL są związane z podobieństwem cech klinicznych.[140] Objawy wegetatywne w przypadku odstawienia GHB/GBL są mniej zaznaczone niż w przypadku zespołu abstynencyjnego od alkoholu, jednak często objawy występują dłużej (do 2 tygodni, czasami nawet dłużej) i są zazwyczaj bardziej odporne na leczenie benzodiazepinami.

Zespół absynencyjny od GHB/GBL może również wykazywać podobieństwa do symptomatologii stanów somatycznych, takich jak hipoglikemia lub gwałtowna aktywacja układu współczulnego zwykle związana ze stosowaniem stymulantów.

3.12.2.1. Predyktory zespołu abstynencyjnego

U osób uzależnionych wystąpią objawy odstawienne związane ze zmniejszeniem lub zaprzestaniem używania narkotyku, które mogą być poważne i stanowić zagrożenie dla życia.[39,126,144,145] Objawy zespołu abstynencyjnego od GHB/GBL obejmują spektrum objawów o różnym nasileniu klinicznym.

Coraz więcej dowodów naukowych wskazuje na to, że codzienne używanie GHB/GBL jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zespołu odstawiennego. W swoim przeglądzie McDonough i wsp. Podają, że minimalna dawka dzienna związana z występowaniem zespołów

abstynencyjnych wynosi około 18 g w przypadku GHB i 10 g w przypadku GBL,[39] choć możliwe jest, że wystąpi on przy niższych dawkach dziennych. Objawy zespołów abstynencyjnych można zaobserwować już po 2-3 miesiącach używania,[39] lub nawet szybciej w przypadku częstego stosowania.

3.12.2.2. Szybkie pojawienie się i czas trwania zespołu abstynencyjnego

Jedną z charakterystycznych cech GHB/GBL jest szybkie pojawienie się zespołu abstynencyjnego. Objawy mogą pojawić się 30 minut po ostatniej dawce, ale zazwyczaj jest to kilka godzin. Opisywano objawy odstawienia GHB/GBL trwające od 3 do 21 dni,[8,39] przy czym w jednym przeglądzie średnia wyniosła 9 dni.[39]

Wood i wsp. donoszą, że z ich doświadczenia klinicznego wynika, że 50% osób przyjętych do szpitala z objawami ostrego zespołu abstynencyjnego od GHB/GBL będzie wymagało podania barbituranów i przyjęcia na oddział intensywnej terapii, ponieważ zwykle przy przyjęciu występują u nich zaburzenia świadomości o typie majaczenia.[146]

3.12.2.3. Różnice indywidualne i nieprzewidywalność zespołu abstynencyjnego

Chociaż istnieją podobieństwa między opisywanymi w literaturze zespołami abstynencyjnymi, istnieją również znaczne różnice zarówno pod względem chrakteru objawów, jak i odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami, a nawet mogą być one różne u tego samego pacjenta.[147] U niektórych osób objawy odstawienne mogą być samoograniczające, ale u innych mogą nasilać się i prowadzić do zaburzeń świadomości o typie majaczenia.[9]

3.12.2.4. Objawy zespołów abstynencyjnych od GHB/GBL

Wczesne objawy odstawienia GHB/GBL to zazwyczaj bezsenność, dreszcze, zaburzenia orientacji, nudności i wymioty. W ciągu kolejnych 12-48 godzin może pojawić się tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego, pobudzenie psychoruchowe, napady drgawkowe i/lub mioklonia oraz halucynacje.

Objawy odstawienne opisane w literaturze podsumowano w Ramce 3.3.

Nie jest możliwe dokładne określenie jak często występują te objawy.

Analiza 36 przypadków przyjęć na SOR wskazuje, że wczesnymi objawy odstawienia GHB/GBL były dreszcze (67%), omamy (63%), tachykardia (63%), bezsenność (58%), napady drgawkowe (7%) i rabdomioliza (7%).[145]

McDonough i wsp. w swoim przeglądzie podają, że używanie GHB/GBL co 8 godzin to minimalna częstotliwość używania, przy której rozwija się zespół majaczeniowy (delirium) związany z odstawieniem.[39] Istnieją przesłanki wskazujące na to, że osoby używające ten narkotyk w dużych i częstych dawkach są najbardziej narażone na wystąpienie ciężkiej postaci delirium. Uważa się, że w przypadkach jednoczesnego uzależnienia od GHB/GBL i innego środka o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (opioidy, środki uspokajające) lub stymulantu, zespół abstynencyjny może przybierać cięższą postać, ale takie przypadki nie zostały opisane w literaturze.[39]

Ramka 3.3. *Objawy odstawienia GHB*

Powszechnie odnotowywane objawy
Halucynacje – wzrokowe i słuchowe[9,15,41,126,145,148–162]
Lęk[15,23,34,40,41,59,126,149,150,156,163–165]
Drżenie[23,36,40,41,59,140,148–151,154,156,157,159–164]
Urojenia[9,15,40,41,126,153–156,159,162]
Tachykardia[15,34,41,126,145,148–151,153,156–159,163,164]
Bezsenność[15,23,36,41,59,148,149,151,153,156,158,162]
Wzrost ciśnienia tętniczego[41,126,148,149,158,159,164]
Dezorientacja[15,126,145,149,150,153,156,158,162]
Potliwość[36,40,41,126,148,149,151,154–157,159,163]
Pogorszenie kontaktu[15,126,140,149,153,156,160]
Pobudzenie[34,126,140,145,153,155,157,158,160,166]
Agresja/bojowość[40,126,150,152,159]

Inne odnotowane objawy
Obniżenie nastroju[36,41,156]
Przyspieszony oddech[154]
Zwężenie źrenic[153]
Nudności i wymioty[126,163]
Oczopląs[15,157,162,164]
Biegunka[126,165]
Uczucie kołatania serca[35,160,164]
Ból brzucha (rzadziej)[164]
Duszność[160]

Ciężki zespół abstynencyjny
Delirium[23,34,41,140,145,148,157,158,160]
Napady drgawkowe[40,126,140,145,153] - mogą prowadzić do zagrożenia życia
Psychoza[67,151,153,156, 159,160,161]
Objawy przypominające schizofrenię[167]
Rabdomioliza[145, 149, 161]
Powikłania medyczne odnotowane w trakcie zespołu abstynencyjnego obejmują sepsę, mioglobinurię, encefalopatię Wernickego bez uzależnienia od alkoholu

Napady drgawkowe w przebiegu zespołów abstynencyjnych od GHB/GBL wydają się występować rzadziej niż w przypadku alkoholowych zespołów abstynencyjnych i odnotowuje się je u mniej niż 10% pacjentów.[129]

3.13. Postępowanie w przypadku szkodliwych następstw przewlekłego używania

GBL opisano jako środek działający łagodnie drażniąco na skórę i silnie drażniąco na błony śluzowe. Może przenikać przez naskórek i powodować wysypkę lub wypryski.[1]

Niewiele wiadomo na temat długotrwałych szkodliwych następstw używania GHB/GBL, które mają charakter wtórny w stosunku do ostrych szkodliwych następstw lub uzależnienia. Zaleca się przeprowadzenie dalszych badań nad długoterminowymi skutkami używania GHB/GBL, w tym psychiatrycznymi (i poznawczymi), fizycznymi i teratogennymi. To tego odnosi się postulat Mitto i wsp. aby zbadać możliwość wystąpienia trwałych problemów z pamięcią w wyniku używania GHB/GBL.[168]

Zwłaszcza wśród osób z grupy MSM GHB/GBL jest często stosowany w celach seksualnych oraz w kontekście potencjalnych ryzykownych zachowań seksualnych. Badania wykazały, że

używanie GHB/GBL wiąże się ze zwiększonym ryzykiem seksualnym i potencjalnym przenoszeniem HIV, jak również innych zakażeń przenoszonych drogą płciową oraz chorób krwiopochodnych[169-171] (patrz punkt 3.10.3).

3.13.1. Postępowanie w przypadku uzależnienia

3.13.1.1. Rozpoznanie i ocena uzależnienia od GHB/GBL oraz zespołu abstynencyjnego

Grupa NEPTUNE zgodziła się, że sygnałami ostrzegawczymi uzależnienia może być stosowanie GHB/GBL w tygodniu, kiedy nie wychodzi się do klubów lub nie angażuje się w podobne działania społeczne. Poniżej przedstawiono objawy alarmowe mogące sugerować uzależnienie:

- wielokrotne używanie w ciągu dnia, codziennie;
- budzenie się w nocy w celu zażycia;
- stosowanie innych leków w celu zapobiegania objawom w ciągu nocy;
- objawy występujące w dniach, w których substancja ta nie jest używana;
- trudności w wytrzymaniu jednego dnia bez zażycia.

Nie istnieją zwalidowane skale oceny nasilenia objawów abstynencyjnych od GHB/GBL, ale zasadne może być stosowanie skal do oceny zespołów abstynencyjnych od alkoholu lub benzodiazepin.[9] Jednakże w przypadkach ostrego zespołu odstawiennego, stanowiącego zagrożenie dla życia nie zaleca się stosowania skal, a leczenie kontrolowane nasileniem objawów, ponieważ skale niezwiązane z GHB nie zawsze uwzględniają stopień objawów neuropsychiatrycznych, a zatem użycie ich mogłoby prowadzić do podania zbyt małych dawek, a następnie nasilenia delirium.

W specjalistycznej praktyce klinicznej leczenia uzależnień od narkotyków wykorzystano skalę CIWA-A (Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale) oraz nasilenia objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego (AWS). Inne stosowane skale to: Subiektywna Skala nasilenia objawów zespołu abstynencyjnego (Subjective Withdrawal Scale (SWS)), która opiera się na subiektywnej skali nasilenia objawów zespołu abstynencyjnego od opioidów (Subjective Opiate Withdrawal Scale), w której to wszystkie subiektywne kryteria zespołu abstynencyjnego ujęte w DSM-IV-TR dodano do SWS; a także obiektywna skala nasilenia objawów zespołu abstynencyjnego (Objective Withdrawal Scale) oparta na obiektywnej skali nasilenia objawów zespołu abstynencyjnego od opioidów (Objective Opiate Withdrawal Scale), w której pielęgniarki odnotowywują swoje obserwacje.[172]

Nie istnieją zwalidowane narzędzia do rozpoznawania lub skriningu pod kątem szkodliwego stosowania GHB/GBL w miejscach nie związanych bezpośrednio z używaniem narkotyków. Winstock i Mitcheson dostarczyli pomocnych wskazówek dotyczących adresowania problematyki nadużywania substancji w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).[173]

Warto zauważyć, że niektóre osoby samodzielnie stosowały baklofen, etanol lub benzodiazepiny, aby zapobiec objawom zespołu abstynencyjnego od GHB/GBL. Może to być również szkodliwe i należy przed takim postępowaniem przestrzegać. Samodzielne próby detoksykacji od GHB/GBL mogą być niebezpieczne i należy tego unikać, ponieważ objawy odstawienne mogą być poważne i potencjalnie zagrażające życiu. Osoby używające

GHB/GBL, które chcą zaprzestać używania tych substancji, powinny być zachęcane do szukania pomocy medycznej. Jeśli chcą one samodzielnie ograniczyć stosowanie GHB/GBL, powinni to robić stopniowo (powoli zmniejszając dawki) i przy wsparciu pracowników służby zdrowia. Przydatne mogą być dzienniki spożycia.

Próby samodzielnej detoksykacji z GHB/GBL mogą być nieskuteczne. W jednym z badań internetowych z udziałem 56 osób, ankietowani podejmowali nieskuteczne próby odstawienia substancji przeciętnie 4,07 razy, a 30% z nich było już wcześniej leczonych z powodu nadużywania GHB/GBL.[49]

3.13.1.2. Wsparcie psychospołeczne i farmakologiczne

W Rozdziale 2 omówiono ogólnie interwencje psychospołeczne dotyczące osób używających narkotyków klubowych. Interwencje te mają zastosowanie w leczeniu przewlekłych szkodliwych następstw związanych z używaniem GHB, a także w opiece nad byłymi pacjentami i wsparciu, i dlatego nie omówiono ich tutaj szerzej. Interwencje farmakologiczne omówiono poniżej.

3.13.2. Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia zespołu abstynencyjnego

Zespoły abstynencyjne od GHB/GBL nie zostały zbadane w ramach randomizowanych badań kontrolowanych ani prospektywnych badań klinicznych. Dowody naukowe w zakresie postępowania w przypadku zespołu odstawiennego od GHB/GBL opierają się głównie na obserwacjach klinicznych i opisach serii przypadków, w związku z czym nie jest możliwe sformułowanie szczegółowych zaleceń.

W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku zespołu abstynencyjnego do od GHB/GBL zaleca się uzyskanie informacji od Krajowego Centrum Informacji Toksygologicznej (National Poisons Information Service - NPIS), w szczególności za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®.

http://www.toxbase.org/Chemicals/Management-Pages/GHB-withdrawal---features-and-management1

Zaleca się zarejestrowanie odpowiednich klinicystów i oddziałów w celu skorzystania z tych usług.

Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

Konsekwentnie uważa się jednak, że w przypadku zespołu abstynencyjnego od GHB/GBL wskazane jest leczenie objawowe. Z przeglądu badań wynika, że w takim przypadku stosowane są zwykle benzodiazepiny.[15,126,149,153,154,158,163,165] Zebrane dowody wskazują, że benzodiazepiny są lekami pierwszego rzutu, ale w zwalczaniu objawów mogą być pomocne także leczenie uzupełniające.[149] Baclofen i barbiturany zostały opisane jako leki drugiego rzutu.[39,41,55,126,129,145] Według zaleceń TOXBASE® objawy odstawienne można skutecznie leczyć stosując jednocześnie diazepam i baklofen, co zostało z powodzeniem wykorzystane w praktyce klinicznej w ramach detoksykacji wspomaganej medycznie.[23] Jednakże klinicyści muszą być świadomi ryzyka związanego z przyjmowaniem baklofenu przez pacjentów wraz z GHB/GBL, co może prowadzić do śpiączki i niewydolności oddechowej.[174] Istnieją również niepotwierdzone doniesienia na to, że niektóre osoby używające GHB/GBL kupują także

baklofen przez internet.

Istnieje szereg leków, które próbowano stosować i opisano jako potencjalnie pomocne w leczeniu zespołów abstynencyjnych od GHB/GBL. Niemniej jednak przesłanki uzasadniające zastosowanie jakiegokolwiek z tych leków oparte są głównie na niewielkiej liczbie obserwacji klinicznych i opisach serii przypadków. Decyzja o tym, który dodatkowy środek należy zastosować, zależy od objawów klinicznych. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych ze względu na ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i napadu drgawkowego.

Leki, które były stosowane w leczeniu ostrego zespołu odstawiennego wymieniono w Ramce 3.4.

Ramka 3.4. *Leki stosowane w leczeniu ostrego zespołu odstawienia GHB/GBL*

Diazepam[126,143,165,175]
Baklofen[23,140,156]
Barbiturany[41, 59, 157, 159, 161]
Benzodiazepiny są bezpieczne i skuteczne w większości przypadków.
Barbiturany mogą być stosowane w przypadku oporności na benzodiazepiny[39]
Karbamazepina[156]
Gabapentyna[156]
Wodzian chloralu[151,156]
Klonidyna[35,156]
Paroksetyna[35]
Beta-blokery[35,127]
Bromokryptyna[145]
Trazodon[41,150,156]
Fentanyl[148]
Propofol[77, 48,161]
Leki przeciwpsychotyczne[15,126,150,151,153,155,159,160,161,162,166]
Leki przeciwpsychotyczne, w tym haloperidol, należy podawać ostrożnie[151,157,160,176]
Należy unikać klasycznych leków przeciwpsychotycznych ze względu na ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego[156] Należy zachować ostrożność stosując domięśniowe typowe leki przeciwpsychotyczne[161] Nie zaleca się stosowania leków przeciwpsychotycznych, jeśli nie występuje delirium[167]
Lorazepam i/lub droperydol do stosowania w przypadku pobudzenia[47]
Olanzapina[160]
Pentobarbital w warunkach szpitalnych. [41]
Propranol[35]

Farmaceutyczny GHB.[35] Stopniowe zmniejszanie dawki może być skutecznym sposobem na odstawienie GHB w przypadku uzależnienia. Wymaga to jednak wysokiej motywacji i uważnego monitorowania w warunkach szpitalnych.

3.13.2.1 Powikłania medyczne opisywane w trakcie zespołu abstynencyjnego

W przeglądzie 38 przypadków przeprowadzonym w 2004 r. przez Mc Donough i wsp.[39] opisano następujące powikłania zespołu abstynencyjnego od GHB: sepsa, rabdomioliza i encefalopatia Wernickego - przy braku uzależnienia od alkoholu. Nie zaobserwowano żadnych przypadków pełnoobjawowych napadów drgawkowych abstynencyjnych. Rosenberg i wsp. sugerują, aby wszystkie przypadki delirium wywołane odstawieniem GHB uważać za nagłe, wymagające szybkiej interwencji sytuacje medyczne i leczyć je na oddziałach intensywnej terapii, a nie w placówkach psychiatrycznych. Wymagane może być jednak zaangażowanie obu tych dyscyplin.[161]

3.13.3. Dobrowolne lub zaplanowane odstawienie i detoksykacja wspomagane medycznie

Istnieją ograniczone dowody dotyczące świadczeń wspomaganego medycznie odstawienia GHB/GBL, ponieważ większość obserwacji klinicznych i serii przypadków dotyczy ostrego zespołu odstawiennego. Istnieje jednak kilka raportów dotyczących dobrowolnego, odstawienia wspomaganego medycznie odstawienia substancji[23]. Stwierdzono, że proces odstawienia najlepiej jest przeprowadzić na zasadzie dobrowolności,[23] w formie zaplanowanej z wyprzedzeniem, aby można było wcześnie zidentyfikować i leczyć objawy abstynencyjne. U większości pacjentów zgłaszających się z powodu wystąpienia objawów odstawiennych po wymuszonej abstynencji, objawy te były ostrzejsze i obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia delirium.[41]

Wydaje się, że nie osiągnięto konsensusu co do najlepszych warunków klinicznych do leczenia detoksykacyjnego pacjentów uzależnionych od GHB/GBL. Proponowano zarówno oddziały intensywnej terapii, leczenie szpitalne jak i ambulatoryjne specjalistyczne ośrodki leczenia uzależnienia od narkotyków. Niektórzy zalecają prowadzenie detoksykacji w oddziale intensywnej terapii (OIOM) z ciągłym monitorowaniem parametrów życiowych ze względu na stopień nasilenia objawów związanych z odstawieniem.[8,177,178] Inni opisali udaną detoksykację ambulatoryjną.[23]

Podjęto próby opracowania algorytmów postępowania w detoksykacji po GHB/GBL w specjalistycznym ośrodkach leczenia uzależnień od narkotyków lub ośrodkach specjalizujących się w leczeniu stanów ostrych w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych,[39] a także wskazania wymaganych leków i sposobu monitorowania.[23,39]

3.13.4. Opieka po zakończeniu leczenia i wsparcie w powrocie do zdrowia

Niewiele jest badań nad długoterminowymi wynikami detoksykacji. Zaleca się finansowanie i prowadzenie badań w tym temacie. Po detoksykacji po GHB/GBL, jak sugerują niektóre opisy serii przypadków i obserwacje kliniczne, często może dochodzić do powrotu do używania substancji.[30,156]

W przypadku dobrowolnej, wspomaganej medycznie detoksykacji, opieka po zakończeniu leczenia jest integralną częścią terapii i powinna być zaplanowana na początku interwencji; ryzyko powrotu do używania substancji jest tematem interwencji psychologicznych, jak również może być omawiane na spotkaniach grup wzajemnego wsparcia, jak np. anonimowi narkomani NA) lub anonimowi alkoholicy (AA) (więcej informacji znajduje się w Rozdziale 2).

3.14. Zdrowie i bezpieczeństwo publiczne

Stosowanie GHB/GBL może mieć negatywny wpływ na zdrowie i bezpieczeństwo publiczne. Badania wykazały, że wiąże się ono ze zwiększonym ryzykiem seksualnym i potencjalnym zakażeniem HIV, jak również z innymi zakażeniami przenoszonymi drogą płciową i zakażeniami krwiopochodnymi.[169,170,171] Należy również pamiętać o związkach między stosowaniem GHB/GBL a zwiększoną agresją (zwłaszcza w połączeniu z alkoholem), jak również o możliwości stosowania GHB/GBL w przypadku napaści seksualnych z wykorzystaniem substancji psychoaktywnych.

GHB/GBL może prowadzić do nagłego zaśnięcia, co może mieć niebezpieczne konsekwencje w przypadku prowadzenia samochodu lub obsługi ciężkich maszyn.[9] Jednakże brak występowania „kaca" czy podostrych efektów może zachęcać do prowadzenia pojazdów pod wpływem.

W jednym z badań stwierdzono, że powtórne aresztowania za jazdę pod wpływem GHB/GBL nie były rzadkością.[179]

3.15. Redukcja szkód

3.15.1. Wspieranie pacjentów w trakcie wspomaganego medycznie leczenia odwykowego od GHB/GBL w warunkach ambulatoryjnych

Pacjentom będącym w trakcie wspomaganego medycznie odstawiania GHB/GBL należy wręczyć pismo proforma opisujące sposób ich detoksykacji i leczenia, które w przypadku wystąpienia ostrego zespołu abstynencyjnego należy kontynuować SOR-ze.

3.15.2. Porady dla użytkowników - *używaj bezpiecznie*

W przypadku zażycia zbyt dużej ilości GHB/GBL natychmiast skontaktuj się z lekarzem. Nie stosuj innych leków w nadziei na odwrócenie następstw.

Dwie lub więcej substancji stosowane jednocześnie, znacznie zwiększają ryzyko przedawkowania (zwłaszcza środki uspokajające, np. alkohol, ketamina).

Zawsze dokładnie odmierzaj dawki GHB/GBL (np. za pomocą strzykawek lub pipet).

Odczekaj, aż działanie będzie odczuwalne i zaczekaj z zażyciem kolejnej dawki co najmniej 2 godziny.

Unikaj używania GBL samodzielnie i zawsze używaj go w bezpiecznym miejscu oraz z kimś, kto go nie używa, ponieważ często zdarza się utrata przytomności.

Jeśli zażyłeś narkotyk i zamierzasz pójść spać, połóż się na boku, żeby się nie zachłysnąć.

Umieść śpiących lub nieprzytomnych przyjaciół w pozycji bezpiecznej.

Nigdy nie pij GHB/GBL prosto z butelki ani nie wylewaj dawki prosto z butelki. Zawsze rozcieńczaj te środki w wodzie i dodawaj kolorowe barwniki, aby uniknąć przypadkowego spożycia. *Nigdy nie* przechowuj GBL w butelkach po napojach, zwłaszcza w miejscach publicznych, w których może zostać wypity przez osoby nieświadome tego, co się w nich znajduje.

GHB/GBL jest fizycznie uzależniający, a uzależnienie może się rozwinąć szybko. Unikaj częstego stosowania, zwłaszcza codziennego.

Jeśli jesteś uzależniony od GHB/GBL i przegapisz dawkę lub nagle zmniejszysz używane ilości mogą wystąpić ostre i potencjalnie poważne objawy odstawienne.

Masz ostre objawy odstawienia, ale nie masz już GHB/GBL? Natychmiast zgłoś się na SOR. Może to stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia lub życia.

Zaplanuj odwyk od GHB/GBL wspomagany medycznie. Nie próbuj samodzielnego nagłego odstawiania. Jeśli chcesz zmniejszyć dawkowanie, rób to w *bardzo* małych dawkach, aż do momentu otrzymania pomocy medycznej.

Używaj metod, które pomogą Ci ustabilizować używanie; bardzo pomocne mogą być dzienniki konsumpcji.

Prowadź dziennik używania GHB/GBL oraz zapisuj dawki i godzinę zażycia.

Biorąc pod uwagę związek między GHB/GBL a chemseksem i innymi formami ryzykownych zachowań seksualnych, osobom uzależnionym należy również przypomnieć o konieczności zabezpieczania się w trakcie kontaktów seksualnych.

Piśmiennictwo

1 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). *GBL and 1,4-BD: Assessment of Risk to the Individual and Communities in the UK.* 2008.

2 Palatini P, Tedeschi L, Frison G, Padrini R, Zordan R, Orlando R, i wsp. Dose-dependent absorption and elimination of gammahydroxybutyric acid in healthy volunteers. *EurJ Clin Pharmacol.*1993;45:353– 6.

3 Borgen LA, Okerholm R, Morrison D, Lai A. The influence of gender and food on the pharmacokinetics of sodium oxybate oral solution in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:59– 65.

4 Brenneisen R, Elsohly MA, Murphy TP, Passarelli J, Russmann S, Salamone SJ, Watson DE. Pharmacokinetics and excretion of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in healthy subjects. *J Anal Toxicol.* 2004;28:625-30.

5 Helrich M, Mcaslan TC, Skolnik S, Bessman SP. Correlation of blood levels of 4-hydroxybutyrate with state of consciousness. *Anesthesiology.* 1964 ;25:771–5.

6 Abanades S, Farre M, Segura M, Pichini S, Barral D, Pacifici R, et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) in humans: pharamacodynamics and pharmacokinetics. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1074:559-76.

7 Brailsford AD, Cowan DA, Kicman AT. Pharmacokinetic properties of g-hydroxybutyrate (GHB) in whole blood, serum, and urine. *J Anal Toxicol.* marzec 2012;36(2):88-95. doi: 10.1093/jat/bkr023.

8 Schep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ, Vale JA, Mégarbane B. The clinical toxicology of *γ*-hydroxybutyrate, *γ*-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol (Phila).* Lipiec 2012;50(6):458-70. doi: 10.3109/15563650.2012.702218.

9 González A, Nutt D. Gamma hydroxy butyrate abuse and dependency. *J Psychopharmacol.* 200;519(2):195-204.

10 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Report on the Risk Assessment of GHB in the Framework of the Joint Action on New Synthetic Drugs*. 2002.

11 Bessman SP, Fishbein WN. Gamma-hydroxybutyrate, a normal brain metabolite. *Nature*. 21 grudnia 1963;200:1207–8.

12 Poldrugo F, Snead OC. 1,4-butanediol and ethanol compete for degradation in rat brain and liver in vitro. *Alcohol*. listopad - grudzień 1986;3(6):367-70.

13 Poldrugo F, Snead OC. 1,4-butanediol, gamma-hydroxybutyric acid and ethanol: relationships and interactions. *Neuropharmacology*. styczeń 1984;23(1):109-13.

14 Quang LS, Desai MC, Shannon MW, Woolf AD, Maher TJ. 4-methylpyrazole decreases 1,4-butanediol toxicity by blocking its in vivo biotransformation to gamma-hydroxybutyric acid. *Ann NY Acad Sci.* październik 2004;1025:528-37.

15 Craig K, Gomez HF McManus JL, Bania TC. Severe gammahydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. *J Emerg Med.* 2000;18:65-70.

16 Nicholson KL, Balster RL. GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2001;63:1-22.

17 Németh Z, Kun B, Demetrovics Z. The involvement of gammahydroxybutyrate in reported sexual assaults: a systematic review. *J Psychopharmacol.* 2010;24 :1281– 7.

18 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *GHB and Its Precursor GBL: An Emerging Trend Case Study* (Dokument Tematyczny). 2008. http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/ghb (dostęp: 11 marca 2013 r.).

19 Smith K, Flatley J, red. *Drug Misuse Declared: Findings from the 2010/11 British Crime Survey England and Wales* (biuletyn statystyczny). Home Office, lipiec 2011.

20 Scottish Government. *Drug Seizures by Scottish Police Forces, 2011–12* (biuletyn statystyczny, seria dotycząca przestępstw i wymiaru sprawiedliwości). 23 kwietnia 2013 r.

21 Sumnall H, Woolfalla K, Edward S, Cole J, Beynon C. Use, function, and subjective experiences of gammahydroxybutyrate (GHB). *Drug Alcohol Depend*. 2008;92(1-3):286-90.

22 Degenhardt L, Darke S, Dillon P. GHB use among Australians: characteristics, use patterns and associated harm. *Drug Alcohol Depend.* 1 czerwca 2002;67(1):89–94.

23 Bell J, Collins R. Gamma-butyrolactone (GBL) dependence and withdrawal. *Addiction*. luty 2011;106(2):442-7. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03145.x.

24 Mixmag's Global Drug Survey: The Results. http://www.mixmag.net/words/features/mixmags- global-

drug-survey-the-results.

25 Guasp A. *Gay and Bisexual Men's Health Survey*. Stonewall 2012. http://www.healthylives.stonewall.org.uk/lgb-health/gay-and-bisexual-men/default.aspx#main (dostęp: 1 maja 2012 r.).

26 Wood DM, Measham F, Dargan PI. 'Our favourite drug': prevalence of use and preference for mephedrone in the London night-time economy 1 year after control. *J Substance Use.* 2012;17(2):91-7. DOI: 10.3109/14659891.2012.661025.

27 Measham F, Wood DM, Dargan PI, Moore KA. The rise of legal highs: prevalence and patterns in the use of illegal drugs and firstand second-generation 'legal highs' in south London gay dance clubs. *Journal Substance Use.* 2011;16(40):263-72.

28 Halkitis PN, Palamar JJ.GHB use among gay and bisexual men.*Addictive Behaviors.* 2006;31:2135-9.

29 Keogh P, Reid D, Bourne A, Weatherburn P, Hickson F,Jessup K, Hammond G. *Wasted Opportunities: Problematic Alcohol and Drug Use Among Gay Men and Bisexual Men*.Sigma Research, 2009. http://sigmaresearch.org.uk/files/report2009c.pdf.

30 O'Toole JG, Kristian MR, Devereaux L, Kurien S. Gamma-hydroxybutarate dependence in a rural setting in Wales. *J Substance Use.* luty 2009;14(1):70–4.

31 Colfax GN, Mansergh G, Guzman R, Vittinghoff E, Marks G, Rader M, Buchbinder S. Drug use and sexual risk behavaiour among gay and bisexual men who attend circuit parties: a venue-based comparison. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 01.12.2001;28(4):373–9.

32 Mattison AM, Ross MW, Wolfson T, Franklin D; San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. Circuit party attendance, clun drug use and unsafe sex in gay men. *J Subst Abuse.*2001;13(1– 2):119–26.

33 Evans R, Sayal K. Gammabutyrolactone: withdrawal syndrome resembling delirium tremens*. J Substance Use.* 2012;17(4):384-7.

34 Miotto K, Darakjian J, Basch J, Murray S, Zogg J, Rawson R. Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict.* lato 2001;10(3):232–41.

35 de Jong CA, Kamal R, Dijkstra BA, de Haan HA. Gamma-hydroxybutyrate detoxification by titration and tapering. *Eur Addict Res.* 2012;18(1):40-5. doi: 10.1159/000333022.

36 Herold AH, Sneed KB. Treatment of a young adult taking gamma-butyrolactone (GBL) in a primary care clinic. *J Am Board Fam Pract.* marzec-kwiecień 2002;15(2):161–3.

37 Drug Enforcement Agency. http://www.getsmartaboutdrugs.com/drugs/ghb.html (dostęp: 9 czerwca 2014 r.).

38 Couper FJ, Marinetti LJ. Gamma-hydroxybutyrate(GHB) – effects on human performance and behavior. *Forensic Sci Rev.* 2002;14(1):101–21.

39 McDonough M, Kennedy N, Glasper A, Bearn J. Clinical features and management of gammahydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug Alcohol Depend.* 2004 ;75:3– 9.

40 Chew G, Fernando A. Epileptic seizure in GHB withdrawal. *Australas Psychiatry.* 2004;12:410-11.

41 Sivilotti MLA, Burns MJ, Aaron CK, Greenberg MJ. Pentobarbital for severe gamma-butyrolactone withdrawal. *Ann Emerg Med.* 2001;38:660-5.

42 Kam P, Yoong F. Gamma-hydroxybutyric acid: an emerging recreational drug. *Anaesthesia.* 1998;53:1195-8.

43 Abanades S, Farré M, Barral D, Torrens M, Closas N, Langohr K, Pastor A, de la Torre R. Relative abuse liability of [gamma]-hydroxybutyric acid, flunitrazepam, and ethanol in club drug users. *J Clin Psychopharmacol.* grudzień 2007;27(6):625-38.

44 Galicia M, Nogue S, Miro O.Liquid ecstasyintoxication:clinicalfeatures of 505 consecutive emergency department patients. *Emerg Med J.* czerwiec 2011;28(6):462-6. doi: 10.1136/emj.2008.068403.

45 Luby S, Jones J, Zalewski A. GHB use in South Carolina. *Am J Public Health.* Styczeń 1992;82(1):128.

46 Henderson DL, Ginsberg JP. Withdrawal, recovery, and long-term sequelae of gammabutyrolactone dependence: a case report. *Am J Addict.* Wrzesień - październik 2008;17(5):456–7. doi: 10.1080/10550490802266193.

47 Zvosec DL, Smith SW. Agitation is common in gamma-hydroxybutyrate toxicity. *Am J Emerg Med.* Maj 2005;23(3):316-20.

48 Oliveto A, Gentry WB, Pruzinsky R, Gonsai K, Kosten TR, Martell B, Poling J. Behavioral effects of gamma-hydroxybutyrate in humans. *Behav Pharmacol.* Lipiec 2010;21(4):332-42. doi: 10.1097/FBP.0b013e32833b3397.

49 Stein LA, Lebeau R, Clair M, Martin R, Bryant M, Storti S, Monti P. A web-based study of gamma hydroxybutyrate (GHB): patterns, experiences, and functions of use. *Am J Addict.* Styczeń - luty 2011;20(1):30-9. doi: 10.1111/j.1521-0391.2010.00099.x.

50 Office for National Statistics. *Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales, 2013*

(Statistical Bulletin). Home Office, wrzesień 2014.

51 Corkery J, Claridge H, Loi B,Goodair C,Schifano F.*Drug-Related Deaths inthe UK:January–December 2012 Annual Report*. National Programme on Substance Abuse Deaths (NPSAD), 2013.

52 National Programme on Substance Abuse Deaths (NPSAD). *Drug-Related Deaths Reported by Coroners in England, Wales, Northern Ireland, Guernsey, Jersey and the Isle of Man; Police Forces in Scotland; and the Northern Ireland Statistics and Research Agency Annual Annual Report 2013 on Deaths Between January–December 2012.*

53 Gable RS. Acute toxic effects of club drugs. *J Psychoactive Drugs.* wrzesień 2004;36(3):303-13.

54 Chin RL, Sporer KA, Cullison B, Dyer JE, Wu TD. Clinical course of gamma-hydroxybutyrate overdose. *Ann Emerg Med.* czerwiec 1998;31(6):716-22.

55 Snead OC, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med*. 30 czerwca 2005;352(26):2721–32. Przegląd. Abstrakt nie jest dostępny. Errata w: *N Engl J Med.* 2 lutego 2006;354(5):537.

56 Li J, Stokes SA, Woeckener A. A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyric acid with recommendations for management. *Ann Emerg Med.* 1998;31:729-736.

57 Centers for Disease Control (CDC). Multistate outbreak of poisonings associated with illicit use of gamma hydroxy butyrate. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1990;39:861-63.

58 Vickers MD. Gammahydroxybutyric acid. *Int Anesthesiol Clin.* 1969;7:75-89.

59 Galloway GP, Frederick SL, Staggers FE, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction.* 1997;92:89-96.

60 Miró O, Nogué S, Espinosa G, To-Figueras J, Sánchez M. Trends in illicit drug emergencies: the emerging role of gamma-hydroxybutyrate. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(2):129-35.

61 Louagie HK, Verstraete AG, DeSoete CJ, Baetens DG, Calle PA. A sudden awakening from a near coma after combined intake of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and ethanol. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:591-4.

62 Ingels M, Rangan C, Bellezzo J, Clark RF. Coma and respiratory depression following the ingestion of GHB and its precursors: three cases. *J Emerg Med.* 2000;9(1):47-50.

63 Munir VL, Hutton JE,Harney JP,Buykx P,Weiland TJ,Dent AW.Gamma-hydroxybutyrate: a 30 month emergency department review. *Emerg Med Australas.* grudzień 2008;20(6):521–30. doi: 10.1111/j.17426723.2008.01140.x.

64 Van Sassenbroeck DK, De Neve N, De Paepe P, Belpaire FM, Verstraete AG, Calle PA, i wsp. Abrupt awakening phenomenon associated with gamma-hydroxybutyrate use: a case series. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:533-8.

65 Wood DM, Warren-Gash C, Ashraf T, Greene SL, Shather Z, Trivedy C, i wsp. Medical and legal confusion surrounding gammahydroxybutyrate (GHB) and its precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4BD). *QJM.* 2008;101:23-9.

66 Rambourg-Schepens MO, Buffet M, Durak C, Mathieu-Nolf M. Gamma-butyrolactone poisoning and its similarities to gammahydroxybutyric acid: two case reports. *Vet Hum Toxicol.* SIE 1997;39(4):234–5.

67 Knudsen K, Greter J, Verdicchio M. High mortality rates among GHB abusers in Western Sweden. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46:187-92.

68 Liechti ME, Kunz I, Greminger P, Speich R, Kupferschmidt H. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. *Drug Alcohol Depend.* 2006;81:323-6.

69 Dietze PM, Cvetkovski S, Barratt MJ, Clemens S. Patterns and incidence of gamma-hydroxybutyrate (GHB)-related ambulance attendances in Melbourne, Victoria. *Med J Aust*. 2008;188:709-11.

70 Theron L, Jansen K, Skinner A. New Zealand's first fatality linked to use of 1,4-butanediol (1,4-B, Fantasy): no evidence of coingestion or comorbidity. *N Z Med J.* 2003;116:U650.

71 Couper FJ, Thatcher JE, Logan BK. Suspected GHB overdoses in the emergency department. *J Anal Toxicol.* 2004;28:481-4.

72 Roberts DM, Smith MW, Gopalakrishnan M, Whittaker G, Day RO. Extreme gamma-butyrolactone overdose with severe metabolic acidosis requiring hemodialysis. *Ann Emerg Med*. 2011;58:83-5.

73 Anderson IB, Kim SY, Dyer JE, Burkhardt CB, Iknoian JC, Walsh MJ, Blanc PD. Trends in gammahydroxybutyrate (GHB) and related drug intoxication: 1999 to 2003. *Ann Emerg Med.* 2006;47:177-83.

74 Ryan JM, Stell I. Gamma hydroxybutyrate – a coma inducing recreational drug. *J Accid Emerg Med.* 1997;14:259-91.

75 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Gamma hydroxy butyrate use – New York and Texas, 1995–1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997;46:281-3.

76 Schneidereit T, Burkhart K, Donovan JW. Butanediol toxicity delayed by preingestion of ethanol. *Int J Med Toxicol.* 2000;3:1.

77 Zvosec DL, Smith SW, McCutcheon JR, Spillane J, Hall BJ, Peacock EA. Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol. *N Engl J Med*. 2001;344:87-94.

78 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adverse events associated with ingestion of gamma-butyrolactone – Minnesota, New Mexico, and Texas, 1998–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:137-40.

79 Stephens BG, Baselt RC. Driving under the influence of GHB? *J Anal Toxicol.* 1994;18:357-8.

80 Al-Samarraie MS, Karinen R, Morland J, Opdal MS. Blood GHB concentrations and results of medical examinations in 25 car drivers in Norway. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:987-98.

81 Ross TM. Gamma hydroxybutyrate overdose: two cases illustrate the unique aspects of this dangerous recreational drug. *J Emerg Nurs.* 1995;21:374–6.

82 Ortmann LA, Jaeger MW, James LP, Schexnayder SM. Coma in a 20-month-old child from an ingestion of a toy containing 1,4-butanediol, a precursor of gamma-hydroxybutyrate. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25:758-60.

83 Price PA, Schachter M, Smith S, Baxter RC, Parkes JD. Gamma-hydroxybutyrate in narcolepsy. *Ann Neurol.* 1981;9:198.

84 Couper FJ, Logan BK. Determination of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in biological specimens by gas chromatography–mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2000;24:1-7.

85 Eckstein M, Henderson SO, DelaCruz P, Newton E. Gamma hydroxybutyrate (GHB): report of a mass intoxication and review of the literature. *Prehosp Emerg Care.* 1999;3:357-61.

86 Bosman IJ, Lusthof KJ. Forensic cases involving the use of GHB in the Netherlands. *Forensic Sci Int.* 2003;133:17-21.

87 Mégarbane B, Fompeydie D, Garnier R, Baud FJ. Treatment of a 4-butanediol poisoning with fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:77-80.

88 Piastra M, Tempera A, Caresta E, Chiaretti A, Genovese O, Zorzi G, i wsp. Lung injury from 'liquid ecstasy': a role for coagulation activation? *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:358-60.

89 Gunja N, Doyle E, Carpenter K, Chan OT, Gilmore S, Browne G, Graudins A. Gamma-hydroxybutyrate poisoning from toy beads. *Med J Aust.* 2008;188:54-5.

90 Hefele B, Naumann N, Trollmann R, Dittrich K, Rascher W. Fast-in, fast-out. *Lancet*. 2009;373:1398.

91 Ragg M. Gamma hydroxy butyrate overdose. *Emerg Med (Fremantle).* 1997;09:29-31.

92 Williams H, Taylor R, Roberts M. Gamma-hydroxybutyrate (GHB): a new drug of misuse. *Ir Med J.* 1998;91:56-7.

93 Dyer JE. Gamma-hydroxybutyrate: a health-food product producing coma and seizurelike activity. *Am J Emerg Med.* 1991;9:321-4.

94 Chin MY, Kreutzer RA, Dyer JE. Acute poisoning from gammahydroxybutyrate in California. *West J Med.* 1992;156:380-4.

95 Viswanathan S, Chen C, Kolecki P. Revivarant (gamma-butyrolactone) poisoning. *Am J Emerg Med.* 2000;18:358-9.

96 Osterhoudt KC, Henretig FM. Comatose teenagers at a party: what a tangled ' Web' we weave. *Pediatr Case Rev.* 2003;3:171–3.

97 Shannon M, Quang LS. Gamma-hydroxybutyrate, gammabutyrolactone, and 1,4-butanediol: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care.* 2000;16:435-40.

98 Caldicott DG, Kuhn M. Gamma-hydroxybutyrate overdose and physostigmine: teaching new tricks to an old drug? *Ann Emerg Med.* 2001;37:99-102.

99 Runnacles JL, Stroobant J. Gamma-hydroxybutyrate poisoning: poisoning from toy beads. *BMJ.* 2008;336:110.

100 Yates SW, Viera AJ. Physostigmine in the treatment of gammahydroxybutyricacid overdose. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:401-2.

101 Libetta C. Gamma hydroxybutyrate poisoning. *J Accid Emerg Med.* 1997;14:411.

102 Savage T, Khan A, Loftus BG. Acetone-free nail polish remover pads: toxicity in a 9-month old. *Arch Dis Child.* 2007;92:371.

103 Robert R, Eugène M, Frat JP, Rouffineau J. Diagnosis of unsuspected gamma hydroxy-butyrate poisoning by proton NMR. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39:653-4.

104 Winickoff JP, Houck CS, Rothman EL, Bauchner H. Verve and jolt: deadly new Internet drugs. *Pediatrics.* 2000;106:829-31.

105 Lenz D, Rothschild MA, Kroner L. Intoxications due to ingestion of gamma-butyrolactone: organ distribution of gamma-hydroxybutyric acid and gamma-butyrolactone. *Ther Drug Monit.* 2008;30:755-61.

106 Lora-Tamayo C, Tena T, Rodriguez A, Sancho JR, Molina E. Intoxication due to 1,4-butanediol. *Forensic Sci Int.* 2003;133:256–9.

107 Higgins TFJ, Borron SW. Coma and respiratory arrest after exposure to butyrolactone. *J Emerg Med.* 1996;14:435-57.

108 Yambo CM, McFee RB, Caraccio TR, McGuigan M. The inkjet cleaner 'Hurricane' – another GHB recipe. *Vet Hum Toxicol.* 2004;46:329-30.

109 Suner S, Szlatenyi CS, W ang RY. Pediatric gamma hydroxybutyrate intoxication. *Acad Emerg Med.* 1997;4:1041-5.

110 Krul J, Girbes AR. Gamma-hydroxybutyrate: experience of 9 years of gamma-hydroxybutyrate (GHB)-related incidents during rave parties in the Netherlands. *Clin Toxicol (Phila).*2011;49:311–15.

111 Elliott S. Nonfatal instances of intoxication with gammahydroxybutyrate in the United Kingdom. *Ther Drug Monit.* 2004;26:432-40.

112 Tancredi DN, Shannon MW. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 30-2003. A 21-year-old man with sudden alteration of mental status. *N Engl J Med.* 2003;349:1267-75.

113 Cisek J. Seziure associated with butanediol ingestion. *Int J Med Toxicol.* 2001;4:12.

114 Harraway T, Stephenson L. Gamma hydroxybutyrate intoxication: the Gold Coast experience. *Emerg Med (Fremantle).* 1999;11:45-8.

115 Hardy CJ, Slifman NR, Klontz KC, Dyer JE, Coody GL, Love LA. Adverse events reported with the use of gamma butyrolactone products marketed as dietary supplements. *Clin Toxicol (Phila).* 1999;37:649-50.

116 Mahon KD, Tomaszewski CA, Tayal VS. Emergency department presentation of serum confirmed GHB ingestions. *Acad Emerg Med.* 1999;6:395-6.

117 Vickers MD. Gamma hydroxybutyric acid. *Proc R Soc Med.* 1968; 61:821-4.

118 Reed MJ, Clegg GR. Paroxysmal sympathetic surge associated with gamma hydroxybutyrate. *Eur J Emerg Med*. luty 2006;13(1):41-2.

119 Geldenhuys FG, Sonnendecker EW, De Kirk MC. Experience with sodium-gamma-4-hydroxybutyric acid (gamma-OH) in obstetrics. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* kwiecień 1968;75(4):405-13.

120 Tunstall ME. Gamma-OH in anesthesia for caesarean section. *Proc R Soc Med. 1968;61:827–30.*

121 Laborit H. Soduim 4-hydroxybutyrate. *Int J Neuropharmacol.* 1964;3:433-45.

122 Piastra M, Barbaro R, Chiaretti A, Tempera A, Pulitanò S, Polidori G. Pulmonary oedema caused by 'liquid ecstasy' ingestion. *Arch Dis Child*. *2002;86:302-3.*

123 Jones C. Suspicious death related to gamma-hydroxybutyrate (GHB) toxicity. *J Clin Forensic Med.* 2001;8:74-6.

124 Liechti ME, Kupferschmidt H. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL): analysis of overdose cases reported to the Swiss Toxicological Information Centre. *Swiss Med Wkly.* 2004;134:534-7.

125 Brown TC. Gamma-hydroxybutyrate in paediatric anaesthesia. *Aust N Z J Surg.* 1970;40:94-9.

126 Dyer JE, Roth B, Hyma BA. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med.* 2*001;37:147-53.*

127 Dyer JE, Andrews KM. Gamma hydroxybutyrate withdrawal. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:553-4.

128 Garrison G, Mueller P. Clinical features and outcomes after unintentional gamma hydroxybutyrate (GHB) overdose [abstract]. J Toxicol Clin *Toxicol.* 1998;35:503-4.

129 Wood DM, Brailsford AD, Dargan PI. Acute toxicity and withdrawal syndromes related to gammahydroxybutyrate (GHB) and its analogues gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD). *Drug Test Anal.* lipiec-sierpień 2011;3(7–8):417-25. doi: 10.1002/dta.292.

130 Entholzner E, Mielke L, Pichlmeier R, Weber F, Schneck H. EEG changes during sedation with gamma-hydroxybutyric acid. *Anaesthesist.* 1995;44:345-50.

131 Doyon S. The many faces of ecstasy. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(6):170-6.

132 Bamonte G, de Hoog J, Van Den Biesen PR. A case of central serous chorioretinopathy occurring after γ-hydroxybutyric acid (liquid ecstasy) ingestion. *Retin Cases Brief Rep.* jesień 2013;7(4):313–14. doi: 10.1097/ICB.0b013e31828ef073.

133 Okun MS, Boothby LA, Bartfield RB, Doering PL. GHB: an important pharmacological and clinical update. *J Pharm Pharm Sci*. maj-sierpień 2001;4(2):167–75.

134 Thai D, Dyer JE, Benowitz NL, Haller CA. Gamma-hydroxybutyrate and ethanol effects and interactions in humans. *J Clin Psychopharmacol.* 10.2006;26(5):524-9.

135 Department of Health. *A Summary of the Health Harms of Drugs*. Sierpień 2011.

136 Lettieri J, Fung HL. Absorption and first-pass metabolism of 14C-gamma-hydroxybutyric acid. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1976,13:425-37.

137 Drugs and human performance fact sheet. http://www.nhtsa.gov.

138 Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med.* 11 października 1999;159(18):2221–4.

139 Romanelli F, Smith KM, Pomeroy C. Use of club drugs by HIV-seropositive and HIV-seronegative gay and bisexual men. *Top HIV Med.* styczeń - luty 2003;11(1):25–32.

140 LeTourneau JL, Hagg DS, Smith SM. Baclofen and gamma-hydroxybutyrate withdrawal. *Neurocrit Care.* 2008;8(3):430-3. doi: 10.1007/s12028-008-9062-2.

141 Mason PE, Kerns WP 2nd.Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication. *Acad Emerg Med.* lipiec 2002;9(7):730-9.

142 Thomas G, Bonner S, Gascoigne A. Coma induced by abuse of gamma-hydroxybutyrate (GHB or liquid ecstasy): a case report. *BMJ*. 1997;314:35-6.

143 Reeves J, Duda R. GHB/GBl intoxication and withdrawal: a review and case presentation. *Addict Disord Treatment.* 2003;02:25-8.

144 Galloway GP,Frederick SL,Staggers F.Physical dependence on sodium oxybate.*Lancet.* 1994;343:57.

145 Wojtowicz JM, Yarema MC, Wax PM. Withdrawal from gamma-hydroxybutyrate, 1,4-butanediol and gamma-butyrolactone: a case report and systematic review. *CJEM*. styczeń 2008;10(1):69-74.

146 Wood DM, Dargan PI. Development of a protocol for the management of acute gamma-hydroxybutyrate (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) withdrawal. *Clin Toxicol.* 2010;48:306.

147 Glasper A, McDonough M, Bearn J. Within-patient variability in clinical presentation of gammahydroxybutyrate withdrawal: a case report. *Eur Addict Res*. 2005;11(3):152-4.

148 Snead OC. Gamma-hydroxybutyrate. *Life Sci.* 1977;20:1*935–44.*

149 van Noorden MS, van Dongen L, Zitman FG, Vergouwen T. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome: dangerous but not well-known. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 ;31:394-396.

150 Miglani JS, Kim KY, Chahil R. Gamma-hydroxy butyrate withdrawal delirium: a case report. *Gen Hosp Psychiatry.* 2000;22:213-15.

151 Hutto B, Fairchild A, Bright R. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal and chloral hydrate. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1706.

152 Hernandez M, McDaniel CH, Costanza CD, Hernandez OJ. GHB-induced delirium: a case report and review of the literature of gamma hydroxybutyric acid. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1998;24:179-83.

153 Catalano MC, Glass JM, Catalano G, Burrows S, Lynn W, Weitzner BS. Gamma butyrolactone (GBL) withdrawal syndromes. *Psychosomatics*. 2001;42:83-8.

154 Bowles TM, Sommi RW, Amiri M. Successful management of prolonged gamma-hydroxybutyrate and alcohol withdrawal. *Pharmacotherapy*. 2001;21:254-7.

155 Mahr G, Bishop CL, Orringer DJ. Prolonged withdrawal from extreme gamma-hydroxybutyrate (GHB) abuse. *Psychosomatics*. 2001;42:439-40.

156 McDaniel CH, Miotto KA. Gamma hydroxybutyrate (GHB) and gamma butyrolactone (GBL) withdrawal: five case studies. *J Psychoactive Drugs.* 2001;33:143-9.

157 Schneir AB, Ly HT, Clark RF. A case of withdrawal from the GHB precursors gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *J Emerg Med.* 2001;21:31-3.

158 Perez E, Chu J, Bania T. Seven days of gamma-hydroxybutyrate (GHB) use produces severe withdrawal. *Ann Emerg Med.* 2006;48:219-20.

159 Zepf FD, Holtmann M, Duketis E, Maier J, Radeloff D, Wagner A, i wsp. A 16-year-old boy with severe gamma-butyrolactone (GBL) withdrawal delirium. *Pharmacopsychiatry.* 2009;42:202-3.

160 Bennett WRM, Wilson LG, Roy-Byrne PP. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) withdrawal: a case report. *J Psychoactive Drugs.* 2007;39:293-6.

161 Rosenberg MH, Deerfield LJ, Baruch EM. Two cases of severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal delirium on a psychiatric unit: recommendations for management. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2003;29:487-96.

162 Friedman J, Westlake R, Furman M. 'Grievous bodily harm': gamma hydroxybutyrate abuse leading to a Wernicke–Korsakoff syndrome. *Neurology*. 1996;46:469-71.

163 Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Bernardi IM, Stefanini GF, Gasbarrini G. A case of gammahydroxybutyric acid withdrawal syndrome during alcohol addiction treatment: utility of diazepam administration. *Clin Neuropharmacol.* 1999;22:60-2.

164 Mycyk MB, Wilemon C, Aks SE. Two cases of withdrawal from 1,4-butanediol use. *Ann Emerg Med.* 2001;38:345-6.

165 Price G. In-patient detoxification after GHB dependence. *Br J Psychiatry.* 2000;177:181.

166 Mullins ME, Fitzmaurice SC. Lack of efficacy of benzodiazepines in treating gamma-hydroxybutyrate withdrawal*. J Emerg Med.* 2001;20:418-20.

167 Constantinides P, Vincent P. Chronic gamma-hydroxybutyric-acid use followed by gamma-hydroxybutyric-acid withdrawal mimic schizophrenia: a case report. *Cases J.* 10 lipca 2009;2:7520. doi: 10.4076/1757-1626-2-7520.

168 Miotto K, Darakjian J, Basch J, Murray S, Zogg J, Rawson R. (). Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. Am J Addictions. 2001;10(3):232-41.

169 Heiligenberg M, Wermeling PR, van Rooijen MS, Urbanus AT, Speksnijder AG, Heijman T, Prins M, Coutinho RA, van der Loeff MF. Recreational drug use during sex and sexually transmitted infections among clients of a city sexually transmitted infections clinic in Amsterdam, the Netherlands. *Sex Transm Dis.* Lipiec 2012;39(7):518-27. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3182515601.

170 Carey JW, Mejia R, Bingham T, Ciesielski C, Gelaude D, Herbst JH, Sinunu M, Sey E, Prachand N, Jenkins RA, Stall R. Drug use, high-risk sex behaviors, and increased risk for recent HIV infection among men who have sex with men in Chicago and Los Angeles. *AIDS Behav.* grudzień 2009;13(6):1084– 96. doi: 10.1007/s10461-008-9403-3.

171 Grov C, Parsons JT, Bimbi DS; Sex and Love v3.0 Research Team. In the shadows of a prevention campaign: sexual risk behavior in the absence of crystal methamphetamine. *AIDS Educ Prev.* luty 2008;20(1):42-55. doi: 10.1521/aeap.2008.20.1.42.

172 Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD. Two new rating scales for opiate withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1987;13:293-308.

173 Winstock AR, Mitcheson L. New recreational drugs and the primary care approach to patients who use them. *BMJ*. 15 lutego 2012;344:e288. doi: 10.1136/bmj.e288.

174 Kamal RM, Qurishi R, De Jong CA. Baclofen and *γ*-hydroxybutyrate (GHB), a dangerous combination. *J Addict Med.* styczeń-luty 2015;9(1):75–7. doi: 10.1097/ADM.0000000000000084.

175 Addolorato G, Caputo F, Capristo E, i wsp. Diazepam in the treatment of GHB dependence. *Br J Psychiatry*. 2001;178:183 (list).

176 Eiden C, Capdevielle D, Deddouche C, Boulenger JP, Blayac JP, Peyrière H. Neuroleptic malignant syndrome-like reaction precipitated by antipsychotics in a patient with gamma-butyrolactone withdrawal. *J Addict Med*. Grudzień 2011;5(4):302-3. doi: 10.1097/ADM.0b013e3182236730.

177 Project GHB. 2002. http://www.projectghb.org/addiction/addiction.htm; http://www.projectghb.org.addiction/addiction.htm.

178 Zepf FD, Holtmann M, Duketis E, Maier J, Radeloff D, Schirman S, Wagner A, Poustka F, Wöckel L. Withdrawal syndrome after abuse of GHB (gamma-hydroxybutyrate) and its physiological precursors – its relevance for child and adolescent psychiatrists. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*. wrzesień 2009;37(5):413-20. doi: 10.1024/1422-4917.37.5.413.

179 Jones AW, Holmgren A, Kugelberg FC. Driving under the influence of gamma-hydroxybutyrate (GHB).

Rozdział 4

Ketamina i metoksetamina

Grupa narkotyków: depresyjne/dysocjanty

4.1. Narkotyki „dysocjacyjne”

Narkotyki „dysocjacyjne” mogą zniekształcać postrzeganie wzrokowe i słuchowe oraz wywoływać poczucie oderwania się lub dysocjacji od siebie i otoczenia. Te zmieniające umysł efekty nie są halucynacjami. Substancje dysocjacyjne, takie jak ketamina i fencyklidyna, były początkowo opracowywane jako środki do celów znieczulenia ogólnego, a następnie wykorzystywane w celach rekreacyjnych.

Chlorowodorek ketaminy jest jednym z najczęściej stosowanych w celach rekreacyjnych narkotyków dysocjacyjnych w Wielkiej Brytanii. Odnotowano również stosowanie w celach rekreacyjnych analogów ketaminy, w tym metoksetaminy ((RS)-2-(etyloamino)-2-(3-metoksyfenylo) cykloheksanonu) i 3-MeO-PCE (N-etylo-1-(3-metoksyfenylo) cykloheksanaminy. Metoksetamina jest analogiem ketaminy, który jest najszerzej omawiany w niniejszym dokumencie, ponieważ dowody wskazują, że jest ona szerzej wykorzystywana do celów rekreacyjnych niż inne analogi, a także ponieważ baza danych jest większa niż w przypadku innych analogów. Inne dysocjanty obejmują między innymi fencyklindynę (PCP lub „Pył anielski”), 3- i 4-metoksy analogi fencyklicyny, a mianowicie 1-[1-(3-metoksyfenylo) cykloheksylo] piperydynę i 1-[1-(4-metoksyfenylo) cykloheksylo] piperydynę - n-etylo-norketaminę, N-etyloketaminę, tiletaminę, dekstrometorfan - oraz podtlenek azotu (omówiono w Rozdziale 5). N-etylo norketamina, nazywana „legal high”, ma skutki podobne do ketaminy sprzedawanej głównie w Internecie. Ostatnio na rynku pojawiły się nowe substancje: difenydyna, czyli -1-(1,2-difenyloetylo) piperydyna oraz metoksyfenidyna, czyli 1- [1- (2-metoksyfenylo) -2-fenyloetylopiperydyna; podobnie jak ketamina i jej analogi, oba to związki to antagoniści receptorów NMDA.

Metoksetamina była w pewnym momencie jednym z bardziej popularnych analogów ketaminy. Ponieważ nie jest ona uwzględniona w badaniu przestępczości w Anglii i Walii (CSEW), nie jest możliwe ustalenie, jak powszechne jest jej stosowanie w Zjednoczonym Królestwie. Istnieją jednak niepotwierdzone dowody na to, że jest ono ograniczone i że w ostatnich latach zmniejszyło się. Nastąpił również spadek aktywności Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej (National Poisons Information Service - NPIS) w odniesieniu do metoksetaminy, po tym jak w kwietniu 2012 r. została ona wpisana na tymczasową liczbę narkotyków, a telefony i zapytania do TOXBASE® stały się rzadkie.[1] Prawdopodobnie spadek ten wynikał z „sił rynkowych”, co odzwierciedla fakt, że osoby używające te narkotyki mogą nie lubić ich działania.

4.2. Nazwy potoczne

Angielskie nazwy potoczne ketaminy w momencie publikacji to: K, Ket, Special K, Kit-Kat,

Cat Valium, Super K, Vitamin K. Cornflakes, Cereal i Level.

Angielskie nazwy potoczne metoksetaminy w momencie publikacji to: M-ket, K-max, Mexxy, MXE powder, Special M i METH-O.

Dla obu substancji lokalnie mogą być stosowane inne nazwy potoczne.

4.3. Status prawny

W Wielkiej Brytanii ketamina jest obecnie narkotykiem klasy B w rozumieniu ustawy o nadużywaniu narkotyków z 1971 r. i znajduje się w Wykazie 2 wg przepisów z 2001 r. dotyczących nadużywania narkotyków.

W kwietniu 2012 r. metoksetamina była pierwszym narkotykiem, który został wpisany na tymczasową liczbę narkotyków. Obecnie jest on narkotykiem klasy B w rozumieniu ustawy o nadużywaniu narkotyków z 1971 r. (Wykaz 1).

4.4. Jakość dowodów naukowych

W porównaniu z innymi narkotykami klubowymi, międzynarodowe dowody naukowe dotyczące postępowania w przypadku ostrych i przewlekłych szkodliwych skutków używania ketaminy są stosunkowo obszerne i obejmują badania zdrowych ochotników i badania na zwierzętach.

Dane dotyczące analogów ketaminy są natomiast bardzo ograniczone. Dowody dotyczące postępowania w przypadku ostrych i przewlekłych szkodliwych skutków używania metoksetaminy, zwłaszcza w przypadkach, gdy potwierdzono toksykologicznie jej stosowanie, są bardzo ograniczone i ograniczają się do kilku obserwacji klinicznych.

4.5. Krótkie omówienie farmakologii

Ketamina jest głównie środkiem uspokajającym, ale jej złożony profil neurochemiczny można opisać jako substancję dysocjacyjną, znieczulającą, psychostymulującą i działającą przeciwbólowo.[2]

Ketamina należy do grupy związków arylocykloheksyloaminowych, które działają głównie jako niekonkurencyjni antagoniści receptorów glutaminianowych podtypu NMDA (aktywowanych przez kwas N-metylo-D-asparaginowy). Działa również na receptory dopaminowych D2 i serotininowych 5-HT2A, a aktywacja receptorów 5-HT2A ma związek z zaburzeniami percepcji i halucynacjami. Ketamina wykazuje również powinowactwo do receptorów opioidowych mu, delta i sigma oraz wpływa na transportery monoamin.[2]

Ketamina jest niekonkurencyjnym antagonistą receptorów NMDA. Działa jak anestetyk dysocjacyjny o właściwościach przeciwbólowych i amnestycznych. Jest pochodną fencyklidyny (PCP), przy czym obie te substancje są arylocykloheksyloaminami. Podobnie jak PCP, ketamina stymuluje czynność układu krążenia i oddechowego, chociaż jest mniej toksyczna i działa krócej niż PCP, który jest narkotykiem klasy A.[3]

Termin „dysocjacyjny” sugeruje, że utrata czucia i analgezja, jak również amnezja, nie idą w parze z rzeczywistą utratą przytomności.[4] Jako anestetyk dysocjacyjny, ketamina ma zdolność wywoływania stanów narkotycznych i odurzenia, w których ma się wrażenie

oddzielenia od ciała.[5] Jej stosowanie może prowadzić do stanu kataleptycznego podobnego do transu, utraty przytomności, amnezji i głębokiej analgezji, ale z zachowanymi prawidłowymi odruchami ocznymi, krtaniowymi i gardłowymi.[6] Ketamina upośledza wydajność psychomotoryczną w sposób zależny od dawki.

Ketamina charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym od 2 do 4 godzin.[7] Szczytowe stężenia w osoczu osiągane jest w ciągu minuty po wstrzyknięciu ketaminy dożylnie, 5-15 minut po wstrzyknięciu domięśniowym lub przyjęciu donosowo, a 4-6 godzin po przyjęciu doustnie.[8,9]

Badania kinetyki enzymów wykazały, że w przypadku ketaminy początkowe etapy metabolizmu u ludzi (N-de-etylacja) są katalizowane przez CYP2B6 i CYP3A4. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania doustnego z inhibitorami CYP3A4 i CYP2B6 (takimi jak rytonawir i kobicystat).[10,11]

Analogiem ketaminy jest metoksetamina, czyli 2-(3-metoksyfenylo)-2-(etyloamino)cykloheksanon lub 3-MeO-2-Oxo-PCE. Natomiast jej analogami są 1-[1-(3-metoksyfenylo)cykloheksylo]-piperydyna (metoksyfencyklidyna; 3-MeO-PCP) i N-etylo-1-fenylocykloheksyloamina (etyklidyna).

Metoksetamina pojawiła się po raz pierwszy w 2010 r. i została zsyntetyzowana jako bliski analog strukturalny ketaminy w celach ominięcia delegalizacji ketaminy, przy jednoczesnym zachowaniu jej właściwości psychoaktywnych.[12] Ze względu na podobieństwa strukturalne do PCP i ketaminy założono, że skutki działania metoksetaminy są podobne.[13]

Metoksetamina jest zarówno inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy, jak i blokerem receptora NMDA; jej powinowactwo do receptora NMDA jest porównywalne lub większe niż w przypadku ketaminy. Ponadto metoksetamina (podobnie jak PCP i analogi) ma powinowactwo do transporterów serotoniny.[14]

Metoksetamina jest reklamowana osobom używających narkotyki jako mająca o wiele silniejsze i dłuższe działanie niż ketamina (cechy te wywodzą się z jej grupy N etylowej). Twierdzono również, że jest to „przyjazna dla pęcherza" alternatywa dla ketaminy, chociaż nie ma żadnych dowodów na poparcie tego twierdzenia (ani też na jego obalenie). Istnieją również wskazania, że metoksetamina ma krótszy okres półtrwania niż PCP, ale dłuższy niż ketamina i należy oczekiwać, że działanie psychoaktywne będzie trwać dłużej niż w przypadku ketaminy.[13] Chociaż modyfikacja grupy od 2-chloro do 3-metoksy, wydaje się nadawać metoksetaminie niższy poziom właściwości przeciwbólowych i znieczulających niż w przypadku ketaminy, może ona być odpowiedzialna za dłuższy okres półtrwania dłuższy niż ten, jakim charakteryzuje się ketamina.[4]

4.6. Medyczne zastosowania ketaminy

Ketamina jest stosowana jako środek znieczulający i przeciwbólowy, szczególnie w pediatrii, medycynie ratunkowej i weterynarii, a ze względu na swój profil farmakologiczny jest uważana za bezpieczny środek znieczulający stosowany na polu walki. Odgrywa również rolę w leczeniu bólu zarówno u ludzi, jak i u zwierząt.

W wielu badaniach badano rolę ketaminy w depresji opornej na leczenie oraz w poważnych zaburzeniach depresyjnych.[15-17] Prowadzone są badania eksperymentalne nad wykorzystaniem ketaminy jako środka farmakologicznego w modelowaniu psychoz. Komisja Doradcza ds. Nadużywania Narkotyków (ACMD) zaleciła przeprowadzenie dalszych

badań nad rolą ketaminy jako środka przeciwbólowego w przewlekłym bólu nowotworowym (opieka paliatywna) i nienowotworowym.[1]

Obecnie nie istnieją kliniczne czy pozakliniczne zastosowania metoksetaminy. Jednakże jako analog ketaminy, w przypadku depresji opornej na leczenie, mogłaby ona mieć znaczenie farmaceutyczne, gdyby wykazywała szybkie właściwości antydepresyjne podobne do ketaminy.[14,18]

4.7. Rozpowszechnienie i wzorce używania

4.7.1. Rozpowszechnienie używania w Wielkiej Brytanii

EMCDDA określiło rekreacyjne stosowanie ketaminy jako „mające potencjał do dalszego rozpowszechniania",[19] chociaż obecnie w Europie jej stosowanie wciąż kształtuje się na relatywnie niskim poziomie, niższym niż ecstasy[19] i koncentruje się w poszczególnych populacjach użytkowników. W Zjednoczonym Królestwie stosowanie ketaminy wzrosło w latach 90. ubiegłego wieku na „scenie rave'owej", początkowo jako środek fałszujący dodawany do ecstasy, po czym zaczęła stawać się coraz bardziej popularna.[20]

Pomiar używania ketaminy w brytyjskiej ankiecie dotyczącej przestępczości (British Crime Survey - BCS; obecnie jest to ankieta dotycząca przestępczości w Anglii i Walii: Crime Survey for England and Wales, CSEW) rozpoczął się w 2006 r., kiedy to sugerowano, że była ona używana w ubiegłym roku przez 0,3% osób w wieku od 16 do 59 lat. W okresie 2013/14 do zażycia ketaminy w poprzednim roku przyznało się 0,6% dorosłej populacji (w wieku 16-59 lat), co stanowiło statystycznie istotny wzrost z 0,4% w okresie 2012/13.[21]

W latach 2013/14 w ramach CSEW oszacowano, że 1,8% osób w wieku od 16 do 24 lat (łącznie około 100 000) zażyło ketaminę w poprzednim roku. Szacuje się, że w grupie wiekowej 16-59 lat ketaminę używało 200 000 osób (0,6%), przy czym ketamina jest szóstą najczęściej używaną substancją (tabela 4.1).

Tabela 4.1. *Częstotliwość używania ketaminy stwierdzona w badaniu ankietowym dotyczącym przestępczości w Anglii i Walii, 2013/14*

Grupa wiekowa i używanie	Częstotliwość używania
16-24-latki zgłaszające używanie ketaminy w ciągu ostatniego roku, 2013/14	1,8%
16-59-latki zgłaszające używanie ketaminy w ciągu ostatniego roku, 2012/13	0,6%

Odnotowano statystycznie istotny wzrost używania ketaminy w ciągu ostatniego roku wśród wszystkich osób dorosłych od 2012/13, kiedy to przyjmowało ją 0,4% osób dorosłych, do 2013/14. Dotyczyło to również osób w wieku 16-24 lat, w przypadku których odnotowano wzrost z 0,8%.

Wśród niektórych subkultur, stylów życia i zawodów wskaźnik używania ketaminy jest wyższy.[22] Należą do nich: bywalcy klubów[20,23-30] „podróżnicy", scena „free party",[31,32] środowisko gejów oraz MSM[27,28,33-35] młode osoby używające narkotyki w drodze iniekcji, osoby próbujące poznać samych siebie[28] i pracownicy medyczni.[36,37] W badaniu przeprowadzonym w 2011 r. w klubie przyjaznym dla gejów 10% osób zgłosiło go jako swój ulubiony narkotyk i planowało jego używanie.[38]

Ketamina kojarzy się z „clubbingiem", a także z „wyluzowaniem" po wyjściu z klubu, kiedy to jest wykorzystywana do poszerzania doświadczeń klubowych oraz jako część repertuaru narkotykowego lub etapów clubbingu.[39] W badaniu ankietowym Global Drug Survey 2013 50,6% respondentów (dane z 2012/13) zgłosiło przynajmniej jednokrotne użycie ketaminy, a 31,5% - używanie jej w ciągu ostatniego miesiąca.[40]

Jednakże, pomimo związku ketaminy z clubbingiem i używaniem jej po wizycie w klubie, badanie wykazało, że najczęściej wybieranymi miejscami użycia ketaminy były dom, dom przyjaciela lub inne znajome miejsca.[41] Ponadto istnieją dowody na to, że sposób jej używania w klubach różni się znacznie w zależności od regionu i „sceny" tanecznej. W badaniach przeprowadzanych wśród osób uczęszczających do klubów i korzystających z usług „night-time economy" wykazano, że ketamina najczęściej stosowana jest w klubach przyjaznych gejom, klubach tanecznych grających muzykę „hard dance", „funky house" i „trance", a najrzadziej w pubach dla osób heteroseksualnych i grających muzykę „drum and bass".[42]

Według danych CSEW na lata 2011-2012 osoby używające ketaminy na ogół charakteryzują się wysokim wskaźnikiem jednoczesnego używania wielu różnych substancji, przy czym 48% osób zażyło ostatnim razem też inny narkotyk w połączeniu z ketaminą (trzecie miejsce, za osobami używającymi metadon - 58% i ecstasy - 49%). Osoby używające ketaminę również częściej, w porównaniu do osób używających inne nielegalne substancje psychoaktywne, używały (równolegle) w ciągu ostatniego roku i ostatniego miesiąca inne narkotyki.[43]

Istnieją pewne dowody naukowe ze Zjednoczonego Królestwa według których rozpoczęcie stosowania ketaminy może mieć miejsce w nieco późniejszym wieku niż w przypadku innych substancji oraz że jest możliwe, że bardziej doświadczeni użytkownicy używają ketaminę obok innych rodzajów narkotyków.[39]

Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, Anglii i Australii wskazują, że osoby używające ketaminę to zazwyczaj biali mężczyźni w wieku poniżej 30 lat, mieszkający w miastach i mający w miarę dobre wykształcenie.[20,28,33,44] W Zjednoczonym Królestwie CSEW wskazuje również, że osoby używające ketaminę to częściej mężczyźni, single, z grupy wiekowej 20-24 lat, bezrobotni lub studenci. Przedstawiono różnice pomiędzy poszczególnymi podgrupami. Na przykład Morgan i wsp.[45] ustalili, że osoby używające ten narkotyk często lub codziennie kończyły naukę na wcześniejszym etapie niż osoby używające rzadko lub wcale.

Ketamina jest zazwyczaj przyjmowana donosowo, poprzez „wciąganie". Rzadko jest wstrzykiwana. Na przykład badanie przeprowadzone w Szkocji wykazało, że tylko 0,9% osób wstrzykiwało sobie ketaminę.[46]

Nie są dostępne dane dotyczące populacji w odniesieniu do stosowania metoksetaminy w Zjednoczonym Królestwie, ale w sprawozdaniu ACMD za 2012 r. stwierdzono, że istnieją pewne dowody na jej stosowanie w Anglii, Szkocji i Walii. Nie jest jasne, w jakim stopniu jest ona stosowana, ani czy istnieją różnice geograficzne.[47] Niemniej jednak, jak zostało to wspomniane powyżej, istnieją niepotwierdzone dowody na to, że stosowanie metoksetaminy spadło do poziomu nieistotnego.

4.7.2. Używanie ketaminy oraz podawanie iniekcyjne i zachowania seksualne wysokiego ryzyka

Podobnie jak inne narkotyki klubowe, ketamina jest używana jako część społecznie aktywnego stylu życia i wiąże się z podwyższonym, a nawet wyraźnym zagrożeniem dla zdrowia seksualnego.[48] W badaniu Global Drug Survey wykazano, że w porównaniu z ogólną populacją, bywalcy klubów są bardziej aktywni społecznie, mają więcej partnerów, używają prezerwatyw mniej systematycznie i mają wyższe wskaźniki zakażeń przenoszonych drogą płciową.[48]

Ketamina wiąże się ze zwiększoną częstością występowania niebezpiecznych zachowań seksualnych wśród gejów.[49,50-52] Badanie przeprowadzone w USA wśród gejów i biseksualistów uczestniczących w „circuit parties" w trzech miastach wykazało, że ponad 60% z nich używało w ciągu ostatniego roku ketaminę na imprezach, a niebezpieczne zachowania seksualne wiązały się z częstym używaniem ketaminy.[51] Jedno z badań sugerowało, że używanie ketaminy (jak również GHB) wiązało się z odbywaniem analnych stosunków płciowych z regularnymi partnerami bez zabezpieczenia, podczas gdy używanie metamfetaminy z takimi samymi stosunkami, ale z przypadkowymi partnerami.[35]

Ketamina jest rzadko wstrzykiwana (zazwyczaj jest przyjmowana donosowo), ale zgłaszano przypadki używania jej w drodze iniekcji. Laukenau i wsp. przeprowadzili badanie wśród młodych osób przyjmujących ketaminę drogą iniekcji, o różnych profilach demograficznych: doświadczone osoby przyjmujące narkotyki drogą iniekcji, które wstrzykiwały sobie szereg różnych narkotyków i które zwykle są bezdomnymi młodymi osobami i bezdomnymi podróżnikami;[53,54] oraz osoby, które dopiero zaczynają przyjmować narkotyki drogą dożylną, u których ketamina była pierwszym narkotykiem przyjętym drogą iniekcji, i których sytuacja mieszkaniowa jest zwykle stabilna, oraz które przebywały z innymi osobami używającymi ketaminę.[54]

Przyjmowanie ketaminy w Zjednoczonym Królestwie w drodze iniekcji nie było systematycznie dokumentowane. Istnieją pewne niepotwierdzone dowody pochodzące z nielicznych ośrodków leczenia w Wielkiej Brytanii, które zapewniają ścieżki leczenia osobom używającym ketaminę, że niewielka część osób przyjmuje ten narkotyk poprzez wstrzyknięcie (dożylnie lub domięśniowo). Istnieją pewne niepotwierdzone dowody sugerujące możliwość wstrzykiwania ketaminy przez mniejszość starszych osób przyjmujących opioidy drogą iniekcji.[55]

Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały „ukryte" populacje osób przyjmujących ketaminę w formie iniekcji w miastach Stanów Zjednoczonych jednak nie można ustalić, czy wyniki te są istotne dla Zjednoczonego Królestwa. Badanie przeprowadzone w 2002 r. wśród osób przyjmujących ketaminę w formie iniekcji wykazało, że niewielka większość osób przyjmowała inne narkotyki w drodze iniekcji przed pierwszym wstrzyknięciem ketaminy (56%), ale znaczna mniejszość (44%) rozpoczęła przyjmowanie narkotyków w formie iniekcji od ketaminy. Mediana wieku dla pierwszego zażycia ketaminy w formie iniekcji (18 lat) była nieco wyższa niż w przypadku wstrzykiwania innych narkotyków (17 lat). Większość osób wstrzykujących sobie ketaminę używa kilka rodzajów narkotyków: 56% używało co najmniej jeden dodatkowy narkotyk przed, w trakcie lub po ostatnim wstrzyknięciu ketaminy, a 44% nie.[54]

W wywiadach z osobami wstrzykującymi sobie ketaminę respondenci wymieniali zalety iniekcji w porównaniu z wciąganiem: wciąganie pogarszało drożność nosa, a iniekcja wywoływała „czystszy" haj. Osoby, które rozwinęły tolerancję przy wciąganiu, stwierdziły, że iniekcja działa silniej i jest bardziej niezawodnym sposobem zażycia.[54] Większość zgłosiła, że główną przyczyną iniekcji było osiągnięcie doświadczenia „k-hole" (w którym osoba używająca narkotyk doświadcza uczucia oderwania, a postrzeganie wydaje się być oderwane od rzeczywistości), który to efekt jest bardziej intensywny i istnieje większa pewność jego osiągnięcia w przypadku iniekcji.[54] Wśród osób, które wstrzykiwały sobie tylko ketaminę, iniekcje domięśniowe były częstsze niż iniekcje dożylne.

Wykazano, że wstrzykiwanie ketaminy wiąże się z zachowaniami wysokiego ryzyka. Typowe były wielokrotne iniekcje, na przykład 8 do 10 iniekcji w ciągu kilku godzin.[54] Wielokrotne iniekcje dowolnej substancji mają wpływ na zdrowie.[54]

4.8. Drogi przyjmowania, dawki i częstość zażywania

4.8.1. Ketamina

Nielegalna ketamina w Zjednoczonym Królestwie występuje głównie w postaci proszku, zazwyczaj w dawkach jednogramowych. Jest ona rzadziej dostępna w postaci płynnej, w której to formie pochodzi prawdopodobnie z zapasów farmaceutycznych. Nielegalna ketamina do celów rekreacyjnych jest często sprzedawana jako proszek drobnokrystaliczny i rozdrabniana w celu „wciągania". Zazwyczaj jest on biały lub przezroczysty, ale może być również białawy lub brązowy. Dawki do użytku rekreacyjnego są znane w języku angielskim jako „bumps" i są często mierzone jako ilość proszku, która mieści się na czubku klucza domowego. Ketamina jest czasami sprzedawana w formie tabletek (w tej formie jest niekiedy fałszywie sprzedawana jako ecstasy). Czasami ketamina jest rozpuszczana w celu wstrzyknięcia, ponieważ tak podana działa szybciej i silniej.

Ketamina jest rzadko przyjmowana doustnie, ponieważ jest następnie metabolizowana do norketaminy, która wywołuje raczej działanie uspokajające niż pożądany efekt psychodeliczny. Można ją też palić, przyjmować doodbytniczo[56,57] lub połykać w papierowej owijce.

Działanie ketaminy może wystąpić po około 5 minutach (do 30 minut) od przyjęcia donosowego, co jest najpowszechniejszą formą stosowania. Zaczyna działać w ciągu kilku sekund lub minut po wstrzyknięciu, wypaleniu i wdychaniu dymu. Uważa się, że ten szybki początek działania zwiększa prawdopodobieństwo jej niewłaściwego wykorzystania. Same efekty jej działania są zazwyczaj krótkotrwałe, trwają od 1 do 4 godzin[58] w zależności od dawki, tolerancji, indywidualnych czynników i tego, czy zostały zażyte inne narkotyki. Ten krótki czas działania może prowadzić do spożywania w nadmiernych ilościach; osoby używające ketaminę w sesjach zazwyczaj używają kilka dawek w celu utrzymania skutków psychotropowych przez dłuższy czas[59] do wyczerpania zapasów.[60,61] Z drugiej strony, krótki czas działania może również przyczyniać się do wybierania ketaminy zamiast halucynogenów działających dłużej.[39]

Typowa dawka rekreacyjna wynosi około 10-25% ogólnej dawki znieczulającej.[6] Pojedyncze dawki do przyjęcia donosowego znacznie się różnią.[6,61,62] W ramach omówienia wyników badania Mixmag przeanalizowano zarówno typowe ilości stosowane podczas „sesji", jak i

liczbę kolejnych dni jej używania z rzędu. W rezultacie okazało się, że prawie jedna trzecia respondentów (31%) używa mniej niż 0,125 g, nieco ponad jedna trzecia (35%) między 0,25 g a 0,50 g, a 34% ponad 1 g na sesję. Pięć procent zgłosiło zużycie ponad 5 g w typowej sesji. Średnia maksymalna liczba kolejnych dni używania jej z rzędu wyniosła 3,5 dnia, przy czym 11% zgłosiło używanie ketaminy przez siedem lub więcej dni pod rząd. 70% używało ketaminę 1-4 dni w miesiącu, 16% 5-8 dni, a 13% 9 lub więcej dni w miesiącu.[63]

Niewielka liczba specjalistycznych ośrodków leczenia oferująca specjalistyczne terapie uzależnienia od ketaminy zgłosiła, że większość ich pacjentów używa ketaminę przez większość dni lub codziennie, w ilościach do kilku gram na dzień.[1] Najwyższa odnotowana dawka wśród 60 pacjentów przyjętych do trzech klinicznych ośrodków urologicznych z powodu wystąpienia zespołu urologicznego wywołanego ketaminą wyniosła 20 g na dzień.[64]

4.8.2. Metoksetamina

Metoksetamina jest zazwyczaj sprzedawana jako biały krystaliczny proszek, ale może występować w postaci tabletek. Zazwyczaj jest przyjmowana donosowo, ale można ją stosować doodbytniczo, podjęzykowo i przez wstrzyknięcie (głównie domięśniowe, ale także dożylne).[13,65] Przyjmowana jest także doustnie, zwykle zawiniętą w bibułę papierosową lub w formie tabletek.

Zakres odnotowanych dawek wynosi 20-100 mg w przypadku przyjmowania doustnego i 10-50 mg w przypadku wstrzyknięcia domięśniowego.[4,13,65] Efekty działania metoksetaminy opisano w jednym sprawozdaniu jako trwające 1-3 godziny[65] , ale na stronach internetowych dla osób używających narkotyki badanych przez Corazzę i wsp. stwierdzono, że czas działania metoksetaminy wynosi od 5 do 7 godzin w przypadku przyjęcia donosowego, jest krótszy (około 1 godziny) w przypadku wstrzyknięcia domięśniowego.[58] Opisano, że metoksetamina zaczyna działać 10-20 minut po zażyciu,[65] ale początek działania może być opóźniony o 30-90 minut w przypadku przyjęcia donosowego.[4] Może to mieć poważne konsekwencje, ponieważ użytkownicy mogą połknąć drugą dawkę, sądząc, że pierwsza była nieodpowiednia. Efekty po wstrzyknięciu domięśniowym pojawiają się szybciej, po ok. 5 minutach.[58] Opisano również kompulsywne przyjmowanie kolejnych dawek.[58]

Proszki i tabletki sprzedawane jako metoksetamina zwykle zawierają szereg innych składników i substancji zafałszowujących, w tym mefedron, kofeinę i kokainę.[47]

4.9. Oczekiwane efekty używania w celach rekreacyjnych

4.9.1. Ketamina

Psychodeliczne działanie ketaminy, brak „kaca", krótki czas działania i relatywnie niska cena czyni ją atrakcyjną dla niektórych osób używających narkotyki. Jedno z pierwszych badań nad rekreacyjnym używaniem ketaminy wykazało, że osoby używające ten narkotyk postrzegają go jako bezpieczny i silny środek halucynogenny o krótkim czasie działania i równo rozłożonym bilansie pozytywnych i negatywnych skutków.[66]

Według Teltzrow i wsp. ketamina ma charakterystyczne subiektywne działanie, które różni

się u poszczególnych osób i w zależności od warunków, w jakich jest używana.[67] Ogólnie rzecz biorąc, może jednak dawać szereg doświadczeń, w zależności od dawki:[68]

- Przy małych dawkach ketamina powoduje zniekształcenia czasu i przestrzeni, omamy wizualne i słuchowe oraz łagodne działanie dysocjacyjne.[69] Ma również właściwości stymulujące.[70]
- Przy dużych dawkach wywołuje silniejszy efekt dysocjacji, zwany także „k-hole", w którym doświadcza się uczucia intensywnego „oderwania", a postrzeganie wydaje się całkowicie oderwane od rzeczywistości.[69]

Ketaminę opisano jako zdolną do wywołania szerokiej gamy intensywnych doświadczeń, w tym takich, które można określić jako pozytywne i negatywne cechy podobne do psychotycznych.[71] Ketamina może działać jak środek pobudzający w małych dawkach i może wywoływać silne doświadczenia psychodeliczne w umiarkowanych lub dużych dawkach. Jako dysocjant powoduje, że użytkownicy czują się zarówno uspokojeni, jak i odseparowani od swojego ciała.[54]

Ketamina wykazuje cechy narkotyku halucynogennego, a jej stosowanie prowadzi do zmian nastroju i treści myślenia. Kombinacja efektów działania ketaminy została przez niektórych określona jako „odurzenie alkoholowe, pobudzenie podobne do tego, jaki wywołuje kokaina, uspokojenie podobne jak po zażyciu opioidów i pobudzenie wyobraźni jak po zażyciu konopii".[72]

Moore i wsp. odnieśli się do efektu „rozbawienia" po zażyciu ketaminy, w tym sensie, że prowadzi do poprawy nastroju i stanu podobnego jak u dziecka. Podkreślono również intensywność działania ketaminy.[39] Do efektów jej działania zalicza się euforia, depersonalizacja i odrealnienie, uczucie powszechnej empatii oraz doświadczenie synestezji (mieszanie się ze sobą wrażeń zmysłowych, takich jak dźwięk i kolor).[73] Osoby używające ketaminę zgłaszają również, że zwiększa ona kreatywność i jest wykorzystywana do radzenia sobie z efektem „zejścia" po innych narkotykach, jak np. stymulanty.

Osoby używające ketaminę często doświadczają uczucia unoszenia się, zniekształceń sensorycznych i zjawisk transcendentalnych, takich jak mistyczny wgląd w siebie, podróże duchowe, objawienia lub alternatywne rzeczywistości.[69] Niektórzy preferują ketaminę ze względu na to, że wywołuje ona poczucie „odrębnej rzeczywistości", „otarcia się o śmierć", „braku strachu przed śmiercią" oraz doświadczenia wyjścia poza ciało.[74] Opisano stany podobne do tych, które są zgłaszane jako doświadczenia bliskie śmierci obejmujące zmienione poczucie czasu, silne odczucie oderwania od ciała fizycznego, stan pokoju i radości.[75]

Istnieją indywidualne różnice w powodach stosowania ketaminy, jak również w tym, co stanowi pożądane lub niepożądane efekty. Zostały one opisane w badaniu jako skupione wokół osi towarzyskości i intensywności, z kontrolą nad efektem działania będącą ważną koncepcją. Ważnym przykładem jest osiągnięcie stanu k-hole, celowo lub nie[39]: dla jednych to doświadczenie jest zbyt intensywne, dla innych oczekiwane. Wywiady z osobami używającymi ketaminę sugerują, że kluczowym elementem kontroli, kojarzonym przez te osoby z możliwością wystąpienia negatywnych lub pozytywnych skutków używania ketaminy, jest dawka. Odnotowano, że niektóre osoby „testują" dawki ketaminy w celu oceny „mocy" danej partii,[39] a następnie dostosowują dawki pod kątem oczekiwanych efektów. Osoby używające narkotyki przyjmują we własnym zakresie miareczkowaną ketaminę w celu osiągnięcia oczekiwanego poziomu odczucia dysocjacji, omamów i doświadczenia transcendentalnego.[66]

Poza dawką czynnikami zgłaszanymi przez osoby stosujące ketaminę mającymi wpływ na odczuwane doznania były częstość stosowania i wcześniejszy kontakt z tym narkotykiem. W badaniu przeprowadzonym wśród osób używających narkotyki w celach rekreacyjnych, 58% ankietowanych potwierdziło osiągnięcie staniu k-hole oraz że było to powiązane z częstszym kontaktem z tym narkotykiem (zażycie ponad 20 razy).[28]

Ketamina jest również używana do samoleczenia w depresji i obecnie prowadzone są badania mające na celu zbadanie jej możliwego działania antydepresyjnego, a także istnieją niepotwierdzone dowody na to, że jest również używana do samoleczenia problemów ze snem i lęku. Niepotwierdzone dowody wskazują również, że ketamina jest powszechnie stosowana przez MSM w celu uprawiania niektórych form seksu analnego („fisting") ze względu na działanie znieczulające i rozluźniające mięśnie.

4.9.2. Metoksetamina

Sprawozdania użytkowników sugerują, że metoksetamina wywołuje działania podobne do ketaminy. Produkt ten wprowadzono do obrotu jako znacznie silniejszy i trwalszy niż ketamina (ale mniej niż PCP).[4,13] Chociaż efekty jego działania zostały opisane jako podobne do, choć bardziej intensywne niż te wywoływane przez ketaminę, mogą się one różnić pomiędzy osobami.

Jeden pacjent sugerował, że kliniczne efekty działania metoksetaminy subiektywnie znacznie się różniły od tych doświadczanych w przypadku wcześniejszego używania ketaminy.[76]

Działanie i dawkowanie metoksetaminy są powiązane ze sposobem spożycia. Zazwyczaj działa jako krótko działający polepszacz nastroju, o silnych wizualnych właściwościach halucynogennych i dysocjacyjnych. Do oczekiwanych efektów należą: euforia, empatia, „przytulność", nasilenie doznań zmysłowych, zwłaszcza podczas słuchania muzyki, łagodne do silnego poczucie dysocjacji, zniekształcenie postrzegania rzeczywistości, żywe halucynacje, introspekcja i krótkie działanie przeciwdepresyjne.[4] Istnieje jeden raport na temat stosowania metoksetaminy jako środka przeciwbólowego w samoleczeniu chronicznego bólu stopy.[77]

Osoby używające ten narkotyk opisywały „m-hole", zwykle odnosząc się do subiektywnego stanu dysocjacji, przypominający doświadczenia opuszczenia ciała i bycia bliskim śmierci,[75,78] któremu często towarzyszyło poczucie odrealnienia, depersonalizacji i dezorientacji, a także żywe halucynacje.[4]

4.10. Śmiertelność

Nie odnotowano żadnych zgonów związanych z leczniczym stosowaniem ketaminy. Jeśli chodzi o zastosowania rekreacyjne, stosunkowo rzadko zdarzają się przypadki śmiertelne związane wyłącznie z toksycznością ketaminy. Zgony związane z ketaminą odnotowano u dorosłych po podaniu dożylnym 500-1000 mg.[79,80]

W badaniu przeprowadzonym w ramach krajowego programu zapobiegania zgonom spowodowanym nadużywaniem substancji (NPSAD) stwierdzono 23 przypadki zgonów w Zjednoczonym Królestwie w latach 1993-2006, w przypadku których ketamina została wymieniona w akcie zgonu lub sprawozdaniu koronera. Jednakże ketamina była stosowana samodzielnie tylko w czterech z tych przypadków, co sugeruje, że szczególne ryzyko

stwarza używanie wielu narkotyków na raz i interakcje między nimi. Niemniej jednak cztery przypadki śmiertelne związane z ketaminą same w sobie doprowadziły do zakwestionowania wysokiego poziomu bezpieczeństwa, który często przypisuje się ketaminie.[78]

Autorzy badania NPSAD podkreślili jedno z ograniczeń danych dotyczących umieralności związanej z narkotykami: fakt, że nawet jeśli ketamina została zarejestrowana podczas badania pośmiertnego, niekoniecznie oznacza to, że przyczyniła się bezpośrednio do śmierci. Cztery przypadki zgonów po zażyciu samej ketaminy mogły na przykład wiązać się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wypadków spowodowanych działaniem dysocjacyjnym tego narkotyku.[78] Skutki działania ketaminy, zwłaszcza zmniejszona świadomość ryzyka, zmniejszone odczuwanie bólu, brak koordynacji, tymczasowy paraliż i niemożność mówienia, mogą rzeczywiście narażać osoby używające ten narkotyk na znaczne ryzyko obrażeń lub wypadków. Mimo że argumentowano, że największe ryzyko śmiertelności z powodu zażycia ketaminy obejmuje przypadkową śmierć znajdując się pod wpływem ketaminy,[57,81] obecnie niewiele jest dowodów naukowych na poparcie tego twierdzenia.[82]

4.11. Ostra toksyczność ketaminy

W porównaniu z innymi narkotykami ketamina sama w sobie ma duży margines bezpieczeństwa,[82] ale często jest współużywana z innymi substancjami, co zwiększa zarówno związane z nią szkodliwe skutki, jak i szkodliwe skutki związane z innymi substancjami. Prowadzi to również do zwiększonego ryzyka wypadków (zob. pkt 4.11.3), a chroniczne stosowanie może prowadzić do poważnych problemów urologicznych (zob. pkt 4.14.4).

Ketamina charakteryzuje się zdolnością do wywoływania utraty przytomności, amnezji i analgezji, przy jednoczesnym zachowaniu prawidłowych odruchów ochronnych dróg oddechowych i utrzymaniu stabilności hemodynamicznej.[6] Odruchy kaszlu i połykania są utrzymywane przy niewielkim tłumieniu odruchu wykrztuśnego, nawet gdy użytkownik jest mocno odurzony, co zmniejsza potencjalne ryzyko dla osób ją używających, jeżeli używana jest tylko ketamina.[82]

Przegląd Morgana i Currana sugeruje brak poważnych ostrych szkodliwych skutków dla zdrowia fizycznego, bez doniesień o skutkach ubocznych wynikających z przedawkowania, jeśli nie są przyjmowane jednocześnie żadne inne substancje.[82] Główne cechy ostrego zatrucia związanego z ketaminą są związane z jej właściwościami psychodelicznymi, dysocjacyjnymi i halucynogennymi.

U ludzi pojedyncza dawka ketaminy wywołuje zależne od dawki zaburzenia pamięci operacyjnej i epizodycznej, które mogą mieć głęboki wpływ na zdolność użytkownika do funkcjonowania.[83] Ketamina wiąże się z bezpośrednią neurotoksycznością i może wywoływać ostre skutki neuropsychiatryczne, takie jak pobudzenie lub stany psychotyczne związane z ketaminą. Ogólnie rzecz biorąc, objawy kliniczne są związane z uszkodzeniami fizycznymi (np. pobudzenie lub wypadki oraz zachowania wynikające z dysocjacyjnych efektów działania), ale może wystąpić ogólnoustrojowa toksyczność o działaniu sercowo-naczyniowym, która może mieć poważny przebieg.

Ketamina stymuluje układ sercowo-naczyniowy, prowadząc do zwiększenia częstości akcji serca, rzutu serca i zwiększenia ciśnienia krwi,[82] co stanowi zagrożenie dla osób z

nadciśnieniem lub ciężkimi chorobami serca, a także dla osób zagrożonych udarem i podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Ryzyko zwiększa się wraz z jednoczesnym zażyciem stymulantów[82] i powinno być podkreślane w komunikatach dotyczących ograniczenia szkodliwych skutków (punkt 4.16).

4.11.1. Objawy ostrej toksyczności ketaminy

Odnotowane ostre szkodliwe skutki stosowania ketaminy podsumowano w Ramce 4.1.

Obserwacje kliniczne dają pewien wgląd w to, jak powszechne są te skutki działania ketaminy. W badaniu przeprowadzonym przez Ng i wsp.,[92] w którym dokonano przeglądu 233 przypadków przyjęć na oddziale ratunkowym, najczęstszymi objawami były: upośledzenie świadomości (45%), bóle brzucha (21%), objawy ze strony dolnego odcinka dróg moczowych (12%) i zawroty głowy (12%). Najczęstszymi objawami fizycznymi były: nadciśnienie tętnicze (40%), tachykardia (39%), czułość brzucha (18%) oraz dyskomfort klatki piersiowej i kołatanie serca (11%). U żadnego pacjenta nie wystąpiły jednak poważne powikłania sercowo-naczyniowe (np. zawał mięśnia sercowego lub znaczne zaburzenia rytmu serca).

W badaniu tym u 46% pacjentów po spożyciu ketaminy w pewnym momencie wystąpiły zaburzenia świadomości. Takie działanie ketaminy było jednak krótkotrwałe; tylko 14% pacjentów miało wynik w skali GCS poniżej 15 w przypadku badań szpitalnych. Wśród pacjentów, u których wykonano badania krwi, najczęstszymi nieprawidłowościami były leukocytoza (u 36%) i podwyższony poziom kinazy fosfokreatynowej (u 32%), natomiast u 16% stwierdzono nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby, a u 3% - zaburzenia czynności nerek. Większość pacjentów była leczona wyłącznie na oddziale ratunkowym (72%), a 85% nie zgłaszało żadnych lub jedynie niewielkie dolegliwości.[92] Niewiele jest doniesień o stosowaniu metoksetaminy (choć ich liczba rośnie) wraz z potwierdzeniem analitycznym zażycia tej substancji.[13,93] Efekty działania metoksetaminy zależą od dawki i obejmują lekką euforię, omamy, dezorientację, splątanie, zawroty głowy, analgezję, odrętwienie, niepokój, tachykardię, nadciśnienie tętnicze, nudności, wymioty, biegunkę, bezsenność, pobudzenie, pocenie się, katatonię i hipertonię, a także zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej[13] Jedna z osób używających metoksetaminę (cytowana przez Rosenbauma i wsp.[65]) opisała efekty podobne do działania opioidów, a także depresję oddechową, działanie przeciwdepresyjne oraz łagodzenie fantomowych bóli kończyn. Odnotowano również upośledzenie funkcji poznawczych.[47] W jednym raporcie odnotowano częściową amnezję wsteczną.[77]

* Dane SPC dotyczące chlorowodorku ketaminy do wstrzykiwań (dla Ketalaru) można znaleźć na stronie http://www.medicines. org.uk/emc/medicine/12939/SPC/Ketalar+Injection/#PRODUCTINFO. SPC stwierdza, że przy przedawkowaniu może wystąpić depresja układu oddechowego.

Ramka 4.1.*Odnotowane ostre szkodliwe skutki stosowania ketaminy*

Dermatologiczne

Przejściowa wysypka, głównie na twarzy i szyi

Żołądkowo-jelitowe

Nudności
Wymioty

Skutki neurobehawioralne/skutki psychiatryczne[66,83,84]

Halucynacje (wizualne i słuchowe)
Bełkotliwa wymowa
Zawroty głowy
Odrętwienie
Splątanie
Nieostre widzenie
Bezsenność
Spadek libido
Upośledzenie funkcji poznawczych Agresja
Paranoja i objawy dysocjacyjne Ataksja
Ostra dystonia (jeden odnotowany przypadek)
Pobudzenie (pobudzeni pacjenci są narażeni na wystąpienie innych efektów działania jak hipertermia, rabdomioliza, samookaleczenie, wzmocniona percepcja, depersonalizacja, zaburzenia ruchowe i splątanie)
Paraliż i sztywność mięśni
Stany psychotyczne związane z zażyciem ketaminy (zazwyczaj krótkotrwałe z pełnym odzyskaniem świadomości).[71,85]
U chorych na schizofrenię stabilizowanych środkami antypsychotycznymi ketamina może wywołać nawrót objawów psychotycznych,[86] które są idiosynkratyczne w stosunku do tych, jakie u tych osób występują podczas ostrej fazy choroby[87,88]
Delirium
Polineuropatia
Napady padaczkowe
Konwulsje

Ze strony układu sercowo-naczyniowego i oddechowego[89–91]

Samoustępujący częstoskurcz zatokowy (najczęściej odnotowywane)
Nadciśnienie tętnicze (częste)
Ból klatki piersiowej
Palpitacja
Przejściowy zapis elektrokardiogramu odpowiadający zespołowi Brugadów (jedna obserwacja kliniczna)
Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe
Obrzęk płuc
Depresja układu oddechowego
Zatrzymanie krążenia i oddychania
Wzrost napięcia aktywności mięśni mogący powodować hiperpireksję

Metoksetamina może powodować szybko pojawiające się zaburzenia neurologiczne; odnotowano również odwracalne zaburzenia funkcji móżdżku.[94] W serii przypadków dotyczących skutków działania metoksetaminy zgłoszono ataksję móżdżku, upośledzoną koordynację, dysartrię i oczopląs.[76] Objawy ze strony móżdżku, były odwracalne we wszystkich obserwowanych przypadkach, ale powrót do zdrowia mógł trwać kilka dni.[76] Odnotowano oczopląs i dreszcze.[13,93,95]

Raport dotyczący trzech przyjętych na oddział ratunkowy pacjentów, u których

potwierdzono zażycie metoksetaminy pokazuje, że ostre skutki obejmują podobne jak w przypadku działania ketaminy objawy dysocjacyjne/katatoniczne, jak również cechy aktywacji układu współczulnego, z zaznaczoną tachykardią i nadciśnieniem oraz pobudzeniem lub agresją.[93,96]

Wydaje się, że metoksetamina ma poważniejsze skutki uboczne niż ketamina.[58] Pod względem nadciśnienia tętniczego i innych działań stymulujących, w tym pobudzenia, tachykardii i zaburzeń funkcji móżdżku, jak ataksja.[4] Przyjmowano do szpitali osoby odurzone metoksetaminą z zaburzoną świadomością. W jednym raporcie dotyczącym obserwacji klinicznej trzech przypadków wspomniano o pacjencie przyjętym do szpitala z oceną GCS 13, drugim z oceną 10 i trzecim z oceną 7.[76]

Corazza i wsp. cytują raport dotyczący przypadku śmiertelnego po niepotwierdzonym dożylnym wstrzyknięciu zarówno metoksetaminy (8-100 mg), jak i 400 mg 5,6-metylenodioksy-2-aminoindanu (MDAI).[58]

4.11.2. Ostry zespół abstynencyjny

Informacje na temat zespołu odstawienia znajdują się w punkcie 4.13.2.

4.11.3. Używanie wielu narkotyków jednocześnie: czynniki komplikujące w przypadku ostrego zatrucia

W przypadku ostrego zatrucia może dojść do dodatkowych komplikacji w przypadku jednoczesnego zażycia innych narkotyków, co zdarza się często. W jednym z badań przeprowadzonych na osobach przyjętych na oddział ratunkowy, 89% osób, które przyznały się do używania ketaminy stwierdziło, że zażyły też inny narkotyk i/lub alkohol.[89] Z tego powodu zaleca się, aby w przypadku przyjęcia pacjentów z objawami ostrego zatrucia po zażyciu ketaminy, klinicyści wzięli pod uwagę możliwy wpływ innych zażytych narkotyków.[6] Zażycie jednocześnie kilku rodzajów narkotyków wiązało się także z przypadkami śmiertelnymi (punkt 4.10).

4.12. Postępowanie w przypadku ostrych szkodliwych następstw związanych z zażyciem ketaminy

4.12.1. Identyfikacja i ocena ostrej toksyczności ketaminy

Diagnozę ostrego zatrucia ketaminą na SOR-ach należy postawić na podstawie oceny klinicznej i rozpoznania klinicznych skutków działania ketaminy, z uwzględnieniem częstego używania wielu substancji psychoaktywnych jednocześnie, w tym alkoholu.

Seria przypadków pacjentów przyjętych na SOR-y w USA wykazała, że należy rozważyć diagnozę w kierunku zażycia ketaminy w przypadku osób (zwłaszcza młodych ludzi) u których występuje pobudzenie, tachykardia, omamy wzrokowe lub oczopląs, chociaż brak dwóch ostatnich wyników nie wyklucza możliwości zażycia ketaminy. Wg zaleceń autorów, jeśli objawy nie ustępują, należy sprawdzić, czy pacjent nie zażył też innych narkotyków lub przeprowadzić inny rodzaj diagnostyki różnicowej.[90]

Ponieważ efekty odurzenia ketaminą pojawiają się gwałtownie i zazwyczaj są krótkotrwałe, zwykle działania niepożądane zaczynają się pojawiać w miejscu, w którym narkotyk został zażyty, na przykład w klubach nocnych, a objawy mogą ustąpić przed dotarciem do szpitala. W niektórych klubach znajdują się specjalne pomieszczenia czy wyznaczone miejsca, w których przeprowadzane jest wstępne badanie osób czujących się źle po zażyciu narkotyków klubowych i w których w razie potrzeby są one zabezpieczane przed przewiezieniem do szpitala.[97] Wood i wsp. przeanalizowali przyjęcia pacjentów w jednym z takich obiektów w okresie pięciu miesięcy w roku 2008/09. Spośród 173 przyjętych pacjentów odurzonych narkotykami rekreacyjnymi, 37,9% zażyło ketaminę, która była drugim najczęściej wymienianym narkotykiem, po GHB/GBL. Autorzy stwierdzili jednak, że ketamina nie jest tak powszechnie spotykana na SOR, na którym pracowali.[98]

Informacje dotyczące przyjęć na SOR-y w związku z zatruciem ketaminą są ograniczone. W Wielkiej Brytanii ketamina była siódmym najczęściej wyszukiwanym narkotykiem w TOXBASE® w latach 2012/13 (2933 zapytań), jednak zapytań takich było o 14,2% mniej niż rok wcześniej. W tym samym okresie odnotowano również spadek liczby zapytań telefonicznych.[99]

4.12.2. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia

Nie istnieje antidotum na przedawkowanie ketaminy. Działanie ketaminy nie jest odwracane przez nalokson i nie są dostępne żadne inne środki odwracające efekty jej działania na ludzi.[7] Nie ma konieczności podawania węgla aktywnego po ostrym odurzeniu ketaminą, chyba że istnieje pewność, że występujące objawy mogą być wywołane jednoczesnym zażyciem innego środka lub, w przypadku zażycia bardzo dużej dawki, jeżeli pacjent został szybko przywieziony do szpitala.

Większość pacjentów szybko powraca do zdrowia po ostrym zatruciu ketaminą.[6] Chociaż nie są dostępne randomizowane badania kontrolowane i inne szczegółowe badania, obserwacje kliniczne i serie przypadków konsekwentnie wykazują, że najlepszy sposób postępowania w przypadku takich pacjentów to:

- standardowe leczenie podtrzymujące, ze szczególnym uwzględnieniem czynności serca i układu oddechowego, ponieważ skutki działania leku są zazwyczaj krótkotrwałe;[6,90 100]

> **W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ostrego zatrucia ketaminą** zaleca się zwrócenie się o informacje do Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej (National Poisons Information Service - NPIS), w szczególności za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®.
>
> http://TOXBASE.org/Poisons-Index-A-Z/K-Products/Ketamine/
>
> Zaleca się zarejestrowanie odpowiednich klinicystów i oddziałów w celu skorzystania z tych usług.
>
> *Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.*

- podanie benzodiazepin, jeśli pacjent jest pobudzony;
- rozważenie innych przyczyn objawów klinicznych, na przykład jednoczesne zażycie innych narkotyków psychoaktywnych, uraz głowy, hipoglikemia itp.
- zaleca się umieszczenie danej osoby w miejscu, w którym nie występują nadmierne bodźce słuchowe i wzrokowe do czasu ustąpienia objawów. Ciche otoczenie, gdzie bodźce zewnętrzne praktycznie nie docierają, może zapobiec nadmiernemu pobudzeniu.[6]

Zaleca się również obserwację pacjenta do momentu ustabilizowania się objawów życiowych i stanu psychicznego. Jeśli objawy nie ustępują w ciągu godziny od przyjęcia, należy zweryfikować uprzednio postawioną diagnozę i sposób postępowania. [6, 90]

Pacjenci z mocno zmienionym poziomem świadomości mogą wymagać przyrządowego udrożnienia dróg oddechowych, dożylnego podania płynów i leczenia miareczkowanymi dawkami benzodiazepin, jeśli są pobudzeni, wykazują objawy hipertermii lub nasilonego pobudzenia sympatykomimetycznego.[92]

Podobnie jak przy ketaminie, w postępowaniu w przypadku ostrego odurzenia metoksetaminą zaleca się obserwację i leczenie podtrzymujące zależne od objawów[13]; czasami konieczne jest zastosowanie wspomagania układu krążenia i układu oddechowego. Używane były diazepam i midazolam w formie doustnej.

W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ostrego zatrucia metoksetaminą zaleca się zwrócenie się o informacje do Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej (National Poisons Information Service - NPIS), w szczególności za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®.

http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/K-Products/Methoxetamine/

Zaleca się zarejestrowanie odpowiednich klinicystów i oddziałów w celu skorzystania z tych usług.

Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

4.12.3. Wyniki leczenia ostrej toksyczności

Badanie przeprowadzone na podstawie przyjęć na SOR-y w Hong Kongu[92] wykazało, że u większości pacjentów (197/233; 85%) nie wystąpiły żadne powikłania lub wystąpiły jedynie w niewielkim stopniu. Większość z nich (168/233; 72%) zabezpieczono na SOR-ze przy zastosowaniu środków wspomagających, w tym podaniu płynu dożylnie i benzodiazepin w przypadku pobudzenia. Pięcioro pacjentów wymagających leczenia na intensywnej terapii zażyło jednocześnie inne narkotyki, które mogły mieć wpływ na ich stan kliniczny.[92]

4.13. Szkodliwe skutki związane z przewlekłym używaniem ketaminy

4.13.1. Uzależnienie od ketaminy

Istnieją dowody na to, że podawanie agonistów receptorów NMDA, takich jak ketamina, zwiększa uwalnianie dopaminy w jądrze półleżącym, co zazwyczaj wiąże się z odpowiedzialnością za uzależnienie[101]. Istnieją doniesienia o uzależnieniu od ketaminy [37,68,102,103], ale brak jest szeroko zakrojonych badań na ten temat, a zatem częstość występowania tego zjawiska nie jest znana. Można argumentować, że kryteria ICD-10 dotyczące „zespołu uzależnienia" można zastosować w niektórych przypadkach przewlekłego stosowania ketaminy.

Częste stosowanie ketaminy wiąże się z wytworzeniem na nią tolerancji. Badania na zwierzętach[104,105] i badania na ludziach (dzieci poddawane znieczuleniu [106]) wykazały szybki rozwój tolerancjiw przypadku powtórnego zastosowania ketaminy. Badanie

Australijczyków stosujących ketaminę rekreacyjnie wykazało, że 22% badanych zgłaszało wzrost tolerancji na ketaminę[28]. Użytkownicy ketaminy regularnie stosujący ją rekreacyjnie informują o konieczności stosowania coraz większych dawek, przy czym w jednym przypadku odnotowano wzrost dawki w stosunku do dawki przy pierwszym użyciu o 600%[61], a w innym o 760%.[41] Wśród użytkowników regularnie stosujących ketaminę często występują również kompulsywne wzorce zachowań: spożywanie w nadmiernych ilościach lub stosowanie ketaminy bez zatrzymania, aż do wyczerpania zapasów.[41]

Nie ma doniesień o uzależnieniu od metoksetaminy, ale użytkownicy opisywali efekty odstawienia. Corazza i inni zbadali skutki przewlekłego używania metoksetaminy w swojej analizie stron internetowych osób używających narkotyki. Opisano objawy odstawienia, do których zaliczono: przygnębienie i myśli o charakterze depresyjnym, wielogodzinne zaburzenia kognitywne oraz bezsenność i próby samobójcze.[4]

4.13.2. Zespół abstynencyjny związany z ketaminą

Istnieją sprzeczne dowody na istnienie zespołu odstawienia ketaminy po zaprzestaniu jej używania, ale nie opisano jeszcze swoistego zespołu odstawienia ketaminy.[82] W badaniu przeprowadzonym wśród 30 osób używających ketaminę codziennie, 28 z nich zgłosiło, że próbowało nieskutecznie zaprzestać brania ketaminy; wszystkie osoby zgłosiły potrzebę przyjęcia narkotyku jako przyczynę niepowodzenia. Badanie wykazało również, że 12 spośród 30 osób używających ketaminę codziennie zgłosiło objawy odstawienne - niepokój, drgawki, pocenie się i kołatanie serca.[61] W innych badaniach również odnotowano głód narkotykowy oraz objawy somatyczne i psychologiczne (np. niepokój) związane z odstawieniem ketaminy.[73,107,108]

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że istnieje zespół odstawienny związany z używaniem ketaminy. Chociaż ketamina rzadko wywołuje poważne objawy odstawienne, wyraźna tolerancja na ten narkotyk i uzależnienie psychiczne mogą przyczynić się do trudności z powstrzymaniem się od używania.[109]

Argumentowano, że w przypadku długotrwałego i intensywnego używania należy rozważyć istnienie zespołu odstawienia ketaminy. [73] Chociaż ketamina ma krótki okres półtrwania, jej metabolity pozostają obecne w organizmie przez kilka godzin i mogą być one odpowiedzialne za utrzymywanie się objawów.[73] Co więcej, objawy ostrego zespołu odstawiennego mogą być krótkotrwałe, a tym samym zostać nierozpoznane.[110] Jednakże w obserwacjach klinicznych opisano somatyczne i psychologiczne aspekty niepokoju jako symptomy odstawienia.[73,107,108] W jednej z obserwacji klinicznych wymieniono takie objawy odstawienne jak dreszcze, pobudzenie autonomiczne, łzawienie, nerwowość, koszmary senne i silną potrzebe ponownego zażycia narkotyku, przy czym osoby doświadczające tych objawów ponownie sięgały po ketaminę w celu ich złagodzenia.[108] W innej obserwacji klinicznej opisano szczegółowo skutki zaprzestania stosowania ketaminy u jednego pacjenta, do których należały craving, niepokój, drgawki, pocenie się, palpitacje serca, uczucie zmęczenia, obniżony apetyty i nastrój.[73]

4.13.3. Inne szkodliwe następstwa wynikające z przewlekłego stosowania ketaminy

4.13.3.1. Uszkodzenie dróg moczowych wywołane przez ketaminę

Stosowanie ketaminy wiąże się z uszkodzeniem układu moczowego, które może mieć

postać poważnych, a w niektórych przypadkach nieodwracalnych uszkodzeń pęcherza moczowego. Określa się to mianem wrzodziejącego zapalenia pęcherza moczowego wywołanego ketaminą,[82] chociaż niektórzy twierdzą, że właściwsze i bardziej zwięzłe byłoby opisanie go jako uropatii wywołanej ketaminą.[111] Mechanizm uszkodzenia spowodowanego przez ketaminę nie jest jeszcze jasny, ale skutki, które nie są właściwe dla pęcherza moczowego, najprawdopodobniej wynikają z bezpośredniej toksyczności ketaminy lub jej metabolitów. Uszkodzenie może mieć wpływ na cały układ moczowy.[64]

Zespół urologiczny związany z używaniem ketaminy może prowadzić do wystąpienia poważnych objawów klinicznych:[64] mały, bardzo bolesny pęcherz, dyzuria, bolesna hematuria, nietrzymanie moczu, częste i pilne oddawanie moczu, nykturia, niedrożność górnego odcinka dróg moczowych, martwica brodawek i dysfunkcja wątroby.[64,111–113] Dodatkowo odnotowano przypadki pacjentów z takimi objawami jak: jałowy ropomocz, pęcherz marski (z przewlekłym zapaleniem z owrzodzeniem), obrzęk rumieniowaty, martwicza błona śluzowa, cienki nabłonek z naciekaniem granulocytarnym i limfocytarnym w błonie śluzowej pęcherza, zwłóknienie kolagenu i oraz ścian pęcherza z refluksem pęcherzowo-moczowodowym i zajęciem górnego odcinka dróg moczowych.[111]

Badanie cystoskopowe pęcherza moczowego często wykazuje również obnażony nabłonek przejściowy, który w najcięższych przypadkach może oddzielać się w postaci nienaruszonych płatów komórek. Istnieją doniesienia o młodych pacjentach z zaawansowanym procesem chorobowym, którzy wymagali cystektomii (resekcji pęcherza moczowego) i zastępczego odprowadzenia moczu,[64] co miało poważny wpływ na długość życia.

Odnotowano, że 20-30% osób używających ketaminę cierpi na objawy ze strony dolnego odcinka dróg moczowych.[41,112] W badaniu oceniającym częstość występowania objawów ze strony układu moczowego w dużej grupie osób nie poszukujących aktywnie konsultacji medycznej używających ketaminę stwierdzono, że uszkodzenia dróg moczowych są zależne od dawki i występują szczególnie często wśród osób używających ketaminę regularnie i uzależnionych od niej. Objawy ze strony dróg moczowych wiążą się ze zwiększoną częstością używania i większymi dawkami przyjmowanymi w trakcie sesji.[1] Nie jest jednak znany czas trwania i/lub ilość ketaminy potrzebnej do wywołania objawów ze strony dolnego odcinka dróg moczowych.

Czas wystąpienia objawów ze strony dolnego odcinka dróg moczowych związanych z nadużywaniem ketaminy waha się od kilku dni do kilku lat od rozpoczęcia jej używania, przy czym stopień nasilenia tych objawów częściowo zależy od tego, czy narkotyk ten jest stosowany przewlekle. Do 100% osób używających więcej niż 5 g dziennie zgłasza objawy ze strony układu moczowego.[114] Z powodu silnego bólu pęcherza moczowego, osoby używające ten narkotyk często same próbowały leczyć ten ból ketaminą, jako jedynym skutecznym środkiem uśmierzającym ból, jaki znają, utrwalając w ten sposób uszkodzenie dróg moczowych.[64]

Badania przeprowadzone wśród pacjentów cierpiących na przewlekły ból i leczonych paliatywnie otrzymujących ketaminę wskazują na różnice pomiędzy poszczególnymi osobami, przy czym niektórzy pacjenci są bardziej podatni na uszkodzenia dróg moczowych związane z ketaminą niż inni.[64] W niektórych seriach odnotowano niewielką przewagę mężczyzn, ale jest ona nieznaczna i nie jest powszechnie odnotowywana.[115] Obecnie wydaje się, że wrzodziejące zapalenia pęcherza moczowego wywołanego ketaminą nie wykazuje różnicy w częstości występowania pomiędzy płciami.[112]

Istnieje również związek między przewlekłym używaniem ketaminy a dysfunkcją nerek. Wydaje się, że nowopojawiającym się problemem zdrowotnym związanym z częstym używaniem ketaminy w dużych dawkach jest wodonercze w przebiegu zwężenia moczowodu. W badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem pęcherza moczowego wywołanym ketaminą, Chu i wsp.[112] stwierdzili, że u 51% pacjentów wystąpiło jednostronne lub obustronne wodonercze. U czterech pacjentów wystąpiła również martwica brodawek, co u jednej osoby doprowadziło do niewydolności nerek. W przypadku pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono używanie ketaminy i objawy urologiczne, należy wykonać USG nerek, aby wykluczyć zwężenie moczowodu.

Metoksetamina była sprzedawana jako bardziej „przyjazna dla pęcherza" niż ketamina. Z badań na zwierzętach wyłaniają się jednak dowody, że narażenie na metoksetaminę może wywołać zmiany w nerkach i pęcherzu przy codziennym używaniu, sugerujące, że przewlekłe stosowanie metoksetaminy u ludzi może wiązać się z podobnymi objawami ze strony dolnego odcinka dróg moczowych, jak te opisane w przypadku przewlekłego używania ketaminy.[116]

4.13.3.2. Toksyczność żołądkowo-jelitowa

Osoby używające ketaminę długotrwale i intensywnie zgłaszały silny ból brzucha, po angielsku zwane też „k-cramps.[41] Ng w swoim badaniu przypadków przyjęć na SOR-y wykazał, że 21% pacjentów przyjętych w związku z zażyciem ketaminy zgłaszało bóle brzucha, a u 15% wystąpiły zaburzenia czynności wątroby.[92]

Obecnie niewiele wiadomo na temat bólu brzucha wywołanego ketaminą. W niewielkiej liczbie obserwacji klinicznych[113,117,118] odnotowano kolkopodobny ból w górnym odcinku przewodu pokarmowego u młodych osób używających ketaminę, u których stwierdzono również zaburzenia czynności wątroby. Tomografia komputerowa wykazała rozwarstwienie wspólnego przewodu żółciowego, dające objawy podobne do zapalenia pęcherzyka żółciowego. Objawy te ustępują po zaprzestaniu stosowania ketaminy. W jednym z przypadków w Wielkiej Brytanii osoba miała poszerzony przewód żółciowy, który zmniejszył się po odstawieniu ketaminy, ale po powrocie do używania ketaminy nastąpiło ponowne jego poszerzenie.[117] Postuluje się, że poszerzenie dróg żółciowych może być związane z dysfunkcją zwieracza Oddiego, ale dokładna patofizjologia pozostaje nieznana.[92,113,117,118]

4.13.3.3. Cukrzycowa kwasica ketonowa (CKK)

Ketamina może doprowadzić do wystąpienia CKK w cukrzycy typu 1. Kwasica metaboliczna może przybrać ciężką postać, a w niektórych przypadkach może być związana z rabdomiolizą.[119-138]

4.13.3.4. Interakcje leków/narkotyków w leczeniu HIV

Stosowanie ketaminy rodzi ogólne obawy dotyczące przestrzegania schematów terapii antyretrowirusowych. Jako substrat systemu CYP450 (zwłaszcza 3A4) ketamina może wchodzić w interakcje z niektórymi lekami antyretrowirusowymi, zwłaszcza inhibitorami proteazy o działaniu hamującym CYP450.[139] Również jej działanie na układ sercowo-naczyniowy może mieć szkodliwy wpływ w przypadku pacjentów z chorobą serca lub zaburzeniami lipidowymi.

4.13.3.5. Skutki neurobehawioralne, psychiatryczne i psychologiczne

4.13.3.5.1. Zaburzenia funkcji poznawczych i pamięci

Ogólnie rzecz biorąc, badania wykazały, że nieliczne osoby używające ketaminę wydają się nie doświadczać długotrwałego upośledzenia funkcji poznawczych. Istnieją jednak dowody na to, że osoby często używające ketaminę wykazują poważne upośledzenia pamięci krótko- i długoterminowej, chociaż wiele badań miało charakter przekrojowy i dlatego nie były w stanie zająć się kwestią związku przyczynowego.[82]

Szkodliwe skutki natury neuropsychologicznej wydają się być związane z częstością i ilością zażywania. Długotrwałe stosowanie może powodować zaburzenia funkcji poznawczych i wywoływać długotrwałe skutki psychologiczne.[45] Ketaminę wiąże się z bezpośrednią neurotoksycznością i może ona wywoływać ostre skutki neuropsychiatryczne. Jedno z badań dynamicznych wykazało, że częste używanie ketaminy prowadzi do upośledzenia pamięci wzrokowej i przestrzennej pamięci proceduralnej; stopień upośledzenia jest skorelowany ze zmianami intensywności używania ketaminy w ciągu 12 miesięcy.[81] Ostre i zaostrzenie przewlekłego używanie wiąże się z upośledzeniem przetwarzania informacji w pamięci roboczej i pamięci epizodycznej, a także z deficytem przetwarzania semantycznego,[83,140] przy czym częściej dotyka to mężczyzn niż kobiet.[141]

W badaniach stwierdzono, że częste używanie ketaminy wiąże się z upośledzeniem pamięci operacyjnej, pamięci epizodycznej, funkcji wykonawczych i dobrego samopoczucia psychicznego.[142] Jednoroczna obserwacja w tej samej grupie wykazała, że częste stosowanie coraz większych dawek zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia deficytów poznawczych, zwłaszcza w przypadku zadań związanych z przestrzenną pamięcią proceduralną i rozpoznawania wzorów, z uwzględnieniem zarówno pamięci krótko-, jak i długoterminowej.[45]

Jedno z badań wykazało, że myślenie urojeniowe było dodatnio skorelowane z ilością narkotyku przyjmowaną przez osoby często używające ten narkotyk i utrzymywało się nawet po odstawieniu.[142] W ciągu jednorocznej obserwacji stwierdzono związek przyjmowanych dawek narkotyku z nasileniem objawów, przy czym osoby używające ten narkotyk częściej wykazywały wyższy stopień myślenia urojeniowego niż osoby używające o rzadko, osoby, które go odstawiły i te, które go nigdy nie używały.[45]

Regularne używanie ketaminy ma szkodliwy wpływ na funkcje pamięci. Czas trwania upośledzenia pamięci jest dłuższy niż ostre skutki działania tego narkotyku. Badacze sugerują, że częste używanie ketaminy powoduje długotrwałe upośledzenia pamięci epizodycznej i aspektów pobierania informacji z pamięci semantycznej, które wykraczają czasem trwania poza okres używania ketaminy.[59]

Trzyletnie badanie obserwacyjne przeprowadzone wśród osób, które zaprzestały używania ketaminy lub zmniejszyły intensywność jej używania, wykazało, że u niektórych z nich objawy związane z używaniem narkotyku mogą utrzymywać się do trzech lat. Dotyczy to w szczególności upośledzenia pamięci epizodycznej, które występowało jeszcze trzy lata później i być może również funkcjonowania uwagi. Objawy schizotypowe i zaburzenia spostrzegania mogą również utrzymywać się po zaprzestaniu stosowania ketaminy.[143]

Badania przeprowadzone na osobach rzadko używających ketaminę (definiowanych jako używających ketaminę częściej niż raz w miesiącu, ale rzadziej niż trzy razy w tygodniu) oraz na osobach używających ketaminę codziennie wykazały, że nasilenie występowania urojeń, dysocjacji i schizotypii było wyższe wśród osób używających ten narkotyk codziennie.[20,45]

Morgan i wsp. stwierdzili, że osoby używające ketaminę codziennie wykazują objawy podobne do tych, które występują w prodromalnej fazie schizofrenii.[45] U osób używających ketaminę przez dłuższy okres występowały wyraźniej zaznaczone i trwalsze objawy neuropsychiatryczne, generalnie opisywane jako objawy schizofreniczne. Nie ma jednak dowodów na klinicznie istotne objawy psychotyczne u osób używających ketaminę sporadycznie.[144] Niewiele jest również dowodów na związek między przewlekłym, intensywnym używaniem ketaminy a diagnozą zaburzeń psychotycznych.[82]

4.13.3.5.2. Depresja

Częste używanie ketaminy charakteryzuje się nasileniem objawów dysocjacyjnych i depresyjnych[45] (a także subtelnymi anomaliami wzroku[103]). W swoim badaniu obserwacyjnym Morgan i wsp.[45] stwierdzili zwiększone nasilenie depresji w ciągu jednego roku, zarówno u osób używających ten narkotyk codziennie, jak i u osób, które odstawiły ketaminę, ale nie stwierdzili ich u osób używających ketaminę sporadycznie. Objawy depresyjne nie występowały jednak na poziomie klinicznym, a nasienie objawów nie był skorelowane ze zmianami w używaniu ketaminy.[82]

Istnieją natomiast pewne dowody na to, że ketamina może mieć zastosowanie terapeutyczne w leczeniu depresji opornej na leczenie[15,16,145]oraz zespołu stresu pourazowego.[146] Ostatnie szeroko zakrojone badanie kliniczne skuteczności ketaminy podawanej dożylnie w zaburzeniach nastroju wykazało, że była ona związana z szybkim i znacznym działaniem przeciwdepresyjnym w ciągu 24 godzin, znacznie lepszym niż działanie midazolamu. Wydaje się, że ketamina charakteryzuje się szybkim działaniem przeciwdepresyjnym niezależnie od jej przejściowego działania psychoaktywnego.[147]

4.13.3.5.3. Neurologiczne następstwa używania

Badania na zwierzętach wykazały, że ketamina jest bezpośrednio neurotoksyczna. U pacjentów uzależnionych od ketaminy stwierdzono również nieprawidłowości w czołowej (w tym w ciele modzelowatym i przedniej części kory zakrętu obręczy) obustronnie oraz lewej skroniowo-ciemieniowej istocie białej. Ostatnie badania na ludziach przeprowadzone na 41 osobach uzależnionych od ketaminy i 44 ochotnikach nie używających narkotyków wykazały dwustronne zwyrodnienie czołowej i lewej skroniowo-ciemieniowej istoty białej u osób używających ketaminę.[148] Badanie wykazało również, że wartości frakcyjnej anizotropii* są ujemnie skorelowane z łącznymi zażytymi ilościami ketaminy.[148]

W jednej obserwacji klinicznej wykazano również zmniejszenie objętości istoty szarej w części czołowej u pacjentów uzależnionych od ketaminy.

Zmniejszenie to było skorelowane z okresem używania ketaminy; zmniejszenie objętości lewego górnego zakrętu czołowego było skorelowane z szacowanymi całkowitymi zażytymi ilościami ketaminy.[149]

4.13.3.6. Szkodliwe konsekwencje społeczne

Badanie przeprowadzone wśród 100 osób używających ketaminę w celach rekreacyjnych wykazało, że przynajmniej co piąta z nich stwierdziła, że przynajmniej raz doświadczyła

* Integralność istoty białej można zbadać badając stopień frakcyjnej anizotropii; jest to miara, która kwantyfikuje ograniczenie (anizotropię) dyfuzji wody przez mikrostrukturę tkanki w każdym wokselu obrazu.

ciężkich działań niepożądanych, ponad jedna trzecia (38%) zgłosiła, że miało do czynienia z kimś, kto doświadczył bardzo przykrych skutków w wyniku używania ketaminy. Najczęściej zgłaszanymi problemami są te dotyczące zatrudnienia (20%), związków (5%), kłopotów finansowych (5%) i natury prawnej (1%).[28] Autorzy sugerują, że problemy te prawdopodobnie wiązały się z neurochemicznymi skutkami używania ketaminy i mogącą wynikać z tego toksycznością.[28]

4.14. Postępowanie w przypadku wystąpienia szkodliwych następstw związanych z przewlekłym używaniem ketaminy

4.14.1. Liczba przypadków specjalistycznego leczenia farmakologicznego szkodliwych następstw związanych z ketaminą i uzależnieniem

Liczba dorosłych (18 lat i więcej) pacjentów leczonych w związku z zażyciem ketaminy w Anglii wzrastała rok do roku w okresie 2005-2006 do 2010-2011 ze 114 do 845, a w latach 2011-2012 spadła do 751. Wzrost ten, a następnie zmniejszenie liczby przyjętych pacjentów, odnotowano również w przypadku młodzieży poniżej 18 roku życia, przy czym liczba ta wzrosła z 25 w latach 2005-2006 do 405 w latach 2010-2011, a następnie spadła do 387 w latach 2011-2012.[150]

4.14.2. Rozpoznanie i ocena

Pierwszym krokiem na drodze do rozpoznania zażycia ketaminy i jego szkodliwych skutków przez specjalistyczne ośrodki zajmujące się leczeniem jest włączenie pytań związanych z ketaminą do rutynowego postępowania. Wskazano na modyfikację istniejących krajowych narzędzi gromadzenia danych, takich jak formularze profilu wyniku terapii (Treatment Outcome Profile - TOP). Ocena w zakresie używania ketaminy jest podobna do oceny w przypadku używania innych narkotyków, z dodaniem pytań przesiewowych dotyczących objawów urologicznych i żołądkowo-jelitowych oraz pytań dotyczących bezpośrednich konsekwencji dysocjacji (np. upośledzenia funkcji poznawczych, zachowań seksualnych).

4.14.3. Wsparcie psychospołeczne i farmakologiczne

4.14.3.1. Wsparcie psychologiczne

Informacje na temat wsparcia psychospołecznego zostały przedstawione w rozdziale 2 i odnoszą się też do osób używających ketaminę.

Przeprowadzono również niewielką liczbę badań dotyczących ketaminy. Copeland i wsp. sugerują, że szkodliwe skutki, które wymagają dalszych badań, to związek stosowania ketaminy z niebezpiecznymi zachowaniami seksualnymi, wstrzykiwaniem i jej działaniem neurotoksycznym.

Argumentują również, że potrzebne są skuteczne krótkie i wczesne interwencje w przypadku osób zagrożonych szkodliwymi skutkami odurzenia ketaminą lub jej nadmiernym i regularnym używaniem. Interwencje powinny dotyczyć używania ketaminy w takich sytuacjach, w których istnieje większe ryzyko przypadkowej śmierci z powodu upośledzenia zdolności poznawczych.[7]

Critchlow opisał leczenie osoby uzależnionej od ketaminy, które obejmowało w pierwszej kolejności trzy sesje wywiadów motywacyjnych.[73] Jansen i Maxwell sugerują, że w przypadku ketaminy należy stosować podejście ukierunkowane na abstynencję, podobne do podejścia stosowanego w przypadku substancji psychostymulujących.[151] Sugerują wykorzystanie modelu stosowanego w przypadku uzależnienia od kokainy i amfetaminy, przy całkowitym odstawieniu wszystkich narkotyków od 1. dnia. Może to wymagać od terapeuty unikania nastawienia konfrontacyjnego, aby zapobiec przerwaniu terapii; wskazana jest również profilaktyka powrotów do nałogu.[60]

4.14.3.2. Interwencje farmakologiczne związane z uzależnieniem i zespołem abstynencyjnym

Zespoł odstawienny związany z ketaminą opisano w punkcie 4.13.2. Istnieje tylko jedna obserwacja kliniczna, która opisuje detoksykację wspomaganą medycznie przeprowadzaną w połączeniu z trzema sesjami wywiadu motywacyjnego. Detoksykację przeprowadzono z zastosowaniem schematu redukcyjnego z użyciem diazepamu w okresie trzech dni. Schemat ten zakończył się sukcesem - udało się wyeliminować większość symptomów odstawiennych.[73]

Inni sugerowali również, że w przypadku długotrwałego i intensywnego stosowania oraz gdy istnieje możliwość wystąpienia zespołu ostrego odstawienia, schemat detoksykacji z zastosowaniem benzodiazepiny będący zmodyfikowanym schematem detoksyfikacji po alkoholu, może zmniejszyć objawy wynikające z odstawienia.[152] Sugeruje się, że w niektórych przypadkach wskazane jest leczenie objawowe zespołu odstawiennego, a za punkt wyjścia przyjmuje się benzodiazepinę w niskiej dawce. Nie istnieją badania popierające stosowanie innych środków farmaceutycznych, dlatego użycie leków musi być przeprowadzane w oparciu o ocenę kliniczną.

4.14.3.3. Opieka i wsparcie po pobycie w instytucji zamkniętej

W rozdziale 2 przedstawiono informacje dotyczące opieki po leczeniu. Przeprowadzono kilka badań dotyczących ketaminy, przy czym niektóre sugerują, że zdolność i chęć osób używających ketaminy do powstrzymania się od używania tego narkotyku może być niska, nawet gdy (i być może dlatego) doświadczają one poważnych problemów urologicznych. Chu i wsp. wykazali, że 9 spośród 24 osób używających ketaminę, u których wystąpiły problemy z pęcherzem moczowym było w stanie wstrzymać się od używania tego narkotyku i wypełnić kwestionariusz dotyczący bólu miednicy i objętości i częstości mikcji.[112]Inne badanie wykazało, że tylko 3 na 10 pacjentów było w stanie powstrzymać się od używania ketaminy przez ponad rok.[109]

4.14.4. Leczenie problemów z układem moczowym

Zaleca się, aby pacjenci z nawracającymi problemami urologicznymi lub z niewyjaśnionymi objawami ze strony układu moczowego zostali poddani diagnozie przeprowadzonej przez urologa w celu wykluczenia innych przyczyn i oszacowania szkód. Wszyscy pacjenci z objawami o nieznanym podłożu powinni być poddawani badaniu przesiewowemu pod kątem zażycia ketaminy.[64] Należy zapewnić odpowiednie wsparcie w celu zaprzestania stosowania ketaminy, jak również udzielić porad dotyczących uśmierzania bólu lekami w odpowiedni sposób.

Najskuteczniejszym sposobem leczenia problemów urologicznych związanych z ketaminą jest zaprzestanie używania ketaminy i konieczne jest zaprzestanie jej używania po rozpoznaniu objawów. W przypadku dalszego używania strategie są ograniczone.[153]Jeśli uda się odstawić narkotyk, zespół ten może zostać częściowo lub całkowicie odwrócony, ale nie uda się to, jeśli ketamina będzie nadal używana. U nielicznych pacjentów objawy utrzymują się mimo zaprzestania używania narkotyków.[63] Pacjenci powinni być również kierowani do specjalistycznych ośrodków leczenia uzależnień od narkotyków.[64] Badanie przeprowadzone wśród urologów ze Zjednoczonego Królestwo wykazało, że około jedna-trzecia problemów urologicznych ustąpiła po zaprzestaniu używania narkotyku, jedna-trzecia pozostała na niezmienionym poziomie, a jedna-trzecia uległa pogorszeniu.[153]

Leczenie objawów ze strony dróg moczowych odbywa się objawowo (analgezja, odprowadzenie moczu) lub leczenie powikłań (np. wytworzenie przeskórnej przetoki nerkowej).[153] Wczesne stadia zespołu urologicznego mogą występować u osób używających ketaminę sporadycznie lub w weekendy, w postaci epizodów zapalenia pęcherza moczowego, które mogą być leczone empirycznie[64] (na podstawie praktycznych doświadczeń i obserwacji). U osób używających ten narkotyk częściej może dojść do nieodwracalnych uszkodzeń i bliznowacenia. W najcięższych przypadkach może być konieczny poważny zabieg chirurgiczny w postaci cystektomii i rekonstrukcji pęcherza.[64]

W przypadku stwierdzenia, że czynnikiem wywołującym jest ketamina, zalecono ocenę czynności nerek; także urografia tomografii komputerowej może być wykorzystana w celu zbadania stopnia zaawansowania schorzenia. Należy obowiązkowo wykonać posiew moczu. Rutynowa ocena górnych dróg oddechowych wraz z urografią tomografii komputerowej może wykluczyć zwężenie moczowodu, a do oceny pojemności pęcherza można wykorzystać cystoskopię.[64] U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, u których ultrasonografia nie wykazała wodonercza, tomografia komputerowa nie musi być konieczna.[154]

Wood i wsp.[64] zaproponowali strategię leczenia problemów urologicznych związanych z używaniem ketaminy. Kluczowym aspektem w niej jest zaprzestanie używanie ketaminy przez pacjentów, co może być jednak skomplikowane ze względu na potrzebę łagodzenia bólu w przypadku wrzodziejącego zapalenia pęcherza moczowego. Wymaga to od zespołu prowadzącego opracowania z pacjentem alternatywnego planu leczenia bólu. Może również wystąpić brak motywacji do wstrzymania się od używania, niestawianie się na badania urologiczne i wizyty lekarskie.[64]

Winstock i wsp. zalecili multidyscyplinarne podejście promujące redukcję szkodliwych skutków, zaprzestanie używania i wczesne skierowanie, aby uniknąć rozwinięcia poważnych i nieodwracalnych zaburzeń urologicznych.[63] Podobnie, Wood i wsp. sugerują potrzebę współpracy pomiędzy specjalistycznymi ośrodkami leczenia uzależnień a lokalnymi placówkami urologicznymi.[63] Niektóre agencje antynarkotykowe opracowały modele proaktywne.[64] Nie zawsze jest to jednak możliwe, ponieważ pacjenci mogą czasem leczyć się na oddziałach urologicznych poza miejscem ich zamieszkania. W takim przypadku najlepiej by było, aby wsparcie było zapewnione przez lekarza medycyny rodzinnej.[64]

4.15. Zdrowie i bezpieczeństwo publiczne

4.15.1. Zakażenia wirusowe i bakteryjne

Badania wykazały, że wstrzykiwanie ketaminy wiąże się z zachowaniami wysokiego ryzyka, takimi jak wspólne korzystanie ze strzykawek i igieł oraz akcesoriów,[155,156]używanie wielu narkotyków jednocześnie[156,157]i wielokrotne wstrzykiwanie. Wstrzykiwanie ketaminy naraża osobę używającą na ryzyko infekcji wirusowych i bakteryjnych, a tym samym też na potencjalne ryzyko ich przeniesienia na inne osoby.

4.15.2. Wypadki samochodowe i przestępstwa seksualne

Ketamina wpływa upośledza funkcjonowanie psychomotoryczne w sposób zależny od dawki, a wyższe dawki zwiększają ryzyko wypadków samochodowych.[158] Stosowanie ketaminy wiązało się z wypadkami drogowymi w Hongkongu: w 9% śmiertelnych wypadków z udziałem jednego samochodu, które miały miejsce w latach 1996-2000, wiążących się z prowadzeniem pod wpływem narkotyków lub alkoholu stwierdzono zażycie ketaminy.[159] W nowym rozporządzeniu (wchodzącym w życie w marcu 2015 r.) uznano ketaminę za jeden z narkotyków kontrolowanych dla celów sekcji 5A ustawy o ruchu drogowym z 1988 r.[160] Zażycie ketaminy może narazić daną osobę na ryzyko napaści seksualnej, chociaż badania sugerują, że ketamina nie jest stosowana w napaściach seksualnych z wykorzystaniem substancji psychoaktywnych.[161,162]

4.16. Redukcja szkód

Zaleca się, aby wszystkim osobom używającym ketaminę dawać standardowe zalecenia dotyczące ograniczania szkodliwych skutków, które obejmują: nieużywanie narkotyku będąc samemu, unikanie jednoczesnego używania innych narkotyków czy przyjmowania ketaminy z innymi substancjami psychoaktywnymi, w tym alkoholem, a także przekazanie informacji na temat bezpiecznego środowiska i bezpieczniejszych technik iniekcji.[7,59]

Osobom używającym ketaminę należy udzielić następujących, bardziej szczegółowych porad dotyczących ograniczania szkodliwych skutków:

- Użytkownikom należy zalecić, aby dokładnie odmierzali dawki i zaczynali od małej dawki testowej. Należy również zalecić im dokładne mierzenie odstępów czasu między dawkami.
- Należy unikać używania ketaminy razem z innymi narkotykami czy alkoholem.[7]
- Osoby używające ketaminę powinny minimalizować ryzyko przypadkowych obrażeń, upewniając się, że nietrzeźwym przyjaciołom zawsze towarzyszą inni, niebędący pod wpływem.[82] Dysocjacyjne działanie ketaminy naraża osoby ją używające na ryzyko: za takie uznano możliwość utonięcia w płytkiej wodzie, w tym w wannie, oraz hipotermii przy długich spacerach.
- Osobom używającym ten narkotyk należy uświadomić związek z problemami urologicznymi i innymi szkodliwymi czynnikami związanymi z ketaminą.
- Osoby, u których rozwinęła się tolerancja i które muszą stosować coraz większe dawki, oraz te, które używają ketaminę częściej niż by chcieli, należy zachęcać do monitorowania poziomów używania. Bardzo przydatne mogą być dzienniki i narzędzia

elektroniczne.

- Osoby używające ten narkotyk powinny otrzymać informacje, że nie należy zostawiać osób silnie odurzonych samych, ponieważ może dojść do wypadku, i że powinny ją używać w obecności osoby, która nie bierze.[82]
- Osobom tym należy też uświadomić możliwość pojawienia się zmian neurologicznych i poznawczych wynikających z częstego stosowania ketaminy, które mogą prowadzić do słabych wyników w szkole, na uczelni lub w pracy.[82]
- Osoby używające ketaminę, które czują się przygnębione i zaniepokojone po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki ketaminy, powinny być zachęcane do szukania profesjonalnej pomocy w leczeniu objawów podczas stopniowego odstawiania lub odwyku.
- Osoby używające ten narkotyk powinny być świadome, że miejscowe działanie znieczulające ketaminy oznacza, że mogą nie odczuwać bólu w wyniku urazu tkanki i powinny zachować szczególną ostrożność podczas wszelkich czynności seksualnych, które mogą spowodować uszkodzenie tkanki (np. „fisting").
- Ze względu na ryzyko urologiczne należy unikać codziennego używania ketaminy.
- Należy zdecydowanie zachęcać osoby używające ketaminę, u których wystąpiły problemy urologiczne, do odstawienia tego narkotyku.
- Osobom używającym ten narkotyk, u których wystąpiły problemy urologiczne, należy poradzić, aby nie odwadniały się celowo i szukały pomocy lekarskiej, a także skierować je do specjalisty w celu zmniejszenia ryzyka trwałego uszkodzenia.

Corazza i wsp. w swojej analizie stron internetowych stwierdzili, że osoby używające ten narkotyk same sugerowały, że dawki należy zwiększać wyłącznie stopniowo. Osoby używające narkotyk zalecały nie przekraczać dawki 50 mg przy pierwszym użyciu lub przy przyjmowaniu doustnym. Na stronach internetowych zalecano również, aby osoby używające nie mieszały metoksetaminy z alkoholem, tetrahydrokannabinolem, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorami monoaminooksydazy. Osobom używającym zalecono wypróbowanie dawki testowej wynoszącej kilka miligramów i odczekanie 2 godzin przed przyjęciem kolejnej dawki.

Piśmiennictwo

1 National Poisons Information Service. *Annual Report 2012/2013.* Public Health England, 2013.

2 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). *Ketamine: A Review of Use and Harm.* Home Office, 2013.

3 Weil A, Rosen W. *Chocolate to Morphine: Understanding Mind-Active Drugs*. Houghton Mifflin, 1983.

4 Corazza O, Schifano F, Simonato P, Fergus S, Assi S, Stair J, Corkery J, Trincas G, Deluca P, Davey Z, Blaszko U, Demetrovics Z, Moskalewicz J, Enea A, di Melchiorre G, Mervo B, di Furia L, Farre M, Flesland L, Pasinetti M, Pezzolesi C, Pisarska A, Shapiro H, Siemann H, Skutle A, Enea A, di Melchiorre G, Sferrazza E, Torrens M, van der Kreeft P, Zummo D, Scherbaum N. Phenomenon of new drugs on the internet: the case of ketamine derivative methoxetamine. *Hum Psychopharmacol.* Marzec 2012;27(2):145-9. doi: 10.1002/hup.1242.

5 Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of Ci-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther.* maj-czerw. 1965;6:279–91.

6 Kalsi SS, Wood DM, Dargan PI. The epidemiology and patterns of acute and chronic toxicity associated with recreational ketamine use. *Emerg Health Threats J.* 15 kwietnia 2011;4:7107. doi: 10.3402/ehtj.v4i0.7107.

7 Copeland J, Dillon P. The health and psycho-social consequences of ketamine use. *Int J Drug Policy.* 2005;16:122-31.

8 Quibell R, Prummer EC, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *J Pain Symptom Mgt.* 2011;41:640-9.

9 Rabiner EA. Imaging of striatal dopamine release elicited with NMDA antagonists: is there anything there to be seen? *J Psychopharmacol.* 2007;21:253-8.

10 Yanagihara Y, Kariya S, Ohtani M, Uchino K, Aoyama T, Yamamura Y, i wsp. Involvement of CYP2B6 in n-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2001;29:887-90.

11 Hijazi Y, Boulieu R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:853-8.

12 Gibbons S,Zloh M.An analysis of the'legal high'mephedrone. *Bioorg Med Chem Lett.*2010;20:4135– 9.

13 Hofer KE, Grager B, Müller DM, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H, Rentsch KM, Ceschi A. Ketaminelike effects after recreational use of methoxetamine. *Ann Emerg Med.* Lipiec 2012;60(1):97-9. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.11.018.

14 Roth BL, Gibbons S, Arunotayanun W, Huang XP, Setola V, Treble R, Iversen L. The ketamine analogue methoxetamine and 3and 4-methoxy analogues of phencyclidine are high affinity and selective ligands for the glutamate NMDA receptor. *PLoS One*. 2013;8(3):e59334. doi: 10.1371/ journal.pone.0059334.

15 Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, i wsp. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000;47(4):351-4.

16 Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, i wsp. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(8):856-64.

17 Krystal JH. Ketamine and the potential role for rapid acting antidepressant medications. *Swiss Med Wkly.* 2007;137:215-16.

18 Coppola M, Mondola R. Methoxetamine: From drug of abuse to rapid-acting antidepressant. *Med Hypotheses.* Październik 2012;79(4):504-7. doi: 10.1016/j.mehy.2012.07.002.

19 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *2012 Annual Report on the State of the Drug Problem in Europe*. 2012.

20 Curran V, Morgan C. Cognitive, dissociative and psychotogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. *Addiction.* 2000;95:575-90.

21 Home Office. *Drug Misuse: Findings from the 2013/14 Crime Survey for England and Wales.*Lipiec 2014.

22 Lankenau SE. In and out of the K hole. W: Sanders B, ed. *Drugs,Clubs and Young People: Sociological and Public Health Perspectives* str. 77–87. Ashgate, 2006.

23 Barrett SP, Gross SR, Garand I, Pihl RO. Patterns of simultaneous polysubstance use in Canadian rave attendees. *Subst Use Misuse.* 2005;40:1525-37.

24 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Annual Report 2006. Selected Issue 3: Developments.* 2006.

25 Dick D, Torrance C. Mixmag drugs survey. *Mixmag* ('the world's biggest dance music and clubbing magazine'), luty 2010: 44-53.

26 Lua AC, Lin HR, Tseng YT, Hu AR, Yeh PC. Profiles of urine samples from participants at rave party in Taiwan: prevalence of ketamine and MDMA abuse. *Forensic Sci Int*. 2003;136:47-51.

27 Degenhardt L, Topp L.'Crystal meth' use among polydrug users in Sydney's dance party subculture: characteristics use patterns and associated harm. *Int J Drug Policy.* 2003;14:17-24.

28 Dillon P, Copeland J, Jansen K. Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use. *Drug Alcohol Depend.* 2003;69:23-8.

29 Dotson JW, Ackerman DL, West LJ. Ketamine abuse. *J Drug Issues.* 1995;25:751-7.

30 Joe Laidler K. The rise of club drugs in a heroin society: the case of Hong Kong. *Subst Use Misuse.* 2005;40:1257-78.

31 Newcombe R. Ketamine case study: the phenomenology of a ketamine experience. *Addict Res Theory.* 2008;16:6.

32 Riley S. Ketamine: the divisive dissociative. A discourse analysis of the constructions of ketamine by participants of a free party (rave) scene. *Addict Res Theory*. 2008;16:13.

33 Clatts MC, Goldsamt L, Huso Y. Club drug use among young men who have sex with men in NYC: a preliminary epidemiological profile. *Subst Use Misuse.* 2005;40:1317-30.

34 Patterson TL, Semple SJ, Zians JK, Strathdee SA. Methamphetamine-using HIV-positive men who have sex with men: correlates of polydrug use. *J Urban Health.* 2005;82:120-6.

35 Rusch M, Lampinen TM, Schilder A, Hogg RS. Unprotected anal intercourse associated with recreational

drug use among young men who have sex with men depends on partner type and intercourse role. *Sex Transm Dis*. 2004;31:492-8.

36 Ahmed SN, Petchkovsky L. Abuse of ketamine. *Br J Psychiatry.* 1980;37:303.

37 Moore NN, Bostwick JM. Ketamine dependence in anesthesia providers. *Psychosomatics.* 1999;40:356-9.

38 Wood DM, Measham F, Dargan PI. 'Our favourite drug': prevalence of use and preference for mephedrone in the London night-time economy 1 year after control. *J Substance Use.* 2012;17(2):91-7. doi: 10.3109/14659891.2012.661025.

39 Moore K, Measham F. 'It's the most fun you can have for twenty quid': motivations, consequences and meanings of British ketamine use. *Addiction Research Theory.* 2008;16(3):231-44.

40 MIXMAG'S Global Drug Survey: the results, 18 kwietnia 2013. http://www.mixmag.net/words/features/mixmags-global-drug-survey-the-results.

41 Muetzelfeldt L, Kamboj SK, Rees H, Taylor J, Morgan CJ, Curran HV. Journey through the K-hole: phenomenological aspects of ketamine use. *Drug Alcohol Depend.* 1 czerwca 2008;95(3):219–29. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.01.024.

42 Measham F, Moore K. Repertoires of distinction: Exploring patterns of weekend polydrug use within local leisure scenes across the English night time economy. *Criminology Criminal Justice.* 2009;9:437-64.

43 Home Office. *Crime Survey England and Wales 2011*. 2012.

44 Dalgarno PJ, Shewan D. Illicit use of ketamine in Scotland. *J Psychoactive Drugs*. 1996;28:191-9.

45 Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction.* 2010;105:121-33.

46 Riley SC, James C, Gregory D, Dingle H, Cadger M. Patterns of recreational drug use at dance events in Edinburgh, Scotland. *Addiction*. lipiec 2001;96(7):1035-47.

47 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). *Statement of Evidence on Methoxetamine.* Home Office 2012.

48 Mitcheson L, McCambridge J, Byrne A, Hunt N, Winstock A. Sexual health risk among dance drug users: Cross-sectional comparisons with nationally representative data. *Int J Drug Policy.* Sierpień 2008;19(4):304-10. doi: 10.1016/j.drugpo.2007.02.002.

49 Darrow WW, Biersteker S, Geiss T, Chevalier K, Clark J, Marrero Y. i wsp. Risky sexual behaviors associated with recreational drug use among men who have sex with men in an international resort area: challenges and opportunities. *J Urban Health.* 2005;82:601-9.

50 Lee SJ, Galanter M, Dermatis H, McDowell D. Circuit parties and patterns of drug use in a subset of gay men. *J Addictive Diseases*. 2003;22(4):47-60.

51 Mattison AM, Ross MW, Wolfson T, Franklin D. Circuit party attendance, club drug use, and unsafe sex in gay men. *J Substance Abuse.* 2001;13(1-2):119-26.

52 Ross MW, Mattison AM, Franklin D. Club drugs and sex on drugs are associated with different motivations for gay circuit party attendance in men. *Substance Use Misuse.* 2003;38(8):1171–9.

53 Lankenau SE, Bloom JJ, Shin C. Longitudinal trajectories of ketamine use among young injection drug users. *Int J Drug Policy.* Lipiec 2010;21(4):306-14. doi: 10.1016/j.drugpo.2010.01.007.

54 Lankenau SE, Clatts MC. Ketamine injection among high risk youths: preliminary findings from New York City. *J Drug Issues.* czerwiec 2002;32(3):893-905.

55 Bristol Drug Project. Ketamine: just a harmless party drug? *Drink and Drug News* 28 lipca 2008.

56 Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;182:313-33.

57 Jansen KL.A review of the nonmedical use of ketamine: use, users and consequences. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32:419-33.

58 Corazza O, Assi S, Schifano F. From 'Special K' to 'Special M': the evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine. *CNS Neurosci Ther.*Czerwiec 2013;19(6):454–60. doi: 10.1111/cns.12063.

59 Curran HV, Monaghan 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*. Maj 2001;96(5):749-60.

60 Jansen KL, Darracot-Cankovic R.The nonmedical use of ketamine, part two: a review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs*. 2001;33:151-8.

61 Morgan CJ, Rees H, Curran HV. Attentional bias to incentive stimuli in frequent ketamine users. *Psychol Med.* 2008;38:1331-40.

62 Moreton JE, Meisch RA, Stark L, Thompson T. Ketamine self-administration by the rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977;203:303-9.

63 Winstock AR, Mitcheson L, Gillatt DA, Cottrell AM. The prevalence and natural history of urinary

symptoms among recreational ketamine users. *BJU Int.* Grudzień 2012;110(11):1762–6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11028.x.

64 Wood D, Cottrell A, Baker SC, Southgate J, Harris M, Fulford S, Woodhouse C, Gillatt D. Recreational ketamine: from pleasure to pain. *BJU Int.* Czerwiec 2011;107(12):1881–4. doi: 10.1111/j.1464410X.2010.10031.x.

65 Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM. Here today, gone tomorrow … and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (Bath Salts), Kratom, *Salvia divinorum*, methoxetamine, and piperazines. *J Med Toxicol.* Marzec 2012;8(1):15-32. doi: 10.1007/ s13181-011-0202-2.

66 Siegel RK. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. W: Peterson RC, Stillman RC, red. *Phencyclidine Abuse: An Appraisal* (NIDA Research Monograph 21) str. 119–47. National Institute on Drug Abuse, 1978.

67 Teltzrow R, Bosch OG. Ecstatic anaesthesia: ketamine and GHB between medical use and selfexperimentation. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2012;16: 309-21.

68 Hurt PH, Ritchie EC. A case of ketamine dependence. *Am J Psychiatry.* 1994;151:779.

69 Teltzrow R, Bosch OG. Ecstatic anaesthesia: ketamine and GHB between medical use and selfexperimentation. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*. 2012;16:309-21.

70 Ross S. Ketamine and addiction. *Primary Psychiatry.* 2008;15(9):61–9.

71 Stirling J, McCoy L. Quantifying the psychological effects of ketamine: from euphoria to the K-hole. *Subst Use Misuse.* Grudzień 2010;45(14):2428-43. doi: 10.3109/10826081003793912.

72 Leary T, Sirius RU. *Design for Dying.* HarperCollins, 1998.

73 Critchlow DG. A case of ketamine dependence with discontinuation symptoms. *Addiction*. SIE 2006;101(8):1212-13.

74 Gill JR, Stajíc M. Ketamine in non-hospital and hospital deaths in New York City. *J Forensic Sci.* 2000;45(3):655-8.

75 Corazza O, Schifano F. Ketamine-induced near-death experience states in a sample of 50 misusers. *Substance Use Misuse.* 2010;45(6):916-24.

76 Shields JE, Dargan PI, Wood DM, Puchnarewicz M, Davies S, Waring WS. Methoxetamine associated reversible cerebellar toxicity: three cases with analytical confirmation. *Clin Toxicol (Phila).* czerwiec 2012;50(5):438-40. doi: 10.3109/15563650.2012.683437.

77 Wilde JM, Rose SR, Cumpston KL, Wills BK, Stromberg PE. Self-medication with methoxetamine as an analgesic resulting in significant toxicity. *Clin Toxicol.* 2012;50(7):709.

78 Schifano F, Corkery J, Oyefeso A, Tonia T, Ghodse AH. Trapped in the 'K-hole': overview of deaths associated with ketamine misuse in the UK (1993–2006). *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:114-16.

79 Long H. Case report: ketamine medication error resulting in death. *Int J Med Toxicol.* 2003;6:2.

80 Licata M, Pierini G, Popoli G. A fatal ketamine poisoning. *J Forensic Sci.* 1994;39:1314-20.

81 Stewart CE. Ketamine as a street drug. *Emerg Med Serv.* Listopad 2001;30(11):30, 32, 34 passim.

82 Morgan CJA, Curran HV. Ketamine use: a review. *Addiction*. 2011;107:27-38.

83 Morgan CJ, Curran HV. Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;**188**:408–24.

84 Felser JM, Orban DJ. Dystonic reaction after ketamine abuse. *Ann Emerg Med*. grudzień 1982;11(12):673–5.

85 Lahti AC, Weiler MA, Michaelidis T, Parwani A, Tammminga C. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25:455-67.

86 Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1995;13:9-19.

87 Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, Elman I, Clifton A, Pickar D, et al. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*. 1997;17:141-50.

88 Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, Tamminga CA. Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport*. 1995;6:869–72.

89 Wood DM, Bishop CR, Greene SL, Dargan PI. Ketaminerelated toxicology presentations to the ED. *Clin Toxicol.* 2008;46:630.

90 Weiner AL, Vieira L, McKay CA, Bayer MJ. Ketamine abusers presenting to the emergency department: a case series. *J Emerg Med*. 2000*;18:447–51.*

91 Rollin A, Maury P, Guilbeau-Frugier C, Brugada J. Transient ST elevation after ketamine intoxication: a new cause of acquired brugada ECG pattern. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Styczeń 2011;22(1):91-4. doi:

10.1111/j.1540-8167.2010.01766.x.

92 Ng SH, Tse ML, Ng HW, Lau FL. Emergency department presentation of ketamine abusers in Hong Kong: a review of 233 cases. *Hong Kong Med J.* Luty 2010;16(1):6–11.

93 Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Johnston A, Dargan PI. Acute toxicity associated with the recreational use of the ketamine derivative methoxetamine. *Eur J Clin Pharmacol.* maj 2012;68(5):853-6. doi: 10.1007/s00228-011-1199-9.

94 Michelot D, Melendez-Howell LM. *Amanita muscaria*: chemistry, biology, toxicology, and ethnomycology. *Mycol Res.* 2003;107:131-46.

95 Ward J, Rhyee S, Plansky J, Boyer E. Methoxetamine: a novel ketamine analog and growing health-care concern. *Clin Toxicol.* 2011;49:874-75.

96 Sein Anand J, Wiergowski M, Barwina M, Kaletha K. Accidental intoxication with high dose of methoxetamine (MXE) – a case report. *Przegl Lek.* 2012;69(8):609-10.

97 Wood DM, Nicolaou M, Dargan PI. Epidemiology of recreational drug toxicity in a nightclub environment. *Subst Use Misuse.* 2009;44:1495-502.

98 Wood DM, Nicolaou M, Dargan PI. Epidemiology of recreational drug toxicity in a nightclub environment. *Subst Use Misuse.* 2009;44:1495-502.

99 National Poisons Information Service (NPIS). *Report 2012/2013.* Public Health England, March 2013.

100 Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylene dioxymethamphetaine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm.* 1 czerwca 2002;59(11):1067–76.

101 Matulewicz P, Kasicki S, Hunt MJ. The effect of dopamine receptor blockade in the rodent nucleus accumbens on local field potential oscillations and motor activity in response to ketamine. *Brain Res.* 2010;1366:226-32.

102 Pal HR, Berry N, Kumar R, Ray R. Ketamine dependence. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30:382-4.

103 Jansen KL. Ketamine – can chronic use impair memory? *Int J Addict.* 1990;25:133-9.

104 Cumming JF. The development of an acute tolerance to ketamine. *Anesth Analg.* 1976;55:788-91.

105 Bree MM, Feller I, Corssen G. Safety and tolerance of repeated anesthesia with CI 581 (ketamine) in monkeys. *Anesth Analg.* 1967;46:596-600.

106 Byer DE, Gould AB Jr. Development of tolerance to ketamine in an infant undergoing repeated anesthesia. *Anesthesiology.* 1981;54:255-6.

107 Blachut M, Solowiow K, Janus A, Ruman J, Cekus A, Matysiakiewicz J, i wsp. A case of ketamine dependence. *Psychiatr Pol.* 2009;43:593-9.

108 Lim DK. Ketamine associated psychedelic effects and dependence. *Singapore Med J.* 2003;44:31–4.

109 Wang YC, Chen SK, Lin CM. Breaking the drug addiction cycle is not easy in ketamine abusers. *Int J Urol.* Maj 2010;17(5):496; odpowiedź autora 497. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02491.x.

110 Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1989;29:365-402.

111 Wei YB, Yang JR.'Ketamine-induced ulcerative cystitis' is perhaps better labelled 'ketamine-induced uropathy'. *Addiction.* Sierpień 2013;;108(8):1515. doi: 10.1111/add.12195.

112 Chu PS, Ma WK, Wong SC, Chu RW, Cheng CH, Wong S, Tse JM, Lau FL, Yiu MK, Man CW. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU Int.* Grudzień 2008;102(11):1616-22. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07920.x.

113 Wong SW, Lee KF, Wong J, Ng WW, Cheung YS, Lai PB. Dilated common bile ducts mimicking choledochal cysts in ketamine abusers. *Hong Kong Med J.* Luty 2009;15(1):53-6.

114 Cottrell A, Warren K, Ayres R, Weinstock P, Gillatt DA. The relationship of chronic recreational ketamine use and severe bladder pathology: presentation, management of symptoms and public health concerns. *European Urology Suppl.* 2009;8:170.

115 Middela S, Pearce I. Ketamine-induced vesicopathy: a literature review. *Int J Clin Pract.* Styczeń 2011;65(1):27-30. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02502.x.

116 Yew DT, Wood DM, Liang W, Tang HC, Dargan PI. An animal model demonstrating significant bladder inflammation and fibrosis associated with chronic methoxetamine administration. *Clin Toxicol.* 2013;51(4):278.

117 Selby NM, Anderson J, Bungay P, Chesterton LJ, Kohle NV. Obstructive nephropathy and kidney injury associated with ketamine abuse. *Nephrology Dialysis Transplantation Plus*. 2008;1(2):310-12.

118 Ng SH, Lee HK, Chan YC, Lau FL. Dilated common bile ducts in ketamine abusers. *Hong Kong Med J.* 2009;15: 157 odpowiedź autora.

119 Randall T. Ectasy-fuelled 'rave' parties become dances of death for English youths. *J Am Med Assoc.*

1993;269:869-70.

120 Glasgow AM, Tynan D, Schwartz R, Hicks JM, Turek J, Driscol C, i wsp. Alcohol and drug use in teenagers with diabetes mellitus. *J Adolesc Health*. 1997;12:11-14.

121 Gold MA,Gladstein J.Substance use among adolescents with diabetes mellitus: preliminary findings. *J Adolesc Health.* 1993;14:80-4.

122 Martínez-Aguayo A, Araneda JC, Fernandez D, Gleisner A, Perez V, Codner E. Tobacco, alcohol, and illicit drug use in adolescents with diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:265-71.

123 Ng RS, Darko DA, Hillson RM. Street drug use among young patients with type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2004;21:295-6.

124 Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. 'Mind the gap' when managing ketoacidosis in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:e58.

125 Rattray M. Ecstasy: towards an understanding of the biochemical basis of the action of MDMA. *Essays Biochem.* 1991;26:77.

126 Britt GC, McCance-Katz EF. A brief overview of the clinical pharmacology of 'club drugs'. *Subst Use Misuse.* 2005;40:1189-201.

127 Seymour HR, Gilman D, Quin JD. Severe ketoacidosis complicated by 'ecstasy' ingestion and prolonged exercise. *Diabet Med.* 1996;13:908-9.

128 Giorgi FS, Lazzeri G, Natale G, Iudice A, Ruggieri S, Paparelli A, i wsp. MDMA and seizures: a dangerous liaison? *Ann NY Acad Sci*. 2006;1074:357-64.

129 Rosenson J, Smollin C, Sporer KA, Blanc P, Olson KR. Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California. *Ann Emerg Med*. 2007;49:164-71.

130 Kalantar-Zadeh K, Nguyen MK, Chang R, Kurtz I. Fatal hyponatremia in a young woman after ecstasy ingestion. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:283-8.

131 Ben-Abraham R, Szold O, Rudick V, Weinbroum AA. 'Ecstasy' intoxication: life-threatening manifestations and resuscitative measures in the intensive care setting. *Eur J Emerg Med*. 2003;10:309-13.

132 Brvar M, Kozelj G, Osredkar J, Mozina M, Gricar M, Bunc M. Polydipsia as another mechanism of hyponatremia after 'ecstasy' (3,4 methyldioxymethamphetamine) ingestion. *Eur J Emerg Med.* 2004;11:302-4.

133 Kwon C, Zaritsky A, Dharnidharka VR. Transient proximal tubular renal injury following ecstasy ingestion. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:820-2.

134 Lee P, Nicoll AJ, McDonough M, Colman PG. Substance abuse in young patients with type 1 diabetes: easily neglected in complex medical management. *Intern Med J.* 2005;35:359–61.

135 Rome ES. It's a rave new world: rave culture and illicit drug use in the young. *Cleve Clin J Med.* 2001;68:541-50.

136 Buchanan JF, Brown CR.'Designer drugs'. A problem in clinical toxicology. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1988;3:1.

137 Koesters SC, Rogers PD, Rajasingham CR. MDMA ('ecstasy') and other'club drugs'.The new epidemic. *Paediatr Clin North Am.* 2002;49:415.

138 Lee P, Campbell LV. Diabetic ketoacidosis: the usual villain or a scapegoat? A novel cause of severe metabolic acidosis in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:e13.

139 Romanelli F, Smith KM, Pomeroy C. Use of club drugs by HIV-seropositive and HIV-seronegative gay and bisexual men. *Top HIV Med.* styczeń - luty 2003;11(1):25–32.

140 Morgan CJ, Rossell SL, Pepper F, Smart J, Blackburn J, Brandner B, et al. Semantic priming after ketamine acutely in healthy volunteers and following chronic self-administration in substance users. *Biol Psychiatry.* 2006;59:265-72.

141 Morgan CJ, Perry EB, Cho HS, Krystal JH, D'Souza DC. Greater vulnerability to the amnestic effects of ketamine in males. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;187:405-14.

142 Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Ketamine use, cognition and psychological wellbeing: a comparison of frequent, infrequent and ex-users with polydrug and non-using controls. *Addiction.* 2009;104:77-87.

143 Morgan CJ, Monaghan L, Curran HV. Beyond the K-hole: a 3-year longitudinal investigation of the cognitive and subjective effects of ketamine in recreational users who have substantially reduced their use of the drug. *Addiction*. listopad 2004;99(11):1450–61.

144 Narendran R,Frankle WG,Keefe R,Gil R,Martinez D,Slifstein M,et al.Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users. *Am J Psychiatry.* 2005;162:2352-9.

145 Aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, i wsp. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67:139-45.

146 Womble AL. Effects of ketamine on major depressive disorder in a patient with posttraumatic stress disorder. *AANA J.* Kwiecień 2013;81(2):118–19.

147 Murrough JW. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site, randomized, parallel-arm, midazolam-controlled, clinical trial. *Biol Psychiatry.* 2013;73(9) Suppl 1(142S).

148 Liao Y, Tang J, Ma M, Wu Z, Yang M, Wang X, i wsp. Frontal white matter abnormalities following chronic ketamine use: a diffusion tensor imaging study. *Brain*. 2010;133:2115-22.

149 Liao Y, Tang J, Corlett PR, Wang X, Yang M, Chen H, Liu T, Chen X, Hao W, Fletcher PC. Reduced dorsal prefrontal gray matter after chronic ketamine use. *Biol Psychiatry.* 1 stycznia 2011;69(1):42–8. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.030.

150 National Treatment Agency for Substance Misuse. *Club Drugs: Emerging Trends and Risks.* 2012.

151 Maxwell JC. The response to club drug use. *Current Opinion Psychiatry.* 2003;16:279-89.

152 Krystal J, Karper H, Bennett LP, D'Souza A, Abi-Dargham DC, Morrissey A, i wsp. Interactive effects of sub anaesthetic ketamine and subhypnotic lorazepam in humans. *Psychopharmacology.* 1998;135:213-29.

153 Cottrell AM, Gillat DA. Ketamine-associated urinary pathology: the tip of the iceberg for urologists? *British J Med Surg Urol.* 2008;1:136-8.

154 Wood D. Ketamine and damage to the urinary tract. *Addiction*. 2013;108:1515-19.

155 Lankenau S, Clatts M. Drug injection practices among high-risk youth: the first shot of ketamine. *J Urban Health.* 2004;81(2):232-48.

156 Lankenau S, Clatts M. Patterns of polydrug use among ketamine injectors in New York City. *Substance Use Misuse.* 2005;40:1381-97.

157 Lankenau S, Sanders B. Patterns and frequencies of ketamine injection in New York City. *J Psychoactive Drug.* 2007;39(1):21–9.

158 Cheng WC, Ng KM, Chan KK, Mok VK, Cheung BK. Roadside detection of impairment under the influence of ketamine – evaluation of ketamine impairment symptoms with reference to its concentration in oral fluid and urine. *Forensic Sci Int.* 2007;170:51-8.

159 Cheng JY, Chan DT, Mok VK. An epidemiological study on alcohol/drugs related fatal traffic crash cases of deceased drivers in Hong Kong between 1996 and 2000. *Forensic Sci Int.* 2005;153:196– 201.

160 Statutory Instruments 2014 No. 2868 Road Traffic, England and Wales: Drug Driving (Specified Limits) (England and Wales) Regulations 2014. http://www.legislation.gov.uk/uksi/2014/2868/pdfs/uksi_20142868_en.pdf.

161 Scott-Ham M, Burton FC. Toxicological findings in cases of alleged drug-facilitated sexual assault in the United Kingdom over a 3-year period. *J Clin Forensic Med.* 2005;12:175-86.

162 Du Mont J, Macdonald S, Rotbard N, Bainbridge D, Asllani E, Smith N, i wsp. Drug-facilitated sexual assault in Ontario, Canada: toxicological and DNA findings. *J Forensic Leg Med.* 2010;17:333-8.

Rozdział 5

Podtlenek azotu

Grupa narkotyków: depresanty/dysocjanty/wziewne środki odurzające

5.1. Nazwy potoczne

Nazwy potoczne, w tym angielskie, w momencie publikacji to: Gaz rozweselający, Hippie Crack, Whippets (naboje podtlenku azotu), Chargers, Bulbs.

Inne nazwy mogą być używane lokalnie.

5.2. Status prawny

W Wielkiej Brytanii sprzedaż podtlenku azotu osobom powyżej 18 r.ż. jest legalna, jednak zabrania się jej, jeśli istnieje podejrzenie, że dana osoba może go kupować w celach odurzania się. Sprzedaż podtlenku azotu w celach gastronomicznych i z innych uzasadnionych przyczyn jest legalna, chociaż jego sprzedaż w formie napełnionych gazem balonach lub kanistrach przeznaczonych do rekreacyjnego użytku przez ludzi stanowi naruszenie ustawy o lekach („Medicines Act").[1]

5.3. Jakość dowodów naukowych

Dowody dotyczące postępowania w przypadku ostrych i przewlekłych szkodliwych skutków związanych z używaniem podtlenku azotu w celach rekreacyjnych są ograniczone i obejmują głównie obserwacje kliniczne oraz sporadyczne badania eksperymentalne nad ostrymi skutkami. Niewiele wiadomo na temat ostrych szkodliwych skutków i interwencji związanych z używaniem tego narkotyku. Przewlekłe skutki długotrwałego używania podtlenku azotu są znane i dobrze opisane.

5.4. Krótkie omówienie farmakologii

Podtlenek azotu jest gazem, którego farmakologia nie jest dobrze zbadana, a istniejące dowody nie są rozstrzygające. Zasugerowano jednak, że receptory opioidowe mogą być odpowiedzialne za jego właściwości przeciwbólowe,[2] a badania wykazały, że nalokson hamuje jego działanie przeciwbólowe.[3] Ponadto podtlenek azotu może działać jako antagonista NMDA, podobnie jak ketamina, inny anestetyk (rozdział 4).[2]Działa on głównie poprzez układ opioidowy, pośrednicząc w uwalnianiu beta-endorfin i wiążąc się bezpośrednio z receptorami opioidowymi mu, delta i kappa.[4] Podtlenek azotu jest stosowany współcześnie jako środek znieczulający.

Jest to również narkotyk „dysocjacyjny". Chociaż jego wpływ na mózg nie jest w pełni poznany, jego dysocjacyjne skutki są prawdopodobnie spowodowane przez zapobieganie

normalnemu działaniu receptora NMDA.

Podtlenek azotu jest szybko wchłaniany przez krążenie płucne.[4] Ze względu na wysoką rozpuszczalność w tłuszczach łatwo przechodzi przez barierę krew-mózg i charakteryzuje się szybkim początkiem działania; jest usuwany z organizmu w ciągu kilku godzin.[5]

Stosowanie podtlenku azotu prowadzi do niedoboru witaminy B12, co jest prawdopodobnie spowodowane jego wpływem na kobalt w witaminie B12, za pomocą którego witamina ta jest przekształcana z postaci aktywnej, pojedynczej, w postać nieaktywną, dwuwartościową.[6]

5.5. Kliniczne i inne zastosowania podtlenku azotu

Podtlenek azotu był stosowany jako środek znieczulający w medycynie od ponad 150 lat i obecnie również znajduje szerokie zastosowanie w medycynie, stomatologii i weterynarii. Stosuje się go również do analgezji i w celu łagodzenia niepokoju. Jest on stosowany w różnorakich miejscach, w tym w karetkach pogotowia ratunkowego, na SOR-ach, do łagodzenia bóli porodowych oraz w stomatologii, gdzie jego krótki czas działania jest zaletą.[1] Zastosowanie podtlenku azotu w znieczulaniu jest jednak od dawna kwestionowane ze względu na zagrożenia, jakie stwarza zarówno dla klinicystów z powodu niezamierzonego narażenia zawodowego, jak i dla pacjentów ze względu na wpływ na układ krwiotwórczy, nerwowy, sercowo naczyniowy, immunologiczny, indukowanie nudności i wymiotów oraz rozszerzanie przestrzeni wypełnionych powietrzem. [np. rozdętego jelita, ucha środkowego, odmy opłucnej, balonika rurki intubacyjnej- przyp. tłum.][7]

Wykazano, że podtlenek azotu łagodzi objawy głodu i odstawienne w przypadku alkoholu, opioidów, nikotyny, kokainy i konopi indyjskich.[8–13]

Poza zastosowaniami u ludzi i zwierząt podtlenek azotu jest stosowany jako dodatek do paliwa, jako utleniacz w celu zwiększenia mocy samochodów, jako składnik paliwa rakietowego, jako dyspergator aerozoli oraz w przemyśle gastronomicznym do wytwarzania bitej śmietany. Stwarza to podstawę do jego legalnej sprzedaży na stronach internetowych w formie małych kanistrów lub większych zbiorników, które są oznaczone jako „zatwierdzone do użytku spożywczego” i nie są przeznaczone do użytku rekreacyjnego.[1]

5.6. Rozpowszechnienie i wzorce używania

Wykorzystanie podtlenku azotu do celów rekreacyjnych nie jest niczym nowym, ponieważ już w czasach wiktoriańskich popularne były przyjęcia powiązane z używaniem gazu rozweselającego, głównie w kontekście różnorodnych występów w salach muzycznych, teatrach i festynach. Istnieją niepotwierdzone dowody na to, że podtlenek azotu jest obecnie popularnie używany w niektórych klubach i na festiwalach muzycznych, gdzie jest kupowany w formie balonu wypełnionego gazem. Doprowadziło to do podjęcia przez agencję Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHPRA) działań mających na celu kontrolę podaży leku zgodnie z sekcją 52 ustawy o lekach z 1968 r.[14]

Wykorzystanie podtlenku azotu do celów rekreacyjnych zostało po raz pierwszy

odnotowane w badaniu dotyczącym przestępczości w Anglii i Walii (CSEW; dawniej British Crime Survey) w latach 2012/13. W CSEW na lata 2013-2014 stwierdzono co następuje:

- 2,3% dorosłych w wieku 16-59 lat zażyło w ostatnim roku podtlenek azotu;
- 7,6% osób w wieku 16-24 lat zażyło w ostatnim roku podtlenek azotu.

Nie stanowiło to istotnej różnicy w porównaniu do roku poprzedzającego.

W badaniu MixMag Global Drug Survey 2011/12 49,6% respondentów ze Zjednoczonego Królestwa przyznało się do co najmniej jednokrotnego zażycia, 27,2% do zażycia w zeszłym roku, przy czym do zażycia w zeszłym roku przyznało się 43% osób regularnie bywających w klubach.[15] W sprawozdaniu Komisji Doradczej ds. Nadużywania Narkotyków (ACMD) z 2011 roku dotyczącego nowych substancji psychoaktywnych zaprezentowano niepotwierdzone dowody na powszechne stosowanie tej substancji na festiwalu w Glastonbury w 2010 r.[1]

Wood i wsp. badali wykorzystanie podtlenku azotu wśród 330 mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (MSM) w przyjaznych gejom londyńskich klubach. Odnotowane poziomy używania tej substancji - 28,1% osób przyznających się do przynajmniej jednokrotnego zażycia oraz 11,9% do zażycia w ostatnim roku - były niższe niż te stwierdzone w Global Drug Survey.[16]

5.7. Drogi przyjmowania i częstość zażywania

Podtlenek azotu stosuje się ze względu na jego działanie euforyczne. Początek działania jest natychmiastowy i trwa około dwie minuty użytkownicy mogą przyjmować wiele dawek środka w ciągu kilku godzin.

Podtlenek azotu jest bezbarwnym gazem o lekko słodkim zapachu i smaku. Zazwyczaj wdychany jest z balonów lub stalowych zbiorników. Te ostatnie to małe wkłady zawierające podtlenek azotu pod wysokim ciśnieniem, które można nabyć od dostawców usług caterignowych i które służą do wytwarzania bitej śmietany. Te pojemniki lub cylindry są po angielsku określane także jako whippet / whippit. Butle różnią się w zależności od marki, ale najczęściejmają długość około 6 cm, szerokość 1,8 cm i grubość ścianki około 2 mm, aby wytrzymać ciśnienie gazu. Większość z nich zawiera około 8 g podtlenku azotu pod ciśnieniem i nie nadaje się do ponownego napełnienia. Pojemniki te są dostarczane z dozownikiem, do którego po zainstalowaniu uwalniany jest sprężony gaz. Jeśli dozownik nie jest napełniony śmietaną, dysza uwalnia tylko gaz. Na dyszy można umieścić balon w celu napełnienia go gazem.[14] Alternatywnie można też otworzyć nabój do syfonu, a następnie napełnić podtlenkiem azotu balon, z którego można go później wdychać.

Zarówno wkłady jak i naboje można zakupić przez internet jak i w sklepach typu „head shop". Jakość (czystość) podtlenku azotu zależy od jego źródła. Produkty przeznaczone do użytku spożywczego są wyższej jakości, szczególnie jeśli pochodzą z Wielkiej Brytanii. Produkty do zastosowań przemysłowych mogą być zafałszowane lub zanieczyszczone. W szczególności osoby używające podtlenek azotu często i przed dłuższy czas powinny być świadome zanieczyszczeń. Typowa cena podtlenku azotu w momencie sporządzania niniejszego dokumentu wynosi 3£ za wypełniony balon, jednak wydaje się, że jest on najczęściej kupowany w dużych ilościach, w celu używania na przyjęciach, zwykle około 24 wkładów za 10 £, co daje mniej niż 50 pensów za jeden balon.

* Zostało to ustalone na podstawie wyszukiwania drobnych ogłoszeń z Londynu (http://www.gumtree.com/other-kitchen-appliances/london/nitrous+oxide).

Podtlenek azotu jest również dostępny w znacznie większych butlach gazowych przeznaczonych do użytku medycznego lub przemysłowego. Użycie ich w celach innych niż zamierzone może być niebezpieczne. Niebezpieczne metody obejmują wdychanie gazu bezpośrednio z butli przy użyciu maski twarzowej, otwarcie butli w samochodzie lub małym pomieszczeniu lub napełnianie worka gazem i umieszczanie go na głowie. Butle z podtlenkiem azotu przeznaczone do samochodów mogą zawierać szkodliwe substancje zanieczyszczające, takie jak dwutlenek siarki.

Obserwacje kliniczne wykazały, że średnia liczba pojemników/wkładów zużytych podczas „sesji" przyjmowania jest zazwyczaj mniejsza niż 5;[17] na przykład badanie przeprowadzone wśród studentów w Auckland wykazało, że przy użyciu rekreacyjnym zwykle zużywanych jest 2-5 pojemników w trakcie sesji.[18] Inne badania wskazują jednak na zakres 10-100 wkładów użytych podczas jednej sesji.[17-28] Osoby używające tę substancję w celach rekreacyjnych zazwyczaj wdychają pewną liczbę małych, nieprecyzyjnych dawek z małych pojemników, co może powodować trudności w ocenie ilości zażytego podtlenku azotu.

W badaniach eksperymentalnych, badających działanie podtlenku azotu u 12 ochotników podstawowe efekty działania stwierdzono jedynie przy wdychaniu gazu o stężeniu od 20% do 40%.[29] W przypadku wdychania 40% podtlenku azotu (najwyższe badane stężenie), uczestnicy byli zdezorientowani, uspokojeni, „na haju", przygnębieni i pobudzeni, ale po ustąpieniu tych objawów obserwowano zmęczenie i obniżenie nastroju.

Ponieważ podtlenek azotu jest stosowany jako środek znieczulający, w celu uniknięcia szkodliwych skutków wydano oficjalne porady dotyczące wartości granicznych krótkotrwałego narażenia zawodowego. Wartości te wahają się od 25 części na milion (ppm) do 100 ppm,[7] i mogą wskazywać na poziom, przy jakim mogą wystąpić szkodliwe skutki u osób używających go w celach rekreacyjnych. Szkodliwe skutki powodowane przez podtlenek azotu w dużej mierze zależą od sposobu jego użytkowania, a nie bezpośrednich efektów fizjologicznych. Wdychanie z balonów lub pojemników jest stosunkowo bezpieczne, podczas gdy stosowanie hermetycznych worków czy masek (także oddechowych) niesie ze sobą wysokie ryzyko uduszenia.

5.8. Oczekiwane efekty rekreacyjnego używania podtlenku azotu

Podtlenek azotu jest stosowany rekreacyjnie w celu wywołania euforii, a jego efekty są bardzo krótkotrwałe i zazwyczaj obejmują falę zawrotów głowy, odprężenie, wybuchy śmiechu, zniekształcenia słuchowe, a czasem halucynacje. Jako gaz znieczulający wpływa na koordynację i świadomość. Donosi się, że jest używany też do samoleczenia bólu i niepokoju. Zażywanie podtlenku azotu zmniejsza również wydajność psychomotoryczną.[30]

Subiektywne skutki jego działania są zróżnicowane. W jednym z badań 12 osobom (w warunkach kontrolowanych, ślepych) dano do wyboru tlen lub podtlenek azotu, po przeprowadzeniu najpierw testów z użyciem obu gazów. Zgłaszane skutki działania substancji były bardzo zróżnicowane w poszczególnych przypadkach. Osoby, które w okresie testowania podtlenku azotu doświadczały uczucia „mrowienia", „upojenia", „senności", „bezwładności", „unoszenia się" oraz „przyjemnych wrażeń cielesnych", częściej wybierały podtlenek azotu w okresie wyboru.[30]

W literaturze przedmiotu nie ma zgody co do tego, czy istnieją różnice w działaniu podtlenku azotu w zależności od płci.[29,31]

5.9. Śmiertelność

Odnotowano szereg przypadków śmierci w wyniku uduszenia podczas używania podtlenku azotu. Chociaż podtlenek azotu nie powoduje znacznej depresji napędu oddechowego, normalna reakcja fizjologiczna na hipoksję jest stępiona w przypadku podania 50% podtlenku azotu, a zgony często wiążą się z umieszczaniem worków na głowie w celu ułatwienia wdychania[32] lub z wdychaniem tego gazu w samochodach.

5.10. Ostre szkodliwe następstwa

5.10.1. Ostra toksyczność

W sprawozdaniu ACMD za 2011 r. na temat nowych substancji psychoaktywnych zasugerowano, że podtlenek azotu zwykle odpowiada za małą liczbę krótkoterminowych negatywnych szkodliwych skutków, innych niż bóle głowy u niektórych osób.[1] Szkodliwe skutki mogą wynikać z dezorientacji i zaburzeń równowagi powodowanych jego wdychaniem (np. upadek z wysokości[29]). W literaturze przedmiotu można także znaleźć odosobnione przypadki urazów skóry na skutek kontaktu ze schłodzonymi pojemnikami.[33]

Niemniej jednak ostre narażenie na działanie podtlenku azotu może podrażniać drogi oddechowe, a intensywne stosowanie inhalantów może ogólnie skutkować kichaniem, kaszlem, nadmiernym ślinieniem i rumieniem spojówek.[4] Może również powodować asfiksję, bóle głowy, nudności i wymioty, zawroty głowy i podniecenie oraz depresja OUN, konwulsje i śmierć. Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu serca są możliwe. U pacjentów może występować zmieniony stan psychiczny, parestezja, ataksja i osłabienie lub spastyczność nóg.[7] Odnotowano mdłości, sinicę i omdlenia w wyniku działania podtlenku azotu.[34]Cechy te podsumowano w Ramce 5.1.

Wdychanie podtlenku azotu z balonu powoduje wyparcie powietrza z płuc, co tymczasowo utrudnia przedostawaniu się tlenu do krwiobiegu i potencjalnie powoduje tachykardię oraz przejściowe objawy neurologiczne obwodowego układu nerwowego. Odnotowano przypadki zgonów w wyniku uduszenia po ostrym narażeniu.[35,36]

Podtlenek azotu jest nierozpuszczalny we krwi i dlatego szybko przenika z krwi do pęcherzyków płucnych zaraz po zakończeniu inhalacji.[37] Przy wysokich stężeniach (np. >70%) stosowanych w znieczuleniu istnieje możliwość niedotlenienia, jeśli nie zostanie zapewnione wysokie stężenie tlenu. Podtlenek azotu może mieć wpływ na funkcjonowanie układu odpornościowego, ale dowody w tej kwestii są niejasne.[7]

Istnieje ryzyko, że osoby używające ten gaz mogą pomylić go ze znacznie bardziej toksycznymi lub silniej działającymi gazami lub substancjami lotnymi, takimi jak butan. Jeśli pacjent wymaga przyjęcia na SOR, istnieje szansa, że zażył butan, który ma nie tylko inne działanie, ale również wywołuje inne szkodliwe skutki. Stosowanie podtlenku azotu nie jest tak niebezpieczne dla życia jak stosowanie butanu, który może powodować arytmię i zwiększa ryzyko nagłego zatrzymania krążenia. Zagrożenie życie związane ze stosowaniem podtlenkiem azotu jest związane ze sposobem jego używania, który może prowadzić do hipoksji lub anoksji.

Ramka 5.1. *Cechy ostrego zatrucia podtlenkiem azotu*

Działanie na drogi oddechowe
Asfiksja
Hipoksja

Efekty neurologiczne i psychiatryczne
Depresja OUN
Napady
drgawkowe
Ból głowy
Mieloneuropatia
Polineuropatia
Zawroty głowy
Pobudzenie
Parestezje
Niedowłady
Psychoza

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy
Nadciśnienie
Zaburzenia rytmu serca
Niedokrwistość megaloblastyczna
Leukopenia
Anoksja

Cechy metaboliczne
Małopłytkowość

Objawy żołądkowo-jelitowe
Nudności i wymioty

5.10.2. Ostry zespół abstynencyjny

Informacje na temat ostrego zespołu abstynencyjnego znajdują się w punkcie 5.12.1.1.

5.10.3. Łączenie wielu narkotyków i ich interakcje

Alkohol używany wraz z podtlenkiem azotu może nasilać jego działanie.[38] Możliwe, że zażycie podtlenku azotu w tym samym czasie co stymulantów ma większy wpływ na ciśnienie krwi i częstość akcji serca. Istnieją niepotwierdzone dowody na to, że podtlenek azotu może krótkotrwale nasilić działanie psychodelików takich jak LSD, lub w dużym stopniu przywracać ich działanie w momencie ustępowania objawów, co może być bardzo przerażające dla niespodziewającego się tego użytkownika.

Ponieważ podtlenek azotu nie jest metabolizowany przez wątrobę, możliwość jego interakcji leków z innymi środkami, w tym antyretrowirusami, jest bardzo mała.

5.11. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia

5.11.1. Identyfikacja i ocena toksyczności ostrej

Rozpoznanie toksyczności ostrej podtlenku azotu należy przeprowadzić w drodze oceny klinicznej.

W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ostrego zatrucia podtlenkiem azotu zaleca się zwrócenie się o informacje do Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej (National Poisons Information Service - NPIS), w szczególności za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®:

http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/N-Products/Nitrous-oxide/

Zaleca się zarejestrowanie odpowiednich klinicystów i oddziałów w celu skorzystania z tych usług.

Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

Nie istnieją badania moczu ani surowicy pozwalające na szybkie wykrycie, dlatego też ocena analityczna nie powinna być włączana do rutynowej diagnostyki. Ocena powinna być oparta na toksydromie klinicznym związanym z podtlenkiem azotu oraz potencjalnie szkodliwych sposobach jego stosowania.

5.11.2. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia

Postępowanie w przypadku ostrych szkodliwych skutków powodowanych przez podtlenek azotu obejmuje zaprzestanie kontaktu z substancją i leczenie objawowe wszelkich wynikłych problemów. TOXBASE® zaleca obserwację przez co najmniej jedną godzinę po ekspozycji i konieczność wykonania 12-kanałowego EKG i morfologii krwi u pacjentów, u których wystąpiły objawy. W przypadku przewlekłego stosowania podtlenku azotu zaleca się sprawdzanie stężenia witaminy B12 u pacjentów wykazujących objawy (patrz punkt 5.12.2).

5.12. Szkodliwe skutki w przypadku przewlekłego stosowania i uzależnienia

5.12.1. Uzależnienie

Obecnie nie istnieją w literaturze odnotowane przypadki uzależnienia od podtlenku azotu i sugeruje się, że jego potencjał uzależniający jest niski, ponieważ jest on jedynie częściowym agonistą opioidowym, a jego działanie euforyczne szybko zanika.[20] Jednakże, ponieważ skutki jego działania są krótkotrwałe i przyjemne, możliwym jest, że część osób będzie często używała kolejne dawki. Istnieją niepotwierdzone dowody uzależnienia psychicznego i należy unikać codziennego stosowania podtlenku azotu, w szczególności przez osoby cierpiące na problemy ze zdrowiem psychicznym lub wykazujące inne przejawy podatności na zaburzenia natury psychicznej. [39]

5.12.1.1. Zespół abstynencyjny

Podtlenek azotu jest czasami używany nałogowo przez niektóre osoby, co może wyjaśniać jedną z jego angielskich nazw potocznych, czyli „hippie crack”. Nie daje on znaczących objawów odstawiennych poza chęcią stosowania większych ilości podtlenku azotu.

5.12.2. Inne szkodliwe następstwa - niedobór witaminy B12

Szkodliwe skutki powodowane przez podtlenek azotu zwykle wynikają z jego intensywnego stosowania, a zwłaszcza niedoboru witaminy B12 w wyniku utleniania kobaltowej części witaminy.[23,40,41] Poprzez inaktywację witaminy B12, kluczowego czynnika w hematopoezji i tworzeniu błon lipidowych, podtlenek azotu może powodować niedokrwistość i neuropatię; ciężka mieloneuropatia jest jednym ze powikłań stosowania podtlenku azotu.[23]

Regularne lub długotrwałe stosowanie podtlenku azotu wiąże się z białaczką, trombocytopenią, mieloneuropatią[23] i niedoborem witaminy B12 prowadzącym do ciężkiej niedokrwistości megaloblastycznej.[42] Może również prowadzić do powikłań neurologicznych i objawów psychiatrycznych, w tym psychozy, porażenia, znieczulenia i utraty zmysłów, choć te mogą ustępować po uzupełnieniu niedoborów witaminy B12. W jednej z obserwacji klinicznych opisano neuropatię obwodową,[43] a w kilku innych zaprezentowano dane dotyczące mielopatii[5,17,23,24,26,44-49] i polineuropatii[43] w wyniku długotrwałego niewłaściwego stosowania podtlenku azotu i związanego z tym niedoboru witaminy B12. Wiązało się to też z paraliżem[21] i ataksją,[23] co może być mylone z zespołem Guillaina-Barrégo.[26] Opublikowano przypadek obserwacji klinicznej dotyczącej zatrzymania krążenia.[21]

Chociaż dowody są ograniczone, możliwe jest, że podtlenek azotu może przyczyniać się do zaostrzenia niektórych problemów ze zdrowiem psychicznym, a jego stosowanie wiąże się z nawrotami manii.[50] W jednej z obserwacji klinicznych opisano epizod psychotyczny występujący u pacjenta bez historii psychozy, który regularnie stosował podtlenek azotu.[42]

Coraz więcej dowodów, pochodzących głównie z badań na zwierzętach, wskazuje na to, że podtlenek azotu może mieć pewne działanie neurotoksyczne. Badania na szczurach wskazują na długoterminowe problemy rozwojowe, takie jak upośledzenie pamięci, ale długoterminowy wpływ na rozwój poznawczy u ludzi pozostaje nieznany.[2]

5.13. Postępowanie w przypadku wystąpienia szkodliwych następstw związanych z przewlekłym używaniem

Sugerowane leczenie przewlekłych szkodliwych skutków związanych ze stosowaniem podtlenku azotu, wynikających z niedoboru witaminy B, obejmuje podawanie kwasu folinowego pozajelitowo,[23,44] witaminy B12 domięśniowo[17,23,43,45,47] oraz metyloprednizolon dożylnie.[5] W szeregu badań wykazano, że zaprzestanie kontaktu z tą substancją i wprowadzenie suplementacji witaminy B może prowadzić do częściowej lub całkowitej rekonwalescencji, chociaż może to trwać kilka miesięcy.[45] W jednej z obserwacji klinicznych wskazano, że w przypadku, gdy objawy nie ustępują, dobre wyniki daje włączenie metioniny tam, gdzie leczenie wyłącznie witaminą B12 nie przyniosło oczekiwanych efektów.[51]

W jednej z obserwacji klinicznych podkreślono potrzebę rozważenia niedoborów witaminy B12 u pacjentów przyjętych do szpitala z objawami natury psychicznej, którzy przyznają się do kontaktu z lub nadużywania podtlenku azotu w ostatnim czasie lub wcześniej.[42]

5.13.1. Wsparcie psychospołeczne i farmakologiczne

Nie ma odpowiedniego wsparcia farmakologicznego. Wsparcie psychospołeczne, patrz Rozdział 2.

5.14. Redukcja szkód i zdrowie publiczne

Wdychanie podtlenku azotu przy użyciu balonu może wiązać się z mniejszym ryzykiem niż w przypadku innych metod i minimalizuje ryzyko anoksji. Osoba używająca po prostu upuści balon w przypadku znacznego niedotlenienia lub utraty przytomności. Inne metody mogą wiązać się z większym ryzykiem, ponieważ osoba używająca może stracić przytomność w wyniku niedotlenienia bez dostępu do wystarczającej ilości tlenu.

Zidentyfikowano następujące działania mające na celu ograniczenie szkodliwych skutków:[14]

- Zawsze wdychać podtlenek azotu z balonu - nigdy z rury lub maski, lub bezpośrednio z dozownika lub zbiornika sprężonego powietrza.
- Uważać, aby nie pomylić podtlenku azotu z innymi gazami i substancjami lotnymi, które wiążą się ze znacznie większym ryzykiem.
- Unikać wdychania w pozycji stojącej i być świadomym najbliższego otoczenia (np. dużych różnic poziomów, ognia, rzek).
- Unikać stosowania podtlenku azotu w szczególności przez osoby mające problemy z niskim ciśnieniem krwi lub problemy ze zdrowiem psychicznym.
- Zaprzestać wdychania w momencie odczucia dyskomfortu fizycznego, takiego jak mrowienie lub drętwienie.
- Zwłaszcza osoby stosujące podtlenek azotu regularnie i długotrwale azotu powinny upewnić się, czy używany przez nich produkt jest czysty oraz znać skutki wszelkich zanieczyszczeń.

Piśmiennictwo

1 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). *Consideration of the Novel Psychoactive Substances (Legal Highs)*. Home Office Październik 2011.

2 Savage S, Daqing Ma D. The neurotoxicity of nitrous oxide: the facts and 'putative' mechanisms. *Brain Sci.* 2014;4:73–90. doi:10.3390/brainsci4010073.

3 Berkowitz BA, Finck AD, Ngai SH. Nitrous oxide analgesia: reversal by naloxone and development of tolerance. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977;203:539-47.

4 Brouette T, Anton R. Clinical review of inhalants. *Am J Addict.* 2001;10(1):79-94.

5 Ghobrial GM, Dalyai R, Flanders AE, Harrop J. Nitrous oxide myelopathy posing as spinal cord injury. *J Neurosurg Spine.* Maj 2012;16(5):489-91. doi: 10.3171/2012.2.SPINE11532.

6 Nunn JF. Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B12. *BrJAnaesthesia.* 1987;59(1):3-13.

7 Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology*. 2008;109(4):707-22.

8 Gillman MA, Lichtigfeld FJ, Young TN. Psychotropic analgesic nitrous oxide for alcoholic withdrawal states. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 kwietnia 2007;(2):CD005190.

9 Kripke BJ, Hechtman HB. Nitrous oxide for pentazocine addiction and for intractable pain: report of case. *Anesth Analg.* lipiec-sierpień 1972;51(4):520-7.

10 Lichtigfeld FJ, Gillman MA. The treatment of alcoholic withdrawal states with oxygen and nitrous oxide. *S Afr Med J.* 6 marca 1982;61(10):349–51.

11 Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Analgesic nitrous oxide: adjunct to clonidine for opioid withdrawal. *Am J Psychiatry*. czerwiec 1985;142(6):784-5.

12 Carey C, Clark A, Saner A. Excellent results with analgesic nitrous oxide for addictive withdrawal states in general practice. *S Afr Med J.* 1991 Apr 20;79(8):516.

13 Alho H, Methuen T, Paloheimo M, Seppä K, Strid N, Apter-Kaseva N, Tiainen J, Salaspuro M, Roine R. Nitrous oxide has no effect in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*. kwiecień 2003;23(2):211-14.

14 Home Office. Guidance on Restricting the Supply of Nitrous Oxide for Recreational Use. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/368576/ RestrictingSupplyNitrousOxide.pdf (dostęp: 17 lutego 2015).

15 Mixmag's Drug Survey: The Results. http://www.mixmag.net/drugssurvey (dostęp: 17 lutego 2015).

16 Wood DM, Measham F, Dargan PI. Pattern of nitrous oxide use in a men who have sex with men, high-drug using population: how does this compare to the 2011/2012 Global Drug Survey? Doroczne spotkanie Północnoamerykańskiego Kongresu Toksykologii Klinicznej (North American Congress of Clinical Toxicology - NACCT) w 2013 roku. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:575-724.

17 Cheng HM, Park JH, Hernstadt D. Subacute combined degeneration of the spinal cord following recreational nitrous oxide use. *BMJ Case Rep*. 8 marca 2013;2013. pii: bcr2012008509. doi: 10.1136/ bcr-2012-008509.

18 Ng J, O'Grady G, Pettit T, i wsp. Nitrous oxide use in first-year students at Auckland University. *Lancet.* 2003;361:1349-50.

19 Wackawik A, Luzzio C,Juhasz-Poscine K,et al.Myelo-neuropathy from nitrous oxide abuse: unusually high methylmalonic acid and homocysteine level. *Wis Med J.* 2003;102:43–5.

20 Gillman MA. Nitrous oxide abuse in perspective. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15:297-306.

21 Cartner M, Sinnott M, Silburn P. Paralysis caused by 'nagging'. *Med J Aust.* 2007;187:366-7.

22 Alt RS, Morrissey RP, Gang MA, i wsp. Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide (N_2O) abuse. *J Emerg Med.* 2011;41:378-80.

23 Miller MA, Martinez V, McCarthy R, i wsp. Nitrous oxide 'whippit' abuse presenting as clinical B12 deficiency and ataxia. *Am J Emerg Med.* 2004;22:124.

24 Shulman RM, Geraghty TJ, Tadros M. A case of unusual substance abuse causing myeloneuropathy. *Spinal Cord.* 2007;45:314-17.

25 Ng J, Frith R. Nanging. *Lancet*. 3 sierpnia 2002;360(9330):384.

26 Tatum WO, Bui DD, Grant EG, i wsp. Pseudo-Guillain-Barre syndrome due to 'whippet'-induced myeloneuropathy. *J Neuroimaging.* 2010;20:400-1.

27 Lin RJ, Chen HF, Chang YC, i wsp. Subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication: case reports. *Acta Neurol Taiwan.* 2011;20:129-37.

28 Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, i wsp. Potential outcome factors in subacute combined degeneration: review of observational studies. *J Gen Intern Med.* 2006;21:1063-8.

29 Dohrn CS, Lichtor JL, Finn RS, Uitvlugt A, Coalson DW, Rupani G, de Wit H, Zacny JP. Subjective and psychomotor effects of nitrous oxide in healthy volunteers. *Behav Pharmacol.* 1992;3(1):19-30.

30 Walker DJ, Zacny JP. Withinand between-subject variability in the reinforcing and subjective effects of nitrous oxide in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend.* 2001;64(1):85-96.

31 Zacny JP, Jun JM. Lack of sex differences to the subjective effects of nitrous oxide in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(3):251-4.

32 Wagner SA, Clark MA, Wesche DL, Doedens DJ, Lloyd AW. Asphyxial deaths from the recreational use of nitrous oxide. *J Forensic Sci.* 1992;37(4):1008-15.

33 Hwang JC, Himel HN, Edlich RF. Frostbite of the face after recreational misuse of nitrous oxide. *Burns.* 1996;22(2):152-3.

34 Rosenberg H, Orkin FK, Springstead J. Abuse of nitrous oxide. *Anesth Analg.* 1979;58(2):104-6.

35 Chadly A, Marc B, Barres D, Durigon M. Suicide by nitrous oxide poisoning. *Am J Forensic Med Pathol.* grudzień 1989;10(4):330-1.

36 Suruda AJ, McGlothlin JD. Fatal abuse of nitrous oxide in the workplace. *J Occup Med.* Sierpień 1990;32(8):682-4.

37 Pasternak JJ, Lanier WL. Is nitrous oxide use appropriate in neurosurgical and neurologically at-risk patients? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(5): 544-50.

38 Zacny JP, Walker DJ, Derus LM. Choice of nitrous oxide and its subjective effects in light and moderate drinkers. *Drug Alcohol Depend.* 2008;98(1-2):163-8.

39 http://www.drugscience.org.uk/drugs-info/nitrous-oxide (dostęp: 28 lipca 2014).

40 Stacy CB, Di Rocco A, Gould RJ. Methionine in the treatment of nitrous-oxide-induced neuropathy and myeloneuropathy. *J Neurol Sci.* 1992;239:401-3.

41 Luis-Ferdinand RT. Myelotoxic, neurotoxic and reproductive adverse effects of nitrous oxide. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1994;13:193–206.

42 Sethi NK, Mullin P, Torgovnick J, Capasso G. Nitrous oxide 'whippit' abuse presenting with cobalamin responsive psychosis. *J Med Toxicol.* czerwiec 2006;2(2):71-4.

43 Richardson PG. Peripheral neuropathy following nitrous oxide abuse. *Emerg Med Australas.* 2010;22(1):88-90.

44 Butzkueven H, King JO. Nitrous oxide myelopathy in an abuser of whipped cream bulbs. *J Clin Neurosci.* 2000;**7**(1):73–5.

45 Diamond AL, Diamond R, Freedman SM, Thomas FP. 'Whippets'-induced cobalamin deficiency manifesting as cervical myelopathy. *J Neuroimaging.* 2004;14(3):277-80.

46 Hsu CK, Chen YQ, Lung VZ, His SC, Lo HC, Shyu HY. Myelopathy and polyneuropathy caused by nitrous oxide toxicity: a case report. *Am J Emerg Med.* lipiec 2012;30(6):1016.e3–6. doi: 10.1016/j. ajem.2011.05.001.

47 Probasco JC, Felling RJ, Carson JT, Dorsey ER, Niessen TM. Teaching neuroimages: myelopathy due to B_{12} deficiency in long-term colchicine treatment and nitrous oxide misuse. *Neurology*. 30 sierpnia 2011;77(9):e51. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822c910f.

48 Sotirchos ES, Saidha S, Becker D. Neurological picture: nitrous oxide-induced myelopathy with inverted V-sign on spinal MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(9):915-16.

49 Waters MF, Kang GA, Mazziotta JC, DeGiorgio CM. Nitrous oxide inhalation as a cause of cervical myelopathy. *Acta Neurol Scand.* 2005;12(4):270-2.

50 Tym MK, Alexander J. Nitrous oxide induced manic relapse. *Aust NZ J Psychiatry.* 2011;45(11):1002.

51 Stacy C, DiRocco A, Gould R. Methionine in the treatment of nitrous oxide induced neuropathy and myeloneuroapthy. *J Neurol*. Sierpień 1992;239(7):401-3.

Część III: Środki pobudzające (stymulanty)

Szeroka gama substancji jest wykorzystywana w celach rekreacyjnych ze względu na ich działanie pobudzające - najpowszechniej kofeina i nikotyna. Pośród nielegalnych substancji stosowanych w tym celu wymienia się kokainę, substancje z grupy amfetamin (ATS) i pipradrole. Substancje o działaniu pobudzającym były stosowane przez kolejne pokolenia, a psychostymulanty stanowią dużą część narkotyków klubowych i nowych substancji psychoaktywnych. Toksyczne następstwa tych ostatnich nie zostały jeszcze dobrze zbadane, ale spodziewać się można, że będą one podobne do poznanych dotychczas środków pobudzających.

Efekty i mechanizm działania środków pobudzających są różne, ale ogół narkotyków pobudzających stymuluje mózg i ośrodkowy układ nerwowy poprzez zwiększenie aktywności kluczowych neuroprzekaźników, takich jak noradrenalina, dopamina i serotonina. Odbywa się to poprzez szereg mechanizmów, w tym zwiększenie uwalniania lub hamowanie wychwytu zwrotnego tych związków.

Stopień, w jakim określony narkotyk podnosi te poziomy, determinuje osiągnięty efekt. Narkotyki, które znacznie podwyższają poziom dopaminy, wywołują silniejsze uczucie spełnienia i przyjemność, a nawet euforię, ale także zwiększają skłonność do ich ponownego przyjmowania. Substancje, które podnoszą poziom noradrenaliny, dają mniej euforyczny efekt, ale mogą zwiększyć czujność i wywołać uczucie lęku. Zwiększają również obciążenie serca i układu krążenia.

Istnieją obecnie inne nowe narkotyki o działaniu pobudzającym (NSP), które są używane nie ze względu na ich działanie psychoaktywne, ale jako środki tłumiące łaknienie i tzw. „spalacze tłuszczu”. Są wśród nich środki tłumiące łaknienie i „spalacze tłuszczu”, których używanie może mieć negatywne następstwa zdrowotne, ale ich omówienie nie jest celem tego dokumentu.

Część III zaczyna się rozdziałem dotyczącym nieamfetaminowych środków pobudzających, kokainy i syntetycznych pochodnych kokainy, a także piperazyn (omówiono je jedynie pokrótce, ponieważ ich stosowanie zanikło w Wielkiej Brytanii, kiedy w 2009 r. 1-benzylopiperazyna stała się substancją kontrolowaną). Rozdział 7 zawiera przegląd szerokiej gamy amfetamin, które są obecnie używane w celach rekreacyjnych w Wielkiej Brytanii, zaś rozdziały 8-11 zawierają dalsze, szczegółowe informacje dotyczące konkretnych grup substancji.

Rozdział 6

Kokaina, pochodne kokainy syntetycznej i piperazyny

W niniejszym rozdziale dokonano przeglądu literatury na temat środków pobudzających używanych w celach rekreacyjnych, które nie są fenetylaminami. Należą do nich kokaina, jak również syntetyczne pochodne kokainy i piperazyna. Kokaina typu crack nie jest używana w celach rekreacyjnych jako „narkotyk klubowy" i dlatego jest wykluczona z tego przeglądu, który koncentruje się wyłącznie na proszku kokainowym.

6.1. Kokaina: przegląd

Proszek kokainowy był używany w Wielkiej Brytanii od wielu dziesięcioleci i pozostaje drugim po konopiach indyjskich najczęściej stosowanym narkotykiem w tym kraju (w Polsce częściej używana jest amfetamina – przyp. tłumacza). Jest to narkotyk najczęściej stosowany w kontekście „narkotyków klubowych" (w przeciwieństwie do cracku).

Ogólnie rzecz biorąc, lekarze w Wielkiej Brytanii mają doświadczenie w postępowaniu ze szkodliwymi następstwami proszku kokainowego i istnieje wiele dowodów dotyczących jego ostrej toksyczności, a także uzależnień. Dokument ten nie obejmuje zatem kokainy w takim samym poziomie szczegółowości, jak w przypadku innych nowych substancji. W szczególności rozdział ten nie dotyczy postępowania w przypadku przewlekłych szkodliwych następstw używania kokainy (proszku kokainowego) i uzależnienia od kokainy. Zaburzenia związane z używaniem kokainy zostały wyraźnie nakreślone w systemie ICD-10* i na temat szkodliwych następstw używania kokainy i postępowania w przypadku ich wystąpienia, a także postępowanie w przypadku uzależnienia i objawów odstawienia[1-6] istnieje wiele danych, w tym kilka przeglądów Cochrane.†

Niniejszy rozdział dotyczył będzie jednakże najpowszechniejszych ***poważnych*** problemów zdrowotnych związanych z używaniem kokainy. Ponadto jest zakończony krótką sekcją na temat piperazyn, które podobnie jak kokaina są sympatykomimetycznymi stymulantami, ale w przeciwieństwie do innych narkotyków pobudzających omówionych w części III (rozdziały 7-11) nie są fenetylaminami.

Nie ma przeglądów Cochrane dotyczących ostrego zatrucia kokainą, a baza dowodów nie jest tak obszerna, jak w przypadku uzależnienia. Ostre zatrucie kokainą jest częstym powodem zgłoszeń na oddziały ratunkowe w Wielkiej Brytanii i innych krajach Europy,[7] ale dane wskazują, że istnieje wiele przypadków nierozpoznanej ostrej toksyczności kokainy u pacjentów zgłaszających się z bólem w klatce piersiowej.[8,9]

Istnieją również aspekty ostrej toksyczności kokainy, które różnią się od ostrej toksyczności związanej z innymi środkami pobudzającymi, które należy uwzględnić w innych rozdziałach w części III niniejszego dokumentu, w szczególności związane z niedokrwieniem mięśnia sercowego i bólem w klatce piersiowej (w wyniku skurczu naczyń) i arytmiami (związane z działaniem kanału jonowego).

---

* Patrz: http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/F01-F99/F10-F19/F14.

† Dodatkowe przykłady są dostępne na http://www.thecochranelibrary.com/details/browseReviews/579489/Cocaine.html.

Psychoza kokainowa jest również często przyczyną zgłaszania się na oddziały ratunkowe. W niniejszym rozdziale skupiono się na zaburzeniach sercowo-naczyniowych i psychozach.

6.2. Status prawny i farmakologia

Kokaina jest narkotykiem klasy A Wykaz 1 w rozumieniu ustawy o nadużywaniu narkotyków z 1971 r (Wielka Brytania).

Kokaina zwiększa aktywność neuroprzekaźników monoaminowych w centralnym i obwodowym układzie nerwowym poprzez blokowanie wychwytu zwrotnego dopaminy, noradrenaliny i serotoniny. Ponadto kokaina moduluje preprodynorfinę oraz receptory mu i kappa endogennego układu opioidowego.[10]Kokaina stymuluje także współczulny układ nerwowy.

6.3. Rozpowszechnienie używania, wzorce stosowania, oczekiwane i niepożądane efekty oraz drogi przyjmowania

W sprawozdaniu Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) z 2013 r. wskazano, że około 2,5 miliona młodych dorosłych (w wieku od 15 do 34 lat) w Unii Europejskiej zażyło ten narkotyk w roku poprzednim, przy czym większą częstość jego stosowania odnotowano w Wielkiej Brytanii, Danii, Hiszpanii i we Włoszech.[11] Niemniej jednak, w krajach tych w ciągu ostatnich lat odnotowano tendencję spadkową w używaniu kokainy, a także w zapotrzebowaniu na leczenie.[11]

Wskaźnik używania proszków kokainowych w Wielkiej Brytanii jest nadal stosunkowo wysoki w porównaniu z większością pozostałych krajów europejskich. W sprawozdaniu z badania dotyczącego przestępczości w Anglii i Walii (CSEW) na lata 2013-2014 wskazano, że kokaina jest drugim po konopiach indyjskich najczęściej używanym narkotykiem wśród wszystkich dorosłych w wieku od 16 do 59 lat w Wielkiej Brytanii: 2,4% zażyło ją w roku poprzedzającym badanie. Stanowiło to znaczący wzrost w porównaniu do lat 2012/13, kiedy to zażyło ją 1,9% dorosłych. Odsetek ten był również znacznie wyższy niż w 1996 r. (0,6%), chociaż niższy niż w szczytowym okresie popularności kokainy przypadającym na lata 2008/09 (3%).

Po okresie spadku czystości proszku kokainowego sprzedawanego na czarnym rynku w Wielkiej Brytanii średnia czystość narkotyku wzrosła w 2011 r.[12], podobnie jak miało to miejsce w innych krajach o dużych rynkach konsumenckich, takich jak Francja i Niemcy.[13]

Pożądanymi efektami zażycia kokainy są uczucie zwiększonej energii, czujności i intensywnej euforii, a także zmniejszenie zmęczenia, apetytu i zapotrzebowania na sen. Niepożądane efekty obejmują strach, rozdrażnienie, ataki paniki, paranoję, pogorszenie zdolności oceny rzeczywistości, urojenia i zaburzenia snu. Utrata masy ciała i halucynacje występują przy zwiększonych dawkach lub bardziej efektywnym sposobie używania.[14] Zwłaszcza w przypadku ciągów, osoba używająca nie jest po nich często w stanie odczuwać przyjemności, jest drażliwa i niespokojna, a jej samopoczucie jest złe.[15-17]

Odurzenie kokainą jest związane z jadłowstrętem, bezsennością, lękiem i wzmożoną aktywnością motoryczną. Wiąże się to ze zwiększonym przekaźnictwem adrenergicznym,

objawiającym się obfitym poceniem się, rozszerzonymi, ale reaktywnymi źrenicami, hiperrefleksją i tachykardią. Mogą występować stereotypowe ruchy twarzy, jamy ustnej i kończyn, a nawet duże napady drgawkowe.[18]

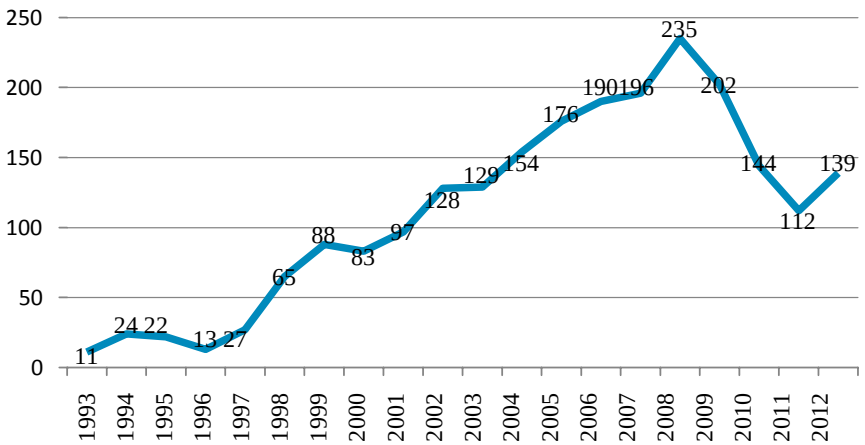
Kokainę można palić, wciągać lub wstrzykiwać dożylnie. Jest łatwo wchłaniana przez wszystkie śluzówki. Efekt szczytowy pojawia się 1-90 minut po użyciu, w zależności od drogi podania. Okres półtrwania waha się od kilku sekund do 20 minut, w zależności od drogi przyjmowania (odpowiednio: wdychanie, podanie dożylne lub wciąganie). Po zażyciu doustnym okres półtrwania jest najdłuższy i wynosi około 3 godzin .[19]

6.4. Śmiertelność

Na Rycinie 6.1 przedstawiono śmiertelność związaną z używaniem kokainy w Wielkiej Brytanii (dane Urzędu Statystycznego).[20]

Wśród osób używających kokainę odnotowuje się zwiększoną śmiertelność w porównaniu do populacji ogólnej.[21-23] Choroby serca są częstą przyczyną nagłych zgonów związanych z kokainą, a w szeregu badań pośmiertnych wykazano niezwykle szeroki zakres stężeń kokainy w surowicy osób, które zmarły w wyniku jej używania, co sugeruje, że nie istnieje bezpieczna wartość stężenia we krwi.[24] Osoby używające kokainę często palą papierosy i spożywają alkohol w nadmiernych ilościach, co także ma wpływ na stopień ryzyka. Połączenie kokainy i papierosów powoduje większy wzrost częstości pracy serca i naczyniowego skurcz naczyń niż samo używanie kokainy lub palenie papierosów.[25]Kokaina i alkohol są metabolizowane do kokaetylenu, a połączenie to jest znacznie bardziej toksyczne niż którakolwiek z tych substancji z osobna. Kokaetylen jest metabolitem kokainy, który powstaje w wątrobie jedynie w obecności etanolu; osłabia on mięsień sercowy, działając kardiotoksycznie.[26]

Badanie przeprowadzone przez Lucena i wsp. dotyczące serii 686 nagłych zgonów wykazało, że zawał serca był najczęstszą przyczyną nagłej śmierci w wyniku zażycia kokainy, przy czym u niektórych pacjentów wystąpiła zakrzepica wieńcowa z ostrym zawałem, a u innych wystąpiła zorganizowana, zrekanalizowana zakrzepica i opóźniony zawał. [27]



Ryc. 6.1. *Liczba zgonów związanych z użyciem narkotyków, w przypadku których w akcie zgonu wskazano kokainę, zarejestrowana w Anglii i Walii w latach 1993-2012*

6.5. Toksyczność

Objawy ostrego zatrucia kokainą występują stosunkowo powszechnie, chociaż wiele osób używających tego narkotyku nie doświadcza ich. Kokaina może powodować szereg ostrych problemów zdrowotnych, a nawet nagłe zgony (punkt 6.4).

Zażywanie kokainy wiąże się z szeregiem powikłań medycznych, które wynikają z ostrego i przewlekłego stosowania i mogą się różnić w zależności od sposobu przyjmowania. Powikłania medyczne mogą obejmować wszystkie główne narządy i układy organizmu.[28]

Szkodliwe następstwa związane z ostrym zatruciem kokainą i przewlekłym używaniem tego narkotyku podsumowano w następujący sposób:[7]

- choroby układu krążenia (w tym niedokrwistość, ostre zespoły wieńcowe, zaburzenia rytmu serca);
- zaburzenia naczyniowo-mózgowe i neurologiczne (udar mózgu i stan padaczkowy);
- zaburzenia psychiczne (euforia, dysforia, pobudzenie, niepokój, myśli samobójcze, psychoza paranoidalna i depresja);
- choroby układu oddechowego, zarówno ostre (obrzęk płuc, zawał płuc, krwioplucie), jak i przewlekłe (np. nadciśnienie płucne);
- choroby układu moczowo-płciowego i położnicze, zarówno ostre (ostra niewydolność nerek wywołana przez rabdomiolizę lub bezpośrednią toksyczność, zawał jądra, uszkodzenie łożyska, poronienie samoistne), jak i przewlekłe (przedwczesne porody, opóźnienie wzrostu);
- powikłania żołądkowo-jelitowe (niedokrwienie krezki lub zawał);
- schorzenia układu mięśniowo-szkieletowego i skóry

Przewlekłe używanie kokainy wiąże się również z uszkodzeniem wątroby.[28]

6.5.1. Ostra toksyczność

TOXBASE® (dostęp z 6 stycznia 2015 r.) zidentyfikował cechy toksyczności związane z kokainą, takie jak euforia, pobudzenie, tachykardia, przyspieszony oddech, pocenie się, ataksja, rozszerzone źrenice, nudności, wymioty, bóle głowy, delirium i halucynacje. Powikłania związane z toksycznością kokainy obejmują: nadciśnienie tętnicze, bóle w klatce piersiowej (często o podłożu innym niż niedokrwienne), niedokrwienie i zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, rozwarstwienie tętnicy wieńcowej,[29] tętniaka rozwarstwiającego aorty, drgawki, krwotok podpajęczynówkowy i wewnątrzmózgowy, zawał mózgu i niedokrwienie przewodu pokarmowego (jelita). Może również wystąpić bardzo wysoka gorączka, rabdomioliza, niewydolność nerek, porażenie hipokaliemiczne,[30] kwasica metaboliczna oraz zatrzymanie czynności serca i układu oddechowego. Odnotowano również ruchy choreoatetotyczne.[31] Może wystąpić również zespół serotoninowy (więcej informacji na ten temat znajduje się w Rozdziale 7).

Do najczęstszych ostrych problemów zdrowotnych związanych z używaniem kokainy należą powikłania neurologiczne oraz negatywne efekty jej działania na układ sercowo-naczyniowy i krążenie mózgowe. Są one powiązane zarówno z ostrym zatruciem, jak i z przewlekłym stosowaniem.[32]

Często występujące niekardiologiczne cechy ostrej toksyczności kokainowej to między innymi napady drgawkowe, krwotok lub zawał wewnątrzmózgowy oraz zagrażająca życiu hipertermia.[28] Powszechne są również: pobudzenie, niepokój, agresja i psychoza wywołana kokainą,[33] oraz myśli samobójcze.[28]

Badanie przeprowadzone w Hiszpanii na próbie 720 osób w wieku 18-20 lat regularnie używających kokainy, ale nieużywających regularnie heroiny, wykazało, że 27% osób doświadczyło ostrego odurzenia kokainą w ciągu ostatniego roku. U 35% z nich wystąpiły objawy psychozy (halucynacje lub delirium), a u ponad 50% bóle w klatce piersiowej.[34]

6.5.1.1. Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Istnieje wiele szkodliwych następstw, także ciężkich, używania kokainy ze strony układu sercowo-naczyniowego. Kokaina posiada unikalne mechanizmy kardiotoksyczności, które obejmują: działanie sympatykomimetyczne, blokadę kanałów sodowych i potasowych, stres oksydacyjny i uszkodzenie mitochondriów oraz zaburzenia przewodzenia i kurczliwości. Zwiększa to zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, jednocześnie zmniejszając jego podaż.[35]

Kokaina ma wielorakie działanie na układ sercowo-naczyniowy i parametry hematologiczne, które prawdopodobnie przyczyniają się do rozwoju niedokrwienia mięśnia sercowego lub zawału mięśnia sercowego. Blokuje ona zwrotny wychwyt noradrenaliny i dopaminy w części presynaptycznej adrenergicznych zakończeń nerwowych, powodując akumulację katecholamin w receptorze postsynaptycznym, działając w ten sposób, jako silny czynnik sympatykomimetyczny.[36] Zażywanie kokainy rzeczywiście wiąże się z niedokrwieniem mięśnia sercowego lub ostrym zespołem wieńcowym (OZW).[37,38] Dane z badań ankietowych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wskazują, że używanie kokainy jest przyczyną około jednej czwartej wszystkich śmiertelnych zawałów mięśnia sercowego u pacjentów w wieku do 45 lat.[39]

Częstym objawem u osób przyjętych na oddziały ratunkowe jest nieurazowy ból klatki piersiowej.[40] Ból w klatce piersiowej i inne dolegliwości sugerujące niedokrwienie wieńcowe należą do najczęstszych dolegliwości u pacjentów przyjmowanych na oddziały ratunkowe w następstwie używania kokainy.[41-45] Ból w klatce piersiowej powiązany z używaniem kokainy jest opisywany, jako przypominający ucisk.[46]

Obecność bólu w klatce piersiowej nie jest jednak powszechna w przypadku zawału mięśnia sercowego związanego z użyciem kokainy. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące leczenia bólu w klatce piersiowej związanego z użyciem kokainy oraz zawału serca sugerują, że ból w klatce piersiowej może nie mieć wielkiego znaczenia w rozróżnianiu przyczyn związanych z niedokrwieniem od tych z nim niezwiązanych.[36] W jednym z badań tylko 44% z 91 pacjentów po zawale mięśnia sercowego związanym z użyciem kokainy zgłosiło uprzedni ból w klatce piersiowej.[44]Inne badanie wykazało, że u 130 pacjentów z zawałem związanym z użyciem kokainy występował równy rozkład zawałów ściany przedniej (45%) i dolnej (44%), a większość z nich nie wiązała się z pojawieniem się załamka Q (61%).[47] Ból w klatce piersiowej związany z używaniem kokainy może być także spowodowany rozwarstwieniem aorty, a Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne sugeruje, że należy to uwzględnić w diagnostyce różnicowej.[36]

Wykazano, że u osób, które z innych względów są stosunkowo mało narażone na ryzyko

wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego, zwiększa się ono 24-krotnie w ciągu 60 minut po zażyciu kokainy, [37] kiedy to jej stężenie we krwi jest najwyższe.[37,46,48]

Nie jest to jednak regułą, ponieważ wystąpienie objawów zgłaszano również kilka godzin po przyjęciu narkotyku, kiedy stężenie kokainy we krwi jest niskie lub nawet niewykrywalne.[37,49]

Ryzyko zawału nie jest bezpośrednio związane z przyjętą ilością, drogą podania czy częstością stosowania kokainy. Może on wystąpić w przypadku dawek wahających się od bardzo małych ilości do 2000 mg, w różnych drogach podania, zarówno u osób używających ten narkotyk nałogowo, jak i tych rozpoczynających jego używanie.[24,40] Istnieją również dowody na to, że zawał mięśnia sercowego związany z używaniem kokainy występuje także u osób używających narkotyku rzadko (np. rzadziej niż raz w miesiącu).[27,37] Sugeruje się, że osoby cierpiące na miażdżycę tętnic wieńcowych i używające kokainy są bardziej zagrożone wystąpieniem niedokrwienia po używaniu kokainy niż osoby niecierpiące na chorobę niedokrwienną serca.[50,51]

Diagnostyka pacjentów z zawałem mięśnia sercowego związanego z użyciem kokainy może być trudna z wielu powodów.[40] Elektrokardiogram może być nieprawidłowy u wielu pacjentów z bólem w klatce piersiowej po użyciu kokainy, nawet w przypadku braku zawału mięśnia sercowego. Ponadto stężenia kinazy kreatynowej w surowicy nie są wiarygodnym wskaźnikiem uszkodzenia mięśnia sercowego, ponieważ są one podwyższone u połowy osób używających kokainy, które nie mają zawału mięśnia sercowego.[40] Sugeruje się, że podwyższenie stężenia kinazy kreatynowej w surowicy może być spowodowane rabdomiolizą.[50,51]

Istnieje bardzo niewiele informacji na temat częstości używania kokainy w ostatnim czasie wśród osób zgłaszających się na szpitalne oddziały ratunkowe (SORy) z bólem w klatce piersiowej lub podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego (OZW) w Wielkiej Brytanii lub w innych krajach. W wyniku 12-miesięcznego retrospektywnego przeglądu wszystkich przyjęć na londyński oddział ratunkowy (od 1 stycznia do 31 grudnia 2008 r.) z podejrzeniem niedokrwienia mięśnia sercowego/ostrego zespołu wieńcowego, stwierdzono 54 przypadki (1,9% z 2810 przyjęć) osób, które przyznały się do używania kokainy przed wystąpieniem objawów. Wśród osób przyznających się do używania kokainy, 20 osób (37, 0%) wykazywało co najmniej jedną cechę potencjalnej toksyczności sympatykomimetycznej kokainy podczas przyjęcia na SOR. Najczęściej obserwowano pobudzenie/lęk (w 14 przypadkach), a następnie tachykardię (10), nadciśnienie skurczowe (6), nadciśnienie rozkurczowe (2) i hiperpireksję (1).[38]

Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że u około 6% pacjentów zgłaszających się na SOR z bólem w klatce piersiowej w wyniku użycia kokainy, stwierdzono zmianę aktywności enzymów wskazujących na wystąpienie zawału mięśnia sercowego.[46,52]

Opisano powikłania sercowo-naczyniowe zawału serca wynikającego ze stosowania kokainy.[36,40,48] Badanie obejmujące 130 pacjentów wykazało, że 38% z nich miało dodatkowe powikłania; niewydolność serca wystąpiła w 7% przypadków, a arytmia w maks. 43%. 90% tych powikłań wystąpiło w ciągu pierwszych 12 godzin od zgłoszenia się do szpitala.[48] Odnotowano, że pacjenci, którzy po pierwszej hospitalizacji nadal używają kokainy, mają wyższe skumulowane ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego i związanych z nim powikłań.[36]

Używanie kokainy powoduje również zwiększoną produkcję endoteliny, silnego środka

powodującego skurcz naczyń,[53] a także zmniejszoną produkcję tlenku azotu, silnego środka powodującego rozszerzenie naczyń,[54] co razem może sprzyjać wystąpieniu skurczu naczyń obwodowych.[40] U osób, u których nie występują inne czynniki ryzyka wystąpienia miażdżycy, stosowanie kokainy wiąże się z przyspieszonym procesem miażdżycowym w tętnicach wieńcowych. W badaniach Lucena i wsp., proces ten odnotowano w przypadku 76% nagłych zgonów związanych z używaniem kokainy.[27]

Oprócz tego, że są potencjalnym miejscem pęknięcia blaszki, a następnie gromadzenia płytek krwi i tworzenia zakrzepów, miejsca zwężania miażdżycowego wykazują zwiększony skurcz naczyń obwodowych w reakcji na zażytą kokainę.[55] Sekcje zwłok osób długotrwale używających kokainy wykazały przedwczesną miażdżycę wieńcową, która może być miejscem tworzenia się takiego zakrzepu,[56] Dowiedziono również, że kokaina sprzyja tworzeniu się zakrzepu w tętnicach wieńcowych. Sugeruje się, że powstawanie zakrzepu może być związane z faktem, że używanie kokainy powoduje zwiększoną aktywację i gromadzenie się płytek krwi[58-60] oraz wzrost stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu,[61] co może sprzyjać tworzeniu zakrzepów.

Długotrwałe używanie kokainy wiąże się również z zaburzeniami funkcji mięśnia sercowego oraz może powodować przerost lewej komory serca[62], a także jej dysfunkcję skurczową[40] i rozkurczową.[63] Może to być spowodowane w niektórych przypadkach zaburzeniami metabolizmu oraz zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej (lub obydwoma tymi zjawiskami), które towarzyszą zatruciu kokainą. W innych przypadkach może być to spowodowane bezpośrednim działaniem toksycznym narkotyku.[40] Istnieją również dowody na to, że wielokrotne używanie kokainy może wywołać dysfunkcję skurczową lewej komory.[40]

Narkotyk ten może powodować również zaburzenia rytmu serca. Właściwości kokainy polegające na blokowaniu kanału wapniowego oraz jej zdolność do zwiększania napięcia współczulnego mogą wywoływać lub nasilać zaburzenia rytmu serca.[40] Kokaina może wywoływać zaburzenia rytmu serca poprzez powodowanie niedokrwienia mięśnia sercowego lub bezpośrednio w wyniku zmian w kanale jonowym. Może powodować arytmie przy braku niedokrwienia mięśnia sercowego.[64-66] Sugeruje się, że jest to wynik działania kokainy i jej głównych metabolitów na funkcję kanału jonowego serca oraz zmianą „normalnego" potencjału czynnościowego serca.[67]

Zagrażające życiu arytmie związane z używaniem kokainy i nagłe zgony powodowane zaburzeniami rytmu serca występują najczęściej u pacjentów z niedokrwieniem lub zawałem mięśnia sercowego lub u pacjentów z uszkodzeniem niezwiązanym z niedokrwieniem.[40] Długotrwałe używanie kokainy wiąże się z przerostem lewej komory, co jest znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Sugeruje się, że może to stanowić podłoże dla rozwoju arytmii u niektórych osób używających kokainy.[40]

Używanie kokainy może spowodować zarówno ostre, jak i przewlekłe rozwarstwienie aorty,[68] potencjalnie zagrażające życiu schorzenie wiążące się z krwawieniem do i wzdłuż ściany aorty. Prawdopodobnie wynika to ze znacznego, przejściowego wzrostu systemowego ciśnienia tętniczego krwi spowodowanego przez narkotyk.[7]

Oprócz zawału mięśnia sercowego i rozwarstwienia aorty, używanie kokainy może prowadzić do wystąpienia nadciśnienia płucnego oraz związanych z nim bólu w klatce piersiowej i duszności.[69]

Dożylne wstrzykiwanie wszystkich narkotyków wiąże się z ryzykiem wystąpienia

infekcyjnego zapalenia wsierdzia, jednakże jedno z badań wykazało, że takie podawanie kokainy wiąże się z większym ryzykiem niż w przypadku innych narkotyków.[70] Oprócz zapalenia wsierdzia uważa się, że wzrost częstości akcji serca i ciśnienia krwi, które wynikają z używania kokainy może prowadzić do urazów zastawkowych i naczyniowych, które predysponują do inwazji bakterii; dodatkowo immunosupresyjne działanie kokainy może zwiększać ryzyko infekcji.[32,71]

6.5.1.2. Zaburzenia krążenia mózgowego

Zarówno jednorazowe użycie jak i długotrwałe stosowanie kokainy może prowadzić do udaru krwotocznego lub niedokrwiennego. Związek między używaniem kokainy i udarem jest opisywany od wielu lat,[72-75] mimo iż niektóre badania podważają te ustalenia.[39] Dane epidemiologiczne niedawno przeprowadzonego systematycznego przeglądu potwierdzają, iż używanie kokainy zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu, jednakże potrzebne są dalsze badania w celu określenia stopnia ryzyka; kolejne badania powinny uwzględniać rodzaj udaru, nadciśnienie tętnicze, częstość i okres stosowania kokainy, a także używanie kokainy wraz z amfetaminą.[76]

Ryzyko udaru może się wiązać z wieloma czynnikami, takimi jak: skurcz naczyń, zapalenie naczyń mózgowych, zwiększona agregacja płytek krwi, zatorowość i nadciśnienie.[77]

Napady drgawkowe związane z używaniem kokainy występują zazwyczaj w przypadku przewlekłego używania, ale mogą również wystąpić już po pierwszym użyciu kokainy, niezależnie od drogi podania.[7] Większość napadów drgawek związanych z używaniem kokainy występuje w ciągu kilku minut, a prawie zawsze w ciągu 90 minut od przyjęcia, gdy we krwi występuje najwyższe stężenie kokainy.[78]

Napady drgawkowe wywołane przez kokainę są zwykle uogólnione i pojedyncze, jednakże może wystąpić również stan padaczkowy. Napady mogą występować u pacjentów z historią napadów drgawkowych lub bez niej, ale częstość występowania ataków wywołanych użyciem kokainy jest dwukrotnie wyższa u osób z historią napadów drgawkowych niezwiązanych z użyciem kokainy niż u osób bez takiego wywiadu. Drgawki wywołane przez kokainę mogą być śmiertelne, głównie z powodu towarzyszącej hipertermii, kwasicy, zaburzeń rytmu serca i zatrzymania krążenia. [7]

6.5.1.3. Psychoza kokainowa

Psychoza kokainowa jest rozpoznawana od dziesięcioleci; obserwowana zwłaszcza na oddziałach ratunkowych.[79] Kokaina powoduje szereg efektów neuropsychiatrycznych, w tym przejściowe objawy psychotyczne. Objawy te obejmują urojenia i halucynacje,[80-82] pobudzenie i agresję,[4,83,84,85,86,87,88,89] powtarzalne lub stereotypowe proste i złożone zachowania, takie jak rysowanie i pisanie. Do określenia tego zespołu użyto terminu „psychoza kokainowa". Objawy te zwykle ustępują wraz z odstawieniem narkotyku.[90-92]

Podobnie jak inne substancje psychostymulujące, kokaina może powodować zaburzenia psychotyczne u zdrowych osób. Wśród większości osób chorych na schizofrenię używanie kokainy - w dawkach, które nie byłyby psychozotwórcze dla osób zdrowych - zaostrza objawy psychotyczne.[18] Stosowanie leków przeciwpsychotycznych u osób ze zdiagnozowaną schizofrenią nie zapobiegnie nawrotowi lub pogorszeniu objawów psychotycznych w przypadku stosowania przez nie środków pobudzających, w tym kokainy.[93]

Trudno jest oszacować częstość występowania psychozy kokainowej wśród osób używających kokainy; różne badania wykazały częstość występowania na poziomie od 48% do 88%.[94-96] Psychoza kokainowa jest powszechna u pacjentów uzależnionych od kokainy, którzy zgłaszają się na leczenie.[79] Czynniki, które zwiększają ryzyko wystąpienia psychozy kokainowej, obejmują znaczną ilość spożytej kokainy[79,97-99] oraz wczesne rozpoczęcie jej używania.[82,95,98]

Istnieją doniesienia, że wczesne rozpoczęcie używania kokainy lub przyjmowanie jej w szczególnie wrażliwych okresach rozwoju mózgu mogą zwiększyć nasilenie psychozy pokokainowej.[98,100] W jednej z analiz stwierdzono jednak, że liczba lat używania kokainy nie była powiązana z występowaniem psychozy pokokainowej.[101] W porównaniu z podawaniem donosowym (wciąganiem), palenie[99] lub wstrzykiwanie[102] kokainy może zwiększać ryzyko wystąpienia psychozy kokainowej. W jednym z badań, psychoza kokainowa wiązana była z wywiadem uzależnienia od konopi indyjskich,[79] a inne badanie wykazało, że rozpoczęcie używania konopi indyjskich w wieku nastoletnim zwiększało ryzyko wystąpienia psychozy kokainowej u osób uzależnionych od kokainy.[95]

Odnotowano również, że intensywność używania substancji i związanych z tym zaburzeń wiąże się z częstością występowania objawów psychotycznych. Częstość występowania psychozy kokainowej jest wyższa u osób uzależnionych od kokainy niż u osób używających jej okazjonalnie[94] ,[95] Dotychczasowe badania wykazały, że osoby uzależnione od narkotyków z psychozą wywołaną przez kokainę są bardziej zagrożone wystąpieniem innych zaburzeń psychotycznych.[15,103] Psychoza kokainowa charakteryzuje się występowaniem wrogich zachowań, jest także łączona z cechami osobowości dyssocjalnej (ASPD).[79] Na podstawie badań, sugeruje się mechanizm, według którego środki stymulujące wywołują wrogość poprzez objawy psychotyczne. Na przykład używanie kokainy może prowadzić do postrzegania środowiska jako wrogiego i zagrażającego oraz zwiększyć impulsywność. W ten sposób, psychoza kokainowa może wyzwalać agresywne zachowania.[104,105]

6.6. Postępowanie w przypadku ostrych następstw użycia kokainy

6.6.1. Przyjęcie do szpitala z ostrym zatruciem kokainą

Kokaina jest nielegalnym narkotykiem, którego używanie jest przyczyną największej liczby przyjęć na SORy w USA – 138 przypadków na 100 000 mieszkańców w 2009 r.[106] W Unii Europejskiej przeprowadzono badanie dotyczące przyjmowania osób uzależnionych od kokainy na SORy; uzyskując informacje z 17 państw członkowskich. W ostatnim roku, dla którego dane były dostępne, najwięcej przyjęć na SORy związanych z użyciem kokainy zgłosiła Wielka Brytania, a następnie Hiszpania, Włochy i Holandia.[107]

W latach 2010-2011, w Wielkiej Brytanii, w 2247 wypisach ze szpitali odnotowano zatrucie kokainą, a w 4209 wypisach odnotowano zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania związane z używaniem kokainy.[7] Powszechnie uznaje się, że dane te znacznie zaniżają ogólną liczbę pacjentów przyjmowanych z ostrym zatruciem kokainą, ponieważ klasyfikacja często opiera się na występujących objawach (np. ból w klatce piersiowej), a nie przyczynach (np. używanie kokainy).[33] Ponadto, istnieje bardzo niski odsetek wykrywania ostrego zatrucia kokainą u pacjentów zgłaszających bóle klatki piersiowej- jedno z badań wykazało na przykład, że, mimo świadomości młodszego personelu medycznego

londyńskiego szpitala odnośnie tego, że kokaina jest czynnikiem ryzyka wystąpienia OZW i ostrego zawału mięśnia sercowego, nie pytali o nią w zakresie rutynowych badań ani nie odnotowywali jej użycia/braku użycia w protokołach przypadków.[8]

6.6.2. Leczenie zaburzeń sercowo-naczyniowych wywołanych używaniem kokainy

Badanie pacjentów zgłaszających się z bólem w klatce piersiowej lub z podejrzeniem OZW powinno być zawsze uzupełnione o wywiad dotyczący używania kokainy,[8,38] ponieważ leczenie takich pacjentów różni się od leczenia pacjentów z OZW w wyniku „klasycznych" czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.[36,40,45,108]

Wskazówki dotyczące leczenia zaburzeń sercowo-naczyniowych wywołanych używaniem kokainy opublikowało m.in. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne[36,40,45,108] Opisano również zasady dotyczące leczenia innych zaburzeń związanych z kokainą, w tym leczenia arytmii wywołanych przez używanie kokainy[109] oraz leczenia zaburzeń rytmu serca w przebiegu zaburzeń funkcji kanałów jonowych serca.[67]

Leczenie zaburzeń sercowo-naczyniowych wywołanych używaniem kokainy może być złożone. Aktualne wskazówki można znaleźć w TOXBASE®.

W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ostrego zatrucia kokainą zaleca się zwrócenie się o informacje do Krajowego Centrum Informacji Toksygologicznej (National Poisons Information Service - NPIS), w szczególności za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®.

http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/C-Products/Cocaine/

Zaleca się zarejestrowanie odpowiednich klinicystów i oddziałów w celu skorzystania z tych usług.

Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

Z uwagi na fakt, że zatrucie kokainą jest procesem dynamicznym, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją do czasu ustabilizowania ich stanu.[109] Ogólnie rzecz biorąc, leczenie zatrucia kokainą w większości przypadków jest jednak leczeniem podtrzymującym.

Baza danych dotycząca postępowania w przypadku zaburzeń sercowo-naczyniowych związanych z używaniem kokainy odzwierciedla niektóre kontrowersje dotyczące strategii terapeutycznych. Obejmują one również spór w sprawie stosowania beta-blokerów w leczeniu bólów w klatce piersiowej i zawału mięśnia sercowego wywołanych używaniem kokainy. Wytyczne kardiologiczne Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego wspomnianego powyżej odradzają ich stosowanie[36,110,111] ze względu na potencjalne ryzyko zgonu w wyniku interakcji między kokainą a antagonistą receptorów beta-adrenergicznych, jak wykazano w ostatnim sprawozdaniu dotyczącym opieki zdrowotnej.[112]

Inni twierdzą jednak, że niektóre beta-blokery mogą złagodzić efekt działania kokainy na układ krążenia i centralny układ nerwowy.[113] Retrospektywne badanie pacjentów przyjętych do Szpitala Głównego San Francisco w latach 2001-2006, z bólem w klatce piersiowej i pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy,

wykazało, że beta-blokery nie powodują działań niepożądanych u pacjentów, którzy ostatnio zażyli kokainę i skarżyli się na ból w klatce piersiowej.[114]

Podobnie, istnieją kontrowersje dotyczące stosowania wodorowęglanu sodu i lidokainy w leczeniu zaburzeń rytmu serca związanych z używaniem kokainy.[67]

6.6.3. Leczenie psychozy kokainowej

W systematycznym przeglądzie stwierdzono, że wobec braku lepszych dowodów, leczenie psychozy wywołanej używaniem środków pobudzających, w tym psychozy kokainowej, powinno obejmować zalecenie abstynencji i leczenie środkami przeciwpsychotycznymi do czasu ustąpienia ostrych objawów.

Następnie, w przypadku osób, które doświadczyły więcej niż jednego epizodu psychozy, zaleca się regularne stosowanie niskich dawek leków przeciwpsychotycznych.[93]

Leczenie psychozy kokainowej obejmuje zapewnienie bezpiecznego środowiska, leczenie pobudzenia i przeciwdziałanie zaburzeniom powodowanym przez stosowanie substancji. Wg Nunes i wsp., w związku z tym, że schizofrenia i używanie kokainy są schorzeniami wieloaspektowymi, nie ma prostego rozwiązania w zakresie ich leczenia klinicznego. Optymalnym sposobem działania jest oparcie się na ustalonych wytycznych dotyczących leczenia i najlepszych praktykach, jednak klinicyści muszą oceniać objawy pacjenta, aby ustalić właściwą, indywidualnie dopasowaną strategię leczenia.[18]

6.6.4. Wypis ze szpitala i dalsza opieka

Gdy pacjent jest wypisywany ze szpitala, kluczowa interwencja polega na skierowaniu go do programu leczenia uzależnienia od narkotyków, tak aby zapobiec nawrotom używania.[109] Istnieją jednak dowody na to, że często nie łączy się przyjęć na SOR z bólem w klatce piersiowej związanym z używaniem kokainy z leczeniem uzależnienia od narkotyków, oraz że potrzebne są interwencje motywujące pacjentów do podjęcia leczenia.[115]

6.7. Postępowanie w przewlekłym używaniu i uzależnieniu

6.7.1. Postępowanie w przypadku uzależnienia od kokainy

Używanie kokainy może wiązać się z rozwojem uzależnienia. Jest to poważny problem w dziedzinie zdrowia publicznego, charakteryzujący się nawrotami oraz licznymi powikłaniami medycznymi i problemami psychospołecznymi.[116]

Istnieją bogate opracowania w zakresie leczenia uzależnienia od kokainy i związanych z nim szkodliwych następstw,[1-6] w tym szereg przeglądów Cochrane.* Nadal brak jest jednak leczenia farmakologicznego o udowodnionej skuteczności. W ciągu ostatnich dwudziestu lat przeprowadzono szereg badań w zakresie stosowania leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, przeciwdrgawkowych i dopaminergicznych. Odnotowano potencjalną przydatność disulfiramu i istnieje zainteresowanie oceną skuteczności środków psychostymulujących stosowanych jako terapia zastępcza.[117]

* Dalsze przykłady można znaleźć pod adresem http://www.thecochranelibrary.com/details/browseReviews/579489/Cocaine.html (dostęp: 31 października 2013).

Obecnie trwają prace nad szczepionką na kokainę, która mogłaby doprowadzić do wytworzenia przez układ odpornościowy swoistych przeciwciał, które wiązałyby narkotyk jeszcze w krwiobiegu i zapobiegałyby jego przedostaniu się do mózgu.[118]

Podstawą leczenia pozostają interwencje psychospołeczne. Mimo znacznych różnic między neuropsychiatrycznymi i medycznymi konsekwencjami używania kokainy w porównaniu z zaburzeniami powodowanymi używaniem amfetaminy, obecnie nie ma dowodów na zróżnicowany efekt leczniczy jakiegokolwiek leczenia psychospołecznego tych zaburzeń.[119] Szczegółowe informacje na temat interwencji psychospołecznych wobec osób używających kokainy znajdują się w Rozdziale 2.

6.7.2. Dostęp do leczenia uzależnienia od kokainy w Wielkiej Brytanii

Brytyjski krajowy system monitorowania leczenia uzależnienia od narkotyków (National Drug Treatment Monitoring System - NDTMS) informuje, że 5% wszystkich osób dorosłych leczonych z powodu uzależnienia narkotyków w Anglii w latach 2013-2014 było uzależnionych głównie od kokainy w formie proszku (10 610 osób). Średnia wieku osób w tej grupie wynosiła 30 lat i byłą niższa niż średnia wieku osób używających tylko opioidów (38 lat), ale wyższa niż średnia wieku osób leczonych z powodu uzależnienia od konopi indyjskich (26 lat). Dane zawarte w profilu wyniku terapii (Treatment Outcome Profile - TOP) wskazują, że osoby leczone z powodu uzależnienia od kokainy w proszku zazwyczaj osiągają lepsze wyniki (kontrola po 6 miesiącach) niż osoby używające opioidów, przy czym 76% osób leczonych z powodu uzależnienia od kokainy zostało sklasyfikowanych w ramach kontroli jako abstynenci lub jako osoby, których stan uległ poprawie. Analiza nowych osób zgłaszających się na terapię prowadzona przez 9 lat (od 2005/06 do 2013/14) wykazała, że osoby używające kokainę częściej kontynuowały leczenie do końca terapii niż osoby uzależnione głównie od innego narkotyku, przy czym 55 % osób nie powróciło później do nałogu.[120]

Dane te odzwierciedlają wyniki dogłębnej analizy danych NDTMS obejmującej osoby używające kokainę w proszku przez okres sześciu miesięcy w latach 2008-2009, według których: „Dostępne są skuteczne terapie dla osób uzależnionych od kokainy w proszku - siedem na dziesięć osób rozpoczynających terapię zaprzestaje używania kokainy albo znacznie zmniejsza jej używanie w ciągu sześciu miesięcy.” Ze sprawozdania wynika, że w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii, 61% osób powstrzymywało się od używania kokainy przez co najmniej 28 dni, a kolejne 11% znacznie ograniczyło używanie.[121]

6.8. Pochodne kokainy syntetycznej

„Kokaina syntetyczna” to termin slangowy czasami używany w odniesieniu do substancji, które są sprzedawane przez Internet, jako legalna alternatywa dla kokainy.[122] Dostępna jest niewielka liczba syntetycznych substytutów kokainy, w tym stosunkowo niedawno odnotowane RTI 111 (dichloropan ((-)-2β-karbometoksy-3β-(3,4-dichlorofenylo)tropan), RTI-111, O-401), RTI 121 ((-)-2β-karboizopropoksy-3β-(4-jodofenylo)tropan, RTI-121, IPCIT) oraz RTI-126 ((-)-2β-(1,2,4-oksadiazol-5-metylo)-3β-fenylotropan).

Fluorotropakokaina (*p*FBT), o strukturze bardzo podobnej do kokainy, została po raz pierwszy odnotowana w Unii Europejskiej w Finlandii w 2008 r. Jej działania niepożądane

zostały po raz pierwszy zgłoszone w Irlandii w 2010 r., gdzie stwierdzono jej obecność w dwóch produktach sprzedawanych przez head shopy (sklepy, w których sprzedawane są akcesoria związane z konsumpcją narkotyków lub dopalacze). Zarówno 3-(p–fluorobenzoiloksytropan) (*p*FBT) jak i dimetokaina są sprzedawane na stronach internetowych sprzedawców detalicznych jako „substancje chemiczne stosowane w badaniach naukowych" lub substancje zidentyfikowane jako „dopalacze".[123,124]

Istnieją doniesienia o używaniu niektórych syntetycznych pochodnych kokainy w Wielkiej Brytanii, a w badaniu przeprowadzonym w londyńskich klubach nocnych dla gejów w Londynie w lipcu 2011 r., 9,9% respondentów zgłosiło przynajmniej jednokrotne użycie „syntetycznej kokainy", a 3,5% zgłosiło użycie jej w ciągu ostatniego miesiąca.[125] Brak było informacji na temat tego, która to była pochodna syntetycznej kokainy.

Niewiele wiadomo na temat szczegółowej farmakokinetyki i farmakodynamiki *p*FBT u ludzi.[123] Narkotyk ten wykazuje jednak bliskie podobieństwo do kokainy w zakresie struktury oraz ma podobną do niej farmakologię.[124] Badania na zwierzętach wykazały, że charakteryzuje się on dłuższym okresem półtrwania niż kokaina, co sugeruje, że jego działanie może utrzymywać się dłużej.[124]

U zwierząt dimetokaina ma działanie pobudzające i hamuje wychwyt dopaminy prawie tak skutecznie jak kokaina. Badania na zwierzętach wykazują mniejszą siłę działania dimetokainy w porównaniu z kokainą.[126] Na podstawie relacji internetowych osób używających można stwierdzić, że dimetokaina ma łagodne działanie pobudzające.[123]

Podobnie jak w przypadku kokainy uważa się, że *p*FBT wywołuje nadciśnienie tętnicze, tachykardię, lęk i przejściową psychozę u ludzi.[127] Objawy ostrego zatrucia obejmują zwiększoną częstość akcji serca, zwiększoną częstość oddychania i podwyższone ciśnienie krwi. Pacjenci odczuwają różne poziomy lęku, odnotowano również niewielką liczbę przypadków epizodów psychotycznych.[127] W jednym z przypadków opisano pacjenta z podnieceniem, kserostomią (suchość w ustach), bólem w klatce piersiowej, dusznością, tachykardią i nadciśnieniem tętniczym. Odnotowano podwyższony poziom glukozy i kinazy kreatynowej we krwi.

W chwili sporządzania niniejszego dokumentu, żadna z tych substancji nie jest objęta międzynarodową kontrolą, a poza Danią (*p*FBT) i Rumunią (dimetokaina) brak jest krajowych uregulowań w obrębie Unii Europejskiej.

6.9. Piperazyny

Innymi środkami pobudzającymi, które nie są fenyloetylaminami, są piperazyny. 1-benzylopiperazyna (BZP), należąca do piperazyn, jest środkiem pobudzającym o działaniu podobnym do siarczanu amfetaminy, o efektach podobnych do dekstroamfetaminy (ale o sile około jednej dziesiątej jej siły działania) i innych sympatykomimetyków.

Użycie BZP w Wielkiej Brytanii w dużej mierze zmalało od czasu objęcia jej kontrolą w 2009 r. Często sprzedawana była jako sól chlorowodorowa, zazwyczaj w postaci białego proszku w kapsułkach lub prasowanych tabletek. Typowa dawka wynosi 100-250 mg. Tabletki były często oferowane jako ecstasy, chociaż są one również sprzedawane jako BZP. W ankiecie przeprowadzonej w gejowskich klubach nocnych w Londynie, 9,3% respondentów zadeklarowało, że używa BZP, a 1,6% użyło jej w ciągu ostatniego miesiąca.[125]

Wysokie dawki BZP wiążą się z wystąpieniem toksydromu sympatykomimetycznego.[128] Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z używaniem BZP są palpitacje, pobudzenie, wymioty, lęk, dezorientacja i padaczkowe napady drgawkowe.[129,130] Najpoważniejsze następstwa to kwasica metaboliczna, drgawki, wydłużenie czasu repolaryzacji komór serca oraz prawdopodobnie również toksyczna psychoza paranoidalna i hiponatremia. Zgłoszono dwa poważne przypadki zatrucia BZP związanego z niewydolnością wielonarządową.[128]

Odnotowano, że wiele preparatów sprzedawanych w tabletkach jako BZP zawiera również inne narkotyki, w tym 3-trifluorometylofenylopiperazynę (TFMPP). Stwierdzono, że ta kombinacja wywołuje efekty subiektywne podobne do tych obserwowanych w przypadku MDMA (ecstasy - zob. Rozdział 10), chociaż badania na ludziach są ograniczone.[124] W wyniku tej kombinacji stwierdzono występowanie indukowanego klonusa, objawów dysocjacji, bruksizmu (zgrzytanie zębami) i mdłości.[131]

Piśmiennictwo

1 Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 Lipca 2007;(3):CD006306.

2 Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva de Lima M. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders (Review). *Cochrane Library.* 2008, wyd. 3. doi: 10.1002/14651858.CD003023.pub2.

3 Amato L, Minozzi S, Pani PP, Solimini R, Vecchi S, Zuccaro P, Davoli M. Dopamine agonists for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 grudnia 2011;(12):CD003352. doi: 10.1002/14651858.CD003352.pub3.

4 Anderson AL, Reid MS, Li SH, Holmes T, Shemanski L, Slee A, Smith EV, Kahn R, Chiang N, Vocci F, Ciraulo D, Dackis C, Roache JD, Salloum IM, Somoza E, Urschel HC 3rd, Elkashef AM. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1 września 2009;104(1–2):133–9. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.04.015.

5 Bisaga A, Aharonovich E, Garawi F, Levin FR, Rubin E, Raby WN, Nunes EV. A randomized placebo-controlled trial of gabapentin for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 28.02.2006;81(3):267–74.

6 Bisaga A, Aharonovich E, Cheng WY, Levin FR, Mariani JJ, Raby WN, Nunes EV. A placebo-controlled trial of memantine for cocaine dependence with high-value voucher incentives during a prerandomization lead-in period. *Drug Alcohol Depend.* 01.09.2010;111(1–2):97–104. doi: 10.1016/j. drugalcdep.2010.04.006.

7 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Emergency Health Consequences of Cocaine Use in Europe. A Review of the Monitoring of Drug-Related Acute Emergencies in 30 European Countries* (Technical Report). 2014. http://www.emcdda.europa.eu/ publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies.

8 Wood DM, Hill D, Gunasekera A, Greene SL, Jones AL, Dargan PI. Is cocaine use recognised as a risk factor for acute coronary syndrome by doctors in the UK? *Postgrad Med J*. maj 2007;83(979):325– 8.

9 Hollander JE, Brooks DE, Valentine SM. Assessment of cocaine use in patients with chest pain syndromes. *Arch Intern Med.* 12.01.1998;158(1):62–6.

10 Kreek MJ, Bart G, Lilly C LaForge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev. 2*005;57:1–26.

11 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *European Drug Report. Trends and Developments*. 2013.

12 2012 National Report (dane z 2011) to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point. *United Kingdom Focal Point Report 2012. United Kingdom Drug Situation: Annual Report to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) 2011*. 2012.

13 United Nations Office for Drugs and Crime. *World Drug Report.* 2014.

14 Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse*. 2001;39:32-41.

15 Satel SL, Edell WS. Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness. *Am J Psychiatry.* 1991;148(12):1708-11.

16 Mendoza R, Miller BL, Mena I. Emergency room evaluation of cocaine-associated neuropsychiatric disorders. *Recent Dev Alcohol.* 1992;10:73-87.

17 Tueth MJ. High incidence of psychosis in cocaine intoxication and preventing violence in the ED. *Am J Emerg Med.* 1993;11(6):676.

18 Nunes JV, Broderick PA. Novel research translates to clinical cases of schizophrenic and cocaine psychosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* Sierpień 2007;3(4):475-85.

19 Vroegop MP, Franssen EJ, van der Voort PH, van den Berg TN, Langeweg RJ, Kramers C. The emergency care of cocaine intoxications. *Neth J Med*. kwiecień 2009;67(4):122-6.

20 Office for National Statistics. *Statistical Bulletin: Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales, 2013*.

21 Degenhardt L, Singleton J, Calabria B, McLaren J, Kerr T, Mehta S, Kirk G, Hall WD. Mortality among cocaine users: a systematic review of cohort studies. Drug Alcohol Depend. 15.01.2011;113(2– 3):88–95. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.07.026.

22 Sánchez J, Rodríguez B, de la Fuente L, Barrio G, Vicente J, Roca J, Royuela L. Opiates or cocaine: mortality from acute reactions in six major Spanish cities. State Information System on Drug Abuse (SEIT) Working Group. *J Epidemiol Community Health*. luty 1995;49(1):54-60.

23 Pavarin R, Lugoboni F, Mathewson S, Ferrari AM, Guizzardi G, Quaglio G. Cocaine-related medical and trauma problems: a consecutive series of 743 patients from a multicentre study in Italy. Eur J Emerg Med. Sierpień 2011;18(4):208-14. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3283440f25.

24 Lange RA, Hillis LD. Sudden death in cocaine abusers. *Eur Heart J.* luty 2010;31(3):271–3. doi: 10.1093/eurheartj/ehp503.

25 Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boehrer JD, Glamann DB, Landau C, Rossen JD, Winniford MD, Hillis LD. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med.* 1994;330:454-9.

26 Freye E. Special pathologies in chronic cocaine use. W: *Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs*, str. 69–74. Springer 2010.

27 Lucena J, Blanco M, Jurado C, Rico A, Salguero M, Vazquez R, Thiene G, Basso C. Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in southwest Spain. *Eur Heart J.* luty 2010;31(3):318-29. doi: 10.1093/eurheartj/ehp557.

28 Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, Duarte JA, Proença JB, Santos A, Magalhães T. Clinical and forensic signs related to cocaine abuse. *Curr Drug Abuse Rev.* marzec 2012;5(1):64–83.

29 Eskander KE, Brass NS, Gelfand ET. Cocaine abuse and coronary artery dissection. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:340-1.

30 Nalluri P, Venkatesh S, Rao A. Cocaine-induced hypokalaemic paralysis. *Muscle Nerve.* listopad 2000;23(11):1773.

31 Weiner WJ, Rabinstein A, Levin B, Weiner C, Shulman LM. Cocaine-induced persistent dyskinesias. *Neurology.* 2001;56:964-5.

32 Egred M, Davis GK. Cocaine and the heart. *Postgrad Med J.* 2005;81(959):568–71.

33 Wood DM, Dargan PI. Putting cocaine use and cocaine-associated cardiac arrhythmias into epidemiological and clinical perspective. *Br J Clin Pharmacol.* Maj 2010;69(5):443-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03630.x.

34 Santos S, Brugal MT, Barrio G, Castellano Y, Domingo-Salvany A, Espelt A, Bravo MJ, de la Fuente L; ITINERE Project Group. Assessing the effect of patterns of cocaine and alcohol use on the risk of adverse acute cocaine intoxication. *Drug Alcohol Rev.* czerwiec 2012;31(4):439–46. doi: 10.1111/j.14653362.2011.00411.x.

35 Stankowski RV, Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiovascular consequences of cocaine use. Trends Cardiovasc Med. 26.12.2014. pii: S1050-1738(14)00250-3. doi: 10.1016/j.tcm.2014.12.013.

36 McCord J, Jneid H, Hollander JE, de Lemos JA, Cercek B, Hsue P, Gibler WB, Ohman EM, Drew B, Philippides G, Newby LK. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2008;117:1897-907. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188950.

37 Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation.* 1999;99:2737-41.

38 Bishop CR, Dargan PI, Greene SL, Garnham F,Wood DM. Emergency department presentations with suspected acute coronary syndrome – frequency of self-reported cocaine use. *Eur J Emerg Med.* czerwiec 2010;17(3):164-6. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32832f4399.

39 Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation.*

2001;103:502-6.

40 Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med*. 02.08.2001;345(5):351–8.

41 Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med.* 1990;88:325-31.

42 Coleman DL, Ross TF, Naughton JL. Myocardial ischemia and infarction related to recreational cocaine use. *West J Med.* 1982;136:444-6.

43 Minor RL Jr, Scott BD, Brown DD, Winniford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med.* 1991;115:797-806.

44 Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med.* 1992;10:169-77.

45 Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition, and management. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;40:65-76.

46 Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, Feldman JA, Fish SS, Dyer S, Wax P,Whelan C, Schwartzwald E. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med.* 1994;1:330-9.

47 Hollander JE, Lozano M, Fairweather P, Goldstein E, Gennis P, Brogan GX, Cooling D, Thode HC, Gallagher EJ.'Abnormal' electrocardiograms in patients with cocaine-associated chest pain are due to 'normal' variants. *J Emerg Med*. 1994;12:199-205.

48 Hollander JE, Hoffman RS, Burstein JL, Shih RD, Thode HC Jr. Cocaine-associated myocardial infarction: mortality and complications. *Arch Intern Med.* 1995;155:1081-6.

49 Isner JM, Estes NAM III, Thompson PD, i wsp. Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med.* 1986;315:1438-43.

50 Gitter MJ, Goldsmith SR, Dunbar DN, Sharkey SW. Cocaine and chest pain: clinical features and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1991;115:277– 82.

51 Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1998;135:245–5.

52 Weber JE, Chudnofsky CR, Boczar M, Boyer EW, Wilkerson MD, Hollander JE. Cocaine-associated chest pain: how common is myocardial infarction? *Acad Emerg Med*. Sierpień 2000;7(8):873-7.

53 Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt RM. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine: reversal by coincubation with sigma-receptor antagonists. *Circulation*. 1998;98:385-90.

54 Mo W, Singh AK, Arruda JA, Dunea G. Role of nitric oxide in cocaine-induced acute hypertension. *Am J Hypertens.* 1998;11:708-14.

55 Flores ED, Lange RA, Cigarroa RG, Hillis LD. Effect of cocaine on coronary artery dimensions in atherosclerotic coronary artery disease: enhanced vasoconstriction at sites of significant stenoses. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:74-9.

56 Kolodgie FD, Virmani R, Cornhill JF, Herderick EE, Smialek J. Increase in atherosclerosis and adventitial mast cells in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasospasm and thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:1553-60.

57 Stenberg RG, Winniford MD, Hillis LD, Dowling GP, Buja LM. Simultaneous acute thrombosis of two major coronary arteries following intravenous cocaine use. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:521-4.

58 Rezkalla SH, Mazza JJ, Kloner RA, Tillema V, Chang SH. Effects of cocaine on human platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1993;72:243-6.

59 Kugelmass AD, Oda A, Monahan K, Cabral C, Ware JA. Activation of human platelets by cocaine. *Circulation*. 1993;88:876-83.

60 Rinder HM, Ault KA, Jatlow PI, Kosten TR, Smith BR. Platelet alpha-granule release in cocaine users. *Circulation*. 1994;90:1162-7.

61 Moliterno DJ, Lange RA, Gerard RD, Willard JE, Lackner C, Hillis LD. Influence of intranasal cocaine on plasma constituents associated with endogenous thrombosis and thrombolysis. *Am J Med.* 1994;96:492-6.

62 Brickner ME, Willard JE, Eichhorn EJ, Black J, Grayburn PA. Left ventricular hypertrophy associated with chronic cocaine abuse. *Circulation*. 1991;84:1130-5.

63 Pitts WR, Vongpatanasin W, Cigarroa JE, Hillis LD, Lange RA. Effects of the intracoronary infusion of cocaine on left ventricular systolic and diastolic function in humans. Circulation. 1998;97:1270-3.

64 Dressler FA, Malekzadeh S, Roberts WC. Quantitative analysis of amounts of coronary arterial narrowing in cocaine addicts. *Am J Cardiol.* 1990;65:303-8.

65 Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE, Smyth DF. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40

patients. *Am Heart J.* 1988;115:1068-76.

66 Mittleman RE, Wetli CV. Death caused by recreational cocaine use.An update. *JAMA.*1984;252:1889– 93.

67 Wood DM, Dargan PI, Hoffman RS. Management of cocaine-induced cardiac arrhythmias due to cardiac ion channel dysfunction. *Clin Toxicol (Phila).* Styczeń 2009;47(1):14-23. doi: 10.1080/15563650802339373.

68 Brownlow HA, Pappachan J. Pathophysiology of cocaine abuse. *Eur J Anaesthesiol.* czerwiec 2002;19(6):395-414.

69 Murray RJ, Smialek JE, Golle M, Albin RJ. Pulmonary artery medial hypertrophy in cocaine users without foreign particle microembolization. *Chest*. 1989;96:1050-3.

70 Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med.* 1987;106:833-6.

71 Pozner CN, Levine M, Zane R. The cardiovascular effects of cocaine. *J Emerg Med*. Sierpień 2005;29(2):173-8.

72 Levine SR, Brust JC, Futrell N, i wsp. Cerebrovascular complications of the use of the 'crack' form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med*. 1990;323:699-704.

73 Levine SR, Welch KM. Cocaine and stroke. *Stroke*. 1988;19:779-83.

74 Kibayashi K, Mastri AR, Hirsch CS. Cocaine induced intracerebral hemorrhage: analysis of predisposing factors and mechanisms causing hemorrhagic strokes. *Hum Pathol*. 1995;26:659-63.

75 Lichtenfeld PJ, Rubin DB, Feldman RS. Subarachnoid hemorrhage precipitated by cocaine snorting. *Arch Neurol*. 1984;41:223-4.

76 Sordo L, Indave BI, Barrio G, Degenhardt L, de la Fuente L, Bravo MJ. Cocaine use and risk of stroke: A systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 1 września 2014;142:1–13. doi: 10.1016/j. drugalcdep.2014.06.041.

77 Treadwell SD, Robinson TG. Cocaine use and stroke. *Postgrad Med J*. czerwiec 2007;83(980):389-94.

78 Boghdadi MS, Henning RJ. Cocaine: pathophysiology and clinical toxicology. *Heart Lung.* listopad– grudzień 1997;26(6):466-83.

79 Roncero C, Daigre C, Gonzalvo B, Valero S, Castells X, Grau-López L, Eiroa-Orosa FJ, Casas M. Risk factors for cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent patients. *Eur Psychiatry.* Marzec 2013;28(3):141-6. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.06.012.

80 Satel SL, Southwick SM, Gawin FH. Clinical features of cocaine-induced paranoia. *Am J Psychiatry.*1991;148:495–8.

81 Brady KT, Lydiard RB, Malcolm R, Ballenger JC. Cocaine-induced psychosis. *J Clin Psychiatry.*1991;52:509– 12.

82 Cubells JF, Feinn R, Pearson D, i wsp. Rating the severity and character of transient cocaine-induced delusions and hallucinations with a new instrument, the Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis (SAPS-CIP). *Drug Alcohol Depend.* 2005;80:23-33.

83 Honer WG, Gewirtz G, Turey M. Psychosis and violence in cocaine smokers. *Lancet*. 1987;2:451.

84 Brower KJ, Blow FC, Beresford TP. Forms of cocaine and psychiatric symptoms. *Lancet*. 1988;01:50.

85 Brody SL. Violence associated with acute cocaine use in patients admitted to a medical emergency department. *NIDA Res Monogr*. 1990;103:44-59.

86 Giannini AJ, Miller NS, Loiselle RH, Turner CE. Cocaine-associated violence and relationship to route of administration. *J Subst Abuse Treat.* 1993;10:67-9.

87 Rosse RB, Miller MW, Deutsch SI. Violent antisocial behavior and Wisconsin Card Sorting Test performance in cocaine addicts. *Am J Psychiatry.* 1993;150:170-1.

88 Miller NS, Gold MS. Criminal activity and crack addiction. *Int J Addict*. 1994;29:1069-78.

89 Miller NS, Gold MS, Belkin BM. The diagnosis of alcohol and cannabis dependence in cocaine dependence. *Adv Alcohol Subst Abuse*. 1990;08:33-42.

90 Schiorring E. Psychopathology induced by 'speed drugs'. *Pharmacol Biochem Behav*. 1981;14(Suppl 1):109–2.

91 Segal DS, Kuczenski R. Behavioral alterations induced by an escalating dose-binge pattern of cocaine administration. *Behav Brain Res*. 1997;88:251-60.

92 McClung C, Hirsh J. Stereotypic behavioral responses to free-base cocaine and the development of behavioral sensitization in *Drosophila*. *Curr Biol.* 1998;8:109-2.

93 Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry.* wrzesień 2004;185:196–204.

94 Smith MJ, Thirthalli J, Abdallah AB, Murray RM, Cottler LB. Prevalence of psychotic symptoms in

substance users: a comparison across substances. *Compr Psychiatry.* 2009;50(3):245-50.

95 Kalayasiri R, Gelernter J, Farrer L, Weiss R, Brady K, Gueorguieva R, i wsp. Adolescent cannabis use increases risk for cocaine-induced paranoia. *Drug Alcohol Depend.* 2010;107(2-3):196-201.

96 Tang YL, Kranzler HR, Gelernter J, Farrer LA, Pearson D, Cubells JF. Transient cocaine-associated behavioral symptoms rated with a new instrument, the Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis (SAPS-CIP). *Am J Addict.* 2009;18(5):339-45.

97 Mahoney 3rd JJ, Kalechstein AD, De La Garza 2nd R, Newton TF. Presence and persistence of psychotic symptoms in cocaine-versus methamphetamine dependent participants. *Am J Addict.* 2008;17(2):83-98.

98 Floyd AG, Boutros NN, Struve FA, Wolf E, Oliwa GM. Risk factors for experiencing psychosis during cocaine use: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 2006;40(2):178-82.

99 Mooney M, Sofuoglu M, Dudish-Poulsen S, Hatsukami DK. Preliminary observations of paranoia in a human laboratory study of cocaine. *Addict Behav.* 2006;31(7):1245-51.

100 Bartlett E, Hallin A, Chapman B, Angrist B. Selective sensitization to the psychosis-inducing effects of cocaine: a possible marker for addiction relapse vulnerability? *Neuropsychopharmacology*. 1997;16(1):77-82.

101 Reid MS, Ciplet D, O'Leary S, Branchey M, Buydens-Branchey L, Angrist B. Sensitization to the psychosis-inducing effects of cocaine compared with measures of cocaine craving and cue reactivity. *Am J Addict.* 2004;13(3):305-15.

102 Kalayasiri R, Sughondhabirom A, Gueorguieva R, Coric V, Lynch WJ, Morgan PT, i wsp. Self-reported paranoia during laboratory 'binge' cocaine self-administration in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;83(2):249-56.

103 Kranzler HR, Satel S, Apter A. Personality disorders and associated features in cocaine-dependent inpatients. *Compr Psychiatry.* 1994;35(5):335-40.

104 Tang YL, Kranzler HR, Gelernter J, Farrer LA, Cubells JF. Comorbid psychiatric diagnoses and their association with cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent subjects. *Am J Addict.* 2007;16(5):343-51.

105 Lapworth K, Dawe S, Davis P, Kavanagh D, Young R, Saunders J. Impulsivity and positive psychotic symptoms influence hostility in methamphetamine users. *Addict Behav.* 2009;34(4):380-5.

106 DAWN. *Illicit Drug-Related Emergency Department Visits in Metropolitan Areas of the United States: 2009.* Center for Behavioral Health Statistics and Quality (formerly the Office of Applied Studies), Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) 2011. http://media. samhsa.gov/data/2k11/WEB_DAWN_023/DAWN_023_IllicitDrugEDVisits_plain.pdf (accessed 15 January 2015).

107 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Emergency Health Consequences of Cocaine Use in Europe. A Review of the Monitoring of Drug-Related Acute Emergencies in 30 European Countries*. EMCDDA, kwiecień 2014.

108 Albertson TE, Dawson A, de Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A, i wsp. TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med.* 2001; 37:S78–S90.

109 Hoffman R. Treatment of patients with cocaine-induced arrhythmias: bringing the bench to the bedside. *Br J Clin Pharmacol.* Maj 2010;69(5):448–57.

110 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, i wsp.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Canadian Cardiovascular Society.ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110(9):e82-e293.

111 Anderson JL, Adams CD, Antman EM, i wsp. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):e1–e157.

112 Fareed FN, Chan G, Hoffman RS. Death temporally related to the use of a beta-adrenergic receptor antagonist in cocaine associated myocardial infarction. *J Med Toxicol.* grudzień 2007;3(4):169-72.

113 Damodaran S. Cocaine and beta-blockers: the paradigm. Eur J Intern Med. Kwiecień 2010;21(2):84-6. doi: 10.1016/j.ejim.2009.11.010.

114 Rangel C, Shu RG, Lazar LD, Vittinghoff E, Hsue PY, Marcus GM. Beta-blockers for chest pain associated with recent cocaine use. *Arch Intern Med.* 2010 Maj 24;170(10):874–9. doi: 10.1001/

archinternmed.2010.115.

115 Fortney JC, Tripathi SP, Walton MA, Cunningham RM, Booth BM. Patterns of substance abuse treatment seeking following cocaine-related emergency department visits. J Behav Health Serv Res. Kwiecień 2011;38(2):221-33. doi: 10.1007/s11414-010-9224-9.

116 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *The State of the Drugs Problem in the European Union and Norway*. 2010.

117 Amato L, Del GC, Ferri M, Minozzi S, Schifano P, Davoli M. Acceptability, efficacy and safety of pharmacological interventions for cocaine dependence: an overview of Cochrane reviews (Protocols). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012 Wyd.:3. Nr Art.: CD009696.doi:10.1002/14651858.CD009696.

118 Maoz A, Hicks MJ, Vallabhjosula S, Synan M, Kothari PJ, Dyke JP, Ballon DJ, Kaminsky SM, De BP, Rosenberg JB, Martinez D, Koob GF, Janda KD, Crystal RG. Adenovirus capsid-based anti-cocaine vaccine prevents cocaine from binding to the nonhuman primate CNS dopamine transporter. *Neuropsychopharmacology*. Październik 2013;38(11):2170-8. doi: 10.1038/npp.2013.114.

119 Vocci FJ, Montoya ID. Psychological treatments for stimulant misuse, comparing and contrasting those for amphetamine dependence and those for cocaine dependence. *Curr Opin Psychiatry.*maj 2009;22(3):263–8. doi: 10.1097/YCO.0b013e32832a3b44.

120 Public Health England. Adult drug statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS) 1 kwietnia 2013 do 31 marca 2014. http://www.nta.nhs.uk/uploads/adult-drug-statistics- from-the-national-drug-treatment-monitoring-system-2013-14.pdf (dostęp: 13 stycznia 2015).

121 National Treatment Agency. *Powder Cocaine: How the Treatment System Is Responding to a Growing Problem*.2010. http://www.nta.nhs.uk/uploads/ntapowdercocaine1march2010d.pdf (dostęp: 11 stycznia 2015).

122 Locatelli CA, Lonati D, Buscaglia E, Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Chiara F, Aloise M, Corsini E, Papa P, Rolandi L, Rocchi L, Rimondo C, Seri C, Serpelloni G. Synthetic cocaine as legal cocaine hides synthetic cannabinoids. *Clinical Toxicol.* Maj 2013;51(4):346-7.

123 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).Synthetic cocaine derivatives drug profile. http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cocaine-deriva- tives (dostęp 25 października 2013).

124 McNabb CB, Russell BR, Caprioli D, Nutt DJ, Gibbons S, Dalley JW. Single chemical entity legal highs: assessing the risk for long term harm. *Curr Drug Abuse Rev*. Grudzień 2012;5(4):304-19.

125 Wood DM, Hunter L, Measham F, Dargan PI. Limited use of novel psychoactive substances in South London nightclubs. *QJM*. Październik 2012;105(10):959–64.

126 Wilcox KM, Rowlett JK, Paul IA, Ordway GA, Woolverton WL. On the relationship between the dopamine transporter and the reinforcing effects of local anesthetics in rhesus monkeys: practical and theoretical concerns. *Psychopharmacology*. grudzień 2000;153(1):139-47.

127 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *EMCDDA–Europol 2010 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA2011*.

128 Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila)*. Październik 2011;49(8):705-19. doi: 10.3109/15563650.2011.615318.

129 Gee P, Gilbert M, Richardson S, Moore G, Paterson S, Graham P. Toxicity from the recreational use of 1-benzylpiperazine. *Clin Toxicol.* listopad 2008;46(9):802-7.

130 Gee P, Richardson S, Woltersdorf W, Moore G. Toxic effects of BZP-based herbal party pills in humans: a prospective study in Christchurch, New Zealand. *N Z Med J.* 16.12.2005;118(1227):U1784.

131 Wood DM, Button J, Lidder S, Ramsey J, Holt DW, Dargan PI. Dissociative and sympathomimetic toxicity associated with recreational use of 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP) and 1-benzylpiperzine (BZP). *J Med Toxicol.* grudzień 2008;4(4):254-7.

Substancje z grupy amfetamin (ATS): przegląd

Grupa narkotyków: środki pobudzające

Stosowanie substancji z grupy amfetamin (ATS) ze względu na ich działanie psychoaktywne jest zjawiskiem globalnym i rosnącym, a w ostatnich latach nastąpił znaczny wzrost ich produkcji i stosowania na całym świecie (zarówno substancji legalnych, jak i nielegalnych). W sprawozdaniu ONZ ds. narkotyków i przestępczości (UNODC) z 2013 r. na temat wyzwań związanych z nowymi substancjami psychoaktywnymi stwierdzono, że rynek ATS zawsze charakteryzował się dużą różnorodnością substancji, lecz, w ostatnich latach na rynku tym szybko pojawiały się nowe substancje psychoaktywne (NSP), rzekomo „legalne" alternatywy dla substancji kontrolowanych, powodujące podobne do nich następstwa, mogące stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia i bezpieczeństwa publicznego.[1]

Termin „stymulanty typu amfetaminy (ATS)" odnosi się do następujących grup substancji lub analogów amfetamin o działaniu stymulującym: fenyloetyloamin, metylokatynonu i innych syntetycznych katynonów oraz benzofuranów.

Fenyloetyloaminy to szeroka gama związków o wspólnej strukturze fenyloetan-2-aminowej, obejmująca stymulanty (np. sama amfetamina), entaktogeny (np. MDMA, omówiona w Rozdziale 10) oraz halucynogeny (np. 2C-E). Najczęściej stosowane są amfetamina, metamfetamina i MDMA. Fenyloetyloaminy obejmują również substancje o podstawie pierścieniowej, takie jak „seria 2C", amfetaminy o podstawie pierścieniowej, takie jak „seria D" (np. DOI, DOC), benzodifurany (np. Bromo-Dragonfly, 2C-B-Fly) i inne (np. p-metoksymetamfetamina, PMMA). Fenyloetyloaminy z „serii D" są opisywane jako dłużej działające, silniejsze i częściej powodujące wazokonstrykcję niż inne substancje z rodziny fenyloetyloamin.[2] PMA, PMMA i 4-metylotioamfetamina były częściej kojarzone z przypadkowymi zgonami niż inne fenyloetyloaminy. PMA and PMMA są znane ze szczególnie wysokiej toksyczności.[3] W ostatnich latach na rynku pojawiło się również wiele pochodnych amfetaminy, w tym różne aminoindany, 2-aminotetraliny i benzofurany, 2-aminoindan, 5-IAI, AMMI, DFMDA, MMAI, MDMAI i MDAT. Metiopropamina – analog strukturalny metamfetaminy oparty na pierścieniu tiofenu sprzedawana jest również jako dopalacz stanowiący alternatywę dla kokainy W tej grupie produktów znajdują się takie jak Charlie Sheen i China White.

Badania wykazały, że fenyloetyloaminy mają trzy różne główne efekty działania: stymulujące działanie ośrodkowe, działanie halucynogenne oraz „inne" działania psychoaktywne.[4] Niektóre z nich wywołują więcej niż jeden z tych następstw.[5]

Niektóre substancje, takie jak MDMA, mają również działanie entaktogenne/empatogenne i powodują niezwykłe zmiany w świadomości, prowadzące do euforii i intensywnej miłości do siebie i innych.[6]

Metylokatynon i inne syntetyczne katynony, w tym mefedron, są blisko spokrewnione z rodziną fenyloetyloamin. Charakteryzują się one obecnością grupy beta-keto w łańcuchu bocznym fenyloetyloamin. Zazwyczaj syntetyczne katynony zawierają strukturalny analog

amfetaminy; mefedron i metylon (omówione w Rozdziale 9) są pod względem strukturalnym podobne do amfetaminy, metamfetaminy i MDMA.[7]

Benzofurany, a zwłaszcza 5 i 6-APB, są pochodnymi amfetaminy otrzymanymi przez podstawienie w strukturze pierścieniowej. Pojawiły się one na rynku w ostatnich latach. Są związane z metylenodioksyfenyloetyloaminami, takimi jak MDMA i MDA. Ze względów pragmatycznych zostaną one omówione na końcu Rozdziału 10, poświęconego ecstasy (MDMA).

7.1. Farmakologia

Chociaż amfetaminy klasyfikuje się jako stymulanty, ich działanie farmakologiczne wydaje się różnić od działania innych stymulantów; na przykład kokaina hamuje wychwyt zwrotny dopaminy, podczas gdy amfetaminy zwiększają jej uwalnianie. Działanie amfetamin (zwłaszcza metamfetaminy, omówionej w Rozdziale 8) również trwa dłużej niż działanie kokainy.[8] Powszechnie uważa się, że najważniejszym działaniem kokainy jest blokada wychwytu zwrotnego dopaminy – zwłaszcza w jądrze półleżącym. Z drugiej strony, zwiększenie uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym wydaje się być pośrednim działaniem amfetamin,[8,9] Amfetaminy zwiększają uwalnianie nowo syntezowanej noradrenaliny i dopaminy.[8,10] ATS mogą hamować działanie transporterów nasilając uwalnianie neuroprzekaźników* do szczeliny synaptycznej nowo syntetyzowanymi neuroprzekaźnikami z pęcherzyków synaptycznych. Hamują one również oksydazę monoaminową (enzym odpowiedzialny za metabolizm neuroprzekaźników).[11]

Sama amfetamina, podobnie jak ATS, jest pochodną struktury podstawowej beta-fenyloetyloaminy. Pod względem kinetycznym i dynamicznym charakteryzuje się: łatwością przechodzenia przez barierę krew-mózg; odpornością na biotransformację w mózgu; oraz uwalnianiem monoaminowych neuroprzekaźników z zakończeń nerwowych. Wszystkie cechy strukturalne, które uaktywniają te funkcje fizjologiczne, występują zarówno w najprostszej pochodnej - amfetaminie, jak i w innych ATS.[12] Pod względem farmakokinetycznym amfetaminy stanowią jednorodną grupę narkotyków, o wysokiej biodostępności po zastosowaniu doustnym i niskim wiązaniu z białkami surowicy (zazwyczaj poniżej 20%). Okres ich półtrwania wynosi od 6 do 12 godzin (wydalanie przez nerki i wątrobę). Wiele amfetamin jest w dużej mierze metabolizowanych przez wątrobę, ale znaczna część tych narkotyków jest wydalana bez uprzedniej biotransformacji.[12,13]

Pod względem chemicznym amfetaminy są słabymi narkotykami (wartość pKa wynosi około 9,9); mają również niską masę cząsteczkową. Oznacza to, że mogą one z łatwością przenikać przez błony komórkowe i warstwy lipidowe, osiągając wysokie poziomy w tkankach i płynach biologicznych o pH niższym niż krwi, w tym w ślinie i pocie.[12,14]

ATS mają wspólne właściwości, ale ich efekty nie mogą być postrzegane jako jednorodne. Niektóre stymulanty, takie jak MDMA, mają wyraźne następstwa społeczne i emocjonalne, w związku z czym niektórzy badacze proponują zaklasyfikowanie ich do „entaktogenów". ATS mieszczą się na kontinuum efektów stymulujących, halucynogennych i euforycznych i rzeczywiście wiele z nich łączy w sobie takie efekty. Metamfetamina jest jedynym związkiem z grupy ATS, który jest używany przez palenie.

* Aktywny *wypływ* jest mechanizmem odpowiedzialnym również za usuwanie substancji toksycznych i antybiotyków z komórek.

7.2. Medyczne i inne zastosowania amfetamin

Kliniczne zastosowania amfetamin są obecnie ograniczone. Deksedryna (siarczan dekstroamfetaminy) jest stosowany w leczeniu narkolepsji oraz zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Metylofenidat (Ritalin) ma podobną budowę chemiczną i działanie jak amfetamina; jest również stosowany w leczeniu ADHD. Etylofenidat jest obecnie powszechnie stosowanym tak zwanym dopalaczem.

Rozdziały 8-10 opisują bardziej szczegółowo kliniczne i inne legalne zastosowania określonych substancji.

7.3. Rozpowszechnienie i wzorce używania

Wśród substancji psychoaktywnych, ATS są na drugim miejscu, po konopiach indyjskich, jeśli chodzi o częstość używania w celach rekreacyjnych na świecie. Najnowsze globalne szacunki wskazują, że używanie ATS jest obecnie wyższe niż łączne używanie heroiny i kokainy.[15] *Światowy raport narkotykowy* z 2013 r. wskazuje, że rynek ATS wciąż się rozwija. Stosowanie ATS, z wyłączeniem ecstasy, jest nadal powszechne i wydaje się zyskiwać na popularności w większości regionów. Napady drgawkowe wywołane zażyciem metamfetaminy stanowiły 71% napadów wywołanych zażyciem ATS na świecie.[16] Szacuje się, że w 2011 r., 0,7% światowej populacji w wieku 15-64 lat (czyli 33,8 mln osób) użyło ATS (bez ecstasy) w ciągu poprzedniego roku.[16]

Rekreacyjne stosowanie nielegalnych stymulantów i amfetamin w Wielkiej Brytanii jest powszechne od kilkudziesięciu lat. Stosowanie siarczanu amfetaminy przybrało w latach 60. XX w. rozmiary „epidemii”[17] i, choć w latach 70. zmniejszyła się skala jego stosowania, pod koniec lat 90. Klee opisał jego dalsze stosowanie jako „the love of speed” (*miłość do speeda*) lub „enduring attraction of amphetamine sulphate for British youth” (*trwałe przyciąganie brytyjskiej młodzieży przez siarczan amfetaminy*).[17]

W Wielkiej Brytanii, siarczan amfetaminy jest nadal najczęściej stosowanym stymulantem, przy czym, w latach 2012-2013, przynajmniej jednokrotne jego zażycie zgłosiło 10,4% osób dorosłych w wieku od 16 do 59 lat. Był to drugi pod względem częstości używania narkotyk, po konopiach indyjskich (30% dorosłych), w latach 2012/13. Niemniej jednak, w latach 1996-2003, używanie amfetamin zmalało wśród wszystkich dorosłych i młodych dorosłych (16-24 lata), chociaż nie zmieniło się ono w latach 2012/13 i 2013/14 w porównaniu z poprzednim rokiem (2011/2012).[18]

NEPTUNE nie obejmie wytycznych odnoszących się konkretnie do szkodliwych następstw związanych z działaniem siarczanu amfetaminy, ze względu na szerokie, kilkudziesięcioletnie doświadczenie w leczeniu uzależnienia od tego narkotyku. Zamiast tego wskazówki skoncentrują się na substancjach, które od niedawna stały się dostępne na brytyjskim rynku narkotyków rekreacyjnych, w szczególności na metamfetaminie (Rozdział 8) i mefedronie (Rozdział 9), w zakresie których doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) sugeruje, że nie istnieje typowy profil osób używających ATS i że istnieje szeroki zakres oczekiwanych efektów ATS. ATS są używane przez studentów i kierowców w celu powstrzymania senności i zwiększenia koncentracji, przez sportowców w celu zwiększenia wydajności, jak również na imprezach i w klubach w celu zwiększenia towarzyskości.[19] ATS są również używane w

celu zwiększenia pewności siebie i poprawy nastroju, utraty wagi i zwiększenia popędu płciowego. Raport WHO z 1997 r. dotyczący ATS sklasyfikował wzorce ich używania w następujący sposób:[20]

1 **Używanie instrumentalne.** Amfetaminy są wykorzystywane do osiągnięcia oczekiwanych celów, takich jak zwiększenie koncentracji i pokonanie zmęczenia.
2 **Używanie subkulturowe/rekreacyjne.** Ich właściwości pobudzające są wykorzystywane w celu umożliwienia dłuższej aktywności w środowiskach społecznych i rekreacyjnych, takich jak imprezy muzyczne i taneczne oraz całonocne imprezy obejmujące picie alkoholu.
3 **Używanie przewlekłe**. Z kilku powodów, w tym głodu, rozwinięcia tolerancji i objawów abstynencyjnych, niektóre osoby używające amfetaminy opracowują przewlekłe wzorce konsumpcji, aby złagodzić niepożądane następstwa abstynencji lub uzależnienia.

7.4. Drogi przyjmowania i częstość zażywania

Czystość narkotyków ulicznych jest bardzo zróżnicowana. W zależności od substancji, ATS można przyjmować doustnie, donosowo lub drogą iniekcji; jedynym stymulantem, który może być palony jest metamfetamina. Związek między sposobem podawania a ryzykiem związanym ze stosowaniem został dobrze udokumentowany. Palone i wstrzykiwane ATS częściej prowadzą do uzależnienia niż w przypadku podawania doustnego,[12] podczas gdy wstrzykiwanie zwiększa ryzyko przenoszenia wirusów przenoszonych przez krew.[21]

ATS zazwyczaj zaczynają działać w ciągu 30-40 minut od przyjęcia, a ich efekty mogą trwać 4-8 godzin, istnieją jednak różnice, w zależności od zastosowanego ATS, dawki, siły i czasu działania, jak również tolerancji. Niektóre ATS, takie jak postać 2-deoksy (2-DPMP, występująca w Ivory Wave), mają szczególnie długotrwałe działanie i dłuższy okres półtrwania.[22-24] Istnieją również znaczne różnice, jeśli chodzi o efekty fizjologiczne, na przykład parametoksyamfetamina (PMA) posiada znacznie bardziej stromą krzywą zależności reakcji od dawki niż MDMA.

Chociaż wymagane są bardziej wiarygodne dowody, istnieją pewne niepotwierdzone dowody na wzrost przyjmowania ATS, takich jak mefedron i metamfetamina, drogą iniekcji w Wielkiej Brytanii. Dane brytyjskiego krajowego systemu monitorowania leczenia uzależnienia od narkotyków (National Drug Treatment Monitoring System - NDTMS) wskazują, że iniekcje mogą stanowić coraz większy problem, wzrastając w ciągu czterech lat z 6% do 8% w roku 2011/2012. Dotyczy to zwłaszcza osób używających metamfetaminy - 24% zgłosiło przyjmowanie tego narkotyku drogą iniekcji w latach 2011-2012.[25]

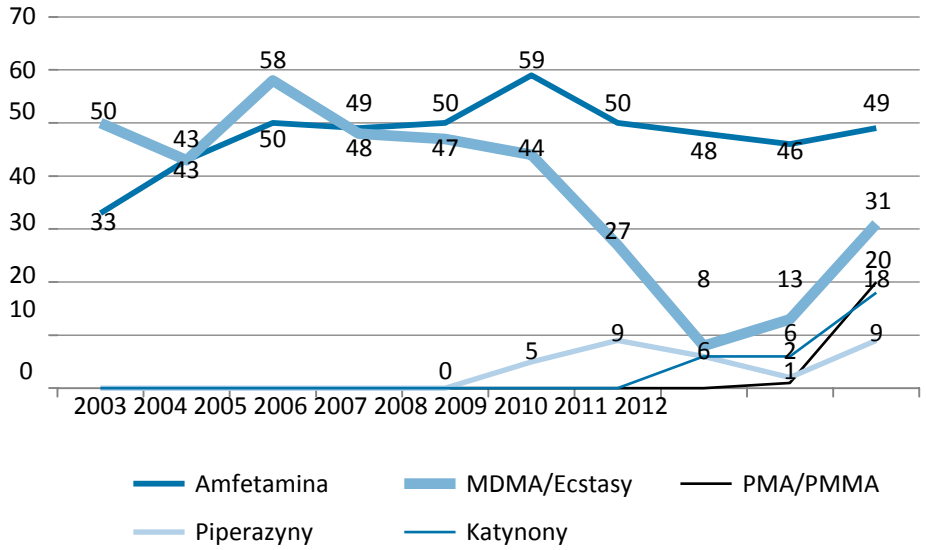
Istnieją niepotwierdzone dowody na wstrzykiwanie etylofenidatu (czasami znanego jako „Ching" lub „Mr White") zwłaszcza w Szkocji. Łączy się to z wielokrotnym wstrzykiwaniem i poważnym uszkodzeniem żył oraz innymi urazami spowodowanymi iniekcją. Potrzebne są badania nad tym potencjalnie obarczonym wysokim ryzykiem wzorcem.

Wzrost przyjmowania narkotyków drogą iniekcji wśród osób, które używają ATS jako głównego narkotyku, został również odnotowany w badaniu UAM (Unlinked Anonymous Monitoring) przeprowadzonym w 2012 r. wśród osób przyjmujących narkotyki drogą iniekcji: z 4,5% (81/1796) w 2002 r. do 12% (173/1438) w 2012 r.[26,27] Zostało ono powtórzone w listopadzie 2014 r. przez Public Health England, które poinformowało o wzroście przyjmowania amfetaminy w drodze iniekcji oraz ATS w Anglii, Walii i Irlandii Północnej z 3,5% w 2003 r. do 11% w 2013 r., chociaż jest to nadal mniej powszechne niż

przyjmowanie opioidów w formie iniekcji.[28] W Szkocji, odsetek osób, które przyjmowały amfetaminę w drodze iniekcji w ciągu ostatnich sześciu miesięcy, i które zgłosiły amfetaminę jako główny narkotyk przyjmowany w drodze iniekcji, był niski (1,3% w latach 2011-2012), natomiast mniej niż 1% respondentów zgłosiło przyjmowanie ATS drogą iniekcji.[29] Istnieją dowody na to, że wstrzykiwanie ATS wiąże się z wysokim ryzykiem zakażenia.[26] ATS wstrzykuje się częściej niż inne substancje (takie jak heroina).[26] Badanie UAM wykazało również, że osoby, które przyjmowały amfetaminę w drodze iniekcji oraz ATS jako główny narkotyk, częściej zgłaszały współużytkowanie sprzętu do iniekcji niż osoby, które zgłaszały używanie innych narkotyków jako wiodących.[26] Osoby, które zgłosiły iniekcję samego ATS jako narkotyku głównego, znacznie rzadziej potwierdzały wykonanie badań w kierunku HIV lub na HCV niż osoby, które używały głównie innych narkotyków.[26]

7.5. Oczekiwane i niepożądane subiektywne efekty ATS

Ogólnie rzecz biorąc, ATS są używane ze względu na ich działanie stymulujące, euforyczne, znoszące łaknienie oraz, w przypadku niektórych substancji, empatogenne, entaktogenne i halucynogenne. ATS wywołują uczucie euforii i zmniejszenie zmęczenia, mogą poprawić wyniki w przypadku prostych zadań i podnieść poziom aktywności.[8] Uważa się, że uzależnienie od amfetamin jest związane z ich działaniem euforyzującym.[8,30] Do niepożądanych subiektywnych efektów działania amfetamin należą zwiększony lęk, bezsenność, drażliwość, agresja, niepokój i paranoja, a w niektórych przypadkach agresywne zachowania. Objawy psychotyczne mogą pojawić się podczas używania amfetamin i trwać przez kilka dni lub tygodni. Objawy odstawienia po użyciu ATS, który różni się od odstawienia fizjologicznego obserwowanego u wielu osób uzależnionych, może trwać nawet do kilku dni; osoby używające mogą odczuwać zmęczenie, lęk, depresję, a niektórzy mogą odczuwać niepokój, bezsenność, bóle mięśni i fascykulacje. Ich intensywność zależy od substancji, spożywanej dawki i czynników osobniczych. Potencjalnym zagrożeniem jest zespół serotoninowy lub toksyczność (szczegółowe informacje na temat zespołu serotoninowego znajdują się w punkcie 7.7.2).



Ryc. 7.1. *Liczba zgonów związanych z użyciem narkotyków, w przypadku których w akcie zgonu wskazano stymulanty, zarejestrowana w Anglii i Walii w latach 2003-2012*

7.6. Śmiertelność

Dane urzędu statystycznego dotyczące śmiertelności spowodowanej użyciem stymulantów w latach 2003-2012 przedstawiono na Rycinie 7.1.

Śmiertelność osób używających amfetaminy jest stosunkowo niska w porównaniu z innymi „narkotykami problemowymi". Jest ona związana z dłuższym okresem używania narkotyków i ich wstrzykiwaniem.[31] Śmierć jest często spowodowana przez wirusy przenoszone przez krew i chorobami zakaźnymi lub chorobami układu krążenia. Z kolei, przedawkowania nieśmiertelne związane z używaniem amfetaminy są częste.[21,32,33] Przedawkowania amfetaminy stanowią jedynie niewielką część przedawkowań śmiertelnych i wiążą się głównie z jednoczesnym zażyciem opioidów.[34] Śmiertelność bezpośrednio związana z używaniem amfetaminy jest zazwyczaj wynikiem zawału serca, napadów drgawkowych, zaburzeń rytmu serca lub niewydolności układu oddechowego.[33]

7.7. Ostre szkodliwe następstwa

Stymulanty działają na wiele receptorów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), a ich mechanizm działania różni się w zależności od narkotyku. Leki głównie pobudzające hamują wychwyt zwrotny monoamin (zwłaszcza dopaminy) i są związane z wystąpieniem toksydromu sympatomimetycznego. Narkotyki entaktogenne powodują ośrodkowe uwalnianie serotoniny, podczas gdy nowsze halucynogeny są agonistami receptorów serotoninowych, stąd, jeśli chodzi o toksyczność, dominują tu działania serotoninergiczne[2.]

Różnice między substancjami dotyczą nie tylko dotkliwości następstw, ale również czasu ich działania. Na przykład istnieją doniesienia odnośnie objawów zatrucia 2-DPMP trwających nawet po 5-7 dniach od przyjęcia.[35]

Czynniki mające wpływ na nasilenie ostrych szkodliwych następstw działania ATS obejmują:[12]

- dawkę i częstość stosowania;
- sposób podania;
- warunki środowiskowe (w tym temperatura, środowisko stresogenne i miejsca zatłoczone, intensywna aktywność fizyczna, zbyt duże lub zbyt małe spożycie płynów);
- indywidualne różnice i cechy (w tym wiek, pochodzenie etniczne, płeć, stany fizjologiczne i patofizjologiczne, używanie wielu narkotyków, produkty uboczne syntezy chemicznej).

7.7.1. Cechy toksyczności ostrej

Rozdziały 8-10 zawierają szczegółowe informacje na temat cech ostrej toksyczności wybranych narkotyków. Ogólnie rzecz biorąc, ATS zwiększa częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze i częstość oddechu, zwęża naczynia krwionośne, rozszerza źrenice oraz uwalnia glukozę i lipidy do krwiobiegu.[11] Toksyczność, neurotoksyczność i kardiootoksyczność amfetamin są dobrze udokumentowane, podobnie jak ich wpływ na zdrowie psychiczne.[21]

Amfetamina może wywołać udary mózgu i ostre zespoły wieńcowe, ponieważ podwyższa ciśnienie krwi i zwęża naczynia krwionośne. U osób zagrożonych chorobą serca lub udarem występuje większe prawdopodobieństwo wystąpienia takich powikłań.[12,36]

Hipertermia jest jedną z najbardziej zagrażających życiu ostrych konsekwencji zatrucia ATS, a obserwacje kliniczne sugerują, że częstość jej występowania i nasilenie różnią się w zależności od narkotyku. Narkotykami najczęściej wywołującymi hipertermię są: metamfetamina, MDMA, MDEA i PMA.[12,37,38] Hipertermia związana z używaniem tych narkotyków wydaje się być odpowiedzialna za powikłania śmiertelne, w tym rabdomiolizę, ostrą niewydolność nerek, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, niewydolność wielonarządową i kwasicę.[12,36,39,40] Uszkodzenia wątroby spowodowane przez ATS są powszechne, choć jeszcze nie do końca zrozumiałe;[12] mogą wynikać zarówno z ostrego, jak i przewlekłego stosowania amfetaminy.[12,36]

* Odniesienia tu i poniżej do TOXBASE® dotyczą strony internetowej http://www.toxbase.org. Pełny dostęp do tej witryny wymaga rejestracji, a rejestracja jest dostępna tylko dla klinicystów z Wielkiej Brytanii. Informacje zostały pobrane ze strony w marcu 2014 r., w trakcie przygotowywania niniejszego rozdziału, i od tego czasu mogły zostać uwzględnione nowe dane.

Ostre działanie toksyczne substancji z grupy amfetamin podsumowane przez TOXBASE® przedstawiono w Ramce 7.1.*

Ramka 7.1. *Ostre działanie toksyczne substancji z grupy amfetamin*

Drżenie	Ból w klatce piersiowej
Potliwość	Zaburzenia rytmu
Rozszerzone źrenice	Duszność
Pobudzenie	Niedociśnienie układowe
Splątanie	Nadciśnienie tętnicze
Bóle głowy	Wąskie zespoły częstoskurczów
Lęki	Częstoskurcz komorowy
Wymioty	Migotanie komór
Bóle brzucha	Hiperpireksja
Drgawki	Kwasica metaboliczna
Halucynacje lub urojenia	Zespół serotoninowy

7.7.2. Zespół serotoninowy

Zespół serotoninowy jest stanem klinicznym powstałym w wyniku wywołanego przez leki lub narkotyki wzrostu poziomu serotoniny w szczelinie synaptycznej, wywołującego pobudzenie receptorów serotoninowych 2A w ośrodkowym układzie nerwowym.[41] Niektórzy twierdzą, że termin „toksyczność serotoninowa" jest lepszym terminem niż „zespół serotoninowy", zwłaszcza w odniesieniu do cięższych przypadków, gdyż precyzyjniej wskazuje na nadmiar serotoniny.[41,42] W niniejszym dokumencie terminy „zespół serotoninowy" i „toksyczność serotoninowa" są używane zamiennie.

Zespół serotoninowy jest potencjalnie zagrażającym życiu działaniem niepożądanym określonych leków lub narkotyków, bądź interakcji między nimi. Zespół serotoninowy może być wywołany przez szereg ATS stosowanych w celach rekreacyjnych, w tym (ale nie wyłącznie) MDMA, MDPV, PMA i mefedron, a także metamfetaminę i kokainę. Istnieje również zależność efektu od dawki; wysokie lub powtarzające się dawki, na przykład MDMA, intensyfikują uwalnianie serotoniny.[43] Ponadto jednoczesne stosowanie wielu substancji serotoninergicznych (np. ecstasy i metamfetaminy) zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.[44]

Stosowanie leków w celach terapeutycznych również może się wiązać z ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego (Ramka 7.2).[45-55]

Istnieją doniesienia, że zespół serotoninowy występuje u około 14-16% osób, które przedawkowały SSRI,[56] jednakże nawet pojedyncza dawka terapeutyczna tych leków może być jego przyczyną.[46] Stosowanie nielegalnych substancji w połączeniu z lekami zwiększa ryzyko wystąpienia toksyczności serotoninowej.

Ramka 7.2. *Leki związane z wystąpieniem zespołu serotoninowego*

- Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)
- Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne
- Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)
- Opioidowe leki przeciwbólowe - Tramadol
- Leki na kaszel dostępne bez recepty
- Antybiotyki
- Preparaty odchudzające
- Środki przeciwwymiotne
- Środki przeciwmigrenowe
- Produkty ziołowe
- **Narkotyki używane w celach rekreacyjnych**

Istnieją dowody na to, że niektóre osoby celowo stosują inhibitory monoaminooksydazy w celu wzmocnienia działania substancji psychoaktywnych i/lub w okresie rekonwalescencji. Na przykład australijskie badanie osób używających ecstasy wykazało, że 1 na 25 osób przyznaje się do celowego łączenia ecstasy i moklobemidu.[57,58]

Opisano trzy podstawowe cechy omawianego zaburzenia:

- Zespół serotoninowy jest przewidywalną konsekwencją nadmiernego działania agonistycznego wobec ośrodkowych i obwodowych receptorów serotoninergicznych.
- Nadmiar serotoniny wywołuje szereg objawów klinicznych.
- Objawy kliniczne wahają się od ledwo dostrzegalnych do śmiertelnych. Objawy nadmiaru serotoniny obejmują drżenie i biegunkę w łagodnych przypadkach, a sztywność mięśniową i hipertermię w przypadkach zagrażających życiu.[59]

Trzy charakterystyczne cechy zespołu serotoninowego to:

- zmiany stanu psychicznego,
- nadpobudliwość układu autonomicznego,
- zaburzenia nerwowo-mięśniowe

Nie u wszystkich pacjentów z zespołem serotoninowym widoczne są objawy wszystkich trzech cech.[59] W badaniu 2222 przypadków zatrucia substancjami serotoninergicznymi, objawy kliniczne, istotnie powiązanie z zespołem serotoninowym, obejmowały przede wszystkim: zaburzenia nerwowo-mięśniowe (w tym hiperrefleksję, indukowany klonus, mioklonię, klonus oczny, samoistny klonus, wzmożenie napięcia mięśniowego i drżenie), jak również zaburzenia układu autonomicznego (w tym tachykardię przy przyjęciu, hiperpireksję, rozszerzenie źrenic, wzmożoną potliwość i biegunkę) oraz zaburzenia psychiczne/psychiatryczne (pobudzenie i delirium).[60] Istnieją również dowody na to, że w ciężkich przypadkach może dojść do udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego, ciężkiej hiponatremii, rabdomiolizy, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) i niewydolności nerek. W TOXBASE® i w innych bazach odnotowano również uszkodzenie komórek wątroby.[41]

Objawy kliniczne mają różną nasilenie, od łagodnych do zagrażających życiu (Tabela 7.1).[59]

Tabela 7.1. *Kliniczne objawy zespołu serotoninowego w zależności od jego nasilenia*

Łagodne	U pacjentów może nie występować gorączka. Możliwa tachykardia, drżenie, wzmożona potliwość, rozszerzenie źrenic
Umiarkowane	Tachykardia, nadciśnienie tętnicze, hipertermia (często 40°C), rozszerzenie źrenic, wzmożona perystaltyka, nadmierna potliwość, hiperfleksja i klonus (znacznie większy w kończynach dolnych niż górnych); u pacjenta mogą występować poziomy klonus oczny; łagodne pobudzenie lub nadmierna czujność, delikatne zaburzenia mowy; powtarzalna rotacja głowy
Ostre	Ciężkie nadciśnienie tętnicze i tachykardia, które mogą nagle ulec pogorszeniu i przejść we wstrząs. Pacjent może doświadczać objawów delirium z pobudzeniem, sztywności i wzmożonego napięcia mięśni (znacznie większego w kończynach dolnych niż górnych). Nadpobudliwość mięśniowa może w niektórych przypadkach powodować wzrost podstawowej temperatury ciała do 41.1°C. Kwasica metaboliczna, rabdomioliza, podwyższony poziom aminotransferazy i kreatyniny w surowicy, napady drgawkowe, niewydolność nerek, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe.

Istnieje zależność między przyjętą dawką a efektem; cięższe przypadki wynikają raczej ze stosowania kilku, a nie jednej substancji o działaniu serotoninergicznym. Jednoczesne stosowanie wielu stymulantów zwiększa ryzyko wystąpienia toksyczności serotoninowej oraz problemów związanych z nadmierną stymulacją sympatykomimetyczną, takich jak odwodnienie i hipertermia[61] oraz powikłania sercowo-naczyniowe,[62] a także zwiększa ryzyko wystąpienia neurotoksyczności.[63] Ryzyko to zwiększa się nie tylko w przypadku jednoczesnego przyjmowania dwóch serotoninergicznych substancji psychoaktywnych, ale także w przypadku jednoczesnego przyjmowania jednej substancji psychoaktywnej z szeregiem nielegalnych narkotyków i leków powodujących uwalnianie serotoniny (Ramka 7.2).[45–55]

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) są silnie związane z zespołem serotoninowym lub toksycznością serotoninową, zwłaszcza gdy są stosowane w połączeniu z szeregiem innych narkotyków, w tym z metylenodioksypirowaleronem MPDV,[47,64-66] mefedronem, metylenodioksypyrowaleronem (MDPV),[67,68] butylonem, metylonem[68] i fenetylaminami (2C-I).[69] Interakcja potencjalnie zagrażająca życiu może mieć poważne konsekwencje dla osób stosujących leki przeciwdepresyjne, które również używają powyższych substancji.[70]

Toksyczność serotoninowa zwykle pojawia się nagle i może szybko narastać - nawet w ciągu kilku minut,[71] szczególnie w przypadku stosowania kombinacji substancji serotoninergicznych.[41] Sugeruje się, że u pacjentów z toksycznością serotoninową, objawy kliniczne wystąpią w ciągu 6 godzin.[41] W przypadku użycia kombinacji, objawy zaczynają się, gdy druga substancja osiągnie skuteczny poziom we krwi, zazwyczaj po zażyciu jednej lub dwóch dawek.[41]

7.8. Postępowanie w przypadku ostrych szkodliwych następstw związanych z używaniem ATS

7.8.1. Identyfikacja i ocena toksyczności ostrej

Rozdziały 8-10 zawierają szczegółowe informacje na temat rozpoznania i diagnozy ostrej toksyczności właściwej dla każdego omawianego narkotyku.

W przypadku ogółu substancji z grupy amfetamin zaleca się udrożnienie dróg oddechowych i zapewnienie wentylacji w przypadku utraty przytomności. W przypadku zatrzymania akcji serca TOXBASE® zaleca resuscytację krążeniowo-oddechową (RKO), która powinna być kontynuowana przez co najmniej 1 godzinę i zaniechana dopiero po konsultacji z bardziej doświadczonym lekarzem.

W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ostrego zatrucia substancją z grupy amfetamin zaleca się zwrócenie się o informacje do Krajowego Centrum Informacji Toksygologicznej (National Poisons Information Service - NPIS), w szczególności za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®:

http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/A-Products/Amphetamine-related-Drugs-of- Abuse/

Zaleca się zarejestrowanie odpowiednich klinicystów i oddziałów w celu skorzystania z tych usług.

Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

W przypadku zatrucia zaleca się przedłużoną resuscytację po zatrzymaniu akcji serca, ponieważ wyleczenie z dobrym wynikiem neurologicznym jest możliwe. Takie postępowanie zaleca się w przypadku przedawkowania jakiegokolwiek narkotyku używanego w celach rekreacyjnych, zwłaszcza że większość pacjentów jest młoda i sprawna.

Korzyści z płukania żołądka nie są potwierdzone, ale TOXBASE® zaleca doustne podawanie węgla aktywowanego, jeśli jakakolwiek ilość ATS została spożyta w ciągu 1 godziny, pod warunkiem, że istnieje możliwość zabezpieczenia dróg oddechowych. Zaleca się również obserwację pacjentów bezobjawowych przez co najmniej 4 godziny (lub przez co najmniej 8 godzin w przypadku pacjentów, którzy przyjęli preparaty o przedłużonym uwalnianiu).

7.8.2. Postępowanie w przypadku wystąpienia zespołu serotoninowego

Sugeruje się, że osoby z zespołem serotoninowym związanym z używaniem substancji psychoaktywnych, takich jak ecstasy, zwykle zgłaszają się do szpitali z zaawansowanymi już objawami, ponieważ niektóre wczesne, łagodne oznaki tego zespołu są często postrzegane jako normalne efekty działania narkotyków.[47,70]

Brak jest dotychczas testów laboratoryjnych mogących jednoznacznie potwierdzić diagnozę. Zespół serotoninowy jest trudny do zdiagnozowania z wielu powodów, które obejmują zmienność objawów klinicznych, brak świadomości jego występowania i ograniczeń kryteriów diagnostycznych, co z kolei może przyczynić się do braku właściwego rozpoznania.[41] Podczas oceny pacjenta z zespołem serotoninowym kluczowe elementy wywiadu obejmują ilość i rodzaj używanych narkotyków oraz rozwój i tempo progresji objawów.[72] Boyer i wsp. sugerują, że lekarze powinni rozważyć wystąpienie zespołu serotoninowego u pacjentów z drżeniem, klonusem lub akatyzją bez dodatkowych objawów pozapiramidowych, po uwzględnieniu wywiadu i przeprowadzeniu badania ogólnego.[59]

Sformalizowane podejście diagnostyczne do zespołu serotoninowego to „Kryteria rozpoznania zespołu serotoninowego wg Huntera" (Hunter Serotonin Toxicity Criteria: decision rules),[73] oparte na obecności lub braku siedmiu cech klinicznych (Ryc. 7.2). Ze wszystkich cech klinicznych klonus był uważany za najważniejszy (samoistny, indukowalny i oczny).

JEŚLI (**samoistny klonus** = tak) WTEDY toksyczność serotoniny TAK

W PRZECIWNYM PRZYPADKU, JEŚLI (**indukowalny klonus** =tak)
ORAZ [(**niepokój**=tak) LUB (**nadmierna potliwość**= tak)] WTEDY toksyczność serotoniny = TAK

W PRZECIWNYM PRZYPADKU, JEŚLI (**oczny klonus** =tak)
ORAZ [(**niepokój**=tak) LUB (**nadmierna potliwość**= tak)] WTEDY toksyczność serotoniny TAK

W PRZECIWNYM PRZYPADKU, JEŚLI (**drżenie** =tak) ORAZ (**hiperfleksja** = tak) WTEDY toksyczność serotoniny = TAK

W PRZECIWNYM PRZYPADKU, JEŚLI (**wzmożone napięcie mięśniowe** =tak) ORAZ (**temperatura >38˚C**) ORAZ (**oczny klonus** =tak) LUB (**indukowany klonus** =tak)] WTEDY toksyczność serotoniny = TAK

Ryc. 7.2. *Kryteria rozpoznania zespołu serotoninowego wg Huntera w przypadku obecności substancji serotoninergicznej*

W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia zespołu serotoninowego zaleca się zwrócenie się o informacje do Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej (National Poisons Information Service - NPIS), w szczególności za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®.

http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/S-Products/Serotonin-syndrome/

Zaleca się zarejestrowanie klinicystów i oddziałów w celu skorzystania z tych usług.

Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

Większość przypadków zespołu serotoninowego jest łagodna i może być leczona przez opiekę podtrzymującą oraz odstawienie substancji, która go wywołała. Większość łagodnych przypadków ustąpi samoistnie w ciągu 24 godzin. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi przypadkami zespołu serotoninowego wymagają hospitalizacji. Chociaż wiele przypadków ustąpi w ciągu 24 godzin po zaprzestaniu używania narkotyków i rozpoczęciu leczenia, objawy kliniczne mogą utrzymywać się dłużej w przypadku narkotyku serotoninergicznego o długim czasie działania, obecności czynnych metabolitów lub substancji o długich okresach półtrwania.[59] Jeśli zespół serotoninowy zostanie właściwie rozpoznany, a powikłania będą odpowiednio leczone, rokowania są dobre.[74]

Benzodiazepiny są standardowym sposobem leczenia pobudzenia i drżenia. Sugerowano, że antagonisty 5-HT2A (cyproheptadyna i chloropromazyna) mogą być stosowane w cięższych przypadkach,[41] ponieważ z powodzeniem były stosowane w leczeniu zespołu serotoninowego po przedawkowaniu. Jednak nie ma badań kontrolowanych, które mogłyby to potwierdzić i istnieje ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych, ponieważ toksyczność serotoniny obniża próg drgawkowy.

Pobudzenie, zaburzenia regulacji autonomicznej i hipertermię należy ściśle kontrolować. [59,75] W umiarkowanych przypadkach zespołu serotoninowego u pacjentów mogą występować zaburzenia krążeniowo-oddechowe i gorączka, które należy intensywnie leczyć .[41] Śmierć pacjentów z zespołem serotoninowym jest zwykle spowodowana niewydolnością wielonarządową wywołaną hiperpireksją i dlatego konieczne jest szybkie obniżenie temperatury pacjenta, jeśli przekracza ona 39°C (TOXBASE® zaleca kąpiele lodowe i zastosowanie urządzeń do chłodzenia wewnętrznego, jeśli są dostępne). Pacjenci w stanie krytycznym mogą wymagać zwiotczenia, sedacji i intubacji.[74]

Zagrażający życiu zespół serotoninowy może wystąpić w 50% przypadków łącznego spożycia inhibitora MAO i narkotyku będącego inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny, takiego jak ecstasy. Często dochodzi do gwałtownego pogorszenia stanu pacjenta, stąd zaleca się przeniesienie na oddział intensywnej terapii; Badania toksykologiczne również są zalecane.[41] Długi okres półtrwania niektórych inhibitorów MAO (np. fenelezyny, tranylcyprominy) oznacza, że ich użytkownicy mogą być podatni na interakcje z substancjami z grupy amfetamin (np. ecstasy), nawet do dwóch tygodni po zaprzestaniu używania.[76,77]

7.9. Szkodliwe następstwa związane z przewlekłym używaniem substancji z grupy amfetamin (ATS)

7.9.1. Uzależnienie i zespół abstynencyjny

WHO ocenia, że 11% osób używających ATS może się uzależnić i wymagać interwencji specjalisty. Jednak nawet osoby używające sporadycznie mogą doświadczyć szkodliwych następstw fizycznych, społecznych lub psychicznych, a stopień używania może wzrosnąć do bardziej szkodliwego, może także dojść do rozwoju uzależnienia.[78]

Dysfunkcja dopaminowa została uznana za główny neurobiologiczny mechanizm uzależnienia od amfetaminy.[11] Amfetaminy mają niską zdolność wiązania białek, co zapewnia wysoką biodostępność i powoduje ich łatwą dyfuzję z osocza poza naczynia krwionośne.[14] Zaobserwowano, że ludzie uzależnieni od amfetaminy mogą mieć większą objętość dystrybucji i dłuższy okres półtrwania eliminacji osocza w porównaniu z osobami, które nigdy nie używały narkotyków (6 w porównaniu do 4 l/kg). Jest to prawdopodobnie spowodowane sekwestracją tkanek w wyniku rozwoju tolerancji farmakokinetycznej na narkotyk.[12,14] Uzależnienie od substancji z grupy amfetamin charakteryzuje się zwiększoną tolerancją i objawami odstawienia po zaprzestaniu używania, które obejmują zaburzenia snu i apetytu, zmęczenie, objawy depresyjne, drażliwość, głód narkotykowy, lęk i pobudzenie. Charakterystyczne jest również to, że osoba uzależniona jest niezdolna do ograniczania używania narkotyków pomimo znacznych problemów społecznych, zdrowotnych i psychologicznych związanych z używaniem.

Objawy odstawienia amfetaminy są niezwykle powszechne - w jednym badaniu z 647 uczestników uzależnionych od amfetaminy 87,6% zgłosiło sześć lub więcej objawów odstawienia amfetaminy wymienionych w kryteriach DSM.[79]

Tabela 7.2. *Trzy fazy odstawienia substancji z grupy amfetamin*

Faza[78]	**Czas od ostatniego zażycia środków pobudzających**	**Powszechne oznaki i objawy**
„Zjazd”	Zazwyczaj występuje 12-14 godziny po zażyciu ostatniej dawki amfetaminy i ustępuje po 2-4 dniach	Wyczerpanie, zmęczenie, pobudzenie i drażliwość, depresja, bóle mięśnie, akatyzja Zaburzenia snu (zwykle zwiększona ilość snu, chociaż może wystąpić bezsenność lub niespokojny sen)
„zespół abstynencyjny”	Zazwyczaj występuje 2-4 dni po zażyciu ostatniej dawki amfetaminy, szczyt nasilenia osiąga między 7 a 10 dniem i ustępuje po 2-4 tygodniach	Silne uczucie głodu narkotykowego Wahania nastroju i poziomu energii, na przemian drażliwość, niepokój, niepokój i pobudzenie Zmęczenie, brak energii Może przypominać narkolepsję
„Wygaszanie”	Od kilku tygodni do kilku miesięcy (wymaga współpracy ośrodków przeprowadzających leczenie w trakcie odstawienia i po)	Stopniowe przywracanie prawidłowego nastroju z epizodycznymi wahaniami nastroju i poziomu energii, na przemian drażliwość, niepokój, lęk, pobudzenie, zmęczenie, brak energii Okazjonalnie pojawiający się Głód narkotykowy Zaburzenia snu

Występują różnice w poziomach intensywności objawów odstawienia dla różnych substancji z grupy amfetamin, jak omówiono w Rozdziałach 8-10. Jeśli chodzi o odstawienie amfetamin[80] (amfetaminy, dekstroamfetaminy i metamfetaminy), wiele osób przewlekle jej nadużywających po zaprzestaniu ich stosowania zgłasza ograniczone w czasie objawy odstawienia, które pojawiają do 24 godzin po ostatniej dawce i mogą trwać trzy tygodnie lub dłużej. Mogą one być na tyle ciężkie, aby spowodować nawrót do używania narkotyków.

Fazy odstawienia obejmują początkowy „zjazd", który ustępuje w ciągu około tygodnia.[81,82] Do poważnych objawów należą zwiększona ilość snu (ale małowartościowego), zwiększony apetyt i zespół objawów depresyjnych. Faza 2 jest przewlekłym zespołem objawów odstawienia, które nie są dobrze określone, ale obejmują ciągłe zaburzenia snu i zwiększony apetyt.[81,82] Niektóre objawy mogą trwać przez wiele tygodni lub miesięcy.

W Dokumencie Technicznym WHO nr 2 w sprawie ATS[78] opisano pokrótce trzy fazy odstawienia substancji z grupy amfetamin. Zostały one przedstawione w tabeli 7.2.

7.9.2. Szkodliwe fizyczne i psychiczne następstwa przewlekłego używania amfetamin

Oczywiste jest, że amfetamina ma działanie kardiotoksyczne i jest związana z przewlekłymi powikłaniami kardiologicznymi. Ryzyko choroby niedokrwiennej serca prawdopodobnie jest potęgowane przez przewlekłe działanie amfetaminy (w tym metamfetaminy), a także następstwa zatrucia amfetaminą, co może być przyczyną przedwczesnej śmierci. Czynnikami dodatkowymi często są palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.[83] W wyniku przewlekłego stosowania amfetaminy może również wystąpić uszkodzenie komórek wątroby.[12,36]

Uzależnienie od amfetaminy wiązane jest z depresją, lękami, zaburzeniami psychotycznymi, zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)[85] i dyssocjalnym zaburzeniem osobowości.[86] Jest również związana z ryzykownymi zachowaniami seksualnymi i zwiększonym ryzykiem zakażenia wirusem HIV[32] oraz ryzykiem zachowań samobójczych.[87]

U mniejszości osób używających amfetaminy może wystąpić epizod psychotyczny, który wymaga leczenia w oddziale ratunkowym lub psychiatrycznym.[88] Według przeglądu Cochrane dot. leczenia psychoz amfetaminowych, trudno jest w jakikolwiek wiarygodny sposób ustalić występowanie psychozy wywołanej amfetaminą na lokalnym lub globalnym poziomie. Epidemiologia zaburzenia wskazuje, że pacjenci z objawami psychozy wywołanymi przez amfetaminę stanowią niski odsetek ogółu pacjentów przyjmowanych na oddziały ratunkowe i psychiatryczne. Wiadomo również, że znaczące objawy psychotyczne są typowe dla osób używających amfetaminy bardziej intensywnie.[88]

Typowe objawy psychozy wywołanej amfetaminą obejmują urojenia paranoiczne lub prześladowcze, jak również halucynacje słuchowe i wzrokowe, z ekstremalnym pobudzeniem. Jednak nawet wśród osób często stosujących amfetaminę objawy psychotyczne mogą być subkliniczne i nie wymagać intensywnych interwencji.

Wystąpienie objawów psychoz i objawów subklinicznych związane jest ze skumulowaną ilością używanej amfetaminy lub indywidualnym wywiadem jej używania w ciągu życia.[88]

Istnieje podobieństwo objawów klinicznych psychozy wywołanej amfetaminą i schizofrenii, jednak objawy psychotyczne mogą wynikać albo wyłącznie z intensywnego używania amfetaminy albo też intensywne używanie amfetamin może sprzyjać ujawnieniu się objawów schizofrenii.[88] Istnieją pewne przesłanki wskazujące na to, że te dwa zaburzenia mogą być powiązane genetycznie, a w jednym z badań wykazano, że u krewnych osób używających metamfetaminę, u których wystąpił przynajmniej jeden epizod psychozy amfetaminowej, prawdopodobieństwo wystąpienia schizofrenii jest pięć razy wyższe niż w przypadku osób używających metamfetaminę, u których takie przypadki nie wystąpiły.[89]

7.10. Postępowanie w przypadku szkodliwych następstw używania przewlekłego

7.10.1. Rozpoznanie i ocena uzależnienia od substancji z grupy amfetamin oraz zespołu abstynencyjnego[90]

Rozpoznanie używania i uzależnienia od amfetaminy jest oparte na kryteriach wymienionych w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10). Diagnozę o uzależnieniu od amfetaminy stawia się, jeżeli w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpiły co najmniej trzy z następujących czynników:

- silne pragnienie lub poczucie przymusu przyjmowania środków pobudzających;
- trudności w kontrolowaniu procesu używania środków pobudzających - jego początku, zakończenia lub stopnia intensywności;
- fizjologiczne objawy stanu odstawienia, gdy używanie środków pobudzających ustało lub zostało ograniczone;
- dowody rozwinięcia tolerancji - potrzeba zwiększenia dawki środków pobudzających, aby osiągnąć efekty, jakie pierwotnie dawały niższe dawki;
- stopniowe zaniedbywanie alternatywnych źródeł przyjemności lub zainteresowań z powodu używania środków pobudzających;
- kontynuowanie używania środków pobudzających pomimo zaistnienia wyraźnych dowodów na wystąpienie szkodliwych następstw.[90]

Codzienne używanie amfetaminy jest uważane za najbardziej szkodliwy wzorzec, ponieważ często wpływa niekorzystnie na zdrowie i psychospołeczne funkcjonowanie użytkownika. Stosowanie amfetaminy co tydzień lub częściej również wiąże się z niepożądanymi efektami. Wstrzykiwanie i palenie narkotyku wiążą się z jeszcze większym ryzykiem. Zazwyczaj próg sygnalizujący wysokie ryzyko rozwoju uzależnienia rozpoczyna się po 6-12 miesiącach cotygodniowego używania, chociaż istnieją doniesienia o osobach doświadczających problemów nawet po stosunkowo niewielkiej styczności z narkotykiem.[21]

7.10.2. Stopniowana opieka dla osób używających substancji z grupy amfetamin (ATS)

W Dokumencie Technicznym dot. substancji z grupy amfetamin (ATS)[90] WHO zaleca, aby pomoc osobom używającym ATS była świadczona w formie różnych poziomów intensywności, co zostało nakreślone w Tabeli 7.3.

Tabela 7.3. *Stopniowana opieka dla osób używających substancji z grupy amfetamin (ATS)*

	Typ osoby używającej właściwy dla danego poziomu interwencji	Działania/interwencje
Krok 1	Osoby używające substancji z grupy amfetamin, które uważa się za będące w grupie małego ryzyka	*Opieka indywidualna:* Opieka samodzielna/rodziny w celu ograniczenia/zaniechania używania. Grupy samopomocy, nieformalna opieka bazująca na społeczności Informacje o ryzyku związanym z używaniem narkotyków, krótkotrwałe poradnictwo, wzajemna pomoc i edukacja, ośrodki pomocy społecznej, szkolenia umiejętności i zawodowe, ośrodki rehabilitacyjne i reintegracyjne
Krok 2	Osoby używające substancji z grupy amfetamin w sposób problemowy	Pomoc w placówkach ***podstawowej opieki zdrowotnej***: ocena, poradnictwo krótkotrwale, informacje na temat zredukowania szkodliwych następstw, programy wymiany igieł i strzykawek, w razie konieczności kierowanie do specjalistów, pomoc w detoksykacji i odstawieniu. Kierowanie do opieki środowiskowej w celu uzyskania wsparcia, do ośrodków rehabilitacyjnych i resocjalizacyjnych lub kierowanie do opieki specjalistycznej
Krok 3	Osoby nadużywające/uzależnione od substancji z grupy amfetamin	Specjalistyczne leczenie *uzależnienia od narkotyków*: Ocena uzależnienia, odstawienie ze wsparciem farmakologicznym, redukowanie szkodliwych następstw, programy wymiany igieł i strzykawek, leczenie i specjalistyczne poradnictwo w warunkach ambulatoryjnych i/lub szpitalnych, kierowanie do ośrodków rehabilitacyjnych i resocjalizacyjnych oraz opieka i wsparcie w środowisku
Działania, które należy podjąć na każdym etapie	Wszyscy użytkownicy	Nadzór procesu leczenia i poradnictwo są ważne na każdym etapie - choć dokładna technika i intensywność zależą od profilu osoby używającej ATS Ważne jest również zapewnienie osobom używającym ATS możliwości odbycia szkoleń zawodowych i pomocy w zdobyciu zatrudnienia, a także poprawienia relacji rodzinnych, pomoc z problemami prawnymi i w rozwinięciu nowych zajęć rekreacyjnych i relacji społecznych.

7.10.3. Wsparcie psychospołeczne i farmakologiczne w leczeniu uzależnienia

W chwili pisania artykułu interwencje psychospołeczne pozostają najlepszą formą leczenia uzależnienia od amfetaminy.[11]

7.10.3.1. Interwencje psychospołeczne

Szczegółowe informacje na temat interwencji psychospołecznych znajdują się w Rozdziale 2.

Istnieją dane na temat interwencji psychospołecznych dotyczących środków pobudzających i/lub ATS. W przeglądzie Cochrane interwencji psychospołecznych dotyczących zaburzeń związanych z używaniem kokainy i amfetaminy zanotowano niewiele znaczących zmian w zachowaniu, przy jednoczesnym zmniejszeniu wskaźnika konsumpcji po interwencji.

Ponadto obecne dowody nie dowodzą skuteczności leczenia jedną metodą, która byłaby

wystarczająca wobec wielowymiarowych aspektów uzależnienia i miała wyraźną przewagę w przewlekłym i nawrotowym charakterze uzależnienia i jego konsekwencji.[91,92]

Niemniej jednak, porównanie różnych rodzajów interwencji behawioralnych w przeglądzie Cochrane[91] wypadło na korzyść leczenia opartego na wzmacnianiu motywacji dla pożądanych zachowań, w odniesieniu do zmniejszenia liczby przypadków przerwania leczenia, ograniczenia używania i utrzymania abstynencji.[91] Bardziej wszechstronne okazuje się leczenie behawioralne, w którym programy wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań stosowane są w połączeniu ze wzmacnianiem społeczności. Postępowanie takie przynosiło znacznie lepsze wyniki w porównaniu z wyłącznie poradnictwem lub tylko leczeniem behawioralnym, bez wsparcia dodatkowym programem opartym na zachętach i nagrodach (nagradzanie negatywnych wyników testów na obecność kokainy w moczu kuponami, które można wymieniać na towary).[91]

Wniosek praktyczny przeglądu Cochrane jest taki, że dopóki nie są dostępne wyniki dalszych badań, lekarze mogą uważać techniki wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań za skuteczne formy terapii, gdy tylko ich zastosowanie w danym przypadku jest możliwe. Jednakże, oczekiwane rezultaty nie zostaną osiągnięte, jeśli kwestia gotowości pacjenta do podjęcia leczenia i zmian nie zostanie wzięta pod uwagę. Interwencje terapeutyczne muszą być dostosowane do konkretnego etapu rekonwalescencji, w jakim znajduje się pacjent w momencie, gdy chce podjąć terapię.[91]

Z przeglądu Cochrane wynika, że obecnie najlepsze wyniki w leczeniu uzależnienia psychostymulantami osiąga się poprzez terapie behawioralne z programem wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań, w połączeniu ze wzmacnianiem społeczności i interwencjami w zakresie zachowania w miejscu pracy Mają one jednak pewne ograniczenia. Zredukowanie przyjmowanych ilości lub częstości używania jest korzyścią, ale jeśli jest krótkoterminowe ma niewielką trwałą wartość. Pacjent musi dokonać skutecznych zmian w swoim życiu, obejmujących trwałą abstynencję oraz zdolność do pracy i utrzymywania udanych relacji z innymi. Charakter i zakres leczenia muszą być dostosowane od skali problemów, z jakimi boryka się pacjent. W przeglądzie podsumowano na podstawie dostępnych dowodów, że lekarze powinni wziąć pod uwagę fakt, że leczenie musi być dostosowane do potrzeb pacjenta.[91]

WHO w Raporcie Technicznym nr 278 sugeruje, że interwencje kryzysowe mogą być konieczne w niektórych przypadkach występowania objawów psychiatrycznych, takich jak urojenia prześladowcze lub zaburzenia percepcji. Zaleca również krótkie interwencje, skierowane do osób używających ATS, aby zaangażować je w dyskusję na temat używania substancji i pokierować rozmową tak, aby zachęcić je do podjęcia decyzji, czy chcą zmienić swoje zachowanie. Wykazano, że krótkie interwencje same w sobie okazały się skuteczne w promowaniu zmiany zachowań i w razie potrzeby mogą być wykorzystywane jako pierwszy etap bardziej intensywnego leczenia. Przydatne może być również udzielanie informacji i doradztwo. Stosowano różne podejścia, od doradztwa ukierunkowanego na klienta po poradnictwo otwarte.[78]

Istnieją badania dowodzące różnic w reakcji na stymulanty w zależności od płci. Wstępne dowody sugerują potencjalny mechanizm biologiczny z udziałem neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego, który może przyczynić się do tych różnic. Konieczne są dalsze badania w tym zakresie.[93] Badania kliniczne wykazały na przykład, że kobiety używające amfetaminy zgłaszały większą częstość jej używania niż mężczyźni.[93-95]

Badania sugerowały również, że kobiety używają amfetaminy częściej, ale w mniejszych

dawkach niż mężczyźni.[96] Chociaż konieczne są dalsze badania w tym zakresie, zanim zostaną wyciągnięte jednoznaczne wnioski, klinicyści mogą chcieć uznać kwestie związane z płcią za ważny element związany z używaniem amfetamin.

7.10.3.2. Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne właściwe dla poszczególnych narkotyków przedyskutowano w odpowiednich rozdziałach. Większość przeprowadzonych badań dotyczy terapii uzależnienia od met amfetaminy. Na podstawie niedawnego przeglądu Cochrane dotyczącego skuteczności leków psychostymulujących w przypadkach używania lub uzależnienia od amfetaminy stwierdzono, że nie ma dowodów na ich skuteczność w przebadanych dawkach jako substytutu amfetamin. Dodano również, że wnioski te mogą ulec zmianie w przyszłości, ponieważ liczba objętych przeglądem badań i uczestników jest ograniczona i brakuje informacji na temat wyników.[11]

Istnieją pewne zalecenia dotyczące objawowego leczenia objawów abstynencyjnych. Raport Techniczny WHO nr 2 na temat ATS zaleca, aby w leczeniu ciężkiej bezsenności stosować łagodne leki uspokajające i utrzymywać właściwy poziom nawodnienia. Lekarze powinni być świadomi, że objawy depresyjne o różnym nasileniu mogą występować w trakcie lub po odstawieniu amfetamin oraz że istnieje wówczas wyższe ryzyko popełnienia samobójstwa .[78]

7.10.4. Postępowanie w przypadku psychozy amfetaminowej

U osób doświadczających psychoz amfetaminowych objawy ustępują zwykle wraz z odstawieniem narkotyku. Poprawa może być jednak niezupełna, co zwiększa ryzyko powrotu do nałogu.[97] Objawy zwykle ustępują po zastosowaniu leków używanych w przypadku schizofrenii[98] – leków przeciwpsychotycznych i benzodiazepin.[88]

W przeglądzie Cochrane[88] dotyczącym farmakologicznego leczenia psychozy amfetaminowej wskazano tylko jedno badanie, które spełniało kryteria włączenia. To randomizowane kontrolowane badanie z udziałem 58 uczestników wykazało, że leki przeciwpsychotyczne skutecznie zmniejszały objawy psychoz amfetaminowych, przy czym olanzapina – lek nowej generacji wykazuje znacznie lepszy profil bezpieczeństwa i tolerancji niż haloperydol (oceniano częstość i nasilenie objawów pozapiramidowych).[99] Stwierdzono również, że chociaż leki przeciwpsychotyczne okazały się skuteczne w doraźnym leczeniu psychozy u osób używających amfetaminy w dużych ilościach, brak jest jednak dowodów na skuteczność długotrwałego stosowania tych leków w celu zapobiegania nawrotowi psychozy.[88]

Ze względu na podobieństwa w objawach klinicznych psychoz amfetaminowych i schizofrenii, sugerowano, że rozróżnienie między nimi jest często uwarunkowane szybkim ustępowaniem objawów w psychozie amfetaminowej, co jest mało prawdopodobne w przypadku schizofrenii.[88,100] Również postępowanie i leczenie w ostrej psychozie amfetaminowej jest podobne do postępowania w przypadku schizofrenii, a leki przeciwpsychotyczne dają w obu przypadkach podobne rezultaty. [88,101]

7.10.5. Opieka i wsparcie po pobycie w instytucji zamkniętej

Patrz Rozdział 2 o interwencjach psychospołecznych.

7.11. Zdrowie i bezpieczeństwo publiczne oraz redukcja szkód

W Raporcie Technicznym WHO dotyczących ATS sugeruje się, aby lekarze zalecali osobom używającym ATS (w tym metamfetaminy) ograniczenie szkodliwych następstw poprzez wzięcie pod uwagę następujących informacji:[78]

- ATS może stymulować nadmierną aktywność fizyczną, prowadząc do przegrzania. Użytkownicy powinni zatem upewnić się, że piją odpowiednią ilość płynów, dbając o to, aby nie pić jednak zbyt dużo (nie więcej niż pół litra na godzinę podczas tańca), ponieważ może to z kolei spowodować hiponatremię (zaburzenie gospodarki elektrolitowej, w której stężenie jonów sodowych w osoczu spada poniżej normy).
- Osoby używające nie powinny łączyć ATS z innymi narkotykami ani z alkoholem. Jednoczesne używanie więcej niż jednej substancji odurzającej może powodować zespół serotoninowy, czasem o poważnym nasileniu.
- Osoby używające powinny myśleć o bezpiecznym seksie. Szczególnie metamfetamina może zwiększać pożądanie seksualne i zdolność do uprawiania seksu przez dłuższy czas. Zawsze należy zabezpieczać się używając prezerwatyw.
- Nie należy dzielić się słomkami używanymi do wciągania narkotyku z powodu ryzyka zakażenia wirusami przenoszonymi przez krew.
- W przypadku wstrzykiwania ATS nigdy nie należy dzielić się sprzętem do iniekcji. Należy również cyklicznie zmieniać miejsca iniekcji, aby uniknąć uszkodzenia żyły.
- Osoby używające powinny unikać stosowania ATS przez zbyt wiele dni z rzędu, aby uniknąć uzależnienia i zapewnić organizmowi możliwość odpoczynku.

Piśmiennictwo

1 United Nations Office on Drugs and Crime. *The Challenge of New Psychoactive Substances* (Report z Global SMART Programme). Marzec 2013.

2 Hill S, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila).* Październik 2011;49(8):705-19. doi: 10.3109/15563650.2011.615318.

3 United Nations Office on Drugs and Crime, Laboratory and Scientific Section. Szczegóły dot. fenetylamin. https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/275dd468-75a3-4609- 9e96-cc5a2f0da467 (dostęp: 2.04.2014).

4 Glennon RA, Young R, Dukat M, Cheng Y. Initial characterization of PMMA as a discriminative stimulus. *Pharmacol Biochem Behav.* maj-czerw. 1997;57(1–2):151–8.

5 Carroll FI, Lewin AH, Mascarella SW, Seltzman HH, Reddy PA. Designer drugs: a medicinal chemistry perspective. *Ann N Y Acad Sci.* luty 2012;58(1248):18-38. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06199.x.

6 Iversen LL. *Speed, Ecstasy, Ritalin: The Science of Amphetamines*. Oxford University Press, 2006.

7 United Nations Office on Drugs and Crime, Laboratory and Scientific Section. Szczegóły dot. syntetycznych katinonów. https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/67b1ba69-1253-4ae9-bd93- fed1ae8e6802 (dostęp: 2.04.2014).

8 Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P. Treatment for amphetamine dependence and abuse (przegląd). *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD003022. Przegląd. Aktualizacja z: Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD003022.

9 Altman J, Everitt BJ, Glautier S, Markou A, Nutt D, Oretti R, Phillips GD, Robbins TW. The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology.* 1996;125(4):285-345.

10 Ellinwood Jr EH, Petrie WM. Dependence on amphetamine, cocaine, and other stimulants. W: Pradhan SN, Dutta SN, eds. *Drug Abuse: Clinical and Basic Aspects* pp. 248–262. CV Mosby, 1977.

11 Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, Capellà D, Farre M. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 2;9:CD009695. doi: 10.1002/14651858.CD009695.pub2.

12 Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remião F, Carvalho F, Bastos Mde L. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol.* Sierpień 2012;86(8):1167-231. doi: 10.1007/s00204-0120815-5.

13 Kraemer T, Maurer HH. Toxicokinetics of amphetamines: metabolism and toxicokinetic data of designer drugs, amphetamine, methamphetamine, and their N-alkyl derivatives. *Ther Drug Monit.* 2002;24(2):277-9.

14 de la Torre R, Farre M, Navarro M, Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S. Clinical pharmacokinetics of amfetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(3):157-85.

15 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *Patterns and Trends of Amphetamine-Type Stimulants and Other Drugs: Challenges for Asia and the Pacific 2013* (Report from the Global SMART Programme). Listopad 2013

16 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report* 2013.

17 Klee H. The love of speed: an analysis of the enduring attraction of amphetamine sulphate for British youth. *J Drug Issues.* 1998;28:1.

18 Home Office. *Drug Misuse: Findings from the 2013/14 Crime Survey for England and Wales*. Lipiec 2014.

19 World Health Organization Western Pacific Region. *Patterns and Consequences of the Use of Amphetamine-Type Stimulants (ATS)* (Technical Brief 1 on Amphetamine-Type Stimulants).

20 World Health Organization. *Amphetamine-Type Stimulants*. 1997.

21 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *The Levels of Use of Opioids, Amphetamines and Cocaine and Associated Levels of Harm: Summary of Scientific Evidence*. Marzec 2014.

22 Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. DPMP (desoxypipradrol, 2-benzhydrylpiperidine, 2-phenylmethylpiperidine) and D2PM (diphenyl-2-pyrrolidin-2-yl-methanol, diphenylprolinol): a preliminary review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 03.12.2012;39(2):253-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.021.

23 Davidson C, Ramsey J. Desoxypipradrol is more potent than cocaine on evoked dopamine efflux in the nucleus accumbens.*JPsychopharmacol.*2012Jul;26(7):1036–41.doi:10.1177/0269881111430733.

24 Murray DB, Potts S, Haxton C, Jackson G, Sandilands EA, Ramsey J, Puchnarewicz M, Holt DW, Johnston A, Nicholas Bateman D, Dear JW. 'Ivory wave' toxicity in recreational drug users; integration of clinical and poisons information services to manage legal high poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* luty 2012;50(2):108-13. doi: 10.3109/15563650.2011.647992.

25 National Treatment Agency for Substance Misuse (NTA). *Club Drugs: Emerging Trends and Risks.* 2011.

26 Public Health England, Health Protection Scotland, Public Health Wales, Public Health Agency Northern Ireland. *Shooting Up: Infections Among People Who Inject Drugs in the United Kingdom 2012*. Public Health England November 2013.

27 HIV: surveillance, data and management. http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1202115519183 (accessed 11 November 2013).

28 Public Health England, Health Protection Scotland, Public Health Wales, Public Health Agency Northern Ireland. *Shooting Up: Infections Among People Who Inject Drugs in the United Kingdom 2013. Shooting Up Data to End of 2013*. Public Health England, November 2014.

29 University of the West of Scotland, Health Protection Scotland, University of Strathclyde, West of Scotland Specialist Virology Centre. *The Needle Exchange Surveillance Initiative (NESI): Prevalence of HCV and Injecting Risk Behaviours Among People Who Inject Drugs Attending Injecting Equipment Provision Services in Scotland,2008/2009 and 2010*. University of the West of Scotland, September 2012. http://www.hepatitisscotlandc.org.uk/health-professionals/reports--publications.aspx.

30 King GR, Ellinwood Jr EH. Amphetamines and other stimulants. W: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, eds. *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*, 3rd edition, pp. 207–23. Williams and Wilkins, 1997.

31 Singleton J, Degenhardt L, Hall W, Zábranský T. Mortality among amphetamine users: a systematic review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 01.11.2009;105(1–2):1-8. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.05.028.

32 Colfax G, Santos G-M, Chu P, Vittinghoff E, Pluddemann A, Kumar S, Hart C. (2010), Amphetamine-group substances and HIV. *Lancet*. sierpień 2010;376(9739):458-74. doi: 10.1016/ S0140-6736(10)60753-2.

33 Darke S, Kaye S, McKetin R, Duflou J. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev.* maj 2008;27(3):253-62. doi: 10.1080/09595230801923702.

34 Grund J-P, Coffin P, Jauffret-Roustide M, i wsp. The fast and the furious: cocaine, amphetamines and harm reduction. W: Rhodes T, Hedrich D, eds. *Harm Reduction: Evidence, Impacts and Challenges* (EMCDDA Monograph) str. 191–232. Publications Office of the European Union, Luksemburg, 2010.

35 National Poison Information Service in Edinburgh. Quoted in ACMD. Desoxypipradrol (2-DPMP) advice. 13 September 2011. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119114/desoxypipradrol-report.pdf (accessed 23 February 2015).

36 Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy'). *Lancet*. 1992;340:384-7.

37 Green AR, O'Shea E, Colado MI. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)induced hyperthermic response. *Eur J Pharmacol.* 2004;500(1-3):3-13.

38 Jaehne EJ, Salem A, Irvine RJ. Pharmacological and behavioural determinants of cocaine, methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, and para-methoxyamphetamine-induced hyperthermia. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;194(1):41-52.

39 Kalant H, Kalant OJ. Death in amphetamine users: causes and rates. *Can MedAssocJ*. 1975;112:299– 304.

40 Kendrick WC, Hull AR, Knochel JP. Rhabdomyolysis and shock after intravenous amphetamine administration. *Ann Int Med.* 1977;86:381-7.

41 Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf.* Wrzesień 2008;7(5):587-96. doi: 10.1517/14740338.7.5,587.

42 Gillman PK. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. *Headache* 2010;50:264-72.

43 Huether G, Zhou D, Ruther E. Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and its congeners. *J Neural Transm.* 1997;104:771-94.

44 Schifano F. A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA,MDA) related fatalities. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;173:242-8.

45 Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991;148:705-13.

46 Gill M, LoVecchio F, Selden B. Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoxamine. *Ann Emerg Med.* 1999;33:457-9.

47 Parrott AC. Recreational ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;71:837-44.

48 Lee DO, Lee CD. Serotonin syndrome in a child associated with erythromycin and sertraline. *Pharmacotherapy.* 1999;19:894-6.

49 Gardner MD, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother.* 1998;32:33-8.

50 Giese SY, Neborsky R. Serotonin syndrome: potential consequences of Meridia combined with demerol or fentanyl. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:293-4.

51 DeSilva KE, Le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001;15:1281–5.

52 Callaway JC, Grob CS. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse reactions. *J Psychoactive Drugs.* 1998;30:367-9.

53 Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs*. 2001;61:2163-75.

54 Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:440-1.

55 Turkel SB, Nadala JG, Wincor MZ. Possible serotonin syndrome in association with 5-HT(3) antagonist agents. *Psychosomatics.* 2001;42:258-60.

56 Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:277-85.

57 Copeland J, Dillon P, Gascoigne M. *Ecstasy and the Concomitant Use of Pharmaceuticals* (NDARC Technical Report 201). National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, 2004.

58 Copeland J, Dillon P, Gascoigne M. Ecstasy and the concomitant use of pharmaceuticals. *Addict Behav*. 2006;31:367-70.

59 Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112-20.

60 Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM.* 2003;96:635-42.

61 Williams H, Dratcu L, Taylor R, Roberts M, Oyefeso A. 'Saturday night fever': ecstasy related problems in a

London accident and emergency department. *J Accid Emerg Med*. 1998;15(5):322-6.

62 Milroy CM, Clark JC, Forrest AR. Pathology of deaths associated with 'ecstasy' and 'eve' misuse. *J Clin Pathol.* 1996;49(2):149-53.

63 Winstock AR, Griffiths P, Stewart D. Drugs and the dance music scene: a survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in the UK. *Drug Alcohol Depend*. 2001;64(1):9-17.

64 Demirkiran M, Jankivic J, Dean JM. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 1996;19:157-64.

65 Gillman PK. Ecstasy, serotonin syndrome and the treatment of hyperpyrexia. *Med J Aust.* 1997;167:109-11.

66 Parrott AC. MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational 'ecstasy' users. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Sep;37(8):1466–84. doi: 10.1016/j. neubiorev.2013.04.016.

67 Garrett G, Sweeney M. The serotonin syndrome as a result of mephedrone toxicity. *BMJ Case Rep.* 20.08.2010;2010. pii: bcr0420102925. doi: 10.1136/bcr.04.2010.2925.

68 Mugele J, Nañagas KA, Tormoehlen LM. Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann Emerg Med.* Lipiec 2012;60(1):100-2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.11.033.

69 Bosak A, LoVecchio F, Levine M. Recurrent seizures and serotonin syndrome following '2C-I' ingestion. *J Med Toxicol.* czerwiec 2013;9(2):196-8. doi: 10.1007/s13181-013-0287-x.

70 Silins E, Copeland J, Dillon P. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. *Aust NZ J Psychiatry.* Sierpień 2007;41(8):649-55.

71 Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:201-9.

72 Gillman PK. Toxicity.doc, or serotonin toxicity, serotonin syndrome: update, overview, and analysis, 2007. http://www.psychotropical.com/1_st_intro.shtml (dostęp: 21.03.2014).

73 Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, i wsp. Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2003;21:353-421.

74 Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician*. 1 maja 2010;81(9):1139–42.

75 Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol.* 1999;13(1):100-9.

76 Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth.* 2005;95:434-41.

77 Ener R, Meglathery S, Van Decker W, Gallagher R. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med.* 2003;4:63-74.

78 WHO Western Pacific Region. *Harm Reduction and Brief Interventions forATS Users* (Technical Brief on Amphetamine-Type Stimulants 2). http://www.who.int/hiv/pub/idu/ats_brief2.pdf (dostępna od 14.10.2013r).

79 Schuckit MA, Daeppen JB, Danko GP, Tripp ML, Smith TL, Li TK, Hesselbrock VM, Bucholz KK. Clinical implications for four drugs of the DSM-IV distinction between substance dependence with and without a physiological component. *Am J Psychiatry.* Styczeń 1999;156(1):41-9.

80 Shoptaw SJ, Kao U, Heinzerling K, Ling W. Treatment for amphetamine withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 15.04.2009;(2):CD003021. doi: 10.1002/14651858.CD003021.pub2.

81 McGregor C, Srisurapanont M, Jittiwutikarn J, Laobhripatr S, Wongtan T, White JM. The nature, time course and severity of methamphetamine withdrawal. *Addiction.* 2005;100(9):1320-9.

82 Gossop MR, Bradley BP, Brewis RK. Amphetamine withdrawal and sleep disturbance. *Drug Alcohol Depend*. Paź.-Lis. 1982;10(2–3):177–83.

83 Kaye S, McKetin R. *Cardiotoxicity Associated with Methamphetamine Use and Signs of Cardiovascular Pathology Among Methamphetamine Users*. National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, 2005.

84 Salo R, Flower K, Kielstein A, Leamon MH, Nordahl TE, Galloway GP. Psychiatric comorbidity in methamphetamine dependence. *Psychiatry Research* 2011;186(2-3):356–61.

85 Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am.* 2004 Jun;27(2):283–301.

86 Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Rawson RA. Methamphetamine Treatment Project Corporate Authors. Psychopathology in methamphetamine-dependent adults 3 years after treatment. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29:12-20.

87 McKetin R, Kelly E, McLaren J, Proudfoot H. Impaired physical health among methamphetamine users in comparison with the general population: the role of methamphetamine dependence and opioid use. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27:482-9.

88 Shoptaw SJ, Kao U, Ling W. Treatment for amphetamine psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 styczeń 2009;(1):CD003026. doi: 10.1002/14651858.CD003026.pub3.

89 Chen CK, Lin SK, Pak CS, Ball D, Loh EW, Murray RM. Morbid risk for psychiatric disorder among the relatives of methamphetamine users with and without psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 5 Lipca 2005;136B(1):87–91.

90 WHO Western Pacific Region. *Therapeutic Interventions for Users ofAmphetamine-Type Stimulants (ATS)* (Technical Briefs on Amphetamine-Type Stimulants 4). http://www.wpro.who.int/hiv/documents/docs/Brief4forweb_7DF1.pdf?ua=1&ua=1 (dostęp: 14.10.2013).

91 Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva de Lima M. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders. Cochrane Database Syst Rev. 18 lipca 2007;(3):CD003023.

92 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Best practice portal: Treatment options for amphetamines users. http://www.emcdda.europa.eu/best-practice/treatment/amphetamines-users (dostęp: 2 marca 2014).

93 Heinzerling KG, Shoptaw S. Gender, Brain-derived neurotrophic factor Val66Met, and frequency of methamphetamine use. *Gend Med*. Kwiecień 2012;9(2):112-20. doi: 10.1016/j.genm.2012.02.005.

94 Holdcraft LC, Iacono WG. Cross-generational effects on gender differences in psychoactive drug abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2004;74:147-58.

95 Roth ME, Carroll ME. Sex differences in the acquisition of IV methamphetamine self-administration and subsequent maintenance under a progressive ratio schedule in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172:443-9.

96 Vansickel AR, Stoops WW, Rush CR. Human sex differences in d-amphetamine self-administration. *Addiction*. 2010;105:727-31.

97 Ujike H, Sato M. Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1025:279-87.

98 Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, KisslingW. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Schizophrenia Research.* 1999;35(1):51-68.

99 Leelahanaj T, Kongsakon R, Netrakom P. A 4-week, double-blind comparison of olanzapine with haloperidol in the treatment of amphetamine psychosis. *J Med Assoc Thailand.* 2005;88 Suppl 3:43–52.

100 McIver C, McGregor C, Baigent M, Spain D, Newcombe D, Ali R. *Guidelines for the Medical Management of Patients with Methamphetamine-Induced Psychosis*. Drug and Alcohol Services South Australia, 2006.

101 Fujii D. Risk factors for treatment-resistive methamphetamine psychosis. *J Neuropsychiatry Clinical Neurosciences.* 2002;14(2):239-40.

Rozdział 8

Metamfetamina

Grupa narkotyków: środki pobudzające (lub stymulanty, środki stymulujące)

W Wielkiej Brytanii używanie metamfetaminy jest stosunkowo mało rozpowszechnione i ogranicza się do określonych subkultur, w tym przede wszystkim mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami (MSM). Pomimo tego, że rozpowszechnienie używania tego narkotyku nie jest duże, to powodowane przez niego szkody zdrowotne, a także brak doświadczenia w kwestii diagnostyki i terapii zatruć tym środkiem, skłoniły nas do umieszczenia tych informacji w niniejszym opracowaniu.

Chlorowodorek metamfetaminy jest stabilny i lotny, co powoduje, że w odróżnieniu od siarczanu morfiny, można go palić.

8.1. Nazwy potoczne

Wśród nazw potocznych na dzień publikacji można wymienić: Crystal Meth, Tina, Christine, Ice, Glass, Crank, Yaba and Crazy Medicine (nazwy polskie: amfa, białe, białe szaleństwo, feta, fufu, meta, paździoch, persil, proch, proszek, pronto, siupa, speed, spid, szmata, sztryms, ścierwo, ścieżka, śnieg, wacław biały, węgorz, witamina A, wład, Władek, wujek Władek, zeżryś). Lokalnie mogą być także używane inne nazwy potoczne (uliczne).

8.2. Status prawny

Metamfetamina i 4-metyloamfetamina, wg ustawy o nadużywaniu narkotyków z 1971 r., zaliczane są do klasy A.

8.3. Jakość dowodów naukowych

W przypadku metamfetaminy dysponujemy obszernymi i dobrze udokumentowanymi badaniami opisującymi szkody zdrowotne wywołane przez ten narkotyk. Obejmują one badania randomizowane (RCT), publikacje w bazie Cochrane, a także badania odnoszące się do różnych aspektów uzależnienia od tej substancji.

Większość dowodów naukowych dotyczących metamfetaminy pochodzi z USA, Australii i Południowo-Wschodniej Azji.

Badania naukowe prowadzone natomiast w krajach europejskich, w tym także w Wielkiej Brytanii są ograniczone jej niskim poziomem stosowania.

Warto pamiętać, że analizy amerykańskie, australijskie czy azjatyckie, szczególnie te dotyczące epidemiologii oraz trendów, mogą być mylące, jeśli chodzi o państwa europejskie.

8.4. Krótkie omówienie farmakologii

Metamfetamina jest N,α-dimetylofenetyloaminą i należy do rodziny fenetyloamin. Jest syntetycznym środkiem pobudzającym, pochodną amfetaminy.[1] Metamfetamina jest silnym środkiem pobudzającym działającym na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy. Wywołuje zarówno efekty somatyczne jak i psychiczne.[2] Metamfetamina określana jest zazwyczaj jako środek pobudzający, o większej sile niż niemetylowane amfetaminy.

Metamfetamina jest wysoce lipofilna. W porównaniu z amfetaminą (podaną w podobnych dawkach) środek ten łatwiej przenika barierę krew-mózg i ma wyraźniejsze i bardziej długotrwałe działanie pobudzające.[3] Krótko- i długotrwałe efekty wywoływane przez metamfetaminę są podobne do tych spowodowanych przez kokainę. Objawy trwają jednak dłużej i mają zwykle większe nasilenie.[4]

Działanie metamfetaminy i innych amfetamin zostało dobrze udokumentowane.[2,5,6,7] Metamfetamina zwiększa aktywność układów: noradrenergicznego i dopaminergicznego. Narkotyk powoduje m.in. uwalnianie dopaminy oraz blokowanie jej wychwytu zwrotnego. Aktywnym metabolitem metamfetaminy jest amfetamina. Środek ten ma także dwa nieaktywne metabolity, takie jak: p-OH-amfetamina i noradrenalina. Metabolizm metamfetaminy polega na jej utlenieniu i dalszej przemianie w wątrobie przy użyciu cytochromu P450-2D6. Około 10% ludzi rasy kaukaskiej cierpi na niedobór tego enzymu co czyni ich szczególnie wrażliwymi na działanie tego narkotyku.[8]

Przewlekłe używanie metamfetaminy powoduje zmiany w funkcjonowaniu mózgu. Badania obrazowe OUN wykazały zmiany w aktywności układu dopaminergicznego, które były związane ze zmniejszonymi zdolnościami motorycznymi i zaburzeniem procesu uczenia się.[9]

Badania obrazowe u osób uzależnionych od metamfetaminy wykazały nieprawidłowości strukturalne: poważne niedobory substancji szarej w obręczy, a także korze limbicznej i paralimbicznej, zmniejszenie objętości hipokampa, znaczny przerost substancji białej, uszkodzenie płata skroniowego i powiększenie prążkowia [10,11]

Badania wykazały również poważne zmiany strukturalne i funkcjonalne w obszarach mózgu odpowiedzialnych za emocje i pamięć [11,12], a także zmiany neurochemiczne i metaboliczne w brzusznej części prążkowia.[13,14] Uważa się, że długotrwałe stosowanie metamfetaminy prowadzi do obniżenia poziomu receptorów dopaminergicznych D2 oraz miejsc wychwytu dopaminy.[15] U pacjentów używających ten środek odnotowano osłabienie układu dopaminergicznego.[16,17]

Psychiatryczne konsekwencje stosowania metamfetaminy wynikają z mechanizmu jej działania. Narkotyk ten przedostając się do neuronów synaptycznych za pośrednictwem specjalnych transporterów, a następnie wypiera monoaminy z pęcherzyków do przestrzeni synaptycznej. Długotrwałe używanie metamfetaminy wiąże się ze zmianami poziomu takich monoamin jak noradrenalina, serotonian i dopamina.[18,19]

8.5. Kliniczne i inne zastosowania metamfetaminy

Metamfetamina była stosowana w leczeniu narkolepsji oraz zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Prowadzone były również badania nad innymi zastosowaniami dla tego środka. Prace przeprowadzone na szczurach oceniały na przykład czy niskie dawki metamfetaminy mogłyby zapobiec utracie neuronów, a jednocześnie poprawić funkcje mózgu po jego urazie (TBI). Odkryto, że małe dawki narkotyku

wywoływały silną reakcję neuroprotekcyjną, powodując znaczną poprawę funkcji behawioralnych i poznawczych.[20]

8.6. Rozpowszechnienie i wzorce używania

Metamfetamina jest jednym z najpowszechniej używanych narkotyków na świecie. Szacuje się, że jest używana przez ponad 35 milionów osób. W Europie stosowanie metamfetaminy, procz kilku wyjątków takich jak Republika Czeska, a ostanio również Norwegia i Słowacja, jest niskie. Istnieją dane mowiące o tym, że w najbliższej przyszłości metamfetamina może zacząć zastępować stosowanie amfetaminy.[21,22] Używanie metamfetaminy w Wielkiej Brytanii jest obecnie ograniczone i znacznie powszechniej stosowany jest tam siarczan amfetaminy.

Badanie dotyczące przestępczości w Anglii i Walii (CSEW), które gromadzono od 2008/2009 r., wykazały, że nie nastąpiły istotnie statystyczne zmiany w częstości stosowania metamfetaminy na przestrzeni ostatnich lat. Zażywanie tego środka w ciągu ostatniego roku zadeklarowało ok. 0,1% osób dorosłych (16-59 lat) (w sześciu badaniach rocznych), bez znaczących różnic związanych z ich wiekiem.[23] Inne dane z Wielkiej Brytanii także sugerują, że metamfetamina jest używana na stosunkowo niewielką skalę. Badanie retrospektywne oceniające liczbę pytań skierowanych do ośrodków (toksykologicznych) zatruć działających na terenie dwóch dużych szpitali miejskich w okresie od 2000 r. do końca 2006 r., a także informacje udzielane przez Krajowe Centrum Informacji Toksykologicznej w latach 2005-2006 wykazały, że nie ma dowodów na wzrost stosowania metamfetaminy lub wzrost liczby zatruć tym środkiem w porównaniu z innymi popularnymi narkotykami, takimi jak MDMA.[24]

Wskaźnik używania metamfetaminy jest oczywiście wyższy w niektórych subkulturach (np. wśród „klubowiczów"). Trzeba jednak pamiętać, że odsetek ten pozostaje nadal niższy niż ma to miejsce w przypadku innych narkotyków klubowych. Z badania ankietowego dotyczącego używania narkotyków na świecie Global Drug Survey przeprowadzonego w 2012 r., odsetek respondentów na terenie Wielkiej Brytanii, który zadeklarował choćby jednorazową próbę zastosowania metamfetaminy wynosił 3,8%. Jednocześnie 0,8% badanych zgłosiło jej używanie w ciągu ostatnich 12 miesięcy, a zaledwie 0,2% w ciągu ostatniego miesiąca. Odsetek używających metamfetaminy wśród osób określanych jako „stali klubowicze" był wyższy i wynosił 1% dla jej zastosowania ciągu ostatnich 12 miesięcy.[25]

Istnieją dowody na to, że używanie metamfetaminy jest częstsze wśród mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami (MSM) niż wśród ogółu populacji. Tendencje te zauważono w badaniu dotyczącym przestępczości w Anglii i Walii (CSEW) z lat 2013-2014, które analizowało odpowiedzi zgłaszane przez samych respondentów według ich orientacji seksualnej (dane te należy traktować z ostrożnością ze względu na niewielką liczbę respondentów). Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 8.1.

Tabela 8.1. *Odsetek osób w wieku 16-59 lat zgłaszających używanie metamfetaminy w ciągu ostatniego roku (trzyletnie połączone zestawy danych 2011/12, 2012/13 i 2013/14)*[23]

Heteroseksualni: wszyscy	Heteroseksualni mężczyźni	Heteroseksualne kobiety	Homoseksualiści lub biseksualiści: wszyscy	Homoseksualni lub biseksualni mężczyźni	Homoseksualne lub biseksualne kobiety
0,0%	0,1%	0,0%	0,6%	1,1%	0,0%

Warto podkreślić, że także inne, ukierunkowane badania wykazały, że użycie metafetaminy w Anglii wśród mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami (MSM) może być faktycznie wyższe niż w populacji ogólnej. Pomimo tego, że badania te są często nieporównywalne to wskazują one na niewielki wzrost spożycia tego narkotyku w tej populacji badanych. W badanach CSEW[26-28] z 2007 r., dotyczących mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami, stwierdzono, że metamfetmina była używana przez londyńczyków na poziomie 7,8%, podczas kiedy w badaniu przeprowadzonym w 2010 r. oszacowano to ryzyko na 8,7%.[30]

Badania wykazały również, podobnie jak miało to miejsce w innych krajach na świecie, że w populacjach mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami osoby zarażone wirusem HIV częściej używały metamfetaminy niż inni mężczyźni.[30-34] Badania amerykańskie wykazały ponadto, że częstość zakażeń wirusem HIV wśród mężczyzn, którzy uprawiali seks z innymi mężczyznami i stosowali metamfetaminę była ponad dwukrotnie wyższa niż wśród mężczyzn MSM, którzy jej nie stosowali.[35] Zaobserwać można również różnice geograficzne. Okazało się bowiem, że metamfetamina była stosowana głównie w obszarach miejskich (np. Londyn i Manchester). W Wielkiej Brytanii metamfetamina była na przykład częściej używana przez gejów mieszkających w Londynie niż w innych częściach kraju.[29,30]

W obrębie samego Londynu wyższy wskaźnik używania metamfetaminy zaobserwowano w takich miejscach jak: Lambeth, Southwark i Lewisham (LSL), w których mieszka duża populacja gejów i mężczyzn biseksualnych oraz w których istnieje duża komercyjna oferta dla homoseksualistów, w tym np. lokali oferujących możliwość uprawiania seksu na ich terenie. W miejscach tych (Lewisham) używanie metamfetaminy w ciągu ostatnich czterech tygodni (4,9% respondentów z obszaru LSL) było wyższe niż wśród gejów w Londynie (2,9%) i znacznie wyższe niż gdziekolwiek indziej w Anglii (0,7%).[30] Metamfetamina jest związana z pojęciem tzw. „chemseksu", omówionym bardziej szczegółowo w punkcie 8.10.2.

Nie ma dowodów na to, że stosowanie metamfetaminy wśród brytyjskich mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami wzrasta, chociaż jeden z raportów sugeruje, że można zaobserwować jego powolny, ale stały wzrost.[30] Nie ma także dowodów na to, że w Wielkiej Brytanii używanie metamfetaminy staje się coraz bardziej modne, czy też może zostać spopularyzowane w szerszych kręgach społecznych. Trzeba pamiętać, że wzorce używanie metamfetaminy mogą być różne w innych częściach świata. W Stanach Zjednoczonych i Australii na przykład jej używanie znacznie wykracza poza populacje mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami.

Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i innych krajach wykazały, że wraz z upływem czasu doszło do zmian wśród osób używających metamfetaminę. Badania z California Alcohol and Drug Data System (Kalifornijskiego Systemu Danych o Alkoholu i Narkotykach) z lat 1992-2002, wykazały nie tylko pięciokrotny wzrost liczby osób przyjmowanych na leczenie uzależnienia od metamfetaminy, ale także zmianę tendencji w kierunku używania tej substancji przez osoby bezdomne, chore psychicznie oraz niepełnosprawne.[36] W Anglii odnotowano także znaczny wzrost osób stosujących metamfetaminę i jednocześnie objętych nadzorem prawnym.[36] Warto dodać, że ta cześć populacji Wielkiej Brytanii jest jednak znacznie bardziej narażona na stosowanie cracku i opioidów.

8.7. Drogi przyjmowania i częstość używania

Najpowszechniejszą postacią metamfetaminy jest jej chlorowodorek, który występuje w postaci białego lub prawie białego proszku o gorzkim smaku lub w postaci przejrzystych kryształków rozpuszczalnych w wodzie. Metamfetamina może również występować w postaci tabletek zawierających logo podobne do tych umieszczanych na tabletkach ecstasy.

Metamfetamina używana w Wielkiej Brytanii ma w większości postać krystaliczną. Obecnie jest ona głównie palona, ale również wciągana donosowo („sniffowana"), wstrzykiwana dożylnie (przez brytyjskich mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami zjawisko nazwane zostało „slamming"), przyjmowana doodbytniczo (tzw. „booty bumping") lub wprowadzana do cewki moczowej.

Odnotowano, że w przypadku wprowadzenia zbyt dużej ilości metamfetaminy w formie doodbytniczej może ona się całkowicie nie rozpuścić i powoduje ryzyko uszkodzenia prezerwatywy w wyniku tarcia z nierozpuszczonymi cząstkami metamfetaminy.[37] Istnieją dowody na to, że palenie metamfetaminy ma bardziej szkodliwe następstwa psychologiczne oraz wyższy potencjał uzależniający niż jej przyjmowanie donosowe czy doustne. Palacze tego narkotyku wykazują poziom uzależnienia zbliżony do tego, jaki obserwuje się wśród osób przyjmujących metamfetaminę w formie iniekcji.[38,39]

Metamfetamina jest szybko wchłaniana po spożyciu, a jej okres półtrwania wynosi 8-13 godzin.[40] Działanie pobudzające jest zależne od wielu czynników, w tym drogi podania i dawki i może się utrzymywać od 6 do 12 godzin (odnotowano też dłuższe okresy).[41] Szybki początek działania występuje w przypadku przyjęcia dożylnego i palenia. Po doustnym przyjęciu stężenie szczytowe (maksymalne) występuje po 2,6-3,6 godzin, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 10,1 godzin (zakres 6,4-15 godzin). Po podaniu dożylnym średni okres półtrwania jest nieco dłuższy (12,2 godzin).

Metamfetamina w Wielkiej Brytanii jest droga, a jej cena wynosi ok. 260£ za gram, co znacznie przewyższa jej cenę w krajach, w których jest ona bardziej rozpowszechniona.[42] Metamfetamina jest również znacznie droższa niż inne narkotyki pobudzające, w tym kokaina, której koszt waha się od 50 do 100£ za gram.

8.8. Oczekiwane i niepożądane efekty używania rekreacyjnego

Efekty działania metamfetaminy wynikają z gwałtownego wzrostu wyrzutu katecholamin i serotoniny. Substancje te powodują: pobudzenie, uczucie przypływu energii, wzrost pewności siebie, wzrost koncentracji uwagi, lepsze samopoczucie oraz spadek apetytu. Używanie metamfetaminy ułatwia nawiązywanie kontaktów międzyludzkich i może powodować euforię.[43] Wśród osób, które nigdy przedtem nie używały metamfetaminy, jej wyższe dawki mogą poprawić procesy poznawcze. Badania wykazały także, że niski i umiarkowane (jednorazowe) dawki tego środka powodowały pobudzenie, wzrost koncentracji uwagi oraz wzmagały czujność, szczególnie wśród osób pozbawionych snu. Metamfetamina działa jako pozorny afrodyzjak, zwiększając popęd seksualny, zmniejszając uczucie zmęczenia i usuwając różnego rodzaju zahamowania. Narkotyk może opóźniać wytrysk, przedłużać czas trwania stosunku i zmniejszać wydzielanie humoralne.[44,45] Istnieją także dowody na to, że długotrwałe stosowanie metamfetaminy wiąże się z pogorszeniem funkcjonowania seksualnego u niektórych mężczyzn.[46]

Wyższa dawka metamfetaminy może powodować dysforię, niepokój, napady lęku, a także drżenia mięśniowe i dyskinezje. W przypadkach nasilonego używania metamfetaminy jej efekty euforyczne z czasem maleją. U takich osób zaczyna natomiast dominować dysforia i zachowania kompulsywne. Tzw. „używanie do upadłego" jest również przyczyną wystąpienia bezsenności, halucynacji i psychozy.[47] Psychologiczne, negatywne następstwa używania metamfetaminy mogą obejmować: niepokój, bezsenność, megalomanię, paranoję, psychozę, halucynacje (w tym halucynozę pasożytniczą), depresję, nieprowokowane zachowania agresywne oraz drażliwość. Osoby znajdujące się pod wpływem tego środka mogą być nadmiernie gadatliwe, pobudzone, agresywne i niespokojne. Częstym objawem jest również wykonywanie w kółko bezsensownych czynności.[8]

Działania niepożądane stosowania metamfetaminy opisywano dość powszechnie. Amerykańskie badanie przeprowadzone na grupie 350 Amerykanów wykazało, że większość z nich zgłaszała problemy związane z utratą wagi (84%), bezsennością (78%), problemami finansowymi (73%), paranoją (67%), problemami z prawnem (63%), halucynacjami (61%), problemami w miejscy pracy (60%), agresywnym zachowaniem (57%), problemami stomatologicznymi (55%), schorzeniami dermatologicznymi (36%) i nadciśnieniem tętniczym krwi (24%).[48] W brytyjskim Gay Men's Sex Survey (ankiecie dot. życia seksualnego gejów) z 2007 r., 40,4% mężczyzn, którzy używali metamfetaminę w ciągu ostatniego roku, wyraziło zaniepokojenie związane z jej stosowaniem.[26]

„Zjazd" po metamfetaminie jest jednym z najczęstszych niepożądanych efektów odnotowanych przez osoby używające.[49] Osoby takie mogą być drażliwe, ospałe, czuć niepokój, lęk i przygnębienie. Wśród tej populacji odnotowano również używanie benzodiazepin lub heroiny, aby złagodzić objawy „zjazdu". W Nowej Zelandii odnotowano na przykład, że metamfetamina bywa sprzedawana w zestawie z GHB/GBL, które mają niwelować objawy zjazdu.[50] Niepotwierdzone doniesienia z Wielkiej Brytanii sugerują ponadto, że te dwie substancje były czasami używane jednocześnie.

8.9. Śmiertelność

Badanie dużej grupy osób hospitalizowanych w Kalifornii w latach 1990-2005, u których zdiagnozowano zaburzenia związane z używaniem metamfetaminy, kokainy, alkoholu, opioidów i marihuany, obserwowanych przez kolejne 16 lat (74 139 osób i 4122 zgonów), wykazało, że hospitalizowane osoby używające metamfetaminę były bardziej narażone na zgon niż osoby używające pozostałe substancje z wyjątkiem opioidów. Znormalizowany wskaźnik umieralności dla używających metamfetaminę ustalony w badaniu wynosił 4,67, co okazało się podobne do wskaźnika stwierdzonego w wyniku badań prowadzonych w szpitalach lub ośrodkach terapeutycznych w Republice Czeskiej,[51] Danii[52] i na Tajwanie,[53] ale nieco wyższe niż wskaźniki zgłoszone przez grupę niehospitalizowanych osób używających amfetaminę ze Szwecji.[54]

Zgony związane z używaniem metamfetaminy przypisywano zabójstwom, samobójstwom, wypadkom samochodowym, produkcji, dystrybucji i sprzedaży narkotyku oraz jego bezpośredniemu działaniu toksycznemu.[55] Przyczyny medyczne obejmowały: udary niedokrwienne i krwotoczne mózgu, niewydolność sercowo-naczyniową, obrzęk płuc, zawał mięśnia sercowego, hipertermię i niewydolność nerek.[56,57]

W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ostrej toksyczności metamfetaminy zaleca się kontakt z Krajowym Centrum Informacji Toksykologicznej, np. za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®.

http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/M-Products/Methamphetamine/

Zaleca się zarejestrowanie w NPIS ośrodków medycznych oraz lekarzy celem uzyskania dostępu do badazy danych TOXBASE.

Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

8.10. Następstwa ostrego zatrucia

8.10.1. Ostra toksyczność

Cechy ostrej toksyczności opisano w Ramce 8.1. Stosowną literaturę omówiono w punkcie 8.11.

8.10.1.1. Skutki szkodliwego działania na układ krążenia i oddechowy

Rekreacyjne (a także przewlekłe) używanie metamfetaminy może mieć poważny wpływ na układ krążenia.[8] Narkotyk ten, poprzez skurcz naczyń obwodowych, może powodować przyspieszenie pracy serca, zaś poprzez rozszerzenie oskrzeli wzrost liczby oddechów. Wzrost aktywności mięśni wywoływana jest przez przejściową hiperglikemię i rozszerzanie naczyń krwionośnych w mięśniach szkieletowych.[58]

Niektóre aktywności fizjologiczne mogą zostać zahamowane (np. opróżnianie żołądkowe i perystaltyka jelitowa). Poziom hormonów stresu (w tym kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego) wzrasta po użyciu tej substancji o ok. 200%[59] i utrzymuje się przez kilka godzin.[2] Tachykardia i nadciśnienie tętnicze są najczęstszymi objawami toksyczności metamfetaminy.[4]

Ból w klatce piersiowej jest częstą (powszechną) dolegliwością wśród osób używających metamfetaminę.[60]. W jednym z badań wykazano, że problem ten dotyczył 38% osób zgłaszających się do oddziałów ratunkowych oraz 28% pacjentów przyjętych do szpitali.[61] Sugerowano również, że choć u niektórych pacjentów ból w klatce piersiowej był spowodowany przede wszystkim: nadciśnieniem, tachykardią lub lękiem (zespołem lękowym), to u osób używających metamfetaminy często stwierdza się także klasyczny ostry zespół wieńcowy (OZW). W jednym z badań zalecono także, aby pacjenci z bólem w klatce piersiowej, który miał związek z używaniem metamfetaminy byli diagnozowani w kierunku OZW.[62] Stwierdzono rownież, że częstość występowania OZW, u co prawda

niewielkiej grupy pacjentów zgłaszających się na oddziały ratunkowe z bólami w klatce piersiowej po zażyciu metamfetaminy, wynosiła 25%.[63]

Wśród użytkowników metamfetaminy odnotowuje się znacznie wyższy odsetek zachorowań na chorobę wieńcową niż w całej populacji.[64] Nawet u osób ze zdrowymi tętnicami wieńcowymi istnieje ryzyko zawału mięśnia serca, który może być wywołany skurczem naczyń, częstoopornym na wewnątrzwieńcową terapię wazodylatacyjną.[65] Do możliwych mechanizmów zawału mięśnia serca u osób stosujących metamfetaminę zalicza

się: zwiększoną szybkość tworzenia blaszek miażdżycowych oraz ich dużą skłonność do pęknięcia, częstsze pękanie już istniejących blaszek miażdżycowych, zakrzepicę oraz skurcz naczyń nasierdziowych.[65,66] Zawał mięśnia serca po zażyciu metamfetaminy może być ciężki i spowodować wstrząs kardiogenny oraz śmierć.[67]

Istnieje związek pomiędzy używaniem metamfetaminy i kardiomiopatią, przy czym wyniki badań dotyczące tego problemu różnią się w zależności od miejsca, w którym je przeprowadzono. Badania przeprowadzone na przykład na Hawajach, gdzie poziom używania metamfetaminy jest wysoki, wykazały, że 40% wszystkich pacjentów poniżej 45 r.ż., zgłaszających się do szpitala z powodu kardiomiopatii, przyjmowało metamfetaminę. Ponadto ponad 20% osób z niewydolnością serca używało lub nadal używa ten narkotyk.[68] Z amerykańskiego rejestru zawierającego dane ponad 11 000 pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca wynikało, że ponad 5% z tych osób używało środki stymulujące.[69]

W opisanej serii przypadków klinicznych odnotowano, że ponad jedna czwarta (27,2%) pacjentów znajdujących się pod wpływem metamfetaminy prezentowała wydłużony skorygowany odstęp QT (QTc > 440ms), co sugerowało, że zmiany wywołane przez metamfetaminę w układzie przewodzącym serca mogły być częściowo odpowiedzialne za arytmogenne działanie tego narkotyku.[70] Inne zaburzenia związane z odurzeniem się metamfetaminą obejmowały: przedwczesne skurcze komorowe, przedwczesne skurcze nadkomorowe, przyspieszone przewodzenie przedsionkowo-komorowe, różnego stopnia bloki przedsionkowo-komorowe, opóźnione przewodzenie wewnątrzkomorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie komór, częstoskurcz nadkomorowy.[63,70,71] Wszystkie opisane powyżej arytmie mogą wystąpić nie tylko z powodu działania samej metamfetaminy, ale także wtórnie z powodu wywołanego jej użyciem niedokrwienia mięśnia sercowego lub zawału.[60] Używanie metamfetaminy może się również wiązać z ryzykiem wystąpienia tętniaka rozwarstwiającego aorty. Ryzyko to jest większe niż w przypadku stosowania kokainy i jest drugą po nadciśnieniu tętniczym przyczyną tego zjawiska.[72]

Używanie metamfetaminy może prowadzić do udarów niedokrwiennych i krwotocznych mózgu oraz nadciśnienia.[40,73] Podobnie jak inne narkotyki podawane drogą dożylną, wstrzykiwanie metamfetaminy może prowadzić do zapalenia wsierdzia.[60] Incydenty sercowo-naczyniowe, jakie mogą nastąpić po użyciu metamfetaminy, są niestety często związane z poważnymi powikłaniami, a nawet śmiercią.[74] Przyjmowanie dużych ilości metamfetaminy może wiązać się z krwotokiem wewnątrzmózgowym.[75,76,77]

Zagrożenia związane z długotrwałym używaniem metamfetaminy omówiono w punkcie 8.12.

Ramka 8.1. *Cechy ostrej toksyczności metamfetaminy*

Układ krążenia i oddechowy
Częstoskurcz z wąskimi zespołami QRS (powszechne)
Bóle w klatce piersiowej
Palpitacje
Hypo lub hipertensja
Tachykardia komorowa lub migotanie komór
Duszność

Układ trawienny i moczowo-płciowy
Bóle brzucha
Wymioty
Kwasica metaboliczna

Układ nerwowy
Drżenie
Potliwość
Rozszerzenie źrenic
Pobudzenie
Splątanie
Bóle głowy
Lęki
Napady padaczkowe
Halucynacje lub urojenia
Hypertermia
Zespół serotoninowy (zwłaszcza w przypadku użycia więcej niż jednego narkotyku pobudzającego)
(zespół serotoninowy omówiono w punkcie 7.7.2)

8.10.1.2. Hipertermia

Zażycie dużych ilości metamfetaminy może doprowadzić do hipertermii, z temperaturą ciała przekraczającą 41°C.[75-77]

8.10.1.3. Rabdomioliza

Pięcioletnie badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że 43% pacjentów przyjętych do Oddziałow Ratunkowych z rabdomiolizą miały pozytywny test na obecność metamfetaminy. [78]

8.10.1.4. Choroby układu moczowego

Zażywanie dużych ilości metamfetaminy może prowadzić do niewydolności wątroby oraz nerek.[75-77]

8.10.2. Używanie metamfetaminy i zachowania seksualne wysokiego ryzyka

W Wielkiej Brytanii istnieją niepotwierdzone doniesienia na temat zachowań wysokiego ryzyka wśród mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami.[79] Narkotyk ten jest najczęściej kojarzony z tzw. „chemseksem", „imprezowaniem i zabawą", które to terminy są używane do opisania stosunku płciowego między mężczyznami odbywającego się pod wpływem narkotyków przyjmowanych bezpośrednio przed lub w jego trakcie.[30] Trzy wzorce

zachowań są zwykle kojarzone z używaniem metamfetaminy: seks wysokiego ryzyka, iniekcje na tle seksualnym oraz dzielenie się sprzętem do iniekcji. Opisano używanie różnych narkotyków klubowych w kontekście seksualnym.[80,81] Metamfetamina jest jednym z najczęściej stosowanych narkotyków stosowanym w tym celu (chemseks) w Wielkiej Brytanii[79] i innych krajach. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych na grupie 60 mężczyznach uprawiających seks z innymi mężczyznami, 68% badanych używało metamfetaminę w niemal 50% odbywanych przez siebie stosunków[82]

Stosunkowo duża liczba dowodów wskazuje na zwiększone ryzyko związane z używaniem metamfetaminy w trakcie seksu.[83-89] Zaobserwowano m.in. zależność pomiędzy zwiększoną intensywnością używania metamfetaminy, a ryzykiem zakażenia wirusem HIV.[88] Używanie metamfetaminy było również związane z innymi zakażeniami przenoszonymi drogą płciową (STI). Stwierdzono, że u mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami, którzy używali metamfetaminy, niezależnie od tego czy byli zarażeni wirusem HIV, odnotowano większe ryzyko wystąpienia chorób przenoszonych drogą płciową niż u tych, którzy narkotyków nie przyjmowali.[32,90] Istnieją dowody na to, że w porównaniu ze stosowaniem innych narkotyków, metamfetamina jest silnym czynnikiem predysponującym do uprawiania seksu analnego bez zabezpieczenia przez mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami.[91,92]

Stosowanie metamfetaminy wiąże się ze zwiększoną częstością występowania zakażeń przenoszonych drogą płciową[35,93,94], w tym infekcji wirusem HIV.[80,95-103] U mężczyzn używających metamfetaminę prawdopodobieństwo zakażenia wirusem HIV jest 1,5-2,9 raza wyższe niż w przypadku osób, które tego nie robią.[87,104-107] Opisano również związek pomiędzy używaniem metamfetaminy a częstością infekcji wirusem HIV oraz wirusowego zapalenia wątroby typu C.[108-115]

Badania sugerują również, że odbywanie stosunków analnych[32,116-118] i grupowych bez zabezpieczenia[119], posiadanie wielu partnerów seksualnych[29,32,32,116,120,121], poszukiwanie partnerów seksualnych w internecie[32] oraz odbywanie stosunków płciowych pod wpływem narkotyków[32,116] występuje częściej wśród mężczyzn MSM zarażonych wirusem HIV, którzy używają metamfetaminy niż pośród tych, którzy nie używają tego narkotyku (niezależnie od tego, czy są nosicielami wirusa HIV).

Pośród mężczyzn MSM, zarażonych wirusem HIV i przyjmujących metamfetaminę, posiadających parnerów seronegatywnych lub z nieznanym wynikiem w kierunku zakażenia HIV, częściej dochodzi do uprawiania seksu analnego bez zabezpieczenia niż wśród tych, którzy tego środka nie stosują.[33 122 123]

Wiele czynników wiąże się z zakażeniem wirusem HIV i innymi zakażeniami przenoszonymi drogą płciową. Wśród nich są osoby, które stosują jednocześnie metamfetaminę i sildenafil (Viagra),[91-93,123,124] osoby używający inne nielegalne środki psychoaktywne,[125,126] osoby oferujące usługi seksualne za metamfetaminę,[127] osoby z wysokimi potrzebami seksualnymi [123,128] osoby odbywające stosunki seksualne w miejscach publicznych[34,129] oraz osoby zgłaszające przypadki ciągów metamfetaminowych.[130]

Najnowszy przegląd badań dotyczących HIV pozytywnych mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami, którzy stosowali jednocześnie metamfetaminę, wykazał ich niski stopień współpracy z lekarzem podczas terapii zakażenia HIV. Zdaniem autorów zachowanie to mogło się przyczynić do pojawienia się nowego szczepu wirusa HIV odpornego na leki. Niestety wirus taki już zaobserwowano u mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami, którzy stosowali metamfetaminę.[89]

Należy jednak zauważyć, że związek ***przyczynowy*** pomiędzy używaniem metamfetaminy a innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową, wirusem HIV, a także innymi wirusami przenoszonymi przez krew (BBV) nie został jak dotąd ustalony. Istnieją dowody na to, że osoby, które angażują się w aktywność seksualną wysokiego ryzyka, częściej stosują także narkotyki [131] oraz że wśród mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami używanie narkotyków w celach rekreacyjnych (nie tylko konkretnie metamfetaminy) wiąże się z aktywnością wysokiego ryzyka.[132,133]

Związek pomiędzy używaniem metamfetaminy, a aktywnością seksualną wysokiego ryzyka nie jest charakterystyczny tylko i wyłącznie dla mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami, chociaż większość badań została przeprowadzona wśród tej grupy i dysponujemy mniejszą liczbą dowodów, jeżeli chodzi o osoby heteroseksualne.[134] Badania populacji heteroseksualnych mężczyzn i kobiet również sugerują, że osoby używające metamfetaminę częściej uprawiają seks, mają więcej partnerów seksualnych i angażują się w czynności seksualne wysokiego ryzyka (stosunek waginalny i analny bez zabezpieczenia) niż osoby używający inne narkotyki.[135-139]

8.10.3. Ryzyko związane z iniekcją

Istnieją pewne doniesienia na temat wstrzykiwania metamfetaminy (czasami w połączeniu z mefedronem) wśród londyńskiej mniejszości mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami podczas seks-imprez lub innych spotkaniach towarzyskich, podczas których osoby te mogą dzielić sprzęt do iniekcji. Wydaje się, że niektóre osoby odbierają samo wstrzykiwanie jako czynność o zabarwieniu seksualnym. Takie połączenie różnych czynników sprzyja transmisji HIV, HCV [wirusowe zapalenie wątroby typu C], a także rozwojowi różnych schorzeń psychicznych.[79]

Zauważono, że mężczyźni MSM zarażeni wirusem HIV byli bardziej skłonni do wstrzykiwania sobie substancji psychoaktywnych (w tym metamfetaminy) w porównaniu do innych mężczyzn MSM. Iniekcje okazały się bardziej częste wśród starszych grup wiekowych ze szczytem dotyczącym MSM w wieku 40-49 lat.[30]. Istnieją doniesienia ludzi stosujących metamfetaminę, mówiące o tym, że popęd seksualny po wsztrzyknięciu tego narkotyku wzrasta bardziej niż w przypadku podania go inną drogą.[140,141]

Wstrzykiwanie stanowi poważne zagrożenie zarówno dla zdrowia publicznego, jak również dla poszczególnych osób używających narkotyki.[142] Dowody mówiące o wyższym ryzyku związanym z wstrzykiwaniem metamfetaminy w porównaniu z iniekcjami innych narkotyków nie są jednoznaczne.[84,143-145] Pomimo tego, wystrzykiwanie metamfetaminy uznano za istotny czynnik ryzyka zdrowotnego, a osoby używający ten środek zidentyfikowano jako te, które mają bardziej złożone potrzeby medyczne. Badania wykazały, że osoby wstrzykujących sobie metamfetaminę są bardziej uzależnione niż te stosujące ten narkotyk w inny sposób,[146] występuje u nich większe ryzyko zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do śmierci,[147] charakteryzują się większym ryzykiem zachowań niosących ryzyko zarażenia wirusem HIV[143.148-150] oraz zakażeń innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.[151]

Osoby wstrzykujące metamfetaminę częściej cierpią na współistniejące zaburzenia psychiczne niż osoby używające ją inną drogą.[152,153] Prawdopodobieństwo wystąpienia prób samobójczych wśród osób wstrzykujących sobie narkotyki jest także wyższe niż u tych stosujących go poprzez palenie lub wciąganie.[153,154] Trwające siedem lat badanie wykazało, że osoby, które wstrzykiwały sobie metamfetaminę, były o 80% bardziej narażone na

ryzyko popełnienia samobójstwa niż te, które tego nie robiły. Co istotne przy prowadzeniu tego badania uwzględniono liczne potencjalne czynniki zakłócające. Badanie to wykazało także zależność pomiędzy częstością wstrzykiwania metamfetaminy a zachowaniami samobójczymi. Wysunięto wniosek mówiący o tym, że osoby, które wstrzykiwały sobie metamfetaminę, powinny być traktowane jak osoby o wysokim ryzyku popełnienia samobójstwa w porównaniu do całej populacji osób używających metamfetaminę, a także szerzej pojętej populacji osób używających narkotyki drogą iniekcji.[155]

8.10.4. Ostre następstwa używania wielu narkotyków, a także ich interakcje

Zjawisko stosowania różnych innych narkotyków wśród osób przyjmujących metamfetaminę jest ogólnie znane.[156] Przekrojowe badania populacyjne sugerują, że jednoczesne spożywanie w tej grupie alkoholu i kokainy jest szczególnie powszechne.[157] Działanie takie może wywołać szkodliwe następstwa m.in. dlatego, że zwiększa ciśnienie tętnicze krwi. Metamfetamina może również niwelować odczucia działania alkoholu etylowego, co zwiększa ryzyko ostrego zatrucia oraz wypadków spowodowanych fałszywym poczuciem trzeźwości.

Jednoczesne stosowanie amfetaminy i konopi indyjskich może nasilać objawy psychotyczne u niektórych używających. Stosowanie metamfetaminy z heroiną może prowadzić do pojawienia się depresji oddechowej i zwiększać ryzyko przedawkowania heroiny.[1] Połączenie metamfetaminy i kokainy znacząco zwiększa działanie kardiotoksyczne obu tych narkotyków.[158] Jednoczesne używanie GHB i metamfetaminy może zwiększać ryzyko przedawkowania GHB, ponieważ metamfetamina może maskować objawy ostrej toksyczności GHB. Istnieje również ryzyko związane ze stosowaniem metamfetaminy z innymi substancjami serotoninergicznymi. Nieformalne doniesienia ze specjalistycznych brytyjskich klinik zajmujących się leczeniem uzależnień od „narkotyków klubowych" oraz niektóre badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii[30] sugerują, że metamfetamina stosowana w połączeniu z mefedronem, innym środkiem pobudzającym, może prowadzić do potencjalnego zagrożenia wynikającego z toksydromu serotoninergicznego (patrz punkt 7.7.2).

Szansa wystąpienia interakcji narkotyków z inhibitorami CYP2D6 jest wysoka. Jednoczesne stosowanie tych substancji z metafmetaminą może zwiększać jej toksyczność. Do dobrze znanych inhibitorów CYP2D6 zalicza się: amiodaron, citalopram, kodeinę, fluoksetynę, haloperidol, metadon, paroksetynę i kwas walproinowy. Jeśli chodzi o leki przeciwretrowirusowe to, podczas gdy rytonawir w małej dawce nie wpływa na aktywność CYP2D6,[159] to nowy lek – cobicistat takie działanie wykazuje.

8.10.5. Ostry zespół abstynencyjny

Informacje na temat zespołu abstynencyjnego znajdują się w punkcie 8.12.2.

8.10.6. Przyjęcia na oddziały ratunkowe

W krajach, w których stopień używania metamfetaminy jest wysoki, liczba przyjęć z tego powodu do oddziałów ratunkowych jest stosunkowo duża. Dane z USA pokazały także, że osoby regularnie używające metamfetaminę są często przyjmowane do oddziałów

ratunkowych,[61,160,161] a dorośli użytkownicy metamfetaminy częściej korzystają z pomocy oddziałów ratunkowych i innych oddziałów szpitalnych w porównaniu do osób używających innych substancji psychoaktywnych.[61,162] Kanadyjskie badania dotyczące osób bezdomnych i młodzieży związanej ze środowiskiem ulicznym wykazały, że częste wstrzykiwanie metamfetaminy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem korzystania z pomocy oddziałów ratunkowych.[55] Badania wykazały ponadto, że 1-2% wszystkich przyjęć na oddziałach ratunkowych jest związanych z używaniem metamfetaminy na obszarach jej endemicznego używania. Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami tych pacjentów były zaburzenia psychiczne.[154,163-173]

W Wielkiej Brytanii, w której wskaźnik używania metamfetaminy jest niski, nie udało się uzyskać takich danych. Z drugiej strony w 0,46% przypadkach przyjęć do angielskich szpitali, w okresie od 1 października 2005 r. do 31 grudnia 2006 r., pacjenci sami zgłaszali używanie metamfetaminy.[24] W porównaniu z innymi pacjentami przyjmowanymi na oddziały ratunkowe z powodu problemów toksykologicznych, niektóre badania wykazały, że osoby stosujące metamfetaminę były bardziej pobudzone i agresywne. W chwili przyjęcia częściej prezentowały także tachykardię i nadciśnienie tętnicze.[174,175]

Jeśli chodzi o przyjęcie do szpitali z powodu problemów ze zdrowiem psychicznym nie stwierdzono wyraźnych różnic w: czynności serca, kierunku transportu, kosztach opieki pacjentów stosujących metamfetaminę i inne środki psychoaktywne. Sugeruje to, że osoby używające metamfetaminę, u których wystąpiły problemy natury psychiatrycznej, były klinicznie podobni do osób z problemami psychiatrycznymi, które stosowały inne narkotyki.[176] Badania wykazały również wysoki współczynnik przyjęć, który był związany z zaburzeniami psychiatrycznymi wynikającymi z używania metamfetaminy. Objawy psychiczne, w tym ostra psychoza, depresja i zaburzenia lękowe, były związane zarówno z okazjonalnym, jak i przewlekłym używaniem metamfetaminy.[154,163-176]

Niektóre badania sugerowały również, że najwięcej przypadków przyjmowanych na oddziałach ratunkowych w związku z zażyciem amfetamin dotyczyło właśnie problemów psychiatrycznych. Około 18% wizyt na oddziałach ratunkowych związanych z metamfetaminą wiązało się ze dolegliwościami psychicznymi, co stanowiło największą grupę osób z problemami psychiatrycznymi zgłaszającymi się do tego typu oddziałów.[163,176]

W Stanach Zjednoczonych, w których wskaźniki używania metamfetaminy są znacznie wyższe niż w Wielkiej Brytanii, wizyty na oddziałach ratunkowych związane z zaburzeniami psychicznymi stanowiły 7,6% wszystkich tego typu przyjęć. Dla porównania warto dodać, że 1,8% wszystkich wizyt związanych z urazami i 2,1% przyjęć związanych z bólami w klatce piersiowej dotyczyło osób używających metamfetaminę.[176]

8.11. Postępowanie w ostrych przypadkach

TOXBASE® zaleca, aby w sytuacjach, w których pacjent ma zaburzoną świadomość, lekarze zapewnili drożność dróg oddechowych oraz odpowiednią wentylację. Podobnie jak ma to miejsce po zażyciu innych amfetamin, resuscytacja oddechowo-krążeniowa w przypaku zatrzymania krążenia powinna być kontynuowana przez co najmniej 1 godzinę. O jej zakończniu powinien zadecydować lekarz nadzorujący. Resuscytacja w przypadku zatruć powinna być przedłużona, ponieważ odratowanie z dobrym efektem neurologicznym jest tu możliwe.

TOXBASE® sugeruje również, że korzyści z płukania żołądka są niepewne. Lekarze powinni rozważyć doustne dawkowanie węgla aktywowanego, jeśli metamfetamina została spożyta w ciągu ostatniej godziny, a drogi oddechowe zostały zabezpieczone. Pacjencji bezobjawowi powinni być obserwowani przez co najmniej 4 godziny lub przez co najmniej 8 godzin w przypadku przyjęcia preparatów o przedłużonym uwalnianiu. Pacjentom pobudzonym można podać doustnie lub dożylnie diazepam.

8.12. Szkodliwe następstwa przewlekłego używania oraz uzależnienia

8.12.1. Uzależnienie

Ryzyko uzależnienia od metamfetaminy jest wysokie. Częste przyjmowanie tego narkotyku prowadzi do rozwinięcia tolerancji, a to z kolei skutkuje zwiększeniem stosowanej dawki, jeszcze częstszym używaniem lub koniecznością zmiany drogi przyjmowania w celu uzyskania oczekiwanego efektu.* Pojawiły się dowody na to, że istnieje możliwość pomiaru głodu metamfetaminowego u osób uzależnionych[177-179] i że głód ten jest silnym czynnikiem prognostycznym dalszego używania.[180]

Istnieją dowody na to, że u osób uzależnionych od metamfetaminy występują: pogorszenie codziennego funkcjonowania, zaburzenia codziennych czynności i większa liczba błędów w planowaniu codziennego harmonogramu. Uzależnienie od metamfetaminy wiąże się również z negatywnym wpływem na takie dziedziny, jak komunikacja, praca i rekreacja.[181,182] Istnieją również dowody, że długotrwałe używanie metamfetaminy powoduje deficyty poznawcze po jej odstawieniu.[183-185] Badania wykazały również, że opisane powyżej objawy mogą być związane z zakłóceniami funkcjonowania układów dopaminergicznych i serotoninergicznych.[183,186-189] Długotrwałe używanie metamfetaminy powoduje zmiany neurochemiczne i neuroanatomiczne prowadzące do pogorszenia pamięci. Uzależnienie powoduje zaburzenia pamięci oraz zdolności do podejmowania decyzji.[22] Istnieją ograniczone dowody na to, że zaburzenia funkcjonalne utrzymują się nawet przez kilka miesięcy po zaprzestaniu używania tego narkotyku.[182,190]

Jedno z badań wykazało pogorszenie funkcji poznawczych podczas pierwszych trzech miesięcy abstynencji od metamfetaminy, gdzie pacjenci utrzymujący abstynencję lub pacjenci po niedawnej wpadce wypadali gorzej w testach neuropsychologicznych niż osoby kontynuujące używanie środka. Wskazuje to na utrzymywanie się trudności w koncentracji uwagi, rozumieniu i zapamiętywaniu często spotykane u pacjentów uzależnionych od metamfetaminy leczących się w ośrodkach terapeutycznych.[184] Chociaż należy to poprzeć badaniami na znacznie większą skalę, Henry i wsp. sugerują, że może to mieć istotne konsekwencje dla interwencji terapeutycznych, ponieważ w przypadku osób o słabych zdolnościach funkcjonalnych terapia poznawczo-behawioralna (CBT) i techniki poznawcze wspomagające powszechnie stosowane w leczeniu używania metamfetaminy mogą okazać się nieskuteczne.[190]

* W punkcie 7.9.1 omówiono kryteria ICD-10 dotyczące szkodliwego używania i uzależnienia, do których należy się odwołać przy lekturze niniejszego rozdziału. Zawierają one również dodatkowe informacje na temat uzależnienia od substancji z grupy amfetamin.

8.12.2. Zespół abstynencyjny

Stosowanie metamfetaminy wiąże się z występowaniem zespołu abstynencyjnego. Zespół odstawienny może wystąpić już w ciągu pierwszych 24 godzin od czasu przyjęcia ostatniej dawki metamfetaminy. Zespół abstynencyjny jest na tyle powszechny i ciężki, że powoduje często powrót do nałogu.[191]

W rozdziale 7 (przegląd substancji z grupy amfetamin) omówiono w sposób bardziej szczegółowy fazy odstawienia amfetaminy, co można odnieść też do niniejszego rozdziału. Fazy objawów abstynencyjnych zostały również zidentyfikowane u osób używających metamfetaminę. Badanie przeprowadzone na grupie 21 pacjentów szpitalnych sugerowało, że odstawienie metamfetaminy charakteryzuje się dwiema fazami: fazę ostrą trwającą ok. 7-10 dni, w której nasilenie objawów ogólnych zmniejsza się liniowo; oraz fazę późną trwającą co najmniej 2 tygodnie, lub jak sugerują inne badania – znacznie dłużej.[192] Dla zespołu abstynencyjnego od metamfetaminy bardziej charakterystyczne są objawy psychologiczne i psychiatryczne niż objawy somatyczne.

Tabela 8.2. *Dwie fazy zespołu abstynencyjnego od metamfetaminy.*

Ostre objawy abstynencyjne	Długotrwające objawy abstynencyjne (występują do nawet 12 miesięcy)
Ciężka dysforia	Niezdolność odczuwania przyjemności
Drażliwość	Upośledzenie zdolności funkcjonowania w społeczeństwie
Melancholia	Wzmożony głód
Lęki	Pobudzenie psychoruchowe
Hipersomnia (nadmierna senność) oraz znaczne zmęczenie	Objawy wegetatywne
Wzmożony głód	Objawy związane z lękami
Paranoja	Ciężka dysforia
Nasilenie dysforii po ciągu może prowadzić do myśli i prób samobójczych, co również wiązano z odstawieniem[56,197] (W celu uzyskania dalszych informacji o zespole abstynencyjnym patrz Rozdział 7)	Wahania nastroju
Akatyzja/zespół niespokojnych nóg	Drażliwość
	Zakłócenie rytmu snu

W Tabeli 8.2 zaprezentowano zarys dwóch faz zespołu abstynenycjnego od metamfetaminy na podstawie zgłaszanych objawów.[48,56,76,153,193–197] Większe nasilenie objawów odstawiennych u osób uzależnionych od metamfetaminy odnotowano u osób starszych, tych które stosowały metamfetaminę dłużej oraz mieli ostrzejsze objawy kliniczne zaburzeń związanych z używaniem metamfetaminy.[192.197]

8.12.3. Fizjologiczne, psychologiczne i psychiatryczne następstwa długotrwałego używania i uzależnienia

Przewlekłe używanie jest często wiązane z niedożywieniem.[198]

8.12.3.1. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Długotrwałe używanie metamfetaminy może powodować ciężkie powikłania sercowo-naczyniowe związane z nadciśnieniem tętniczym i chorobami układu krążenia, takimi jak

zespoły wieńcowe, arytmie, choroba zastawek, udary krwotoczne/niedokrwienne i wysoki odsetek występowania zawałów mięśnia serca.[67,68,76,199-203]

8.12.3.2. Neurologiczne następstwa używania

Przewlekła hiperstymulacja ośrodkowego układu nerwowego może prowadzić do częstych bólów głowy, drżeń, ruchów atetotycznych i napadów padaczkowych.[8] Istnieją dowody na to, że osoby używające substancje z grupy amfetamin, w tym metamfetaminę, mogą mieć wyższe ryzyko rozwoju choroby Parkinsona (PD). Dzieje się tak z powodu trwałego uszkodzenia neuronów dopaminergicznych w mózgu. Zostało to wykazane w retrospektywnym badaniu pacjentów leczonych w szpitalach oraz rejestrów zgonów w latach 1990-2005 w Kalifornii. Pacjenci w wieku co najmniej 30 lat byli monitorowani przez okres do 16 lat. Badanie wykazało, że wśród osób używających metamfetaminę ryzyko zachorowania na chorobę Parkinsona było o 76% wyższe niż w grupie kontrolnej. Autorzy zwrócili jednak uwagę na to, że odkrycie to może być ograniczone do osób używających metamfetaminę w dużych dawkach i długotrwale, a także tylko po osiągnięciu średniego i starszego wieku i po wystąpieniu związanej z wiekiem utraty neuronów dopaminowych.[204]

8.12.3.3. Szkodliwe następstwa dla układu oddechowego

Palenie metamfetaminy może powodować takie objawy ze strony układu oddechowego jak: obrzęk płuc, zapalenie oskrzeli, krwioplucie i ziarniniakowatość.[8] Zażywanie metamfetaminy wiąże się również z występowaniem tętniczego nadciśnienia płucego (PAH),[205] chociaż dokładna rola metamfetaminy pozostaje tu niejasna.[60]

8.12.3.4. Infekcje przenoszone przez krew oraz objawy hematologiczne, gastroenterologiczne i urologiczne

Odnotowano, że używanie metamfetaminy może powodować poważne uszkodzenie wątroby, z martwicą hepatocytów oraz zwyrodnieniem okołozrazikowym, nawet w przypadku osób bez zapalenia tego narządu.[206]

Opisano również zawał krezki,[207] niedokrwienne segmentalne zapalenie jelita grubego, zapalenie naczyń lub ich odwracalny skurcz.[208] Ciężkie martwicze krwotoczne zapalenie trzustki było opisane u pacjentów, którzy zginęli w przebiegu przewlekłego przyjmowania metamfetaminy.[60] Z powodu zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia ryzykownych zachowań seksualnych (omówionych w punkcie 8.10.2) osoby używające metamfetaminę są bardziej narażone na zakażenia przenoszone drogą płciową niż osoby, które jej nie stosują.[135,138] Osoby używające metamfetaminę są również bardziej narażone na zachorowanie na wirusowe zapalenia wątroby, zwłaszcza kiedy narkotyk jest podawany iniekcyjnie. Warto podkreślić, że osoby używające ten narkotyk w postaci palenia i wciągania przez nos są bardziej narażone na zarażenie WZW typu C niż ogół populacji.[209-211]

8.12.3.5. Zdrowie jamy ustnej i uzębienia

Zażywanie metamfetaminy związane jest z tzw. „met-ustami" (ang. meth mouth), które składa się z szeregu klinicznych objawów. Sugeruje się jednak, że do wystąpienia mogą się dodatkowo przyczyniać czynniki związane ze stylem życia (niedostateczna higiena osobista i niedożywienie),[213] a nie tylko samo przyjmowanie narkotyku.[212] Do tzw. „meth mouth"

zalicza się: ciężką próchnicę i utratę zębów, ubytki zębowe (w zaawansowanej postaci), złamania zębów oraz zapalenie i zanik tkanek miękkich jamy ustnej.[214,215] W badaniu przeprowadzonym w grupie 301 dorosłych uzależnionych od tego narkotyku, choroby uzębienia lub jamy ustnej stwierdzono u 41,3% badanych. U osób tych stwierdzono również zacznie większe ubytki uzębienia niż w grupie kontrolnej. Wstrzykiwanie metamfetaminy znacznie częściej wiązało się z brakami w uzębieniu niż jej palenie.[212]

8.12.3.6. Objawy dermatologiczne

Osoby używające metamfetaminę mogą cierpieć na zmiany skórne spowodowane kompulsywnym drapaniem (w wyniku mrowienia – uczucia mrówek pod skórą). Zmiany te mogą prowadzić do zapalenia bakteryjnego, a w niektórych przypadkach do bakteriemii i sepsy. W serii badanych przypadków osób używających metamfetaminę przyjętych na oddział ratunkowy, zakażenie skóry odnotowano u 6% poddanych wstępnej diagnozie i u 54% osób przyjętych do szpitala.[61]

8.12.3.7. Guz Potta

W jednej z obserwacji klinicznych zdiagnozowano guz Potta (PPT) związany najpewniej z donosowym używaniem metamfetaminy. PPT to szerzący się w kierunku czołowym obrzęk tkanek miękkich spowodowany zapaleniem kości i szpiku zatok czołowych.[216]

8.12.3.8. Uszkodzenie narządu wzroku w następstwie używania metamfetaminy

Odnotowano jeden przypadek ostrej jednostronnej utraty wzroku po podaniu pojedynczej, donosowej dawki metamfetaminy. Uważa się, że była ona spowodowana niedokrwienną neuropatią nerwu wzrokowego, która wynikała ze skurczu naczyń wywołanego metamfetaminą, a także ich zapalenia związanego ze stosowaniem tego narkotyku.[217,218]

8.12.3.9. Efekty psychologiczne i psychiatryczne

Częste i długotrwałe używanie metamfetaminy niesie za sobą wiele niepożądanych następstw natury psychologicznej i psychiatrycznej. Zaburzenia poznawcze i behawioralne, wynikające ze stosowania tego narkotyku, są najpewniej wynikiem jego neurotoksyczności.[219]

Istnieje udowodniony związek pomiędzy używaniem metamfetaminy a problemami związanymi ze zdrowiem psychicznym.[76,220] Badania wykazały, że nawet po terapii uzależnienia częstość występowania zaburzeń nastroju, zaburzeń lękowych i osobowości antyspołecznej jest większa niż w populacji ogólnej.[221] Zaburzenia depresyjne są często związane z używaniem metamfetaminy.[170,172,173,222–225] Wysoką częstość używania substancji psychoaktywnych przez osoby cierpiące na chorobę dwubiegunową lub poważne zaburzenia depresyjne zaobserwowano na przestrzeni wielu lat.[226] Powszechnie wiadomo również, że nadużywanie substancji psychoaktywnych może zaostrzyć problemy związane ze zdrowiem psychicznym.[227] Istnieją dowody na to, że zaburzenia psychiczne mogą wystąpić lub nasilić się w wyniku używania metamfetaminy.[48,56,153,228,229] Dotyczy to także zwiększonego ryzyko popełnienia samobójstwa.[230]

Niedobór katecholamin i serotoniny występujące po kilku dniach używania metamfetaminy może objawiać się wyczerpaniem, depresją, apatią i anhedonią. Objawy psychologiczne obejmują: uporczywy niepokój, paranoję, bezsenność, halucynacje słuchowe, urojenia, zachowania psychotyczne lub agresywne oraz myśli samobójcze lub o charakterze

kryminalnym.[8] Warto podkreślić, że gwałtowne zachowania nie są nieuniknionym efektem nawet ciężkiego i długotrwałego używania narkotyku.[231] Niektóre objawy mogą przypominać objawy schizofrenii paranoidalnej.[22] Zaburzenia psychotyczne wywoływane używaniem metamfetaminy wiązano z jej długotrwałym i ciągłym używaniem tego narkotyku w dużych dawkach.[232] Objawy mogą obejmować urojenia paranoiczne, prześladowcze i inne oraz halucynacje słuchowe, wzrokowe i dotykowe. Zaburzenie to często wiąże się z zaburzeniami nastroju.[233]

Chociaż regularne przyjmowanie wysokich dawek metamfetaminy może wywoływać objawy przypominające psychozę, to w stosunkowo niewielkiej liczbie badań zaobserwowano wyżej wymienione objawy u osób używających tylko metamfetaminę, którzy nie mieli choroby psychicznej w wywiadzie.[2] Niemniej, w amerykańskim badaniu przeprowadzonym na grupie 43 pacjentów uzależnionych od metamfetaminy i 42 pacjentów uzależnionych od kokainy, u co najmniej 60% przedstawicieli obu grup odnotowano objawy psychotyczne.[167] Australijskie badanie przeprowadzone na grupie 27 osób chcących wyleczyć się z uzależnienia od metamfetaminy, u których nie zdiagnozowano wcześniej schizofrenii czy innych zaburzeń psychotycznych, wykazano, że 18% z nich prezentowało objawy psychotyczne, które zostały określone przez autorów jako „istotne klinicznie”.[39]

Objawy psychozy po ostrym zatruciu metamfetaminą zwykle szybko ustępują. U niektórych osób może rozwinąć się jednak psychoza nawet kilka tygodni lub miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania tego narkotyku.[233,234] Może się ona okazać wówczas oporna na leczenie przeciwpsychotyczne. Stres może przyspieszyć pojawienie się spontanicznej psychozy u osób, które zaprzestały używania metamfetaminy – tzw. abstynentów.[236]

Znaczna część literatury na temat utrwalonej psychozy metamfetaminowej pochodzi z Japonii, w której metamfetamina była używana nielegalnie od ponad 50 lat. Z badań wynikało, że uporczywa psychoza metamfetaminowa nie była niczym niezwykłym.[235] Japońskie badania również pokazały również, że objawy psychotyczne mogą się pojawić w sytuacji ponownego kontaktu z tym narkotykiem.[235,237-241] Japońskie badania donoszą również o nieskutecznych efektach leczenia za pomocą standardowych leków przeciwpsychotycznych. Okazało się bowiem, że objawy kliniczne, pomimo terapii, utrzymywały się u tych pacjentów przez wiele miesięcy.[234,242]

8.12.3.10. Wpływ na funkcje poznawcze

Badania neuroobrazowe przeprowadzone na grupie osób przewlekle używających narkotyk wykazały znaczne uszkodzenia neuronów oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Nie udało się ustalić, czy jest to powiązanie przyczynowe.[40,243]

8.12.4. Współchorobowość związana z używaniem metamfetaminy u osób będących nosicielami wirusa HIV

Odnotowano, że używanie metamfetaminy może negatywnie kolidować ze skutecznością leków stosowanych w terapii HIV.[244] Stosowanie metamfetaminy wiązało się również z częstszym nieprzestrzeganiem schematów przyjmowania leków retrowirusowch[245] i zwiększoną wiremią, nawet wśród osób przyjmujących leki antyretrowirusowe.[246]

Zarówno używanie metamfetaminy, jak i zarażenie wirusem HIV może się wiązać z upośledzeniem funkcji poznawczych. Połączenie obu tych czynników prowadzi do większego upośledzenia opisanych powyżej funkcji niż obecność każdego z nich z

osobna.[244] Istnieją dowody na to, że zapalenie wątroby typu C potęguje pogorszenie funkcji poznawczych.[247]

8.13. Postępowanie w przypadku szkodliwych następstw związanych z przewlekłym używaniem i uzależnieniem od metamfetaminy

8.13.1. Rozpoznanie i ocena uzależnienia

Proces rozpoznania, oceny przewlekłego używania metamfetaminy oraz szkodliwych następstw, jakie ze sobą niesie, są podobne do tych stosowanych w przypadku ogółu substancji z grupy amfetamin (patrz Rozdział 7). Szczególną uwagę należy jednak poświęcić kwestiom mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami, wśród których, na terenie Wielkiej Brytanii, używanie metamfetaminy było najpopularniejsze.

8.13.2. Interwencje psychospołeczne w związku z uzależnieniem

Badania wykazały, że niektóre osoby uzależnione od narkotyków mogą zaprzestać ich używania bez konieczności leczenia.[248]

Obecnie najbardziej skutecznymi metodami leczenia uzależnienia od metamfetaminy są interwencje psychospołeczne oraz terapie behawioralne. W przeszłości leczenie uzależnienia od stymulantów opierało się na terapii poznawczo-behawioralnej, ze szczególnym uwzględnieniem wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań (więcej informacji na ten temat znajduje się w Rozdziale 7).

Ogólnie rzecz biorąc, dowody z badań sugerują, że interwencje psychospołeczne, takie jak terapia poznawczo-behawioralna i wzmacnianie motywacji dla pożądanych zachowań, są umiarkowanie skuteczne w osiągnięciu abstynencji metamfetaminowej.[249] Przegląd bazy Cochrane dotyczący interwencji psychospołecznych w związku z używaniem kokainy oraz amfetamin wykazał, że porównania między różnymi rodzajami interwencji behawioralnych wykazały wyniki na korzyść terapii z pewną formą wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań w odniesieniu zarówno do zmniejszenia liczby osób przerywających terapię przed jej ukończeniem, jak i do zmniejszenia poziomu używania. W badaniu przeglądowym stwierdzono również, że znaczące zmiany w zachowaniu zachodzą w przypadku zmniejszenia konsumpcji narkotyków po przeprowadzeniu interwencj.

Autorzy doszli do wniosku, że brakuje danych stwierdzających wyższość jednej metody terapii, która byłaby w stanie poradzić sobie z wielowymiarowymi aspektami uzależnienia i rozwiązać przewlekły, nawracający charakter uzależnienia, ze wszystkimi kwestiami zeń związanymi i konsekwencjami, jakie ze sobą niesie.[250]

Wiele amerykańskich badań udowodniło skuteczność programów wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań w ośrodkach zajmujących się badaniem i leczeniem uzależnień,[251] jak również poza takimi miejscami.[252] Wzmacnianie motywacji dla pożądanych zachowań w połączeniu z innymi interwencjami, takimi jak terapia poznawczo-behawioralna, okazało się mało skuteczne w zmniejszaniu stopnia uzależnienia od metamfetaminy.[252-255] Wykazano także, że wzmacnianie motywacji dla pożądanych zachowań było skuteczniejsze od terapii poznawczo-behawioralnej w leczeniu uzależnienia od narkotyków.[251,256]

Istnieją dowody na to, że formy leczenia oparte na terapii behawioralnej mogą być skuteczne w ograniczaniu zakażeń wirusem HIV, nie tylko w odniesieniu do zachowań związanych z wstrzykiwaniem tego narkotyku, ale także w zakresie niebezpiecznych praktyk seksualnych.[102]

Badania wykazały skuteczność programów wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań także dla innych ryzykownych zachowań u osób uzależnionych od metamfetaminy. Przykładowo, badanie pilotażowe przeprowadzone wśród 35 mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami (niebędących w trakcie leczenia uzależnienia od narkotyków), których objęto profilaktyką poekspozycyjną (PEP) oraz programami wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań, okazało się użyteczne jako strategia zapobiegająca zakażeniom wirusem HIV.[257]

Chociaż interwencje psychospołeczne i behawioralne są najskuteczniejszymi formami leczenia uzależnienia od metamfetaminy, niektórzy twierdzą, że ich rola nadal budzi pewne kontrowersje. Szczególnie programy wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań okazały się korzystne, pomimo tego, że ich głównym ograniczeniem był brak uwzględnienia wszystkich potrzeb w zakresie zdrowia psychicznego czy opracowania planów zapobiegania nawrotom po przeprowadzonej interwencji.[89] Istnieją również pewne dowody na to, że programy wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań mogą nie wykazywać trwałego i znacznego wpływu na kwestie używania metamfetaminy.[258]

W jednym z randomizowanych badań programów wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań, w którym przez 12 tygodni przebadano 217 osób w celu zmniejszenia ich poziomu używania metamfetaminy i ograniczenia ryzykowanych zachowań seksualnych osiągnięto nieistotny statystycznie sukces.[258] Ponieważ wskaźnik powrotu do nałogu jest wysoki,[259] zgłaszane są potrzeby zintensyfikowania pracy mającej na celu usprawnienie terapii uzależnienia od metamfetaminy. Konieczne okazały się dalsze badania nad terapiami poznawczo-behawioralnymi i behawioralnymi dla osób używających metamfetaminę ze szczególnym naciskiem na wydłużenie czasu trwania interwencji, a także na poprawę jej skuteczności u pacjentów z bardziej złożonymi rodzajami uzależnienia.[260]

8.13.2.1. Wdrażanie programów wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań

W niektórych badaniach dokonano bliższej analizy programów wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań, a także tego, jakie ich czynniki składowe były najbardziej skuteczne w uzyskiwaniu pozytywnych wyników leczenia. Roll i wsp. stwierdzili, że istniały znaczne różnice dotyczące skuteczności programów wzmacniania motywacji dla pożądanych zachowań w inicjowaniu i podtrzymywaniu abstynencji. Harmonogram oparty na programie wzmocnienia z podejściem opartym na zachętach i nagrodach (opracowanym przez Higgingsa[261]) wykazał się najlepszymi wynikami.[262]

Ling Murtaugh i wsp. w badaniu przeprowadzonym na grupie 162 uzależnionych od metamfetaminy mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami stwierdzili, że to fakt realizowania voucherów, a nie ich otrzymania czy wartości, wpłynęły na późniejszą abstynencję od metamfetaminy. Uczestnicy, którzy zrealizowali swoje vouchery w późniejszym czasie i ci, którzy je zatrzymali, osiągali gorsze wyniki, niż ci, którzy je zrealizowali. Autorzy sugerują, że powinno się promować częstsze zakupy w programach

opartych na zachętach i nagrodach, aby poprawić wyniki w osiąganiu abstynencji.[263]

8.13.3. Interwencje farmakologiczne związane z uzależnieniem od metamfetaminy oraz jej odstawieniem

Potrzeba opracowania bezpiecznych i skutecznych leków do terapii uzależnienia od metamfetaminy pozostaje globalnym celem strategicznym. Według amerykańskiego National Institute on Drug Abuse (NIDA, Narodowy Instytut ds. Nadużywania Narkotyków), jednym z obecnie stosowanych sposobów jest ukierunkowywanie aktywności komórek glejowych za pomocą leku o nazwie AV411 (ibudilast). Wykazano, że hamuje on odruch sięgania po następną dawkę metamfetaminy u szczurów. Obecnie jest on w fazie badań klinicznych, mających na celu ustalenie jego bezpieczeństwa i skuteczności działania u ludzi. Inne badane wykorzystują system immunologiczny organizmu do neutralizowania narkotyku w krwiobiegu, zanim dotrze on do mózgu. Obejmują one wstrzykiwanie osobie używającej ten narkotyk przeciwciał mających zwalczać metamfetaminę w organizmie lub szczepionek, które stymulują organizm do wytwarzania własnych przeciwciał.[264]

Obecnie prowadzi się badanie kliniczne w celu ustalenia bezpieczeństwa stosowania monoklonalnego przeciwciała antymetamfetaminowego, znanego jako mAb7F9.[264] Oprócz nowych związków, wiele leków zatwierdzonych do stosowania przy innych schorzeniach zostało przetestowanych pod kątem ich skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu uzależnienia od metamfetaminy. Należą do nich leki z grup agonistów serotoninergicznych, agonistów dopaminergicznych, agonistów monoamin i mieszanych agonistów/ antagonistów monoamin.[57,82,265-280]

W chwili obecnej terapia psychospołeczna nadal stanowi jednak podstawę leczenia uzależnienia, a terapia lekami jest traktowana jako uzupełnienie, a nie zastąpienie podejścia psychospołecznego.[8] Obecnie nie ma zatwierdzonej farmakoterapii uzależnienia od metamfetaminy[259] i żadnych konkretnych leków przeciwdziałających następstwom działania tego środka czy przedłużających abstynencję.

Niedawno opublikowany przegląd z bazy danych Cochrane[281] dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków psychostymulujących (deksamfetamina, bupropion, metylofenidat i modafinil), wspomaganych terapią psychospołeczną, jasno wykazał, że w przypadku uzależnienia od amfetaminy nie znaleziono żadnych znaczących różnic między zastosowanymi środkami psychostymulującymi i placebo. Ogólne utrzymanie się w badaniach było niskie (50,4%). Środki psychostymulujące nie zmniejszały stopnia używania amfetaminy, głodu amfetaminowego oraz nie zwiększały czasu abstynencji. Liczba osób przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna w przypadku podawania środków psychostymulujących i placebo. W badaniu stwierdzono, że brak jest dowodów na skuteczność środków psychostymulujących (w badanych dawkach) do terapii substytucyjnej, choć dalsze badania mogą zmienić ten wniosek.[281]

W niewielkim, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą dotyczącym stosowania N-acetylocysteiny i naltreksonu vs. placebo nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach leczenia.[76] W innych badaniach przeprowadzonych z udziałem osób używających metamfetaminę badano działanie selegiliny, ondansetronu, paroksetyny,[267] fluoksetyny[282,283] i sertraliny,[253,269] zwykle w połączeniu z terapią psychologiczną.

W kontrolowanym badaniu sertraliny – selektywnego inhibitora zwrotnego wychwytu serotoniny vs. placebo, w terapii uzależnienia od metamfetaminy wykazano, że pacjenci

otrzymujący sertralinę nie wykazywali poprawy w kwestii objawów depresyjnych lub głodu narkotykowego w porównaniu z tymi, którzy nie otrzymywali tego leku.[269] Argumentowano, że wyniki sugerują, iż sertralina i prawdopodobnie wszystkie selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny są nieskuteczne u pacjentów przyjmujących metamfetaminę i powinny być przeciwwskazane do leczenia tego typu uzależnienia.[269]

Kilka mniejszych badań sugeruje, że stosowania mirtazapiny (noradrenergicznego i swoistego serotoninergicznego leku przeciwdepresyjnego) może okazać się skuteczne w terapii uzależnienia od metamfetaminy.[8,82,228] Użycie mirtazapiny (w połączeniu ze wsparciem psychologicznym) spowodowało spadek używania metamfetaminy wśród osób aktywnie ją używających.[82] Wykazano również złagodzenie objawów abstynencyjnych metamfetaminy (w tym objawów subiektywnych) w ciągu 10 dni abstynencji, ze zmniejszeniem uczucia pobudzenia, lęku, zmęczenia, drażliwości, myśli paranoidalnych, anhedonii, intensywnych snów i myśli samobójczych. U leczonych mirtazapiną pacjentów zwiększyła się również ilość snu.[277]

Badanie przeprowadzone przez okres 12 tygodni wśród 60 MSM wykazało, że stosowanie mirtazapiny (razem ze wsparciem psychologicznym) obniżyło częstość ryzykownych zachowań seksualnych w porównaniu z grupą placebo, pomimo tego, że obie grupy jako podstawę procesu leczenia otrzymywały poradnictwo dotyczące obniżenia ryzyka zarażenia wirusem HIV. Badanie wykazało również, że zmniejszenie ryzyka seksualnego wiązało się ze zmniejszeniem negatywnych wyników testów na amfetaminę, sugerując możliwą przyczynową powiązanie pomiędzy tymi zjawiskami.[82]

Nie wszystkie badania dotyczące mirtazapiny wykazały jej skuteczność w leczeniu uzależnienia od metamfetaminy.[278] W jednym z badań, w którym skoncentrowano się na terapii pacjentów z ostrymi objawami odstawiennymi, wykazano, że jej użycie nie ułatwia utrzymania dotychczasowych ani rekrutowania nowych pacjentów w przypadku leczenia objawów odstawiennych metamfetaminy w warunkach ambulatoryjnych.[278]

Badano również zastosowanie leków przeciwdrgawkowych. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu z udziałem 140 dorosłych osób uzależnionych od metamfetaminy, którym zalecono stosowanie topiramatu (w dawkach do 200 mg na dobę), wykazano, że lek ten nie sprzyja zachowaniu abstynencji. Istnieją jednak pewne przesłanki mówiące o tym, że lek ten może zmniejszyć ilość używanego narkotyku oraz ograniczyć odsetek nawrotów wśród osób będących już abstynentami.[265]

Podobnie, próba losowego przydzielania ludzi do schematu aktywnego przyjmowania leków – obejmującego flumazenil (2 mg w iniekcjach w dniach: 1, 2, 3, 22, 23), gabapentyny (1200 mg do dnia 40) i hydroksyzyny (50 mg do dnia 10) vs. lub placebo wykazała, że ww. schematy terapeutyczne nie okazały się bardziej skuteczne niż placebo w kwestii zmniejszaniu stopnia używania metamfetaminy, utrzymywaniu pacjentów w terapii lub zmniejszaniu głodu narkotykowego.[285] Wyniki te różniły się nieco od wyników innego badania wykorzystującego ten sam protokół, które stwierdziło mniej pozytywnych badań moczu na obecność metamfetaminy podczas całego cyklu badania, a także zmniejszenie głodu metamfetaminowego.[275] Różnice mogły być wynikiem warunków, w jakich badania prowadzono, w tym różnych cech demograficznych charakteryzujących uczestników leczonych w prywatnym sektorze medycznym.[285]

Badanie z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 60 osób uzależnionych od metamfetaminy cierpiących na chorobę dwubiegunową lub poważne zaburzenia depresyjne losowo przydzielono do grup, którym przez 12 tygodni podawano placebo lub cytikoline,

suplement diety dostępny bez recepty (2000 mg/dzień). Zaobserwowano znaczące różnice dotyczące objawów depresji pomiędzy grupami. Badanie wykazało również znacznie wyższy odsetek osób, jakie dotrwały do końca leczenia w grupie, której podano cytikolinę, w porównaniu do tych, którym podano placebo.[227]

8.13.4. Skuteczność leczenia

Niektóre badania wykazały, że w przypadku osób uzależnionych od metamfetaminy i zmotywowanych do leczenia, istniało znaczne prawdopodobieństwo przerwania terapii, a następnie nawrotu do nałogu.[36] Z drugiej strony wyniki leczenia osób uzależnionych od metamfetaminy niekoniecznie różnią się od tych uzyskiwanych w terapii osób używających innych narkotyków.[286,287] Brakuje jednak zapewnienia specyficznego programu leczenia.[288]

Leczenie używania/uzależnienia od metamfetaminy może mieć pozytywny wpływ także na inne ryzykowne zachowania. Badanie dotyczące CM i CBT w środowisku MSM wykazało, że osoby, które zgłosiły największy spadek używania metamfetaminy, zgłosiły również największe i najszybsze zmniejszenie objawów depresyjnych i ryzykownych zachowań seksualnych.[289] Autorzy sugerują, że zmniejszenie używania metamfetaminy może mieć znaczący wpływ na depresję i zachowania seksualne oraz że pacjenci, którzy dobrze reagują na leczenie, mogą wykazać poprawę w zakresie tych problemów, bez potrzeby bardziej intensywnych interwencji.[289]

Podobne wyniki odnotowano w innych badaniach.[82] Istnieją pewne dowody na to, że interwencje mające na celu ograniczenie lub wyeliminowanie używania metamfetaminy w środowisku MSM prowadzą do zmniejszenia występowania ryzykownych zachowań seksualnych i wynikającego z tego przenoszenia wirusa HIV.

Leczenie uzależnienia od narkotyków może stanowić istotny element strategii zapobiegania zakażeniu HIV/STI w środowisku MSM.[251] Jedno z badań dotyczących osób uzależnionych od metamfetaminy wykazało, że dłuższa retencja i wyższe wskaźniki zakończenia leczenia były w znaczący sposób związane z mniejszym ryzykiem zachowań seksualnych i iniekcji oraz były związane z ograniczeniem ryzyka zakażenia HIV trzy lata po zakończeniu leczenia.[290]

Istnieje coraz więcej dowodów pomagających przewidywać powodzenie czy niepowodzenie leczenia uzależnienia od metamfetaminy, a także możliwość przerwania terapii czy zdolność do jego zakończnia.[36] Istnieją dowody na to, że gorsze wyniki leczenia są związane z:

- większą częstością używania metamfetaminy przed rozpoczęciem leczenia;[36,270,291–294]
- dłuższą historią wcześniejszego leczenia;[292,293,295]
- niższym poziomem wykształcenia,[36,292], jednakże odnotowano sprzeczne dowody w tym zakresie.[291,294]

Powodzenie lub niepowodzenie leczenia były związane również z innymi czynnikami, jednakże dowody na nie były ograniczone lub niespójne. Należą do nich: większy głód metamfetaminowy,[180] przymusowe leczenie,[36] leczenie stacjonarne w porównaniu z ambulatoryjnym,[292] krótszy czas leczenia,[295] niepełnosprawność,[36] sprzedaż metamfetaminy[295] oraz stosowanie dożylne.[36,293] Rasa, płeć i pochodzenie etniczne również były wiązane z powodzeniem lub niepowodzeniem leczenia, jednakże wyniki badań różniły się między sobą.

Podobne czynniki zidentyfikowano jako wpływające na jakość życia zależną od stanu zdrowia (HRQOL) u osób kończących leczenie. Badanie HRQOL u 723 osób uzależnionych od metamfetaminy, przeprowadzone po rocznej abstynencji, wykazało znaczną poprawę zdrowia psychicznego. Opisano w nim także dobry stan zdrowia fizycznego w porównaniu z osobami, które nie zakończyły leczenia lub nadal korzystały z pomocy ośrodków.

Badanie wykazało zróżnicowane wzorce poprawy stanu zdrowia. Czynnikami, które uznano za wywierające negatywny wpływ na HRQOL, były: bezrobocie, trauma życiowa, zachowania samobójcze w wywiadach, konflikty międzyludzkie (interpersonalne), dalsze używanie metamfetaminy, używanie wielu narkotyków oraz choroby somatyczne i psychiczne.[296] Badanie wykazało również, że wykształcenie wyższe wiązało się z gorszym stanem zdrowia badanych, co nie zostało jednak poparte w badaniach. Autorzy zakładali tu, iż używanie narkotyków wśród osób posiadających wyższe wykształcenie mogło prowadzić do postrzegania gorszego stanu zdrowia, przy czym osoby badane nie były w stanie utrzymać wcześniejszych standardów zdrowotnych i osiągać celów, które wyznaczały sobie przed rozpoczęciem używania narkotyków. Badanie wykazało również gorsze wyniki w zakresie zdrowia kobiet uzależnionych od metamfetaminy.[296]

Częstość używania na wejściu do priogramu terapii i szybsza reakcja na stosowane leczenie zostały określono jako istotne predyktory jego powodzenia. W jednym z badań przeprowadzonym na grupie 60 osób sprawdzano, czy sprawność poznawcza może pomóc przewidzieć powodzenie leczenia uzależnienia od metamfetaminy i rozważano, czy sprawność poznawcza jest lepszym czynnikiem predykcyjnym w odniesieniu do powodzenia terapii niż uznane czynniki, takie jak częstość używania narkotyku.[297] W badaniu stwierdzono, że pomimo iż z wynikiem leczenia wiązało się kilka zmiennych neuropoznawczych i psychiatrycznych, częstość używania metamfetaminy na początku badania była znacznie silniejszym predyktorem efektów leczenia. Uczestnicy badania, u których w dwóch badaniach moczu przeprowadzonych w ciągu pierwszych dwóch tygodni terapii stwierdzono obecność metamfetaminy, znacznie częściej kończyli leczenie i osiągali abstynencję po dłuższym czasie leczenia,[297] co znalazło potwierdzenie w kilku innych badaniach.[36,270,291-293,298]

Autorzy sugerują, że możliwe jest, iż wynik ten wynikał częściowo z projektu badania. Niemniej jednak badanie wykazało, że wzorce używania metamfetaminy w początkowych etapach leczenia mogły być stosowane do przewidywania wyników w zakresie dalszego używania i uczestnictwa w leczeniu. Z wynikami leczenia związane były funkcje poznawcze, jednakże nie pozwalały one na przewidywanie wyniku terapii, gdy względniono wpływ używania metamfetaminy na początku badania. Autorzy doszli do wniosku, że klinicyści, którzy chcą zidentyfikować pacjentów zagrożonych niepowodzeniem leczenia, powinni przeprowadzać wielokrotne badania moczu. Sugerują również, że bardziej prawdopodobne jest przewidywanie niepowodzenia leczenia niż jego powodzenie.[297]

Podobnie, badanie bupropionu wykazało, że wczesna reakcja na leczenie może mieć istotne znaczenie dla pozytywnych jego wyników (podobnie jak w przypadku rzucenia palenia[273] oraz leczenia uzależnienia od kokainy[273 274]). Analiza danych wykazała, że niezdolność osób uzależnionych do dostarczenia co najmniej trzech próbek wolnych od metamfetaminy w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia wiązała się z prawdopodobieństwem niepowodzenia leczenia przekraczającym 90%.

Autorzy sugerują, że lekarze przepisujący bupropion są w stanie przewidzieć niepowodzenie leczenia w ciągu dwóch tygodni, przeprowadzając testy narkotykowe trzy

razy w tygodniu. Testy przeprowadzane raz w tygodniu (przez 3 kolejne tygodnie) dają akceptowalną zdolność przewidywania wyników leczenia. Możliwość przewidzenia niepowodzenia leczenia była znacznie bardziej precyzyjna niż przewidywania powodzenia leczenia, co autorzy przypisywali częściowo ogólnym wskaźnikom niepowodzenia terapii. Brak wczesnej pozytywnej reakcji na leczenie pozwala przewidywać niepowodzenie leczenia znacznie lepiej niż obecność dobrej reakcji na leczenie może przewidzieć jego powodzenie. Autorzy sugerują zatem, że przewidywanie niepowodzenia leczenia jest istotne dla klinicystów, ponieważ sygnalizuje potrzebę zmiany sposobu i intensywności leczenia.[272]

8.13.5. Dostęp do leczenia

Osoby uzależnione od metamfetaminy mogą nie mieć dostępu do leczenia przez wiele lat; często występuje opóźnienie pomiędzy pierwszym użyciem metamfetaminy, pierwszym stwierdzeniem problemu z metamfetaminą, a pierwszą oceną skuteczności leczenia. Różne badania wykazały odmienne przedziały dla średniego okresu czasu poprzedzającego rozpoczęcie leczenia. Badanie przeprowadzone w Australii wykazało, że osoby używające metamfetaminę czekały średnio pięć lat od momentu pojawienia się problemów do czasu rozpoczęcia leczenia.[299] Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że osoby używające metamfetaminę czekały średnio osiem[300] i dziewięć lat.[48]

Jest wiele powodów, dla których tak się dzieje. Badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazało, że wśród osób używających metamfetaminy panuje powszechne przekonanie, że jest to tzw. „narkotyk funkcjonalny", co zachęcało do jego częstego i długotrwałego codziennego używania[48,301] Podobnie Kenny i wsp. podali najczęstsze powody, dla których osoby uzależnione od metamfetaminy nie szukały pomocy w postaci leczenia: osoby używające nie uważały, że były uzależnione (mimo spełnienia kryteriów uzależnienia DSM-IV); nie uważały, że regularne używanie metamfetaminy uzasadnia leczenie, lekceważyły uzależnienie; oraz uznawały swoje uzależnienie, ale nie były gotowe niczego z nim zrobić.[302]

Istnieją również dowody na to, iż osoby używające metamfetaminy mogą nie mieć dostępu do ośrodków leczenia lub mogą postrzegać je jako niedostępne. Badanie przeprowadzone w Australii[303,304] wskazało, iż powodem niedostatecznej reprezentacji osób uzależnionych od metamfetaminy w systemie leczenia była słaba orientacja ośrodków na tę grupę pacjentów, brak informacji na temat możliwości leczenia oraz małe zaufanie co do skuteczności programów.

Bariery są tworzone nie tylko przez osoby uzależnione, ale również przez personel kliniczny. Badania obejmowały również bariery w leczeniu uzależnienia od metamfetaminy z perspektywy podmiotów świadczących usługi w jego zakresie, Były one postrzegane jako rozległe i szeroko zakrojone. Obejmowały one szczególne cechy osobowości osób używających metamfetaminy, kwestie związane ze współchorobowością psychiczną, czas oczekiwania prowadzący do utraty możliwości leczenia, niekontrolowane używanie metamfetaminy, brak możliwości terapii farmakologicznych oraz negatywne nastawienie personelu do tej grupy pacjentów.[305]

Lepsze zrozumienie sposobu, w jaki osoby uzależnione od metamfetaminy uzyskują dostęp do innych ośrodków leczenia mogłoby ułatwić ich skuteczne kierowanie. W badaniach przeanalizowano czynniki i charakterystykę osób uzależnionych, które sprawiłyby, że osoby indywidualne częściej szukałyby wsparcia.[306,307] Lekarze medycyny rodzinnej zostali zidentyfikowani jako wspólny punkt wyjścia dla pacjentów poszukujących skierowania, w

zakresie wszystkich problemów związanych z narkotykami.[308] Badania Quinna i wsp. wykazały, że korzystanie z pomocy ośrodków związane z innymi problemami, takimi jak problemy ze zdrowiem psychicznym lub problemami z innymi narkotykami, zwiększała prawdopodobieństwo dostępu do leczenia w przypadku uzależnienia od metamfetaminy.[307] Badania wykazały , że kontakt z innymi ośrodkami może zwiększyć możliwości leczenia uzależnienia od metamfetaminy oraz przełamywać bariery w zakresie profesjonalnego wsparcia.[309] Osoby, które korzystały z pomocy ośrodków w zakresie innych problemów, były bardziej otwarte na poszukiwanie leczenia w przypadku używania metamfetaminy.[307] Autorzy zauważyli również, że wyniki te wskazywały na potrzebę ułatwienia dostępu od sposobów profesjonalnego wsparcia w leczeniu osób uzależnionych od metamfetaminy, angażujących się we wzorzec szkodliwego jej używania.[307]

Dostępność odpowiednich i właściwych ośrodków została uznana za czynnik zwiększający podejmowanie leczenia w ośrodkach. Badania przeprowadzone w Australii wykazały, że osoby przyjmujące metamfetaminę w formie iniekcji były bardziej skłonne do poszukiwania i uzyskiwania leczenia w specjalistycznych ośrodkach niż ci, którzy palili lub przyjmowali narkotyk wziewnie.[307,310,311] Wykazano, iż w przypadku osób przyjmujących metamfetaminę w formie iniekcji istniała większa dostępność ośrodków oraz mniejsza ilość barier utrudniających leczenie (takich jak wymiana igieł).

W porównaniu z innymi substancjami, takimi jak opioidy, ważne może być utworzenie specyficznych ośrodków terapii dla osób uzależnionych od metamfetaminy. Można to zrobić w celu uwzględnienia odmiennego charakteru uzależnienia od metamfetaminy i jej odstawienia. Chociaż może to wykraczać poza możliwości wielu systemów i ośrodków leczenia uzależnień od narkotyków, ośrodki mogą wprowadzić pewne niewielkie zmiany, które mogą mieć duży wpływ na ich postrzeganie przez osoby uzależnione od metamfetaminy, takie jak wyznaczenie godzin każdego dnia dla pacjentów uzależnionych od tego środka psychoaktywnego lub przydzielanie określonego personelu lub pomieszczeń o określonych zasobach dla leczenia osób uzależnionych od metamfetaminy.[302]

Kompetencje kulturowe ośrodków zostały również uznane za sprzyjające podejmowaniu leczenia. Badanie psychologicznych interwencji behawioralnych w zakresie depresji, ryzykownych zachowań seksualnych i używania metamfetaminy wśród 162 mężczyzn w środowisku MSM wykazały, że interwencja CBT skierowana do gejów przyniosła największą poprawę w zakresie wszystkich wymienionych aspektów.[289]

Gotowość do podjęcia leczenia może być również kluczem do uzyskania pomocy w przypadku problemów związanych z uzależnieniem od metamfetaminy. Quinn i wsp. odkryli, że z poszukiwaniem pomocy w przypadku problemów związanych z uzależnieniem od metamfetaminy związane były dwa kluczowe czynniki: poszukiwanie pomocy u rodziny lub rówieśników w roku poprzedzającym rozpoczęcie badania oraz wdrożenie osobistych metod redukcji lub zaprzestania używania metamfetaminy.[307] Sugerowano, że ważne mogą być ukierunkowane interwencje mające na celu identyfikację i uzyskanie dostępu do osób, które po raz pierwszy doświadczyły gotowości do zmiany. Korzystne mogą być rozmowy motywacyjne i opieka stopniowana.

W jednym z badań odkryto, że tylko niewielka liczba uzależnionych od metamfetaminy zgłosiła dostęp do ośrodków oferujących bardziej intensywne leczenie uzależnienia od narkotyków (np. detoksykacja lub rehabilitacja w zakładach opieki zdrowotnej), co może sugerować, że preferowane są ośrodki leczenia niskoprogowego niż wysokoprogowego,[307,312] lub że wśród takich osób przeważa opinia odnośnie dużych

umiejętności samodzielnego poradzenia sobie z problemem używania narkotyków bez potrzeby intensywnej i profesjonalnej interwencji.[248]

8.13.6. Opieka i wsparcie po pobycie w instytucji zamkniętej

Patrz punkt 7.10.5.

8.14. Redukcja szkód

Omówiono konsekwencje prowadzenia pojazdów pod wpływem metamfetaminy.[313]

Redukcja szkód została omówiona w Rozdziale 7.

Piśmiennictwo

1 WHO Western Pacific Region. Harm Reduction and Brief Interventions forATS Users (Technical Brief on Amphetamine-Type Stimulants 2). http://www.who.int/hiv/pub/idu/ats_brief2.pdf (pobrano 14.10.2013r).

2 Panenka WJ, Procyshyn RM, Lecomte T, MacEwan GW, Flynn SW, Honer WG, Barr AM. Methamphetamine use: a comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug Alcohol Depend*. 01.05.2013;129(3):167–79. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.11.016.

3 Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, Capellà D, Farre M. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence (Review). Cochrane Collaboration. *Cochrane Library.* 2013; wyd. 9.

4 Newton TF, De La Garza R, Kalechstein AD, Nestor L. Cocaine and methamphetamine produce different patterns of subjective and cardiovascular effects. *Pharmacol Biochem Behav.* wrzesień 2005;82(1):90–7.

5 Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, Charney DS, Neumeister A. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord.*15.10.2004;82(2):253–8.

6 Fleckenstein AE, Volz TJ, Hanson GR. Psychostimulant-induced alterations in vesicular monoamine transporter-2 function: neurotoxic and therapeutic implications. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:133–8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.002.

7 Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog Neurobiol.* kwiecień 2005;75(6):406–33.

8 Rose ME, Grant JE. Pharmacotherapy for methamphetamine dependence: a review of the pathophysiology of methamphetamine addiction and the theoretical basis and efficacy of pharmacotherapeutic interventions. *Ann Clin Psychiatry*. 2008;20:145–55.

9 Volkow ND, Chang L, Wang GJ, i wsp. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry.* 2001;158(3):377–82.

10 Chang L, Cloak C, Patterson K, Grob C, Miller EN, Ernst T. Enlarged striatum in abstinent methamphetamine abusers: a possible compensatory response. *Biol Psychiatry.* 2005;57: 967-74.

11 Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, Lee JY, Toga AW, Ling W, London ED. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci.* 2004;24:6028-36.

12 London ED, Simon SL, Berman SM, i wsp. Mood disturbances and regional cerebral metabolic abnormalities in recently abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(1):73-84.

13 Baicy K, London ED. Corticolimbic dysregulation and chronic methamphetamine abuse. *Addiction.* kwiecień 2007;102 Suppl 1:5–15.

14 Aron JL, Paulus MP. Location, location: using functional magnetic resonance imaging to pinpoint brain differences relevant to stimulant use. *Addiction.* kwiecień 2007;102 Suppl 1:33–43.

15 Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Thanos PP, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, Ding YS, Wong C, Pappas N. Brain DA D_2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse*. 2002;46:79-82.

16 Volkow ND, Li TK. Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:963-70.

17 Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1642-52.

18 Brackins T, Brahm NC, Kissack JC. Treatments for methamphetamine abuse: a literature review for the clinician. *J Pharm Pract.* Grudzień 2011;24(6):541-50. doi: 10.1177/0897190011426557.

19 Sora I, Li B, Fumushima S, i wsp. Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. *Int Rev Neurobiol.* 2009;85:29-33.

20 Rau TF, Kothiwal AS, Rova AR, Brooks DM, Poulsen DJ. Treatment with low-dose methamphetamine improves behavioral and cognitive function after severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. sierpień 2012;73(2 Suppl 1):S165–72. doi: 10.1097/TA.0b013e318260896a.

21 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Annual Report*. 2013.

22 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Exploring Methamphetamine Trends in Europe* (EMCDDA Paper). Luxembourg: Publications Office of the European Union. 2014.

23 Home Office. *Drug Misuse: Findings from the 2013/14 Crime Survey for England and Wales*. lipiec 2001. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/335989/drug_misuse_201314.pdf (pobrano 23.11.2014).

24 Wood DM, Button J, Ashraf T, Walker S, Greene SL, Drake N, Ramsey J, Holt DW, Dargan PI. What evidence is there that the UK should tackle the potential emerging threat of methamphetamine toxicity rather than established recreational drugs such as MDMA ('ecstasy')? *QJM*. Marzec 2008;101(3):207-13. doi: 10.1093/qjmed/hcm133.

25 *Mixmag. Global Drug Survey*. http://globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/DRUG_SURVEY_FINAL_1.pdf (pobrana 4 listopada 2013).

26 Keogh P, Reid D, Bourne A, i wsp. *Wasted Opportunities. Problematic Alcohol and Drug Use Among Gay and Bisexual Men*. http://www.sigmaresearch.org.uk/files/report2009c.pdf (pobrano w lutym 2014).

27 Stonewall's Gay and Bisexual Men's Health Survey. htttp://www.stonewall.org.uk/gaymenshealth.

28 Buffin J, Roy A, Williams H, Yorston C (National LGB Drug & Alcohol Database). *Part of the Picture:* Lesbian, Gay and Bisexual People's Alcohol and Drug Use in England. *Substance Dependency and Help-Seeking Behaviour*. UCLAN and Lesbian and Gay Foundation. 2012.

29 Bonell CP, Hickson FCI, Weatherburn P, i wsp. Methamphetamine use among gay men across the UK. *Int J Drug Policy.* 2010;21:244-6.

30 Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres Rueda S, Weatherburn P. *The Chemsex Study: Drug Use in Sexual Settings Among Gay nd Bisexual Men in Lambeth, Southwark and Lewisham*. London: Sigma Research, London School of Hygiene and Tropical Medicine.2014. http://www.sigmaresearch.org. uk/chemsex.

31 Bolding G, Hart G, Sherr L, Elford J. Use of crystal methamphetamine among gay men in London. *Addiction*. 2006; 101:1622–30.

32 Forrest D, Metsch L, LaLota M, Cardenas G, Beck D, Jeanty Y. Crystal methamphetamine use and sexual risk behaviors among HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men in South Florida. *J Urban Health.* 2010;87:480-5.

33 Schwarcz S, Scheer S, McFarland W, i wsp. Prevalence of HIV infection and predictors of hightransmission sexual risk behaviors among men who have sex with men. *Am J Public Health.* 2007;97:1067-75.

34 Whittington W, Collis T, Dithmer-Schreck D, i wsp. Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus-discordant partnerships among men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1010-17.

35 Buchacz K, McFarland W, Kellogg T, i wsp. Amphetamine use is associated with increased HIV incidence among men who have sex with men in San Francisco. *AIDS*. 2005;19:1423-4.

36 Brecht ML, Greenwell L, Anglin MD. Methamphetamine treatment: trends and predictors of retention andcompletion in a large state treatment system (1992–2002). *J Subst Abuse Treat.*2005 Dec;29(4):295–306.

37 Schifano F, Corkery JM, Cuffolo G. Smokable ('ice', 'crystal meth') and non smokable amphetaminetype stimulants: clinical pharmacological and epidemiological issues, with special reference to the UK. *Ann Ist Super Sanita*. 2007;43(1):110-15.

38 McKetin R, Kelly E, McLaren J. The relationship between crystalline methamphetamine use and methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 01.12.2006;85(3):198–204.

39 McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*. październik 2006;101(10):1473–8.

40 Barr AM, Panenka WJ, MacEwan GW, Thornton AE, Lang DJ, Honer WG, i wsp. The need for speed: an update on methamphetamine addiction. *J Psychiatry Neurosci.* 2006;31:301-13.

41 Gawin FH, Ellinwood EH Jr. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. *N Engl J Med.* 1988;318:1173-82.

42 Tompkins-Dobbs K, Schiefelbein J. Emergency department policies and procedures for treatment of patients abusing methamphetamine. *J Emerg Nurs.* 2011;37:437-43.

43 De La Garza 2nd R, Zorick T, Heinzerling KG, Nusinowitz S, London ED, Shoptaw S, Moody DE, Newton TF. The cardiovascular and subjective effects of methamphetamine combined with gammavinylgamma-aminobutyric acid (GVG) in non-treatment seeking methamphetamine-dependent volunteers. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;94:186-93.

44 Gay GR, Sheppard CW. Sex in the 'drug culture'. *Med Aspects Human Sexuality.* 1972;6:28-50.

45 Bell DS, Trethowan WH. Amphetamine addiction and disturbed sexuality. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:74-8.

46 National Institute on Drug Abuse (NIDA). *Are Methamphetamine Abusers at Risk for Contracting HIV/AIDS and Hepatitis B and C?* (Research Report Series: Methamphetamine Abuse and Addiction). Bethesda, MD: Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Poprawiona wersja z września 2006. http://www.nida.nih.gov/researchreports/methamph/methamph5.html#hiv (dostępna od 14.10.2013).

47 Leamon MH, Flower K, Salo RE, Nordahl TE, Kranzler HR, Galloway GP. Methamphetamine and paranoia: the methamphetamine experience questionnaire. *Am J Addict*. 2010;19:155-68.

48 Brecht ML, O'Brien A, von Mayrhauser C, Anglin MD. Methamphetamine use behaviors and gender differences. *Addict Behav.* Styczeń 2004;29(1):89-106.

49 Degenhardt L, Topp L. Crystal methamphetamine use among polydrug users in Sydney's dance party subculture: characteristics, use patterns and associated harms. *Int J Drug Policy.* 2003;14(1):17-24.

50 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2013* (United Nations publication, Sales No. E.13.XI.6). UNODC, 2013.

51 Lejckova P, Mravcik V. Mortality of hospitalized drug users in the Czech Republic. *J Drug Issues.* 2007;37:103-18.

52 Arendt M, Munk-Jorgensen P, Sher L, Jensen SO. Mortality among individuals with cannabis, cocaine, amphetamine, MDMA, and opioid use disorders: a nationwide follow-up study of Danish substance users in treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2010;114:134-9.

53 Kuo CJ, Liao YT, Chen WJ, Tsai SY, Lin SK, Chen CC. Causes of death of patients with methamphetamine dependence: a record-linkage study. *Drug Alcohol Rev.* 2010;30:621–8.

54 Stenbacka M, Leifman A, Romelsjo A. Mortality and cause of death among 1705 illicit drug users: a 37 year follow up. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29:21-7.

55 Cretzmeyer M, Sarrazin MV, Huber DL, Block RI, Hall JA. Treatment of methamphetamine abuse: Research findings and clinical directions. *J Subst Abuse Treat*. 2003;24:267-77.

56 Meredith CW, Jaffe C, Ang-Lee K, Saxon AJ. Implications of chronic methamphetamine use: a literature review. *Harv Rev Psychiatry*. 2005;13:141-54.

57 Shearer J, Sherman J, Wodak A, van Beek I. Substitution therapy for amphetamine users. *Drug Alcohol Rev*. 2002;21:179–85.

58 Kiyatkin EA, Brown PL, Sharma HS. Brain edema and breakdown of the blood–brain barrier during methamphetamine intoxication: critical role of brain hyperthermia. *Eur J Neurosci.* 2007;26:1242– 53.

59 Harris DS, Reus VI, Wolkowitz OM, Mendelson JE, Jones RT. Altering cortisol level does not change the pleasurable effects of methamphetamine in humans. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1677-84.

60 Vearrier D, Greenberg MI, Miller SN, Okaneku JT, Haggerty DA. Methamphetamine: history, pathophysiology, adverse health effects, current trends, and hazards associated with the clandestine manufacture of methamphetamine. Dis Mon. luty 2012;58(2):38–89. doi: 10.1016/j. disamonth.2011.09.004.

61 Richards JR, Bretz SW, Johnson EB, i wsp. Methamphetamine abuse and emergency department utilization. *West J Med.* 1999;170(4):198-202.

62 Wijetunga M, Bhan R, Lindsay J, i wsp. Acute coronary syndrome and crystal methamphetamine use: a case series. *Hawaii Med J.* 2004;63(1):8–13.

63 Turnipseed SD, Richards JR, Kirk JD, i wsp. Frequency of acute coronary syndrome in patients presenting to the emergency department with chest pain after methamphetamine use. *J Emerg Med.* 2003;24(4):369-73.

64 Karch SB, Stephens BG, Ho CH. Methamphetamine-related deaths in San Francisco: demographic, pathologic, and toxicologic profiles. *J Forensic Sci.* 1999;44(2):359-68.

65 Chen JP. Methamphetamine-associated acute myocardial infarction and cardiogenic shock with normal coronary arteries: refractory global coronary microvascular spasm. *J Invasive Cardiol.* 2007;19(4):E89–92.

66 Farnsworth TL, Brugger CH, Malters P. Myocardial infarction after intranasal methamphetamine. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(5):586-7.

67 Hong R, Matsuyama E, Nur K. Cardiomyopathy associated with the smoking of crystal methamphetamine. *JAMA.* 1991;265(9):1152-4.

68 Karch SB. The unique histology of methamphetamine cardiomyopathy: a case report. *Forensic Sci Int.* 10.10.2011;212(1–3):e1–4. doi: 10.1016/j.forsciint.2011.04.028.

69 Diercks DB, Fonarow GC, Kirk JD, Jois-Bilowich P, Hollander JE, Weber JE, Wynne J, Mills RM, Yancy C, Peacock WF 4th; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Illicit stimulant use in a United States heart failure population presenting to the emergency department (from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Emergency Module). *Am J Cardiol.* 01.11.2008;102(9):1216–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.045.

70 Haning W, Goebert D. Electrocardiographic abnormalities in methamphetamine abusers. *Addiction*. 2007;102 (Suppl 1):70–5.

71 Islam MN, Jesmine K, Kong Sn Molh A, i wsp. Histopathological studies of cardiac lesions after long term administration of methamphetamine in high dosage – Part II. *Leg Med (Tokyo).* 2009;11(Suppl 1):S147–50.

72 Swalwell CI, Davis GG. Methamphetamine as a risk factor for acute aortic dissection. *J Forensic Sci.* 1999;44(1):23-6.

73 Kaye S, McKetin R, Duflou J, Darke S. Methamphetamine and cardiovascular pathology: a review of the evidence. *Addiction*. 2007;102(8):1204-11.

74 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *The Levels of Use of Opioids, Amphetamines and Cocaine and Associated Levels of Harm: Summary of Scientific Evidence*. Marzec 2014.

75 Albertson TE, Derlet RW, Van Hoozen BE. Methamphetamine and the expanding complications of amphetamines. *West J Med*. 1999;170:214-19.

76 Darke S, Kaye S, McKetin R, Duflou J. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27:253-62.

77 Perez Jr JA, Arsura EL, Strategos S. Methamphetamine-related stroke: four cases*. J Emerg Med.* 1999;17:469-71.

78 Richards JR, Johnson EB, Stark RW, i wsp. Methamphetamine abuse and rhabdomyolysis in the ED: a 5-year study. *Am J Emerg Med.* 1999;17(7):681-5.

79 Kirby T, Thornber-Dunwell M. High-risk drug practices tighten grip on London gay scene. *Lancet*. 12.01.2013;381(9861):101–2.

80 Semple SJ, Patterson TL, Grant I. Motivations associated with methamphetamine use among HIV men who have sex with men. *J Subst Abuse Treat*. kwiecień 2002;22(3):149-56.

81 Rhodes T, Quirk A. Drug users' sexual relationships and the social organization of risk: the sexual relationship as a site of risk management. *Soc Sci Med.* Styczeń 1998;46(2):157-69.

82 Colfax GN, Santos GM, Das M, Santos DM, Matheson T, Gasper J, i wsp. Mirtazapine to reduce methamphetamine use: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:1168-75.

83 Mansergh G, Colfax GN, Marks G, Rader M, Guzman R, Buchbinder S. The Circuit Party Men's Health Survey: findings and implications for gay and bisexual men. *Am J Public Health*. 2001;91:953-8.

84 Molitor F, Ruiz JD, Flynn N, Mikanda JN, Sun RK, Anderson R. Methamphetamine use and sexual and injection risk behaviors among out-of-treatment injection drug users. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1999;25:475-93.

85 Shoptaw S, Reback CJ. Methamphetamine use and infectious disease-related behaviors in men who have sex with men: implications for interventions. *Addiction*. 2007;102 (Suppl 1):130–5.

86 Drumright LN, Gorbach PM, Little SJ, Strathdee SA. Associations between substance use, erectile dysfunction medication and recent HIV infection among men who have sex with men. *AIDS Behavior*. 2009;13:328–36. doi:10.1007/s10461-007-9330-8.

87 Plankey MW, Ostrow DG, Stall R, Cox C, Li X, Peck JA, Jacobson LP. The relationship between methamphetamine and popper use and risk of HIV seroconversion in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 01.05.2007;45(1):85–92. doi:10.1097/QAI.0b013e3180417c99.

88 Shoptaw S, Reback CJ. Associations between methamphetamine use and HIV infection in men who have sex with men: a model for guiding public policy. *J Urban Health*. listopad 2006;83(6):1151–7. doi:10.1007/s11524-006-9119-5.

89 Rajasingham R, Mimiaga MJ, White JM, Pinkston MM, Baden RP, Mitty JA. A systematic review of behavioral and treatment outcome studies among HIV-infected men who have sex with men who abuse crystal methamphetamine. *AIDS Patient Care STDS.* Styczeń 2012;26(1):36-52. doi: 10.1089/ apc.2011.0153.

90 Rudy ET, Shoptaw S, Lazzar M, Bolan RK, Tilekar SD, Kerndt PR. Methamphetamine use and other club drug use differ in relation to HIV status and risk behavior among gay and bisexual men. *Sex Transm Dis*. 2009;36:693-5.

91 Carey J, Mejia R, Bingham T, i wsp. Drug use, high-risk sex behaviors, and increased risk for recent HIV

infection among men who have sex with men in Chicago and Los Angeles. *AIDS Behav.* 2009;13:1084-96.

92 Halkitis P, Mukherjee P, Palamar J. Longitudinal modelling of methamphetamine use and sexual risk behaviors in gay and bisexual men. *AIDS Behav.* 2009;13:783-91.

93 Wong W, Chow JK, Kent CK, Klausner JD. Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002–2003. *Sex Transm Dis.* lipiec 2005;32(7):458–63.

94 Reback CJ, Grella CE. HIV risk behaviors of gay and bisexual male methamphetamine users contacted through street outreach. *J Drug Issues.* 1999, 29:155–66.

95 Colfax GN, Mansergh G, Guzman R, Vittinghoff E, Marks G, Rader M, Buchbinder S. Drug use and sexual risk behavior among gay and bisexual men who attend circuit parties: a venue-based comparison. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 01.12.2001;28(4):373–9.

96 Colfax G, Vittinghoff E, Husnik MJ, McKirnan D, Buchbinder S, Koblin B, Celum C, Chesney M, Huang Y, Mayer K, Bozeman S, Judson FN, Bryant KJ, Coates TJ; EXPLORE Study Team. Substance use and sexual risk: a participantand episode-level analysis among a cohort of men who have sex with men. *Am J Epidemiol.* 15.05.2004;159(10):1002–12.

97 Frosch D, Shoptaw S, Huber A, Rawson RA, Ling W. Sexual HIV risk among gay and bisexual male methamphetamine abusers. *J Subst Abuse Treat.* listopad - grudzień 1996;13(6):483–6.

98 Gorman EM, Morgan P, Lambert EY. Qualitative research considerations and other issues in the study of methamphetamine use among men who have sex with other men. *NIDA Res Monogr.* 1995;157:156-81.

99 Halkitis PN, Parsons JT, Stirratt MJ. A double epidemic: crystal methamphetamine drug use in relation to HIV transmission among gay men. *J Homosexuality*. 2001;41:17-35.

100 Paul JP, Stall R, Davis F. Sexual risk for HIV transmission among gay/bisexual men in substanceabuse treatment. *AIDS Education Prevention*. 1993;05:11-24.

101 Peck JA, Shoptaw S, Rotheram-Fuller E, Reback CJ, Bierman B. HIV-associated medical, behavioral, and psychiatric characteristics of treatment-seeking, methamphetamine-dependent men who have sex with men. *J Addictive Diseases*. 2005;24:115-32.

102 Reback CJ, Larkins S, Shoptaw S. Changes in the meaning of sexual risk behaviors among gay and bisexual male methamphetamine abusers before and after drug treatment. *AIDS Behavior.* 2004;8:87-98.

103 Shoptaw S, Reback CJ, Frosch DL, Rawson RA. Stimulant abuse treatment as HIV prevention. *J Addictive Diseases*. 1998;17:19-32.

104 Burcham JL, Tindall B, Marmor M, Cooper DA, Berry G, Penny R. Incidence and risk factors for human immunodeficiency virus seroconversion in a cohort of Sydney homosexual men. *Med J Aust.* 1989, 150(11):634–9.

105 Chesney MA, Barrett DC, Stall R. Histories of substance use and risk behavior: precursors to HIV seroconversion in homosexual men. *Am J Public Health.* 1998;88(1):113-16.

106 Koblin BA, Husnik MJ, Colfax G, Huang Y, Madison M, Mayer K, Barresi PJ, Coates TJ, Chesney MA, Buchbinder S. Risk factors for HIV infection among men who have sex with men. *AIDS*. 2006;20(5):731-9.

107 Menza TW, Hughes JP, Celum CL, Golden MR. Prediction of HIV acquisition among men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* 2009, 36(9):547-55.

108 Davis LE, Kalousek G, Rubenstein E. Hepatitis associated with illicit use of intravenous methamphetamine. *Public Health Reports*. 1970;85:809-13.

109 Greenwell L, Brecht ML. Self-reported health status among treated methamphetamine users. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2003;29:75-104.

110 Harkess J, Gildon B, Istre GR. Outbreaks of hepatitis A among illicit drug users, Oklahoma, 1984–98 [comment]. Am J Public Health. 1989;79:463-6.

111 Hutin YJ, Sabin KM, Hutwagner LC, Schaben L, Shipp GM, Lord DM, i wsp. Multiple modes of hepatitis A virus transmission among methamphetamine users. Am J Epidemiology. 2000;152:186-92.

112 Koester S, Glanz J, Barón A. Drug sharing among heroin networks: implications for HIV and hepatitis B and C prevention. *AIDS Behavior.* 2005;09:27-39.

113 Meyer JM. Prevalence of hepatitis A, hepatitis B, and HIV among hepatitis C-seropositive state hospital patients: results from Oregon State Hospital. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:540-5.

114 Urbina A, Jones K. Crystal methamphetamine, its analogues, and HIV infection: medical and psychiatric aspects of a new epidemic. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;38:890-4.

115 Vogt TM, Perz JF, Van Houten CKJ, Harrington R, Hansuld T, Bialek SR, i wsp. An outbreak of hepatitis B virus infection among methamphetamine injectors: the role of sharing injection drug equipment. *Addiction.* 2006;101:726-30.

116 Bousman CA, Cherner M, Ake C, i wsp. Negative mood and sexual behavior among non-monogamous men who have sex with men in the context of methamphetamine and HIV. *J Affect Disord.* 2009;119:84-91.

117 Mayer KH, O'Cleirigh C, Skeer M, i wsp. Which HIV-infected men who have sex with men in care are engaging in risky sex and acquiring sexually transmitted infections: findings from a Boston community health centre. *Sex Transm Infect.* 2010;86:66-70.

118 Mansergh G, Shouse RL, Marks G, i wsp. Methamphetamine and sildenafil (Viagra) use are linked to unprotected receptive and insertive anal sex, respectively, in a sample of men who have sex with men. *Sex Transm Infect.* 2006;82:131-4.

119 Halkitis P, Shrem M, Martin F. Sexual behavior patterns of methamphetamine-using gay and bisexual men. *Subst Use Misuse.* 2005;40:703-19.

120 Marquez C, Mitchell SJ, Hare CB, John M, Klausner JD. Methamphetamine use, sexual activity, patient–provider communication, and medication adherence among HIVinfected patients in care, San Francisco 2004–2006. AIDS Care. 2009;21:575-82.

121 Wohl A, Frye D, Johnson D. Demographic characteristics and sexual behaviors associated with methamphetamine use among MSM and non-MSM diagnosed with AIDS in Los Angeles County. *AIDS Behav.* 2008;12:705-12.

122 Spindler HH, Scheer S, Chen SY, i wsp. Viagra, methamphetamine, and HIV risk: results from a probability sample of MSM, San Francisco. *Sex Transm Dis.* 2007;34:586-91.

123 Semple S, Zians J, Grant I, Patterson T. Sexual compulsivity in a sample of HIV-positive methamphetamine-using gay and bisexual men. *AIDS Behav.* 2006;10:587-98.

124 Hatfield LA, Horvath KJ, Jacoby SM, Simon Rosser BR. Comparison of substance use and risky sexual behaviour among a diverse sample of urban, HIV-positive men who have sex with men. *J Addict Dis.* 2009;28:208-18.

125 Patterson T, Semple S, Zians J, Strathdee S. Methamphetamine-using HIV-positive men who have sex with men: correlates of polydrug use. *J Urban Health.* 2005;82:i120–6.

126 Semple SJ, Strathdee SA, Zians J, Patterson TL. Sexual risk behavior associated with co-administration of methamphetamine and other drugs in a sample of HIV-positive men who have sex with men. *Am J Addict.* 2009;18:65-72.

127 Semple SJ, Strathdee SA, Zians J, Patterson TL. Social and behavioral characteristics of HIV-positive MSM who trade sex for methamphetamine. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36:325-31.

128 Semple S, Zians J, Strathdee S, Patterson T. Sexual marathons and methamphetamine use among HIV-positive men who have sex with men. *Arch Sex Behav.* 2009;38:583-90.

129 Semple S, Strathdee S, Zians J, Patterson T. Factors associated with sex in the context of methamphetamine use in different sexual venues among HIV-positive men who have sex with men. *BMC Public Health.* 2010;10:178.

130 Semple SJ, Patterson TL, Grant I. Binge use of methamphetamine among HIV-positive men who have sex with men: pilot data and HIV prevention implications. *AIDS Educ Prev.* 2003;15:133.

131 Halkitis PN, Mukherjee PP, Palamar JJ. Multi-level modelling to explain methamphetamine use among gay and bisexual men. *Addiction.* 2007; 102(Suppl 1):76–83.

132 Waldo CR, McFarland W, Katz MH, MacKellar D, Valleroy LA. Very young gay and bisexual men are at risk for HIV infection: the San Francisco Bay Area Young Men's Survey II. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;24:168-74.

133 Woody GE, Donnell D, Seage GR, Metzger D, Marmor M, Koblin BA, i wsp. Non-injection substance use correlates with risky sex among men having sex with men: data from HIVNET. *Drug Alcohol Depend.* 1999;53:197-205.

134 Corsi KF, Booth RE. HIV sex risk behaviors among heterosexual methamphetamine users: literature review from 2000 to present. *Curr Drug Abuse Rev.* listopad 2008;1(3):292–6.

135 Molitor F, Truax SR, Ruiz JD, Sun RK. Association ofmethamphetamine use during sexwith riskysexual behaviors and HIV infection among noninjection drug users. *West J Med*. luty 1998;168(2):93–7.

136 Semple SJ, Patterson TL, Grant I. Determinants of condom use stage of change among heterosexually-identified methamphetamine users. *AIDS Behavior*. 2004;8:391-400.

137 Semple SJ, Patterson TL, Grant I. The context of sexual risk behavior among heterosexual methamphetamine users. *Addictive Behaviors.* 2004;29:807-10.

138 Morb M. Methamphetamine use and HIV risk behaviors among heterosexual men – preliminary results from five northern California counties, grudzień 2001– listopad 2003. *MMWR Morb Mort Wkly Rep.* 2006;55(10):273-7.

139 Copeland AL, Sorensen JL. Differences between methamphetamine users and cocaine users in treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2001;62(1):91-5.

140 Hall W, Hando J. Route of administration and adverse effects of amphetamine use among young adults in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Review.* 1994;13:277-84.

141 Klee H. HIV risks for women drug injectors: heroin and amphetamine users compared. *Addiction.* 1993;88:1055-62.

142 Maxwell JC, Rutkowski BA. The prevalence of methamphetamine and amphetamine abuse in North America: a review of the indicators, 1992–2007. *Drug Alcohol Rev*. 2008;27:229-35.

143 Braine N, Des Jarlais DC, Goldblatt C, Zadoretzky C, Turner C. HIV risk behavior among amphetamine injectors at U.S. syringe exchange programs. *AIDS Educ. Prev.* 2005;17:515-24.

144 Hall W, Darke S, Ross M, Wodak A. Patterns of drug use and risk-taking among injecting amphetamine and opioid drug users in Sydney, Australia. *Addiction*. 1993;88:509-16.

145 Kaye S, Darke S. Acomparison ofthe harms associatedwiththe injection ofheroin and amphetamines. *Drug Alcohol Depend.* 2000;58:189-95.

146 McKetin R, Ross J, Kelly E, Baker A, Le, N, Lubman DI, Mattick R. Characteristics and harms associated with injecting versus smoking methamphetamine among methamphetamine treatment entrants. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27:277-85.

147 Fairbairn N, Wood E, Stoltz JA, Li K, Montaner JS, Kerr T. Crystal methamphetamine use associated with non-fatal overdose among a cohort of injection drug users in Vancouver. *Public Health.* 2008;122:70-8.

148 Fairbairn N, Kerr T, Buxton JA, Li K, Montaner JS, Wood E. Increasing use and associated harms of crystal methamphetamine injection in a Canadian setting. *Drug Alcohol Depend*. 2007;88:313-16.

149 Hayashi K, Wood E, Suwannawong P, Kaplan K, Qi J, Kerr T. Methamphetamine injection and syringe sharing among a community-recruited sample of injection drug users in Bangkok, Thailand. *Drug Alcohol Depend.* 2011;115:145-9.

150 Lorvick J, Martinez A, Gee L, Kral AH. Sexual and injection risk among women who inject methamphetamine in San Francisco. *J Urban Health*. 2006;83:497-505.

151 Semple SJ, Patterson TL, Grant I. A comparison of injection and non-injection methamphetamineusing HIV positive men who have sex with men. *Drug Alcohol Depend.* 2004;76(2):203-12.

152 Hall W, Hando J, Darke S, Ross J. Psychological morbidity and route of administration among amphetamine users in Sydney, Australia. *Addiction*. 1996;91:81-7.

153 Zweben JE, Cohen JB, Christian D, Galloway GP, Salinardi M, Parent D, Iguchi M. Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *Am J Addict.* 2004;13:181-90.

154 Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Rawson R. Risk factors for suicide attempts in methamphetamine-dependent patients. *Am J Addict*. 2008;17:24-7.

155 Marshall BD, Grafstein E, Buxton JA, Qi J, Wood E, Shoveller JA, Kerr T. Frequent methamphetamine injection predicts emergency department utilization among street-involved youth. *Public Health*. Styczeń 2012;126(1):47-53. doi: 10.1016/j.puhe.2011.09.011.

156 Darke S, Hall W. Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular amphetamine users. *Drug Alcohol Dependence.* 1995;39(3):231-5.

157 Grant BF, Harford TC. Concurrent and simultaneous use of alcohol with cocaine: results of national survey. *Drug Alcohol Dependence.* 1990;25:97-104.

158 Druglnfo Clearinghouse. Methamphetamine. *Prevention Research Quarterly: Current Evidence Evaluated.* 2008;24(2). http://www.druginfo.adf.org.au.

159 Cook CE, Jeffcoat AR, Sadler BM, Hill JM, Voyksner RD, Pugh DE, i wsp. Pharmacokinetics of oral methamphetamine and effects of repeated daily dosing in humans. *Drug Metab Dispos.* 1992;20:856-62.

160 Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, i wsp. 2005 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. Clin Toxicol 2006;44:803–932.

161 Chan P, Chen JH, Lee MH, Deng JF. Fatal and nonfatal methamphetamine intoxication in the intensive care unit. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994; 32:147-55.

162 Kerr T, Wood E, Grafstein E, Ishida T, Shannon K, Lai C i wsp. High rates of primary care and emergency department use among injection drug users in Vancouver. *J Public Health.* 2005;27:62e6.

163 Hendrickson RG, Cloutier RL, Fu R. The association of controlling pseudoephedrine availability on methamphetamine-related emergency department visits. *Acad Emerg Med.* 2010;17:1216-22.

164 Hendrickson RG, Cloutier RL, McConnell KJ. Methamphetamine-related emergency department utilization and cost. *Acad Emerg Med.* 2008;15:23-31.

165 Schep LJ, Slaughter RJ, Beasley MG. The clinical toxicology of metamfetamine. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48:675-94.

166 Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, i wsp. Clinical course and outcomes of methamphetamine-dependent adults with psychosis. *J Subst Abuse Treat.* 2008;35:445-50.

167 Mahoney JJ, Kalechstein AD, De La Garza R, Newton TF. Presence and persistence of psychotic symptoms

in cocaine-versus methamphetamine-dependent participants. *AmJ Addict.* 2008;17:83– 98.

168 McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction.* 2008;17:24-7.

169 Iwanami A, Sugiyama A, Kuroki N, i wsp. Patients with methamphetamine psychosis admitted to a psychiatric hospital in Japan – a preliminary report. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;89:428-32.

170 Nakama H, Chang L, Cloak C, i wsp. Association between psychiatric symptoms and craving in methamphetamine users. *Am J Addict.* 2008;17:441-6.

171 West PL, McKeown NJ, Hendrickson RG. Methamphetamine body stuffers: an observational case series. *Ann Emerg Med.* 2010;55:190-7.

172 Glasner-Edwards S, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, i wsp. Depression among methamphetamine users: association with outcomes from the Methamphetamine Treatment Project at 3-year followup. *J Nerv Ment Dis.* 2009;197:225-31.

173 Sutcliffe CG, German D, Sirirohn B, i wsp. Patterns of methamphetamine use and symptoms of depression among young adults in northern Thailand. *Drug Alcohol Depend.* 2009;101:146-51.

174 Pasic J, Russo JE, Ries RK, Roy-Byrne PP. Methamphetamine users in the psychiatric emergency services: a case-control study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2007;33:675-86.

175 Bunting PJ, Fulde GWO, Forster SL. Comparison of crystalline methamphetamine ('ice') users and other patients with toxicology-related problems presenting to a hospital emergency department. *Med J Austr.* 2007;187:564-6.

176 Cloutier RL, Hendrickson RG, Fu RR, Blake B. Methamphetamine-related psychiatric visits to an urban academic emergency department: an observational study. *J Emerg Med*. lipiec 2013;45(1):136– 42. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.11.094.

177 Bruehl AM, Lende DH, Schwartz M, Sterk CE, Elifson K. Craving and control: methamphetamine users' narratives. *J Psychoactive Drugs.* 2006;Suppl 3:385–92.

178 Newton TF, Roache JD, De La Garza R 2nd, Fong T, Wallace CL, Li SH, i wsp. Bupropion reduces methamphetamine-induced subjective effects and cue-induced craving. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(7):1537-44.

179 Tolliver BK, McRae-Clark AL, Saladin M, Price KL, Simpson AN, DeSantis SM, i wsp. Determinants of cue-elicited craving and physiologic reactivity in methamphetamine-dependent subjects in the laboratory. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2010;36:106-13.

180 Hartz DT, Frederick-Osborne SL, Galloway GP. Craving predicts use during treatment for methamphetamine dependence: a prospective, repeated measures, within-subject analysis. *Drug Alcohol Dependence.* 2001;63(3):269-76.

181 Sadek JR, Vigil O, Grant I, Heaton RK. The impact of neuropsychological functioning and depressed mood on functional complaints in HIV-1 infection and methamphetamine dependence. *J Clin Experimental Neuropsychology.* 2007;29(3):266-76.

182 Rendell PG, Mazur M, Henry JD. Prospective memory impairment in former users of methamphetamine. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;203(3):609-16.

183 Kalechstein AD, Newton TF, Green M. Methamphetamine dependence is associated with neurocognitive impairment in the initial phases of abstinence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15:215-20.

184 Simon SL, Dacey J, Glynn S, Rawson R, Ling W. The effect of relapse on cognition in abstinent methamphetamine abusers. *J Subst Abuse Treat.* 2004;27:59-66.

185 Simon SL, Domier CP, Sim T, Richardson K, Rawson RA, Ling W. Cognitive performance of current methamphetamine and cocaine abusers. *J Addict Dis.* 2002;21:61-74.

186 Kamei H, Nagai T, Nakano H, Togan Y,Takayanagi M,Takahashi K, i wsp. Repeated methamphetamine treatment impairs recognition memory through a failure of novelty-induced ERK1/2 activation in the prefrontal cortex of mice. *Biol Psychiatry.* 2006;59:75-84.

187 Kitanaka J, Kitanaka N, Takemura M. Neurochemical consequences of dysphoric state during amphetamine withdrawal in animal models: a review. *Neurochem Res.* 2008;33:204-19.

188 Marshall JF, Belcher AM, Feinstein EM, O'Dell SJ. Methamphetamine-induced neural and cognitive changes in rodents. *Addiction*. 2007;102:61-9.

189 Nordahl TE, Salo R, Leamon M. Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15:317-25.

190 Henry BL, Minassian A, Perry W. Effect of methamphetamine dependence on everyday functional ability. *Addict Behav*. Czerwiec 2010;35(6):593-8. doi: 10.1016/j.addbeh.2010.01.013.

191 Shoptaw SJ, Kao U, Heinzerling K, Ling W. Treatment for amphetamine withdrawal (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 15.04.2009;(2):CD003021. doi: 10.1002/14651858.CD003021.pub2.

192 McGregor C, Srisurapanont M, Jittiwutikarn J, Laobhripatr S, Wongtan T, White JM. The nature, time

course and severity of methamphetamine withdrawal. *Addiction*. wrzesień 2005;100(9):1320-9.

193 Homer BD, Solomon TM, Moeller RW, Mascia A, DeRaleau L, Halkitis PN. Methamphetamine abuse and impairment of social functioning: a review of the underlying neurophysiological causes and behavioral implications*. Psychol Bull.* 2008;134:301-10.

194 Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Futatsubashi M, Okada H, Minabe Y, Suzuki K, Iwata Y,Tsuchiya KJ, Tsukada H, Iyo M, Mori N. Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:90-100.

195 Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Jittiwutikan J. Amphetamine withdrawal: I. Reliability, validity and factor structure of a measure. *Aust NZ J Psychiatry.* 1999;33:89-93.

196 Dyer KR, Cruickshank CC. Depression and other psychological health problems among methamphetamine dependent patients in treatment: implications for assessment and treatment outcomes. *Aust Psychologist.* 2003;40:96-108.

197 Scott JC, Woods SP, Matt GE, Meyer RA, Heaton RK, Atkinson JH, Grant I. Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. *Neuropsychology Review.* 2007;17(3):275– 97.

198 Werb D, Kerr T, Zhang R, Montaner JS, Wood E. Methamphetamine use and malnutrition among street-involved youth. *Harm Reduct J.* 2010;7:5.

199 Bhave PD, Goldschlager N. An unusual pattern of ST-segment elevation. *Arch Intern Med.* 2011;171(13):1146 (dyskusja 1147–8).

200 Bindoli A, Rigobello MP, Deeble DJ. Biochemical and toxicological properties of the oxidation products of catecholamines. *Free Radic Biol Med.* 1992;13(4):391-405.

201 Ito H, Yeo KK, Wijetunga M, Seto TB, Tay K, Schatz IJ. A comparison of echocardiographic findings in young adults with cardiomyopathy: with and without a history of methamphetamine abuse. *Clin Cardiol*. 2009;32(6):E18–22.

202 Jacobs LJ. Reversible dilated cardiomyopathy induced by methamphetamine. *Clin Cardiol.* 1989;12(12):725-7.

203 Yeo K-K, Wijetunga M, Ito H, i wsp. The association of methamphetamine use and cardiomyopathy in young patients. *Am J Med*. 2007;120(2):165-71.

204 Callaghan RC, Cunningham JK, Sykes J, Kish SJ. Increased risk of Parkinson's disease in individuals hospitalized with conditions related to the use of methamphetamine or other amphetamine-type drugs. *Drug Alcohol Depend.* 01.01.2012;120(1–3):35–40. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.06.013.

205 Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest*. 2006;130(6):1657-63.

206 Kamijo Y, Soma K, Nishida M, i wsp. Acute liver failure following intravenous methamphetamine. *Vet Hum Toxicol.* 2002;44(4):216-17.

207 Brannan TA, Soundararajan S, Houghton BL. Methamphetamine-associated shock with intestinal infarction. *Med Gen Med.* 2004;6(4):6.

208 Johnson TD, Berenson MM. Methamphetamine-induced ischemic colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1991;13(6):687-9.

209 Gonzales R, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, i wsp. Hepatitis A and B infection among methamphetamine-dependent users. *J Subst Abus Treat.* 2008;35(3):351-2.

210 Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, i wsp. Non-injection drug use and hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2007;89(1):1-12.

211 Howe CJ, Fuller CM, Ompad DC, i wsp. Association of sex, hygiene and drug equipment sharing with hepatitis C virus infection among non-injecting drug users in New York City. *Drug Alcohol Depend.* 2005;79(3):389-95.

212 Shetty V, Mooney LJ, Zigler CM, Belin TR, Murphy D, Rawson R. The relationship between methamphetamine use and increased dental disease. *J Am Dent Assoc.* marzec 2010;141(3):307–18.

213 Cretzmeyer M, Walker J, Hall JA, i wsp. Methamphetamine use and dental disease: results of a pilot study. *J Dent Child (Chic).* 2007;74(2):85-92.

214 Rhodus NL, Little JW. Methamphetamine abuse and 'meth mouth'. *Pa Dent J (Harrisb).* Styczeń-luty 2008;75(1):19–29.

215 Curtis EK. Meth mouth: a review of methamphetamine abuse and its oral manifestations. *Gen Dent*. 2006;54:125-9.

216 Banooni P, Rickman LS, Ward DM. Pott puffy tumor associated with intranasal methamphetamine. *JAMA*. 2000;283(10):1293.

217 Wijaya J, Salu P, Leblanc A, i wsp. Acute unilateral visual loss due to a single intranasal methamphetamine abuse. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1999;271:19-25.

218 Shaw HE Jr, Lawson JG, Stulting RD. Amaurosis fugax and retinal vasculitis associated with methamphetamine inhalation. *J Clin Neuro Ophthalmol.* 1985;5(3):169-76.

219 Bortolato M, Frau R, Piras AP, i wsp. Methamphetamine induces long-term alterations in reactivity to environmental stimuli: correlation with dopaminergic and serotonergic toxicity. *Neurotox Res.* 2009;15:232-45.

220 Baker A, Lee NK, Claire M, Lewin TJ, Grant T, Pohlman S, Saunders JB, KayLambkin F, Constable P, Jenner L, Carr VJ. Brief cognitive behavioural interventions for regular amphetamine users: a step in the right direction. *Addiction*. 2005;100(3):367-78.

221 Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Rawson RA. Psychopathology in methamphetamine-dependent adults 3 years after treatment. *Drug Alcohol Review*. 2010;29:12– 20.

222 Stinson FS, Grant BF, Dawson DA, Ruan WJ, Huang B, Saha T. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Dependence.* 2005;80:105-16.

223 Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSMIV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:247-57.

224 Sommers I, Baskin D, Baskin-Sommers A. Methamphetamine use among young adults: health and social consequences. *Addictive Behaviors.* 2006;31:1469-76.

225 Semple SJ,Zians J,Strathdee SA,Patterson TL.Psychosocial and behavioural correlates of depressed mood among female methamphetamine users. *J Psychoactive Drugs.* 2007;Suppl 4:353-66.

226 Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511-18.

227 Brown ES, Gabrielson B. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for bipolar and unipolar depression and methamphetamine. *J Affect Disord.* 20.12.2012;143(1–3):257–60. doi: 10.1016/j.jad.2012.05.006.

228 Roberts AR, Yeager K, Siegel A. Obsessive–compulsive disorder, comorbid depression, substance abuse, and suicide attempts: clinical presentations, assessments, and treatment. *Brief Treatment Crisis Intervention.* 2003;3:145-67.

229 Shoptaw S, Peck J, Reback CJ, Rotheram-Fuller E. Psychiatric and substance dependence comorbidities, sexually transmitted diseases, and risk behaviors among methamphetamine-dependent gay and bisexual men seeking outpatient drug abuse treatment. *J Psychoactive Drugs.* 2003;35:161-8.

230 Yen CF, Shieh BL. Suicidal ideation and correlates in Taiwanese adolescent methamphetamine users. *J Nervous Mental Disease.* 2005;193:444-9.

231 Sommers I, Baskin D. Methamphetamine use and violence. *J Drug Issues*. 2006;36:77-96.

232 Srisurapanont M, Ali R, Marsden J, Sunga A, Wada K, Monteiro M. Psychotic symptoms in methamphetamine psychotic in-patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* grudzień 2003;6(4):347–52.

233 Rawson RA, Ling W. Clinical management: methamphetamine. W: Galanter M, Kleber HD, eds. *Textbook of Substance AbuseTreatment*, 4 edycja: str.169–79. Washington, DC,American Psychiatric Publishing, 2008.

234 Akiyama K. Longitudinal clinical course following pharmacological treatment of methamphetamine psychosis which persists after long-term abstinence. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1074:125-34.

235 Grelotti DJ, Kanayama G, Pope HG Jr. Remission of persistent methamphetamine-induced psychosis after electroconvulsive therapy: presentation of a case and review of the literature. *Am J Psychiatry.* Styczeń 2010;167(1):17-23. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.08111695.

236 Harris D, Batki SL. Stimulant psychosis: symptom profile and acute clinical course. *Am J Addict.* 2000;09:28-37.

237 Sato M. Acute exacerbation of methamphetamine psychosis and lasting dopaminergic supersensitivity: a clinical survey. *Psychopharmacol Bull.* 1986; 22:751-6.

238 Sato M. A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. *Ann NY Acad Sci.* 1992; 654:160-70.

239 Sato M, Chen CC, Akiyama K, Otsuki S. Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry.* 1983;18:429-40.

240 Yui K, Goto K, Ikemoto S, Nishijima K, Yoshino T, Ishiguro T. Susceptibility to subsequent episodes of spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis. *Drug Alcohol Depend.* 2001;64:133-42.

241 Takezaki H,Inotani T,Ikeda T,Yasuoka T.A case of acute recurrent methamphetamine psychosis characterized by fancy delusions of grandeur. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 1984;86:621–30 (Japanese).

242 Teraoka A. A study on methamphetamine psychosis in a psychiatric clinic: comparison of acute and

chronic-type cases. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 1998;100:425-68 (Japanese).

243 Romanelli F, Smith KM. Clinical effects and management of methamphetamine abuse. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1148-56.

244 Jernigan TL, Gamst AC, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Mindt MR, Marcotte TD, i wsp. Effects of methamphetamine dependence and HIV infection on cerebral morphology. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1461-72.

245 Reback C, Larkins S, Shoptaw S. Methamphetamine abuse as a barrier to HIV medication adherence among gay and bisexual men. *AIDS Care.* 2003;15:775-85.

246 Ellis RJ, Childers ME, Cherner M, Lazzaretto D, Letendre S, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center Group. Increased human immunodeficiency virus loads in active methamphetamine users are explained by reduced effectiveness of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 15.12.2003;188(12):1820–6.

247 Cherner M, Letendre S, Heaton RK, Durelle J, Marquie-Beck J, Gragg B, Grant I. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology*. kwiecień 2005;64(8):1343–7.

248 Borders TF, Booth BM, Han X, Wright P, Leukefeld C, Falck RS, i wsp. Longitudinal changes in methamphetamine and cocaine use in untreated rural stimulant users: racial differences and the impact of methamphetamine legislation. *Addiction*. 2008;103:800-8.

249 Vocci FJ, Montoya ID. Psychological treatments for stimulant misuse, comparing and contrasting those for amphetamine dependence and those for cocaine dependence. *Current Opinion Psychiatry.* 2009;22:263-8.

250 Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva de Lima M. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders (review). *Cochrane Library*. 2008;wyd. 3.

251 Shoptaw S, Reback CJ, Peck JA, Yang X, Rotheram-Fuller E, Larkins S, Veniegas RC, Hucks-Ortiz C. Behavioral treatment approaches for methamphetamine dependence and HIV-related sexual risk behaviors among urban gay and bisexual men. *Drug Alcohol Dependence.* 2005;78(2):125-34.

252 Shoptaw S, Klausner JD, Reback CJ, Tierney S, Stansell J, Hare CB, Gibson S, Siever M, King WD, Kao U, Dang J. A public health response to the methamphetamine epidemic: the implementation of contingency management to treat methamphetamine dependence. *BMC Public Health*. 18.08.2006;6:214.

253 Rawson RA, Marinelli-Casey P, Anglin MD, i wsp. A multisite comparison of psychosocial approaches for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction*. 2004;99:708-17.

254 Reback CJ, Peck JA, Dierst-Davies R, Nuno M, Kamien JB, Amass L. Contingency management among homeless, out-of-treatment men who have sex with men. *J Subst Abuse Treat.* 2010;39:255-63.

255 Roll JM, Petry NM, Stitzer ML, i wsp. Contingency management for the treatment of methamphetamine use disorders. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1993-9.

256 Rawson RA, McCann MJ, Flammino F, Shoptaw S, Miotto K, Reiber C, Ling W. A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches for stimulant-dependent individuals. *Addiction*. 2006;101:267–74. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01312.x.

257 Landovitz RJ, Fletcher JB, Inzhakova G, Lake JE, Shoptaw S, Reback CJ. A novel combination HIV prevention strategy: post-exposure prophylaxis with contingency management for substance abuse treatment among methamphetamine-using men who have sex with men. *AIDS Patient Care STDS.* Czerwiec 2012;26(6):320-8. doi: 10.1089/apc.2011.0432.

258 Menza TW, Jameson DR, Hughes JP, Colfax GN, Shoptaw S, Golden MR. Contingency management to reduce methamphetamine use and sexual risk among men who have sex with men: a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 20.12.2010;10:774. doi: 10.1186/1471-2458-10-774.

259 Graves SM, Rafeyan R, Watts J, Napier TC. Mirtazapine, and mirtazapine-like compounds as possible pharmacotherapy for substance abuse disorders: evidence from the bench and the bedside. *Pharmacol Ther.* Grudzień 2012;136(3):343-53. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.013.

260 Lee NK, Rawson RA. A systematic review of cognitive and behavioural therapies for methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27:309-17.

261 Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Foerg FE, Donman R, Badger GJ. Incentives improve outcome in outpatient behavioural treatment of cocaine dependence. *Arch General Psychiatry.* 1994;51:568– 76.

262 Roll JM, Huber A, Sodano R, Chudzynski J, i wsp. A comparison of five reinforcement schedules for use in contingency management-based treatment of methamphetamine users. *Psychological Record.* 2006;56 (winter):1.

263 Ling Murtaugh K, Krishnamurti T, Davis AL, Reback CJ, Shoptaw S. Spend today, clean tomorrow: predicting methamphetamine abstinence in a randomized controlled trial. *Health Psychol*. Wrzesień 2013;32(9):958-66. doi: 10.1037/a0032922.

264 National Institute of Drug Abuse (NIDA). What treatments are effective for people who abuse methamphetamine? http://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/methamphetamine/

what-treatments-are-effective-methamphetamine-abusers (pobrano 21 stycznia 2015).

265 Elkashef A, Kahn R, Yu E, Iturriaga E, Li SH, Anderson A, Chiang N, Ait-Daoud N, Weiss D, McSherry F, Serpi T, Rawson R, Hrymoc M, Weis D, McCann M, Pham T, Stock C, Dickinson R, Campbell J, Gorodetzky C, Haning W, Carlton B, Mawhinney J, Li MD, Johnson BA. Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: a multi-center placebo-controlled trial. *Addiction*. Lipiec 2012;107(7):1297-306. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03771.x.

266 McElhiney MC, Rabkin JG, Rabkin R, Nunes EV. Provigil (modafinil) plus cognitive behavioral therapy for methamphetamine use in HIV+ gay men: a pilot study. Am J Drug Alcohol Abuse. 2009;35(1):34– 7. doi: 10.1080/00952990802342907.

267 Piasecki M, Steinagel G, Thienhaus O, Kohlenberg B. An exploratory study: the use of paroxetine for methamphetamine craving. *J Psychoactive Drugs.* 2002; 34:301-4.

268 Elkashef AM, Rawson RA, Anderson AL, Li SH, Holmes T, Smith EV, Chiang N, Kahn R, Vocci F, Ling W, Pearce VJ, McCann M, Campbell J, Gorodetzky C, Haning W, Carlton B, Mawhinney J, Weis D. Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology*. Kwiecień 2008;33(5):1162-70.

269 Shoptaw S, Huber A, Peck J, Yang X, Liu J, Dang J, Roll J, Shapiro B, Rotheram-Fuller E, Ling W. Randomized, placebo-controlled trial of sertraline and contingency management for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2006;85:12-18.

270 Shoptaw S, Heinzerling KG, Rotheram-Fuller E, Steward T, Wang J, Swanson AN, De La Garza R, Newton T, Ling W. Randomized, placebo-controlled trial of bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2008;96:222-32.

271 McCann DJ, Li SH. A novel, nonbinary evaluation of success and failure reveals bupropion efficacy versus methamphetamine dependence: reanalysis of a multisite trial. *CNS Neurosci Ther.* Maj 2012;18(5):414-18. doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00263.x.

272 Brensilver M, Heinzerling KG, Swanson A-N, Shoptaw SJ. A retrospective analysis of two randomized trials of bupropion for methamphetamine dependence: suggested guidelines for treatment discontinuation/augmentation. *Drug Alcohol Depend.* 2012;125:169-72.

273 Kenford SL, Fiore MC, Jorenby DE, Smith SS, Wetter D, Baker TB. Predicting smoking cessation. *JAMA*. 1994;271:589.

274 Plebani JG, Kampman KM, Lynch KG. Early abstinence in cocaine pharmacotherapy trials predicts successful treatment outcomes. *J Subst Abuse Treat.* 2009;37:313-17.

275 Urschel HC III, Hanselka LL, Baron M. A controlled trial of flumazenil and gabapentin for initial treatment of methylamphetamine dependence. *J Psychopharmacol* 2011;25:254–62.

276 Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. A double-blind, placebo-controlled study of N-acetylcysteine plus naltrexone for methamphetamine dependence. *European Neuropsychopharmacology.* 2010;20:823-8.

277 McGregor C, Srisurapanont M, Mitchell A, Wickes W, White JM. Symptoms and sleep patterns during inpatient treatment of methamphetamine withdrawal: a comparison of mirtazapine and modafinil with treatment as usual. *J Subst Abuse Treat*. 2008;35:334-42.

278 Cruickshank CC, Montebello ME, Dyer KR, Quigley A, Blaszczyk J, Tomkins S, Shand D. A placebo-controlled trial of mirtazapine for the management of methamphetamine withdrawal. *Drug Alcohol Review.* 2008;27(3):326-33.

279 Laqueille X, Dervaux A, El Omari F, Kanit M, Bayle FJ. Methylphenidate effective in treating amphetamine abusers with no other psychiatric disorder. *Eur Psychiatry*. 2005;20:456-7.

280 De La Garza R II, Newton TF, Haile CN, Yoon JH, Nerumalla CS, MahoneyJJ III, Aziziyeh A.Rivastigmine reduces 'likely to use methamphetamine' in methamphetamine-dependent volunteers. *Progress Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry.* 2012;37:141-6.

281 Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, Capellà D, Farre M. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 2;9:CD009695. doi: 10.1002/14651858.CD009695.pub2.

282 Batki SL, Moon J, Bradley M, Hersh D, Smolar S, Mengis M, Delucchi K, Sexe D, Bennett S, Lefkowitz E, Chu W, Morello L, Jacob P III, Jones RT. Fluoxetine in methamphetamine dependence. A controlled trial: a preliminary analysis. *CPDD 61st Annual Scientific Meeting*. Czerwiec 1999, Acapulco: 235.

283 Batki SL, Moon J, Delucchi K, Bradley M, Hersh D, Smolar S, Mengis M, Lefkowitz E, Sexe D, Morello L, Everhart T, Jones RT, Jacob P 3rd. Methamphetamine quantitative urine concentrations during a controlled trial of fluoxetine treatment. Preliminary analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;909:260-3.

284 Kongsakon R, Papadopoulos KI, Saguansiritham R. Mirtazapine in amphetamine detoxification: A placebo-controlled pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20:253-6.

285 Ling W, Shoptaw S, Hillhouse M, Bholat MA, Charuvastra C, Heinzerling K, Chim D, Annon J, Dowling PT, Doraimani G. Double-blind placebo-controlled evaluation of the PROMETA™ protocol for methamphetamine dependence. *Addiction*. luty 2012;107(2):361-9. doi:

10.1111/j.13600443.2011.03619.x.

286 Otero C, Boles S, Young N, Dennis K. *Methamphetamine Addiction, Treatment, and Outcomes: Implications for Child Welfare Workers*. Washington, DC: Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMSHA), Center for Substance Abuse Treatment. 2006.

287 Rawson R, Huber A, Brethen P, Obert J, Gulati V, Shoptaw S, i wsp. Methamphetamine and cocaine users: differences in characteristics and treatment retention. J Psychoactive Drugs. 2000;32:233-8.

288 Embry D, Hankins M, Biglan A, Boles S. Behavioral and social correlates of methamphetamine use in a population-based sample of early and later adolescents. Addictive Behaviors. 2009;34:343-51.

289 Jaffe A, Shoptaw S, Stein J, Reback CJ, Rotheram-Fuller E. Depression ratings, reported sexual risk behaviors, and methamphetamine use: latent growth curve models of positive change among gay and bisexual men in an outpatient treatment program. *Exp Clin Psychopharmacol.* czerwiec 2007;15(3):301-7.

290 Rawson RA, Gonzales R, Pearce V, Ang A, Marinelli-Casey P, BrummerJ; Methamphetamine Treatment Project Corporate Authors. Methamphetamine dependence and human immunodeficiency virus risk behaviour. *J Subst Abuse Treat.* Październik 2008;35(3):279-84. doi: 10.1016/j.jsat.2007.11.003.

291 Maglione M, Chao B, Anglin MD. Correlates of outpatient drug treatment drop-out among methamphetamine users. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32:221-8.

292 Brecht ML, Greenwell L, von Mayrhauser C, Anglin MD. Two-year outcomes of treatment for methamphetamine use. *J Psychoactive Drugs*. 2006;Suppl 3:415-26.

293 Hillhouse MP, Marinelli-Casey P,Gonzales R,Ang A,Rawson RA.Predicting in-treatment performance and post-treatment outcomes inmethamphetamine users. *Addiction.* 2007;102 (Suppl 1):84-95.

294 Maglione M, Chao B, Anglin D. Residential treatment of methamphetamine users: correlates of drop-out from the California alcohol and drug data system (CADDS). *Addict Res.* 2000;8:65-79.

295 Brecht ML, von Mayrhauser C, Anglin MD. Predictors of relapse after treatment for methamphetamine use. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32:211-20.

296 Gonzales R, Ang A, Marinelli-Casey P, Glik DC, Iguchi MY, Rawson RA; Methamphetamine Treatment Project Corporate Authors. Health-related quality of life trajectories of methamphetaminedependent individuals as a function of treatment completion and continued care over a 1-year period. J Subst Abuse Treat. Grudzień 2009;37(4):353-61. doi: 10.1016/j.jsat.2009.04.001.

297 Dean AC, London ED, Sugar CA, Kitchen CM, Swanson AN, Heinzerling KG, Kalechstein AD, Shoptaw S. Predicting adherence to treatment for methamphetamine dependence from neuropsychological and drug use variables. *Drug Alcohol Depend*. 1 listopada 2009;105(1–2):48–55. doi: 10.1016/j. drugalcdep.2009.06.008.

298 Peterson JD, Wolf ME, White FJ. Repeated amphetamine administration decreases D1 dopamine receptor-mediated inhibition of voltage-gated sodium currents in the prefrontal cortex. *J Neurosci*. 2006;26:3164-8.

299 Lee N, Pennay A, Kenny P, Harney A, Johns L. Methamphetamine withdrawal: natural history and options for intervention. Australasian Society for Psychiatric Research Annual Meeting: Brainwaves, 2006, Sydney.

300 Gonzalez Castro F, Barrington EH, Walton MA, Rawson RA. Cocaine and methamphetamine: differential addiction rates. *Psychology Addictive Behaviors.* 2000;14(4):390-6.

301 Simon S, Richardson K, Dacey J, Glynn S, Domier CP, Rawson RA, Ling W. A comparison of patterns of methamphetamine and cocaine use. *J Addictive Diseases.* 2002;21(1):35-44.

302 Kenny P, Harney A, Lee NK, Pennay A. Teatment utilization and barriers to treatment: results of a survey of dependent methamphetamine users. *Substance Abuse Treatment, Prevention, Policy.* 2011;6:3.

303 McKetin R, McLaren J, Kelly E, Hall W, Hickman M. *Estimating the Number of Regular and Dependent Methamphetamine Users in Australia* (Technical Report No. 230). Sydney: NDARC, UNSW. 2005.

304 Australian Institute of Health and Welfare. *Alcohol and Other Drug Treatment Services in Australia 2007-0: Report on the National Minimum Data Set* (Drug treatment series no. 9. Cat. no. HSE 73). Canberra: AIHW. 2009.

305 Pennay A, Lee N. Barriers to methamphetamine withdrawal treatment in Australia: findings from a survey of AOD service providers. *Drug Alcohol Review.* 2009;28(1):636-40.

306 Saltman DC, Newman CE, Mao L, Kippax SC, Kidd MR. Experiences in managing problematic crystal methamphetamine use and associated depression in gay men and HIV positive men: in-depth interviews with general practitioners in Sydney, Australia. *BMC Family Practice*, 2008;9(45):1–7.

307 Quinn B, Stoové M, Dietze P. Factors associated with professional support access among a prospective cohort of methamphetamine users. *J Substance Abuse Treatment.* 2013;45:235-41.

308 Darke S, Ross J, Teesson M, Lynskey M. Health service utilization and benzodiazepine use among heroin users: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addiction*. 2003;98(8):1129-35.

309 Pennay A, Ferris J, Reed M, Devaney M, Lee N. *Evaluation of 'Access Point' Specialist Methamphetamine*

Clinic. Fitzroy, Melbourne: Turning Point Alcohol and Drug Centre. 2010.

310 Kelly E, McKetin R, McLaren J. *Health Service Utilisation Among Regular Methamphetamine Users* (Tom Technical Report No. 233). Sydney: National Drug and Alcohol Research Centre. 2005.

311 McKetin R, Kelly E. Socio-demographic factors associated with methamphetamine treatment contact among dependent methamphetamine users in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Review*. 2007;26:161-8.

312 Hando J, Topp L, Hall W. Amphetamine-related harms and treatment preferences of regular amphetamine users in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Depend.* 1997;46:105-13.

313 Lemos NP. Methamphetamine and driving. *Social Science Justice.* 2009;49:247-9.

Rozdział 9

Mefedron i inne syntetyczne katynony

Grupa narkotyków: środki pobudzające

Mefedron (4-metylometkatynon) jest najczęściej stosowanym syntetycznym katynonem w Wielkiej Brytanii i dlatego ten rozdział skupia się właśnie na nim. Spośród 30 syntetycznych katynonów, w celach rekreacyjnych używane są: metylenodioksypirowaleron (MDPV), butylon, etylkatynon, etylon, 3- i 4-fluorometkatynon, metedron, metylon, pirowaleron, 3-MeOMC; 3-MMC; 4-BMC; 4-MEC; 4-MeO-a-PVP; 4-MeO-PBP; 4-MeO-PV9; 4-MPD; 4F-PV8; 4FPV9; 4F-PVP; a-PBT; a-PHP; a-PVT; dibutylon; DL-4662; etylon; MDPPP; MOPPP; NEB; pentedron; PV-8. Do roku 2012 w Unii Europejskiej ponad 30 syntetycznych katynonów zgłoszono jako potencjalne narkotyki.[1] W roku 2013, państwa członkowskie po raz pierwszy zgłosiły za pośrednictwem unijnego systemu wczesnego ostrzegania siedem kolejnych syntetycznych katynonów.[2]

Syntetyczne katynony to beta-keto fenyloetyloaminy. Zazwyczaj są analogami amfetaminy, co oznacza, że są strukturalnie powiązane z amfetaminą, metamfetaminą i MDMA. Inne syntetyczne katynony zidentyfikowane ostatnio na rynku narkotykowym to analogi pirowaleronu (3,4-metylenodioksypirowaleron i nafyron).[3]

9.1. Nazwy potoczne

Angielskie nazwy potoczne mefedronu w momencie publikacji to: Bubble(s), Miaow, Meow Meow, 4-MMC, Mcat, Sub-coca, Toot, Top Cat, Meph, M1, Drone, Spice E, Charge, Rush, Ronzio, Fiskrens, MMC Hammer, Bounce; Moonshine, Neo drones, Plant feeder, Roxy, SC spirit, White magic, Mad-dog, Bubbleluv, oraz Challenge (również nazwa ketaminy). Polskie nazwy potoczne to mef, mefka, mefcia, miau-maiu. Mogą istnieć również inne lokalne nazwy.

Termin „bath salts" (sole do kąpieli) stosowany jest głównie w Stanach Zjednoczonych w odniesieniu do szeregu syntetycznych katynonów i pojawia się w literaturze amerykańskiej.

9.2. Status prawny

Mefedron i inne pochodne katynonu umieszczono w klasie B, wykazu 2 narkotyków w rozumieniu ustawy o nadużywaniu narkotyków z 1971 r. (w prawie brytyjskim; z wyjątkiem buproprionu, który jest lekiem antydepresyjnym i związków już kontrolowanych na mocy tej ustawy, w tym samego katynonu, który należy do klasy C).

9.3. Jakość dowodów naukowych

Obecnie większość literatury brytyjskiej i europejskiej na temat szkodliwych następstw używania syntetycznych katynonów i sposobów postępowania z nimi koncentruje się na

mefedronie, a także w pewnym stopniu na MDPV, co stanowi odzwierciedlenie ich częstszego występowania niż inne syntetyczne katynony. Międzynarodowe badania naukowe dotyczące postępowania w przypadku ostrych i przewlekłych szkodliwych skutków używania mefedronu i innych syntetycznych katynonów są ograniczone. Istnieje jedynie kilka obserwacji klinicznych i serii przypadków oraz niewielka liczba prospektywnych badań obserwacyjnych, retrospektywnych serii i analiz dokumentacji pacjentów, ankiet przeprowadzonych wśród osób uzależnionych oraz analiz jakościowych. Nie wszystkie badania posiadają analityczne potwierdzenie używania katynonu, co ogranicza możliwość wyciągania szczegółowych wniosków i formułowania zaleceń.

Badania amerykańskie ogólnie odnoszą się do całej grupy tzw. „bath salts" i zwykle obejmują metylenodioksypirowaleron (MDPV), jak również mefedron i inne syntetyczne katynony. Niektóre z nich nie wyszczególniają związków wchodzących w skład omawianych „bath salts", a zatem nie zostały uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

9.4. Krótkie omówienie farmakologii

Naturalnym analogiem syntetycznych katynonów jest aktywny składnik liści czuwaliczki jadalnej (khat; *Catha edulis*), które od stuleci są żute w niektórych częściach Afryki i Półwyspu Arabskiego ze względu na ich właściwości pobudzające.[4] Mefedron został syntetyzowany po raz pierwszy w 1929 roku i jest powszechnie dostępny na kontynencie europejskim od 2007 roku, a w Wielkiej Brytanii od 2009 roku.

Podobnie jak amfetaminy, katynony działają stymulująco na ośrodkowy układ nerwowy, chociaż na ogół słabiej. Syntetyczne katynony są amfetaminopodobnymi stymulantami behawioralnymi, które mają podobny jak amfetamina wpływ na wychwyt zwrotny monoamin, w tym serotoniny, dopaminy i noradrenaliny.[5] Mają też podobnie silne właściwości sympatykomimetyczne.

Syntetyczne katynony działają pobudzająco poprzez zwiększenie stężenia dopaminy, serotoniny i noradrenaliny w synapsach. Są w stanie zahamować transportery wychwytujące monoaminę, zmniejszając ich usuwanie ze szczeliny synaptycznej. Mogą powodować uwalnianie amin biogennych z magazynów wewnątrzkomórkowych.[6] Syntetyczne katynony zasadniczo słabiej niż amfetaminy przenikają barierę krew-mózg, ponieważ obecność grupy beta-ketonowej powoduje wzrost polarności.[7]

Mefedron produkowany jest poprzez zastąpienie wodoru w pozycji 4 pierścienia aromatycznego katynonu grupą metylową i posiada podobną budowę cząsteczkową do wielu narkotyków ulicznych, w tym do amfetaminy i MDMA.[8]

Stwierdzono, że mefedron i metylon są silnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego wszystkich trzech monoamin. Mefedron i metylon są równoważnymi inhibitorami wszystkich trzech transporterów monoaminowych, o sile porównywalnej do MDMA.[9]

Zdolność mefedronu do wywoływania efektów subiektywnych podobnych do MDMA prawdopodobnie przyczyniła się do rozpowszechnienia jego stosowania. Jednakże zdolność mefedronu do wywoływania uwalniania dopaminy może być problematyczna, ponieważ w porównaniu z MDMA mefedron jest częściej nadużywany, podobnie jak środki uwalniające dopaminę, tj. metamfetamina.[10]

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie mefedron osiąga po 0,5-1 godzinie. Jego

całkowita biodostępność jest niska (10%), a stopień wiązania z białkami umiarkowany (21,59 ± 3,67%). Badania na zwierzętach i ludziach wykazały, że mefedron jest metabolizowany w różnych reakcjach fazy I (tj. demetylacja, utlenianie, itp.). Mogą być one przeprowadzane przez różne izoenzymy CYP450 (np. CYP2D6 i CYP3A4). Reakcje fazy II (tj. glukuronidacja) również biorą udział w metabolizmie mefedronu.[11-13]

9.5. Kliniczne zastosowania mefedronu i syntetycznych katynonów

Obecnie bupropion jest jedyną pochodną katynonu, która posiada wskazania medyczne w Stanach Zjednoczonych i Europie. Jest on wykorzystywany w leczeniu depresji i jako lek wspomagający rzucanie palenia.[14] Ze względu na jego przydatność kliniczną i brak skłonności do nadużywania został on celowo wyłączony z ustawy o nadużywaniu narkotyków z 1971 r., klasa B wykaz 2, obejmującej wiele katynonów.

9.6. Rozpowszechnienie i wzorce używania

Szereg badań [15,16] wykazało szybki wzrost używania mefedronu w 2009 r. w Wielkiej Brytanii. Sugeruje się, że w Wielkiej Brytanii i Holandii było to związane z niską jakością kokainy i ecstasy w tym czasie. Jego popularność zwiększyły również stosunkowo niska cena, łatwa dostępność dzięki jego „legalnemu" statusowi przed 2010 rokiem i oczekiwane efekty.[14,15,17]

Dostępność i częstość używania tego narkotyku w Wielkiej Brytanii po zdelegalizowaniu jest zróżnicowana.[18] Niektóre badania wykazują, że objęcie narkotyku kontrolą w 2010 roku nie powstrzymało jego rozprzestrzeniania,[19,20] podczas gdy inne potwierdzają ograniczenie rozpowszechniania.[21] Widać, że jego używanie obecnie spada, chociaż pozostaje jednym z najczęściej stosowanych narkotyków klubowych (lub nowych substancji psychoaktywnych (NSP)), a ograniczenie jego używania niekoniecznie musi być przypisane kontroli prawnej.

Niemniej jednak statystyki zawarte w raporcie z badania dotyczącego przestępczości w Anglii i Walii (CSEW; dawniej British Crime Survey)[22] wykazują, że używanie mefedronu (w poprzednim roku) wśród osób w wieku 16-59 lat spadło z 1,4% w 2010/2011 r. do 0,6% w 2013/4 r., chociaż nadal pozostaje piątym najczęściej stosowanym narkotykiem wśród osób dorosłych. Spadek odnotowano również w grupie wiekowej 16-24 lata, z 3,3% w roku 2010/11 do 1,9% w roku 2013/4.

Podobnie jak w przypadku innych narkotyków klubowych, używanie mefedronu wiąże się ze stylem życia. Badanie CSEW 2013/14 wykazało, że używanie mefedronu (w poprzedzającym roku) było około 20 razy wyższe wśród osób, które odwiedzały kluby nocne cztery lub więcej razy w ciągu ostatniego miesiąca (5,8%) niż wśród osób, które nie odwiedzały takich klubów w ciągu ostatniego miesiąca (0,3%).

W badaniu ankietowym dotyczącym narkotyków na świecie Global Drug Survey z 2012 r., 42,7% wybranych respondentów z Wielkiej Brytanii zgłosiło przynajmniej jednokrotne zażycie, a 19,5% zgłosiło zażycie w ciągu ostatniego roku. Wskaźnik używania wśród osób regularnie odwiedzających kluby (w zeszłym roku) wynosił 30%. Jednak nawet wśród tej grupy, wyniki badań potwierdzają zmniejszenie jego używania od czasu szczytowego

poziomu. Badanie ankietowe dotyczące narkotyków na świecie Global Drug Survey z 2012 r.[23] również wykazało spadek jego popularności. Podobnie analiza moczu zebranego z 12 przenośnych pisuarów w centrum Londynu, wykazała obecność mefedronu tylko w 6 pisuarach; podczas gdy kokaina, konopie indyjskie i MDMA były obecne w 11, a amfetamina w 10.[24] Brytyjskie Krajowe Centrum Informacji Toksykologicznej (National Poisons Information Service, NPIS) w swoich sprawozdaniach rocznych od 2010/11 również informowało o ograniczeniu aktywności związanej z mefedronem. [25,26]

Spadek używania mefedronu może nie być powszechny, a różnice mogą wynikać z aktywności seksualnej i położenia geograficznego. Dwa badania przeprowadzone w klubie nocnym przyjaznym homoseksualistom wykazały, że jego używanie w rzeczywistości znacznie wzrosło. Badanie przeprowadzone w 2010 r. wśród osób uczęszczających do klubów nocnych przyjaznym homoseksualistom w południowym Londynie wykazało, że najczęściej używanym narkotykiem jest mefedron, przy czym 27% respondentów zgłosiło zażycie lub plany jego zażycia w nocy.[16] Badanie przeprowadzone rok po objęciu narkotyku kontrolą wykazało, że mefedron pozostaje najpopularniejszym narkotykiem w tym środowisku, a jego używanie znacznie wzrosło w 2011 r., przy czym 41% respondentów zgłosiło zażycie lub plany jego zażycia w nocy. Najczęściej podawanym, ulubionym narkotykiem respondentów był mefedron (20,4%).[27] Podobnie w 2013 r., rząd walijski odnotował wzrost używania NSP, a w szczególności mefedronu, w ciągu ostatnich dwóch lat, a także wzrost liczby skierowań do placówek leczniczych w związku z uzależnieniem od mefedronu.[28]

Wśród większości osób uzależnionych od mefedronu, narkotyk ten jest często używany jako część szerszego repertuaru substancji. Z badania CSEW z 2012r. wynika, że 25% osób uzależnionych od mefedronu to osoby używające różnego rodzaju środków odurzających jednocześnie. Badania przeprowadzone wśród bywalców różnych lokali z zakresu night-time economy w Londynie i Lancashire wykazały, że mefedron został dodany do istniejącego repertuaru narkotykowego. Nie otwierał on drogi do używania innych narkotyków osobom, które wcześniej nie używały narkotyków, oraz nie prowadził do masowego wypierania innych narkotyków.[15,29] Wyniki innych badań wskazują na to, że wśród osób uzależnionych od mefedronu powszechne jest jego używanie jednocześnie z innymi substancjami, w tym z alkoholem, konopiami indyjskimi, kokainą, ekstazą i ketaminą.[30] Jedno z badań wykazuje, iż alkohol i marihuana są najczęściej spożywanymi jednocześnie substancjami.[31,32] Istnieją również niepotwierdzone dowody pochodzące z praktyki klinicznej, wskazujące na stosowanie mefedronu w połączeniu z metamfetaminą, w szczególności przez mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami (MSM).

Istnieją dowody na to, że niektóre osoby uzależnione spożywają więcej niż jedną substancję nie tylko w celu nasilenia oczekiwanych efektów, ale również w celu zmniejszenia działań ubocznych. Najczęstsze odnotowane kombinacje to mefedron lub MDPV w połączeniu z:[30,31,33-39]

- alkoholem, propranololem lub innym beta-blokerem w celu skompensowania tachykardii;
- marihuaną, diazepamem lub alprazolamem w celu wyeliminowania niepokoju i nadmiernego pobudzenia;
- famotydyną, omeprazolem lub domperidonem w celu wyeliminowania bólu żołądka;
- innymi substancjami psychostymulującymi, takimi jak kokaina, amfetamina, modafinil, trifluorometylofenyloperozyna, benzylopiperazyna, butylon, metylon lub pentylon w celu wzmocnienia działania stymulującego i entaktogennego;

- opioidami, takimi jak morfina lub tramadol, w celu osiągnięcia efektu podobnego do zażycia speedballa.
- GHB/GBL w celu zwiększenia pobudzenia seksualnego;
- ketaminą lub zopiklonem w celu zwiększenia halucynacji wzrokowych.

Istnieją ograniczone dowody na to, że syntetyczne substancje pobudzające, zwłaszcza katynony, zastępują opioidy w krajach z niedoborem heroiny. Przyczyny przejścia z dożylnie podawanej heroiny na katynony są niejasne, jednakże mogą być związane z łatwą dostępnością i postrzeganą wysoką jakością nowych narkotyków.[2] Dożylne podawanie mefedronu odnotowano w Rumunii, Słowenii i Irlandii[40] oraz na Wyspach Normandzkich.

W Wielkiej Brytanii odnotowano przypadki podawania mefedronu drogą iniekcji u osób używających opioidów, jednakże dowody na to są głównie niepotwierdzone.[41] Ankieta magazynu *Druglink* z 2012r. przeprowadzona wśród sił policyjnych, agencji antynarkotykowych i grup osób uzależnionych od narkotyków wskazała na rosnącą grupę osób przyjmujących mefedron drogą iniekcji, chociaż dane te są ponownie głównie niepotwierdzone. W raporcie wykazano, iż niektóre z tych osób przyjmujących narkotyki drogą iniekcji to osoby uzależnione od heroiny i cracku znane placówkom zajmującym się leczeniem uzależnienia od narkotyków, jak również nowe osoby przyjmujące narkotyki drogą iniekcji, które przeszły z doustnego lub donosowego używania mefedronu.[42] Brak jest jednak mocniejszych dowodów na poparcie tych twierdzeń. Bardziej systematyczne badania przeprowadzono w Irlandii w drodze analizy moczu zebranego od pacjentów kliniki leczenia uzależnienia od metadonu, która wykazała, że 14% z nich miało wyniki dodatnie na obecność mefedronu, a 3% na obecność metylonu.[43]

Istnieje niewiele publikacji na temat wzorców dożylnego stosowania mefedronu w Wielkiej Brytanii. Niepotwierdzone informacje wskazują na wzrost liczby przypadków przyjmowania mefedronu (czasami w połączeniu z metamfetaminą) drogą iniekcji wśród MSM w Londynie na seks-imprezach lub chill-outach, podczas których wiele osób korzysta ze wspólnego sprzętu bez jego sterylizacji.[44] Jak wynika z irlandzkiego badania przeprowadzonego wśród 11 pacjentów placówek niskoprogowych w zakresie redukcji szkodliwych skutków używania narkotyków, częstym zjawiskiem były nałogowe ponowne iniekcje wraz z długotrwałym niekontrolowanym używaniem, mimo że respondenci byli świadomi ryzyka związanego z przyjmowaniem narkotyków drogą iniekcji i znali bezpieczniejsze praktyki w tym zakresie. W tej małej grupie, 7 z 11 osób było bezdomnych, częste były iniekcje w miejscach publicznych i zastrzyki w pachwinę. Mefedron nie był pierwszym narkotykiem przyjmowanym drogą iniekcji, a jego stosowanie wydaje się być rozszerzeniem stosowania innych narkotyków, również podawanych w drodze iniekcji.[38]

9.7. Drogi przyjmowania, dawkowanie i częstość zażywania

Przed objęciem kontrolą w Wielkiej Brytanii w 2010 r., mefedron sprzedawany był głównie za pośrednictwem stron internetowych, head shopów i lokalnych ulicznych dealerów narkotyków. Mimo iż jest on nadal dostępny w sprzedaży przez Internet za pośrednictwem stron internetowych niemających siedziby w Wielkiej Brytanii, istnieją pewne dowody na to, że od czasu objęcia go kontrolą nastąpiło przesunięcie w kierunku zakupu narkotyku od dealerów ulicznych. Osoby używające płacą za produkt cenę wyższą niż przed

wprowadzeniem kontroli, mimo iż jest postrzegany jako produkt niższej jakości.[16,19]

Mefedron jest zazwyczaj sprzedawany w postaci białego lub brudnobiałego krystalicznego proszku o jasnożółtym odcieniu.45 Niektóre osoby stosujące go mówią o jego charakterystycznym nieprzyjemnym zapachu[37], a niektóre zauważyły „chemiczny zapach" swojego potu po jego użyciu. Sproszkowany mefedron często sprzedawany jest w małych plastikowych woreczkach (zazwyczaj w dawkach 1 g), ale pojawiają się doniesienia o jego sprzedaży w postaci tabletek wyciskanych z proszku lub kapsułek zawierających proszek. W momencie pisania niniejszego tekstu, koszt 1 g mefedronu wynosił w przybliżeniu 20,46 £, jednakże ceny różniły się lokalnie i regionalnie.

Mefedron rozpuszcza się w wodzie. Zazwyczaj jest on przyjmowany donosowo lub drogą pokarmową (zwykle substancję zawija się w bibułkę papierosową - proces znany jako „bombing") lub dodawany do napoju (czasem nazywany jest „whizzy water"). Zażywany jest również w drodze „dabbingu" (wcierania w dziąsła), doodbytniczo, przez palenie lub wstrzykiwanie (domięśniowe i dożylne).[15,32,41] Osoby używające zgłaszają również wiele równoległych sposobów podawania.[31,4-49]

W 2010 r. przeprowadzono przekrojowe anonimowe internetowe badanie ankietowe wśród osób używających mefedronu (rekrutowanych w ramach szerszego badania wzorców używania narkotyków wśród osób związanych ze sceną muzyki tanecznej). Wynika z niego, że najczęstszą drogą podawania jest przyjmowanie donosowe (65,9%), przy czym kobiety znacznie częściej niż mężczyźni przyjmują ten narkotyk donosowo (odpowiednio 76,2% i 67,2%).[48] W przypadku podawania donosowego często stosowana jest metoda „keying", w której zanurza się klucz w proszku i wciąga proszek z klucza (szacuje się, że dawka 1 g odpowiada ilości proszku wciągniętego z pięciu do ośmiu kluczy).[14] Uważa się, że podawanie mefedronu donosowo wiąże się ze znacznym podrażnieniem nosa, co sprawiło, iż niektóre z osób uzależnionych od tego narkotyku przerzuciło się na przyjmowanie doustne.[50]

Podanie donosowe może wiązać się z większym ryzykiem uzależnienia niż podanie doustne.[48,51] Badanie przeprowadzone wśród 947 Brytyjczyków używających mefedronu, z którymi skontaktowano się przed objęciem substancji kontrolą w 2010 r., wykazało, że ilość narkotyku użytego w typowej sesji była znacznie większa w przypadku osób przyjmujących go donosowo (średnio 0,97 g, SD 0,91) niż osób przyjmujących go doustnie (średnio 0,74 g, SD 0,64). Osoby, które przyjmowały narkotyk donosowo zgłaszały znacznie częstsze używanie w ciągu miesiąca (średnia 4,85 dnia, SD 5,11) niż osoby przyjmujące go doustnie (średnia 3,21 dnia, SD 3,01). Osoby, które przyjmowały narkotyk donosowo częściej używały tego narkotyku - 59,2% używało go co najmniej raz w miesiącu w ciągu ostatnich 12 miesięcy.[48]

Szybkość pojawienia się oczekiwanych efektów działania mefedronu zależy od drogi jego podania i wynosi kilka minut w przypadku podania donosowego lub wstrzyknięcia dożylnego oraz 15-45 minut po podaniu doustnym. Pojawienie się oczekiwanych efektów działania po podaniu doustnym może być opóźnione w przypadku obecności treści pokarmowej w żołądku.[52] W przypadku podania doodbytniczego działa szybciej oraz wymaga mniejszych dawek.[37]

Czas utrzymywania się efektów również zależy od sposobu podania. Działanie utrzymuje się do 2-3 godzin po podaniu donosowym lub doustnym, chociaż w przypadku podania donosowego, krócej, a tylko przez 15-30 minut po podaniu dożylnym. Aby osiągnąć szybkie i długo utrzymujące się działanie, niektórzy łączą drogi podawania w ramach jednej sesji, na

przykład najpierw wciągają jedną dawkę do nosa, a następnie drugą dawkę połykają.[52]

Stosunkowo krótki czas działania mefedronu wiąże się z wielokrotnym podawaniem mefedronu podczas jednej sesji.[52] Niezależnie od drogi podania, większość osób używajacych mefedronu podaje wielokrotne powtarzanie dawek w ciągu jednej sesji, aby utrzymać oczekiwany efekt (czasami określa się to jako "fiending"), co prowadzi do niekontrolowanego używania.[53]

Badania na zwierzętach wykazały energiczne samopodawanie mefedronu przez szczury, osiągające poziom, który wydaje się odpowiadać, a nawet przewyższać wartość, obserwowaną w przypadku innych narkotyków.[54]

Mefedron zazwyczaj przyjmowany jest doustnie, w dawkach podzielonych, łącznie od 0,5 do 1 g na jedną sesję. Chociaż brytyjskie badanie przeprowadzone wśród bywalców klubów wykazało, że około jedna czwarta osób uzależnionych od mefedronu przyjmowała ponad 1 g podczas typowej sesji,[48] inne badania wykazały dawki doustne wynoszące 1-2 g[55] lub nawet większe.[14] Ci sami badani stwierdzili, że średni czas trwania pojedynczej sesji wynosi 10,4 godziny i że istnieje korelacja pomiędzy całkowitą przyjętą ilością a czasem trwania sesji.[48]

9.8. Oczekiwane i niepożądane efekty używania w celach rekreacyjnych

Zgłaszane oczekiwane efekty działania mefedronu obejmują działanie pobudzające i sympatykomimetyczne, podobne do działania MDMA (ecstasy) i kokainy.[15,37,48,52,56,57] Mefedron cieszy się popularnością ze względu na niezbyt silne i krótkie działanie. Jest stosowany zarówno ze względu na jego właściwości poprawiające nastrój, jak i pełnienie roli stymulatora psychoruchowego w sytuacjach społecznych.[48] Osoby używające zgłaszają subiektywne efekty stymulujące, takie jak euforia, zwiększona koncentracja, chęć poruszania się, potrzeba mówienia, zmniejszony apetyt i czujność. Pożądane efekty obejmują również pobudzenie, głębsze odczuwanie muzyki, poprawę nastroju, zmniejszoną wrogość, poprawę funkcji psychicznych i zwiększenie energii.[15,19,30,48] Przy większych dawkach stwierdzono zniekształcenia percepcyjne lub halucynacje oraz empatogenne właściwości mefedronu.[15,19,48]

Istnieją pewne dowody na to, że niektóre osoby używają narkotyki pobudzające i halucynogenne w celu zwiększenia poziomu myśli seksualnych, nasilenia pożądania seksualnego, zwiększenia zmysłowości, poprawy funkcji seksualnych i przedłużenia sprawności seksualnej. Jeśli chodzi o mefedron i zwiększony popęd płciowy, odnotowano zależność dawka-reakcja.[48,58] Osoby używające mefedron zgłaszały zwiększoną zmysłowość, odhamowanie, zwiększoną sprawność seksualną (mężczyźni), zdolność do osiągnięcia kulminacji (kobiety) oraz zachowania seksualne, jakich nie podjęłyby się w stanie trzeźwości.[58-63] Jednakże efekty używania mefedronu zależą również od kombinacji i rodzajów stosowanych narkotyków, dawkowania, długości okresu stosowania, ról seksualnych, ryzyka normatywnego, otoczenia, doświadczeń i oczekiwań danej osoby.[60,64]

Z badań wynika, że około 20-56% osób używających mefedron doświadczyło działań niepożądanych[31,65] oraz że są one podobne do działań zgłaszanych w przypadku używania amfetaminy, metamfetaminy i MDMA.[66] Wyniki badań wskazują, że większość poważnych działań niepożądanych może być związana z dużymi dawkami i/lub długotrwałym

stosowaniem.[52]Istnieją jednak istotne różnice indywidualne, a podobne dawki mogą mieć znacząco różne efekty i konsekwencje u różnych osób.[67] Sugerowano, że niemożliwe jest ustalenie „bezpiecznej" dawki, ponieważ negatywne następstwa mogą wystąpić przy każdej podanej dawce.[68] Najczęstsze niepożądane efekty działania mefedronu zgłaszane przez osoby używające podsumowano w Ramce 9.[117,37,43,48,52,57,65]

Ramka 9.1. *Objawy niepożądane zgłaszane przez osoby używające mefedron:* [17,37,43,48,52,57,65]

Szczękościsk
Zmniejszony apetyt
Podrażnienie nosa i krwawienie z nosa
Nudności i wymioty
Przebarwienia kończyn i stawów
Bezsenność i/lub koszmary
Zawroty głowy
Brak koncentracji uwagi i/lub ostrości widzenia
Zaburzenia pamięci
Zaburzenia świadomości
Niepokój
Pobudzenie
Halucynacje i urojenia
Bóle głowy
Dreszcze i drgawki
Podwyższona temperatura ciała
Bóle w klatce piersiowej
Przyśpieszona czynność serca

Badanie obejmujące 900 bywalców klubów używających mefedron wykazało, że częstość występowania określonych efektów niepożądanych (wcześniej ustalona w badaniu) jest następująca: nadmierne pocenie się (67,2%), bóle głowy (50,7%), zaburzenia rytmu serca (43,4%), nudności (37%) oraz sinica i ochłodzenie palców rąk i stóp (15,3%).[48] Podobnie, w szkockim badaniu studentów, ponad połowa (56%) osób, które używały mefedron zgłosiła wystąpienie co najmniej jednego niepożądanego efektu: bruksizm (zgrzytanie zębami) (28,3%), paranoja (24,9%), ból przewodów nosowych (24,4%), uderzenia gorąca (23,4%), owrzodzenie jamy ustnej/ ból gardła (22,9%), krwawienia z nosa (22,4%), zmniejszony apetyt (21,5%), nieostre widzenie (21,0%), palpitacje (20,5%), bezsenność (19,5%), omamy (18,0%), nudności/ wymioty (17,1%) i niebieskie/zimne palce (14,6%).[65] Inne niepożądane efekty to trudności z oddawaniem moczu, obniżona koncentracja i agresja.

9.9. Śmiertelność

Analiza danych z krajowego programu zapobiegania zgonom spowodowanym używaniem substancji psychoaktywnych (NPSAD)* wykazała, że większość zgonów miała miejsce w przypadkach zażycia więcej niż jednej substancji, a w szczególności, gdy jedną z nich był alkohol.[69] Niemniej jednak w niewielkiej liczbie przypadków w Wielkiej Brytanii zgon był bezpośrednio związany z zażyciem mefedronu, co potwierdza obawy dotyczące toksyczności ostrej tego narkotyku.[69]

W tym samym badaniu Schifanno i wsp. stwierdzili, że czynnikami związanymi ze zgonem wskutek używania mefedronu były młody wiek (średnio 29 lat), płeć męska oraz wcześniejsza historia używania substancji psychoaktywnych.

* Aby zarejestrować zgon w bazie danych NPSAD jako zgon będący wynikiem używania narkotyków, spełnione musi zostać co najmniej jedno z następujących kryteriów: obecność jednej lub więcej substancji psychoaktywnych bezpośrednio związanych ze zgonem; historia uzależnienia lub używania narkotyków; oraz obecność kontrolowanych narkotyków wykazana podczas sekcji zwłok.

Badacze odnotowali również większą liczbę zgonów w wyniku zażycia mefedronu między sobotami a wtorkami, związaną z częstszym przyjmowaniem narkotyku w weekendy.[69] Niepokojącym zjawiskiem wynikającym z obserwacji w Wielkiej Brytanii były samookaleczenia, zwłaszcza próby samobójcze przez powieszenie zidentyfikowane jako mechanizm śmierci w prawie 30% przypadków, oraz dziwne zachowania ryzykowne w kolejnych 6 przypadkach (9,7%). Skłoniło to autorów do refleksji nad kwestią, czy mefedron sam w sobie, czy też stosowany z innymi substancjami, może wywoływać lub nasilać psychozy i/lub depresję, prowadzące do dziwnego zachowania lub samookaleczenia.[69]

9.10. Ostre szkodliwe następstwa

9.10.1. Ostra toksyczność

Obserwacje kliniczne i opisy serii przypadków pacjentów przyjętych do szpitali z ostrym zatruciem mefedronem[41,49,32,70,71,72] wskazują na występowanie objawów sympatykomimetycznych[49] i obrazu klinicznego podobnego do zatrucia środkami pobudzającymi.[72] Triangulacja danych z wielu źródeł przedstawia obraz ostrego zatrucia mefedronem (Ramka 9.2), który jest spójny z obrazem obserwowanym w przypadku stosowania innych rekreacyjnych środków sympatykomimetycznych, takich jak amfetamina, kokaina i MDMA.[73]

Ramka 9.2. *Objawy ostrego zatrucia mefedronem*

Sercowo-naczyniowe
Nadciśnienie tętnicze, tachykardia, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obfite pocenie się, uderzenia gorąca, duszność, zatrzymanie krążenia, skurcz naczyń obwodowych

Poznawcze
Splątanie, poprawa koncentracji, wzmożona czujność, amnezja, głód narkotyku, empatia/uczucie bliskości, zaburzenia nastroju

Dermatologiczne
Nietypowy zapach potu, wysypka

Laryngologiczne
Obolałe przewody nosowe, ból jamy ustnej/ gardła, krwawienie z nosa

Żołądkowo-jelitowe
Nudności/ wymioty, brak łaknienia, suchość w ustach, bóle brzucha, owrzodzenie jamy ustnej/ ból gardła

Metaboliczne
Podwyższony poziom kreatyniny, kwasica metaboliczna

Neurologiczne/ psychiatryczne/psychologiczne
Niepokój, panika, depresja, drażliwość, brak motywacji, anhedonia, pobudzenie seksualne, towarzyskość, euforia, bezsenność, bruksizm, bóle głowy, zawroty głowy/ uczucie pustki w głowie, szumy uszne, ataki padaczkowe, oczopląs, rozszerzenie źrenic, nieostre widzenie, odrętwienie, sine/zimne palce, gorączka, parestezje, omamy wzrokowe i słuchowe, paranoiczne urojenia, nasilenie wrażeń zmysłowych, obniżenie poziomu świadomości, pobudzenie, agresja, krótkotrwała psychoza, krótkotrwała mania

Mięśniowo-szkieletowe
Wzrost napięcia mięśni, szczękościsk

Oddechowe
Duszność

Zespół serotoninowy

Objawy kardiologiczne, psychiatryczne i neurologiczne najczęściej wymagają interwencji medycznej.[74] Zespół serotoninowy może wystąpić zarówno w wyniku ostrego przedawkowania jak i regularnego stosowania, zwłaszcza gdy osoba została poddana działaniu dwóch lub więcej narkotyków zwiększających działanie serotoniny. Opisuje się

poważne objawy sercowo-naczyniowe i neurologiczne, a także omamy, bóle w klatce piersiowej i drgawki.

Opisuje się również inne następstwa zatrucia mefedronem, takie jak:

- coraz więcej dowodów na to, że w stanie odurzenia, mefedron może w znacznym stopniu osłabić pamięć roboczą;[53]
- hiponatremia;[41,71,75]
- przypadek hipoosmotycznej hiponatremii euwolemicznej wywołanej zażyciem mefedronu z encefalopatią oraz podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym;[71]
- przypadek zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES);[76]
- przypadek zapalenia mięśnia sercowego;[70]
- przypadek katatonii;[77]
- przypadek spontanicznej odmy podskórnej związanej z zażyciem mefedronu, która nie wymagała wspomagania oddechu;[78]
- przypadek methemoglobinemii, poważnego powikłania spowodowanego przez szereg leków utleniających;[79]
- przypadek zespołu serotoninowego, przebiegający z hipertermią;[80]
- przypadek zespołu serotoninowego wywołanego przez zażycie MDPV;[81]
- przypadek ciężkiej, oporn~~o~~ej na leczenie niewydolności lewej komory serca.[83]

Ponadto, w jednej obserwacji klinicznej, zwrócono uwagę na potencjalne zagrożenie związane z mefedronem w przypadku osób chorych na cukrzycę. U pacjenta z cukrzycą typu 1 po przyjęciu mefedronu wystąpiła kwasica ketonowa. Katynony mogą bezpośrednio zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy cukrzycowej poprzez stymulowanie ośrodkowego układu nerwowego. Mogą one również pośrednio ograniczać zdolność danej osoby do radzenia sobie z cukrzycą poprzez zmiany zachowania i funkcji poznawczych.[82]

Nie jest możliwe dokładne ilościowe określenie rozpowszechnienia tych objawów. Amerykańskie serie przypadków 35 pacjentów, którzy zgłosili się na SOR z zatruciem w wyniku zażycia syntetycznych katynonów, wykazały, że:

- 91% pacjentów miało objawy neurologiczne;
- 77% pacjentów miało objawy sercowo-naczyniowe;
- 49% pacjentów miało objawy psychologiczne.[72]

W Wielkiej Brytanii, raport z serii przypadków 72 pacjentów, którzy zgłosili się z ostrym zatruciem mefedronem[45], wykazał, że najczęstszymi objawami występującymi przy przyjęciu do szpitala lub wcześniej były: pobudzenie (38,9%); tachykardia (36,1); zaburzenia rytmu serca (25,0%); wymioty (13,9%); klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze (13,9%); ból w klatce piersiowej (12,5%); ciężka tachykardia (8,3%); bóle głowy (7,2%); samoograniczające się przedszpitalne napady drgawek (6,9%).

W związku z tym, że osoby używające nie mogą mieć pewności co do faktycznej zawartości lub czystości przyjmowanego przez nie preparatu, następstwa mogą być różne.[84,85] Zgłoszono szereg substancji zafałszowujących, m.in. kofeinę, paracetemol, kokainę, amfetaminę i ketaminę.[86]

9.10.2. Szkodliwe następstwa iniekcji i zachowań seksualnych wysokiego ryzyka

Istnieją pewne dowody na to, że czasem wstrzykuje się chlorowodorek mefedronu (postać powszechnie stosowana w Wielkiej Brytanii). Ograniczone badania opisujące tę praktykę wyraźnie wskazują na jej potencjalne nieprzyjemne działania uboczne. Osoby przyjmujące mefedron drogą iniekcji zgłaszają obłęd pasożytniczy (prowadzący do drapania i wydłubywania skóry, w szczególności twarzy, szyi i ramion), paranoję, myśli samobójcze i bezsenność, zwłaszcza po długotrwałym używaniu.[52]

W jakościowym badaniu irlandzkim o małym zasięgu uczestnicy zgłaszali niepożądane efekty, tj. intensywną paranoję, gwałtowne zachowanie i agresję oraz pojawienie się objawów charakterystycznych dla choroby Parkinsona, w postaci skurczu, trzęsienia się i długotrwałego drętwienia kończyn. Osoby przyjmujące mefedron drogą iniekcji zgłaszają również intensywne pieczenie w miejscach wstrzyknięcia, ropnie kończyn, krzepnięcie i zastój krwi w żyłach oraz uszkodzenie żył. Objawy te wynikają z toksyczności narkotyku, jego krystalizacji po rozcieńczeniu oraz praktyk płukania strzykawek. Zgłaszają również przypadki wstrzykiwania wielu narkotyków oraz seryjne wstrzykiwanie narkotyku. Heroina jest używana w celu poradzenia sobie z intensywnym „odlotem" oraz uniknięcia nieprzyjemnego zjazdu po mefedronie.3[8]

Podobnie jak w przypadku innych narkotyków klubowych, stosowanie mefedronu wiąże się z wystąpieniem ryzykownych zachowań seksualnych wśród mężczyzn heteroseksualnych i MSM.[30,63] Istnieją niepotwierdzone dowody na przyjmowanie mefedronu drogą iniekcji wśród MSM w Londynie (tzw. „slamming" [trzaskanie] jako eufemizm dla „wstrzykiwania"), czasami w połączeniu z metamfetaminą i zachowaniami iniekcyjnymi, które narażają użytkowników na wysokie ryzyko zarażenia się HIV i zapaleniem wątroby.[44]

9.10.3. Ostry zespół abstynencyjny

Informacje na temat odstawienia znajdują się w punkcie 9.12.2.

9.10.4. Łączenie wielu narkotyków i ich interakcje

Okazuje się, że jednoczesne używanie innych substancji w połączeniu z mefedronem zwiększa szkodliwe następstwa. Raporty dotyczące większości zgonów związanych z używaniem mefedronu w Wielkiej Brytanii wskazują na łączenie wielu narkotyków.[69] Działanie mefedronu może nasilać zwłaszcza alkohol.[87,88] Studium przypadku obejmujące dwóch pacjentów wykazało, że duże ilości alkoholu spożyte z mefedronem mogą prowadzić do poważnych zaburzeń rytmu serca.[89] Jednoczesne zażycie dwóch środków pobudzających może zwiększyć toksyczność mefedronu, a także powodować potencjalnie szkodliwe następstwa,[34] w tym ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego lub zatrucia (patrz punkt 7.7.2).

Badanie na zwierzętach wykazało, że mefedron zwiększa neurotoksyczność metamfetaminy, amfetaminy i MDMA, substancji, które są powszechnie stosowane razem z mefedronem.[90]

Odnotowano również jeden zgon spowodowany połączeniem GHB i mefedronu, aczkolwiek bez analitycznego potwierdzenia zastosowanych substancji.[91]

W związku z tym, że CYP2D6 i CYP3A4 mogą uczestniczyć w metabolizmie mefedronu, inhibitory tych enzymów mogą zwiększać ogólnoustrojowe oddziaływanie mefedronu i prowadzić do zwiększonej toksyczności. Działać tak mogą m.in. leki antyretrowirusowe: rytonawir (w małych dawkach nasilających inhibitor CYP3A4) i kobicystat (inhibitor CYP3A4 i CYP2D6). Niejasna pozostaje rola rytonawiru w indukowaniu glukuronidacji oraz jego wpływ na oddziaływanie mefedronu.

9.11. Postępowanie w przypadku ostrych następstw używania

9.11.1. Rozpoznanie i ocena toksyczności mefedronu

Obecnie brak jest szybkich testów moczu lub surowicy potwierdzających zażycie mefedronu (lub innych narkotyków często wraz z nim używanych). Zaleca się postawienie diagnozy na podstawie oceny klinicznej i rozpoznania powiązanego z nim toksydromu, wykluczając inne przyczyny objawów.

Dane z Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej (National Poisons Information Service - NPIS) wskazują, że w Wielkiej Brytanii w latach 2012-13 z sekcji dotyczącej mefedronu w serwisie TOXBASE® korzystano częściej niż z sekcji dotyczących innych używanych narkotyków; mefedron zajął także siódme miejsce w zapytaniach telefonicznych, chociaż w ciągu trzech lat odnotowano spadek ich liczby.[26] W latach 2012-13, odnotowano 76 zapytań telefonicznych dotyczących mefedronu (-2,6% w stosunku do roku poprzedniego), a liczba wejść na strony internetowe TOXBASE® dotyczące mefedronu wynosiła 8432 (wzrost o 36,1% w stosunku do roku poprzedniego).[92]

Nie jest możliwe dokładne określenie liczby przyjęć do szpitali związanych z zatruciem mefedronem lub przyjęciem jakiegokolwiek narkotyku w celach rekreacyjnych, między innymi dlatego, że objawom ostrego zatrucia przypisano wiele różnych kodów pierwotnych, które mogą odnosić się raczej do objawów niż do przyczyn.[93] Ponadto u pacjentów przyjmowanych na SOR nie przeprowadza się zazwyczaj badań toksykologicznych, ponieważ wyniki zwykle nie są dostępne w odpowiednim czasie, aby wpłynąć na sposób leczenia pacjenta. Mefedron jest również często stosowany jako część szerszego repertuaru przyjmowanych narkotyków, w związku z czym następstwa mogą być spowodowane przez inne substancje.[52]

Serie przypadków przyjęć na SOR z powodu ostrego zatrucia mefedronem w Wielkiej Brytanii dają pewien wgląd w dane liczbowe. W badaniu przeprowadzonym na SORze w Aberdeen Royal Clirmary w okresie od 1 grudnia 2009 r. do kwietnia 2010 r. (przed delegalizacją mefedronu w Wielkiej Brytanii) zgłoszono łącznie 89 przypadków; 33% osób zgłosiło spożycie samego mefedronu, 30% mefedronu i alkoholu, a 35% - współużywanie innych substancji.[94] Badanie dotyczące wpływu objęcia mefedronu kontrolą na ilość przyjęć na londyńskie SORy wykazało 58 przypadków w roku poprzedzającym wprowadzenie kontroli i 55 przypadków w roku po wprowadzeniu kontroli, wykazując, że po objęciu narkotyku kontrolą przyjęcia z powodu szkodliwych skutków działania mefedronu nadal występowały.[21,32,52]

Sugeruje się, aby klinicyści brali pod uwagę zażycie mefedronu w przypadku przyjęć z powodu psychozy.

W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ostrego zatrucia mefedronem zaleca się zwrócenie się o informacje do Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej (National Poisons Information Service - NPIS), w szczególności za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®.

http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/M-Products/Mephedrone/

Zaleca się zarejestrowanie odpowiednich klinicystów i oddziałów w celu skorzystania z tych usług.

Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

9.11.2. Postępowanie w przypadku ostrego zatrucia

Nie przeprowadzono randomizowanych badań kontrolowanych ani innych szeroko zakrojonych i rzetelnych badań dotyczących postępowania w przypadku ostrego zatrucia mefedronem, ale z opisów przypadków i serii przypadków wynika, że leczenie powinno obejmować leczenie podtrzymujące, ukierunkowane na objawy. Argumentowano, że ze względu na podobieństwo do kokainy i amfetaminy, przydatne mogą się okazać strategie postępowania, które zaleca się w przypadku zatrucia tymi narkotykami.[74]

W przypadku ostrego zatrucia środkami pobudzającymi podtrzymująca terapia objawowa może obejmować leczenie pobudzenia, drgawek, kwasicy metabolicznej, nadciśnienia tętniczego, niedociśnienia tętniczego i rabdomiolizy. Wskazane może być również leczenie zespołu serotoninowego. TOXBASE® sugeruje obserwację pacjentów bezobjawowych przez co najmniej 4 godziny lub przez co najmniej 8 godzin w przypadku pacjentów, którzy przyjęli preparaty o przedłużonym uwalnianiu. Sugeruje również, że u dorosłych z pobudzeniem należy początkowo podać dawkę diazepamu doustnie lub dożylnie (0,1-0,3 mg/kg masy ciała). Konieczne może być podanie większej dawki.

Poza benzodiazepinami, w niektórych studiach przypadków zgłaszano stosowanie propofolu, haloperidolu i innych leków przeciwpsychotycznych,[34,95] chociaż twierdzi się również, że w przypadku zatrucia syntetycznym katynonem leki przeciwpsychotyczne powinny być stosowane ostrożnie, ponieważ zwiększają one aktywność drgawkową .[96] W jednym raporcie opisano lorazepam jako skuteczny w leczeniu pobudzenia i różnych objawów sympatykomimetycznych działania mefedronu.[49] W innym opisie przypadku, uznano za klinicznie przydatny schemat leczenia odpowiednimi dawkami kwetiapiny i lorazepamu w celu wyeliminowania paranoidalnego toku myślenia, pobudzenia i niepokoju.

9.11.3. Wyniki leczenia

Osoby przyjmowane do szpitali zwykle wracają do zdrowia. Większość (84,7%) z 72 pacjentów przyjętych do szpitala z ostrym zatruciem opisanych w jednej serii przypadków[45] została wypisana bezpośrednio z SORu albo z oddziału obserwacji krótkookresowej; pozostałe 15,3% zostało przyjętych do szpitala, 11,1% zostało przyjętych na obserwację/na oddział medycyny ogólnej, a 4,2% wymagało przyjęcia na oddział intensywnej terapii. W sumie 13,9% osób wymagało podania benzodiazepin (doustnego lub dożylnego) podczas lub po przyjęciu do szpitala w celu wyeliminowania ciągłego pobudzenia. Wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego zostali wypisani, bez długoterminowych następstw w momencie

wypisu, a długość pobytu w szpitalu wynosiła od 0,3 do 30 godzin (średnio 6,7 godziny, SD 7,3 godziny).[45]

9.11.4. Postępowanie w przypadku ostrego zespołu abstynencyjnego

Patrz punkt 9.12.2.

9.12. Szkodliwe następstwa związane z przewlekłym używaniem

9.12.1. Uzależnienie

Pojawiają się dowody na to, że mefedron ma potencjał uzależniający. Istnieje teza, że zdolność mefedronu do uwalniania dopaminy w ciele prążkowanym może być problematyczna, ponieważ w porównaniu z MDMA mefedron może mieć większy potencjał uzależniający, zbliżony do potencjału uzależniającego środków uwalniających dopaminę, takich jak metamfetamina.[10] Jedno z badań na zwierzętach wskazuje, że dopaminergiczne działanie mefedronu może przyczynić się do zwiększenia jego potencjału uzależniającego.[97]

Sprawozdanie Komisji Doradczej ds. Nadużywania Narkotyków (ACMD) dotyczące katynonów sugeruje, że ze względu na podobieństwo do amfetaminy niosą one ze sobą podobne ryzyko uzależnienia, a ich przewlekłe stosowanie prowadzi do uzależnienia, a także do cyklu niekontrolowanego używania i okresów przerw związanych z możliwością pojawienia się depresji.[14] Opublikowano jedną obserwację kliniczną uzależnienia od mefedronu zdiagnozowanego w oparciu o kryteria ICD-10[98] , w przypadku której uzależnienie doprowadziło do wystąpienia objawów psychotycznych. Inne badania również wykazały potencjał uzależniający. W jednym z badań obejmującym 100 osób używających mefedronu, 30% z nich spełniło co najmniej trzy kryteria zależności od środków pobudzających według klasyfikacji DSM-IV, z oznakami silnie nałogowego używania tego narkotyku.[30] W badaniach ankietowych przeprowadzonych w szkołach, 17,6% osób, które używały mefedronu, zgłosiło objawy „uzależnienia" związane ze stosowaniem mefedronu.[65] Podobnie, badanie przeprowadzone wśród 797 brytyjskich bywalców klubów, którzy używali mefedronu, wykazało, że jest on „tak samo lub bardziej uzależniający" niż kokaina.[48] W innym badaniu 50% z 1500 osób używających mefedronu uznało go za uzależniający.[31]

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że mefedron powoduje silne i powtarzające się pragnienie używania,[17,65] a tolerancja na niego szybko się zwiększa, co prowadzi do spożywania coraz większych dawek w krótszych odstępach czasu. Subiektywne raporty dotyczące głodu narkotykowego sugerują, że mefedron może mieć większy potencjał uzależniający powodujący powtarzalne i nałogowe używanie niż MDMA,[17,31,65] mimo że obserwacje te są dokonywane na podstawie własnych doniesień. Istnieją coraz to nowsze dowody dotyczące subiektywnych skutków działania mefedronu sugerujące, że jego spożycie wiąże się z „pragnieniem zażycia większej ilości"[17,30,53] - wykazano, że pragnienie to znacznie wzrasło, gdy użytkownicy byli trzeźwi, ale przewidywali zażycie w bliskiej przyszłości.[53]

9.12.2. Zespół abstynencyjny

Istnieje kilka doniesień dotyczących głodu mefedronowego[15,37,65] i zespołu abstynencyjnego. Według osób używających, pojawienie się głodu mefedronowego może być związane ze zwiększoną częstością jego stosowania.[48]

Badanie ankietowe przeprowadzone wśród osób używających tego narkotyku wykazało również, że w porównaniu z osobami, które przyjmowały mefedron doustnie, osoby, które przyjmowały go donosowo, oceniały jego działanie uzależniające jako silniejsze niż kokainy[48] – co prawdopodobnie było odzwierciedleniem szybszego pojawienia się i krótszego czasu trwania oczekiwanych efektów działania mefedronu w przypadku osób przyjmujących go donosowo. Głód mefedronowy został opisany jako silniejszy niż ecstasowy.[17]

Badanie obejmujące 100 osób używających przeprowadzone przez Winstock i wsp. wykazało, że najczęstszymi objawami abstynencyjnymi po przerwaniu ciągu mefedronowego były: zmęczenie, bezsenność, niedrożność przewodów nosowych oraz obniżona koncentracja. Inne objawy odstawienia to depresja, niepokój, zwiększony apetyt, rozdrażnienie, nietypowy zapach potu oraz chęć lub głód użycia.[30]

W obserwacjach klinicznych, mefedron był opisywany przez osoby nadużywające jako powodujący bardziej intensywną początkową euforię i ostrzejszy zespół abstynencyjny niż MDPV.[99] W tej obserwacji klinicznej, osoba używająca mefedronu, posiadająca również historię używania opioidu i metamfetaminy, zgłosiła, iż odstawienie mefedronu było najbardziej nieprzyjemnym przypadkiem odstawienia narkotyku, jakiego doświadczyła. Pacjent zgłosił, iż przerwanie stosowania mefedronu spowodowało pobudzenie i zaburzenia nastroju w ciągu kilku godzin, silniejsze niż w przypadku kokainy lub metamfetaminy, wraz ze wzrostem napięcia mięśni, którego złagodzenie wymagało ciągłego ruchu.[99] Zgłaszał, że tylko metamfetamina dała pewien stopień ulgi w odstawieniu.[99]

9.12.3. Inne szkodliwe następstwa: ryzyko zakażeń ogólnoustrojowych i wirusowych

Podobnie jak inne narkotyki klubowe, wpływ mefedronu na zachowania seksualne może z kolei wpływać na transmisję wirusów przenoszonych drogą krwi i infekcji przenoszonych drogą płciową.[63] Ponadto stosowanie mefedronu wiąże się z nałogowym i częstym wstrzykiwaniem, co sprawia, że jego użytkownicy są szczególnie narażeni na ryzyko nabycia i transmisji wirusów przenoszonych drogą krwi. Do tego dochodzi ryzyko związane konkretnie z samą iniekcją mefedronu, które może obejmować ropnie kończyn, krzepnięcie i zastój krwi w żyłach oraz uszkodzenie żył. W związku z powyższym, osoby przyjmujące mefedron drogą iniekcji narażone są na ryzyko wystąpienia posocznicy, infekcyjnego zapalenia wsierdzia, zakrzepicy żył głębokich i innych powikłań.

9.13. Postępowanie w przypadku wystąpienia szkodliwych następstw związanych z przewlekłym używaniem i uzależnieniem

9.13.1. Postępowanie kliniczne w przypadku przewlekłego używania i uzależnienia

Rozdział 7 dotyczy ogólnego rozpoznania i oceny uzależnienia od stymulantów typu amfetaminy (ATS; punkt 7.10.1), mające zastosowanie do mefedronu, podobnie jak wskazówki dotyczące wsparcia i interwencji psychospołecznej i farmakologicznej (punkt 7.10.3).

9.13.2. Postępowanie w przypadku odstawienia

Brak jest procedur postępowania farmakologicznego w przypadku odstawienia, chociaż osoby z uzależnieniem psychicznym mogą wymagać leczenia objawów odstawienia. Potrzebna może okazać się stała pomoc psychologiczna, m.in. w celu zapobieżenia powrotowi do nałogu.[52]

Brak jest randomizowanych badań kontrolowanych dotyczących leczenia ostrego zatrucia lub odstawienia. Raporty sugerują leczenie podtrzymujące z zastosowaniem niskich do umiarkowanych dawek benzodiazepiny w celu wyeliminowania pobudzenia i paranoi. W obserwacji klinicznej uzależnienia od mefedronu (diagnoza oparta na kryteriach ICD-10), które doprowadziło do wystąpienia objawów psychotycznych, opisano schemat leczenia olanzapiną.[98] Inna obserwacja kliniczna opisuje pacjenta stosującego leki antydepresyjne w celu wyeliminowania objawów rezydualnych depresji, anhedonii i poczucia beznadziei pojawiających się we wszystkich okresach jego abstynencji.[99] Kolejna obserwacja kliniczna opisuje interwencję farmakologiczną mającą na celu odstawienie MPDV, z włączeniem risperodonu, który jest stosowany w przypadkach dezorganizacji, urojeń i halucynacji.[100]

9.13.3. Przyjęcie do specjalistycznych ośrodków leczenia uzależnienia od narkotyków

W Anglii odnotowano 82% wzrost liczby przyjęć w związku ze stosowaniem mefedronu w latach 2011/12-2013/14, z 900 do 1 641.[101]

W Irlandii Północnej, w okresie od 1 kwietnia 2011 r. do 31 marca 2012 r., 150 osób zostało przyjętych do ośrodków celem leczenia uzależnienia od mefedronu (118 mężczyzn i 32 kobiety; 19 było poniżej 18 roku życia, 69 było w wieku 18-25 lat, a 62 przekroczyło 25 rok życia; 37 miało wcześniejsze doświadczenie w leczeniu uzależnienia od narkotyków, a 113 nie).[102]

9.13.4. Opieka i wsparcie po pobycie w instytucji zamkniętej

Patrz punkt 7.10.5.

9.14. Publiczna opieka zdrowotna i redukcja szkód

W celu redukcji szkód Winstock i wsp. zalecają:[51]

- unikanie regularnego używania w celu uniknięcia wzrostu tolerancji;
- niestosowanie ze środkami pobudzającymi lub dużymi ilościami alkoholu i/lub innych depresantów;
- niewstrzykiwanie;
- unikanie odwodnienia;
- unikanie przegrzania.

Zob. również uwagi ogólne w rozdziale 7.

9.14.1. Bezpieczeństwo publiczne: prowadzenie pojazdów

Analiza 376 przypadków domniemanego kierowania pojazdami pod wpływem narkotyków wykazała 6 przypadków prowadzenia pojazdów pod wpływem mefedronu. Mefedron może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, ponieważ może powodować spadek koncentracji, halucynacje i psychozę.[103]

Piśmiennictwo

1 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *EU Drug Market Report: A Strategic Analysis*. 2013. http://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-publications/drug- markets (pobrana 3 lipca 2013).

2 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *European Drugs Report 2014.Trends and Developments*.

3 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) Laboratory and Scientific Section. Details for Synthetic Cathinones. https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/67b1ba69- 1253-4ae9-bd93-fed1ae8e6802 (pobrane 2 kwietnia 2014).

4 Warfa N, Klein A, Bhui K, Leavey G, Craig T, Alfred Stansfeld S. Khat use and mental illness: a critical review. *Soc Sci Med*. lipiec 2007;65(2):309–18.

5 Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:681-98.

6 Cozzi NV, Sievert MK, Shulgin AT, Jacob P 3rd, Ruoho AE..Inhibition of plasma membrane monoamine transporters by beta-ketoamphetamines. *Eur J Pharmacol.* 17 września 1999;381(1):63–9.

7 Coppola M, Mondola R. Synthetic cathinones: chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as 'bath salts' or 'plant food'. *Toxicol Lett.* 1 czerwca 2012;211(2):144–9. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.03.009.

8 Carroll FI, LewinAH, Mascarella SW, Seltzman HH, Reddy PA. Designer drugs: a medicinal chemistry perspective. *Ann NY Acad Sci*. 2012;1248:18-38.

9 Iversen L, White M, Treble R. Designer psychostimulants: pharmacology and differences. *Neuropharmacology*. grudzień 2014;87:59–65. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.015.

10 Hadlock GC, Webb KM, McFadden LM, Chu PW, Ellis JD, Allen SC, Andrenyak DM, Vieira-Brock PL, German CL, Conrad KM, Hoonakker AJ, Gibb JW, Wilkins DG, Hanson GR, Fleckenstein AE. 4-Methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *J Pharmacol Exp Ther*. listopad 2011;339(2):530–6. doi: 10.1124/jpet.111.184119.

11 Martínez-Clemente J, López-Arnau R, Carbó M, Pubill D, Camarasa J, Escubedo E. Mephedrone pharmacokinetics after intravenous and oral administration in rats: relation to pharmacodynamics. *Psychopharmacology (Berl).* wrzesień 2013;229(2):295-306.

12 Yanagihara Y, Kariya S, Ohtani M, Uchino K, Aoyama T, Yamamura Y, i wsp. Involvement of CYP2B6 in n-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2001;29:887-90.

13 Hijazi Y, Boulieu R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2002,30:853–8.

14 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). *Consideration of the Cathinones*. Home Office, 2010.

15 Measham F, Moore K, Newcombe R, Welch Z. Tweaking, bombing, dabbing and stockpiling: the emergence of mephedrone and the perversity of prohibition. *Drugs Alcohol Today.* 2010;10(1):14– 21.

16 Measham F, Wood DM, Dargan PI, Moore K. The rise in legal highs: prevalence and patterns in the use of illegal drugs and firstand second-generation 'legal highs' in South London gay dance clubs. *J Substance Use.* sierpień 2011;16(4):263–72.

17 Brunt TM, Poortman A, Niesink RJ, van den Brink W. Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: mephedrone. *J Psychopharmacol*. listopad 2011;25(11):1543-7. doi: 10.1177/0269881110378370.

18 Measham F, Moore K, Østergaard J. Mephedrone, 'Bubble' and unidentified white powders: the contested identities of synthetic 'legal highs'. *Drugs Alcohol Today*. 2011;11(3):137-46.

19 Winstock A, Mitcheson L, Marsden J. Mephedrone: still available and twice the price. *Lancet.* 2010;376:1537.

20 Dybdal-Hargreaves NF, Holder ND, Ottoson PE, Sweeney MD, Williams T. Mephedrone: Public health risk, mechanisms of action, and behavioural effects Eur J Pharmacol. 15 sierpnia 2013;714(1–3):32–40. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.05.024.

21 Wood DM, Greene SL, Dargan PI. Emergency department presentations in determining the effectiveness of drug control in the United Kingdom: mephedrone (4-methylmethcathinone) control appears to be effective using this model. *Emerg Med J.* 2013;30:70–1.

22 Office for National Statistics. *Drug Misuse Declared: Findings from the 2011/12 Crime Survey for England and Wales* (2nd edition). Home Office, lipiec 2012.

23 Guardian online. Which drugs do you take? US and the UK compared by the Global Drug Survey. http://www.guardian.co.uk/society/datablog/2012/mar/15/global-drug-survey-us-uk#data (pobrane 24 lipca 2013).

24 Archer JRH, Dargan PI, Hudson S, Wood DM. Analysis of anonymous pooled urine from portable urinals in central London confirms the significant use of novel psychoactive substances. *Q J Med*. 2013; 106:147-52.

25 National Poisons Information Service (NIPS). *Annual Report 2010/11.* Health Protection Agency, 2011.

26 National Poisons Information Service (NIPS). *Annual Report 2011/12.* Health Protection Agency, 2012.

27 Wood DM, Measham F, Dargan PI. 'Our favourite drug': prevalence of use and preference for mephedrone in the London night-time economy 1 year after control. *J Substance Use.* 2012;17(2):91-7.

28 Welsh Government*. Working Together to Reduce Harm. Substance Misuse Annual Report 2013.*

29 Moore K, Dargan PI, Wood DM, Measham F. Do novel psychoactive substances displace established club drugs, supplement them or act as drugs of initiation? The relationship between mephedrone, ecstasy and cocaine. *Eur Addict Res*. 2013;19(5):276–82.

30 Winstock A, Mitcheson L, Ramsey J, Davies S, Puchnarewicz M, Marsden J. Mephedrone: use, subjective effects and health risks. *Addiction*. 2011;106(11):1991-6.

31 Carhart-Harris RL, King LA, Nutt DJ. A Web-based survey on mephedrone. *Drug Alcohol Depend.* 2011;118:19-22.

32 Wood DM, Greene SL, Dargan PI. Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone. *Emergency Med J.* 2010;28:280–2. doi 0:10.1136/emj.2010.092288.

33 Zuba D, Byrska B. Prevalence and co-existence of active components of 'legal highs'. *Drug Test Anal.* Czerwiec 2013;5(6):420-9. doi: 10.1002/dta.1365.

34 Schifano F, Albanese A, Fergus S, Stair JL, Deluca P, Corazza O, Davey Z, Corkery J, Siemann H, Scherbaum N, Farre' M, Torrens M, Demetrovics Z, Ghodse AH; Psychonaut Web Mapping; ReDNet Research Groups. Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl)*. Kwiecień 2011;214(3):593-602. doi: 10.1007/ s00213-010-2070-x.

35 Marinetti LJ, Antonides HM. Analysis of synthetic cathinones commonly found in bath salts in human performance and postmortem toxicology: method development, drug distribution and interpretation of results. *J Anal Toxicol.* Kwiecień 2013;37(3):135-46. doi: 10.1093/jat/bks136.

36 McElrath K, O'Neill C. Experiences with mephedrone preand post-legislative control: perceptions of safety and sources of supply. *Int J Drug Policy.* 2011;22:120-7.

37 Deluca P, Schifano F, Davey Z, Corazza O, Di Furia L; the Psychonaut Web Mapping Research Group*. Mephedrone Report.* Institute of Psychiatry, King's College London, London, 2009. http://www.psychonautproject.eu (pobrany 19 sierpnia 2010).

38 Van Hout MC, Bingham T. 'A costly turn on': patterns of use and perceived consequences of mephedrone based head shop products amongst Irish injectors. *Int J Drug Policy.* 23;2012:188-97.

39 Karila L, Reynaud M. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. *Drug Test Anal.* 2011;3:552-9.

40 Colfax G, Santos GM, Chu P, Vittinghoff E, Pluddeman A, Kumar S, i wsp. Amphetamine-group substances and HIV. *Lancet*. 2010;376:458-74.

41 Wood DM, Davies S, Greene SL, Button J, Holt DW, Ramsey J, i wsp. Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity. *Clin Toxicol.* 2010;48:924-7.

42 DrugScope. DrugScope street drug trends survey highlights growing problems with mephedrone, 22 listopada 2012. http://www.drugscope.org.uk/Media/Press+office/pressreleases/DrugScope+Street+Drug+Trends+Survey+highlights+growing+problems+with+mephedrone (pobrane 2 marca 2015).

43 McNamara S, Stokes S, Coleman N. Head shop compound abuse amongst attendees of the Drug Treatment Centre Board. *Int Med J.* 2010;103(5):134–7.

44 Kirby T, Thornber-Dunwell M. High-risk drug practices tighten grip on London gay scene. *Lancet*. 2013;381(9861):101–2. doi:10.1016/S0140-6736(13)60032-X.

45 Dargan PI, Wood DM. Annex 1 to the risk assessment report *Technical Report on Mephedrone.* EMCDDA contract CT.10.EPI.057. Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK, July 2010. http://www.emcdda.europa.eu (pobrany 14 czerwca 2011).

46 Global Drug Survey. http://globaldrugsurvey.com/about/drug-prices (pobrany 1 lipca 2013).

47 James D, Adams RD, Spears R, Cooper G, Lupton DJ, Thompson JP, Thomas SH; National Poisons Information Service. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service. *Emerg Med J.* sierpień 2011;28(8):686–9. doi: 10.1136/emj.2010.096636.

48 Winstock AR, Mitcheson LR, Deluca P, i wsp. Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction*. 2011;106(1):154-61.

49 Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, i wsp. Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) with associated sympathomimetic toxicity. *J Med Toxicol.* 2010;6(3):327-30.

50 Newcombe R. *Mephedrone: Use of Mephedrone (M-Cat, Meow) in Middlesbrough*. Lifeline, Manchester, 2009.

51 Winstock AR, Marsden J, Mitcheson L. What should be done about mephedrone? *BMJ*. 2010;340:c1605.

52 Dargan PI, Sedefov R, Gallegos A, Wood DM. The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinonemephedrone (4-methylmethcathinone). *Drug Test Anal.* lipiec-sierpień 2011;3(7–8):454–63. doi: 10.1002/dta.312.

53 Freeman TP, Morgan CJ, Vaughn-Jones J, Hussain N, Karimi K, Curran HV. Cognitive and subjective effects of mephedrone and factors influencing use of a 'new legal high'. *Addiction*. Kwiecień 2012;107(4):792-800. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03719.x.

54 Motbey CP, Clemens KJ, Apetz N, Winstock AR, Ramsey J, Li KM, Wyatt N, Callaghan PD, Bowen MT, Cornish JL, McGregor IS. High levels of intravenous mephedrone (4-methylmethcathinone) self-administration in rats: neural consequences and comparison with methamphetamine. *J Psychopharmacol*. Wrzesień 2013;27(9):823-36. doi: 10.1177/0269881113490325.

55 Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM. Here today, gone tomorrow…and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, Salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines. *J Med Toxicol.* Marzec 2012;8(1):15-32. doi: 10.1007/ s13181-011-0202-2.

56 Wood DM, Dargan PI. Mephedrone (4-methylmethcathinone): what is new in our understanding of its use and toxicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 03.12.2012;39(2):227–33. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.04.020.

57 Dick D, Torrance C. Drugs survey. *MixMag.* 2010;225:44.

58 Van Hout MC, Brennan R. 'Bump and grind': an exploratory study of mephedrone users' perceptions of sexuality and sexual risk. *Drugs Alcohol Today.* 2012;11(2):93-103.

59 Semple SJ, Patterson TL, Grant I. Motivations associated with methamphetamine use among HIV men who have sex with men. *J Substance Abuse Treatment.* 2002;22:149-56.

60 Frohmader KS, Pitchers KL, Balfour M, Coolen LM. Mixing pleasures: review of the effects of drugs on sex behavior in humans and animal models. *Hormones Behavior.* 2010;58:149-62.

61 Pfaus JG. Pathways of sexual desire. J Sex Med. 2009;6:1506-33.

62 Raj A, Saitz R, Cheng DM, Winter M, Samet JH. Associations between alcohol, heroin, and cocaine use and high risk sexual behaviors among detoxification patients. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33:169-78.

63 Mitcheson L, McCambridge J, Byrne A, Hunt N, Winstock A. Sexual health risk among dance drug users: cross-sectional comparisons with nationally representative data. *J Drug Policy*. 2008;19:304– 10.

64 Rhodes T, Quirk A. Drug users' sexual relationships and the social organization of risk: the sexual relationship as a site of risk management. *Soc Sci Med.* 1998;46(2):157-69.

65 Dargan PI, Albert S, Wood DM. Mephedrone use and associated adverse effects in school and

college/university students before the UK legislation change. *QJM*. 2010;103(11):875-9.

66 Schifano F, Corkery J, Naidoo V, Oyefeso A, Ghodse AH. Comparison between amphetamine/methylamphetamine and ecstasy (MDMA, MDEA, MDA, 4-MTA) mortality data in the UK (1997–2007). *Neuropsychobiology*. 2010;61:122-30.

67 Dickson AJ, Vorce SP, Levine B, Past MR. Multiple-drug toxicity caused by the coadministration of 4-methylmethcathinone (mephedrone) and heroin. *J Analytic Toxicol.* 2010;34:162-8.

68 Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH. Mephedrone-related fatalities in the United Kingdom: contextual, clinical and practical issues. W: Gallelli L, ed. *Pharmacology*. InTech, 2012. http://www.intechopen.com/books/pharmacology/mephedrone-related-fatalities-in-the-united-kingdomcontextual-clinical-and-practical-issues.

69 Schifano F, Corkery C, Ghodse AH. Background: suspected and confirmed fatalities associated with mephedrone (4-methylmethcathinone, 'meow meow') in the United Kingdom. *J Clin Psychopharmacol.* Październik 2012;32(5):710-4. doi: 10.1097/JCP.0b013e318266c70c.

70 Nicholson PJ, Quinn MJ, Dodd JD. Headshop heartache: acute mephedrone meow myocarditis. *Heart*. 2010;96:2051.

71 Sammler EM, Foley PL, Lauder GD, Wilson SJ, Goudie AR, O'Riordan JI. A harmless high? *Lancet*. 2010;376:742.

72 Benzie F, Hekman K, Cameron L, Wade DR, Miller C, Smolinske S, Warrick B. Emergency department visits after use of a drug sold as'bath salts'–Michigan, 13.11.2010–31.03.2011.Michigan, 13.11.2010–31.03.2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 20.05.2011;60(19):624–7.

73 Wood DM, Dargan PI. Understanding how data triangulation identifies acute toxicity of novel psychoactive drugs. *J Med Toxicol.* 2012;8:300–3. doi: 10.1007/s13181-012-0241-3.

74 Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol*. 2012;08:33-42.

75 Gustavsson D, Escher C. [Mephedrone – Internet drug which seems to have come and stay. Fatal cases in Sweden have drawn attention to previously unknown substance.] [Artykuł w języku szwedzkim.] *Lakartidningen*. 21-27.10.2009;106(43):2769–71.

76 Omer TA, Doherty C. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) complicating the 'legal high' mephedrone. *BMJ Case Rep*. 29.08.2011;2011. pii: bcr0220113904. doi: 10.1136/ bcr.02.2011.3904.

77 Kolli V, Sharma A, Amani M, Bestha D, Chaturvedi R. 'Meow meow' (mephedrone) and catatonia. *Innov Clin Neurosci*. luty 2013;10(2):11-12.

78 Maan ZN, D'Souza AR. Spontaneous subcutaneous emphysema associated with mephedrone usage. *Ann R Coll Surg Engl.* styczeń 2012;94(1):e38-40. doi: 10.1308/003588412X13171221499108.

79 Ahmed N, Hoy BP, McInerney J. Methaemoglobinaemia due to mephedrone ('snow'). *BMJ Case Rep*. 22.10.2010;2010. pii: bcr0420102879. doi: 10.1136/bcr.04.2010.2879.

80 Garrett G, Sweeney M. The serotonin syndrome as a result of mephedrone toxicity. *BMJ Case Rep.* 20.08.2010;2010. pii: bcr0420102925. doi: 10.1136/bcr.04.2010.2925.

81 Mugele J, Nañagas KA, Tormoehlen LM. Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann Emerg Med*. Lipiec 2012;60(1):100-2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.11.033.

82 Wong ML, Holt RI. The potential dangers of mephedrone in people with diabetes: a case report. *Drug Test Anal*. lipiec-sierpień 2011;3(7–8):464-5. doi: 10.1002/dta.316.

83 Chhabra JS, Nandalan S, Saad R. Mephedrone poisoning – a case of severe refractory left ventricular failure. Poster Presentation 33. W: *The State of the Art Meeting*, London, 13–14.12.2010, str. 74-5.

84 Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Second-generation mephedrone. The confusing case of NRG-1. *BMJ*. 2010;341:c3564

85 Davies S, Wood DM, Smith G, i wsp. Purchasing 'legal highs' on the Internet – is there consistency in what you get? *QJM*. 2010;103(7):489-93.

86 Camilleri A, Johnston MR, Brennan M, Davis S, Caldicott DG. Chemical analysis of four capsules containing the controlled substance analogues 4-methylmethcathinone, 2-fluoromethamphetamine, alpha-phthalimidopropiophenone and N-ethylcathinone. *Forensic Sci Int* 2010;197:59–66.

87 Pacifici R, Zuccaro P, Farre M, i wsp. Cell-mediated immune response in MDMA users after repeated dose administration: studies in controlled versus noncontrolled settings. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;965:421-33.

88 Schifano F, Oyefeso A, Corkery J, i wsp. Death rates from ecstasy (MDMA, MDA) and polydrug use in England and Wales 1996-2002. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2003;18:519-24.

89 McGaw C, Kankam O. The co-ingestion of alcohol and mephedrone – an emerging cause of acute medical admissions in young adults and a potential cause of tachyarrhythmias. *West London Med J.* 2010;2:9–13.

90 Angoa-Perez M, Kane M, Briggs D, Francescutti D, Sykes C, Shah M, Thomas D, Kuhn D. Mephedrone does not damage dopamine nerve endings of the striatum, but enhances the neurotoxicity of

methamphetamine, amphetamine and MDMA. *J Neurochem.* 2013;125:102-10.

91 Aromatario M, Bottoni E, Santoni M, Ciallella C. New 'lethal highs': a case of a deadly cocktail of GHB and mephedrone. *Forensic Science International.* 2012;223(1–3):e38–e41.

92 National Poisons Information Service (NIPS). *Annual Report 2012/13.* Health Protection Agency, 2013.

93 Shah AD, Wood DM, Dargan PI. Survey of ICD-10 coding of hospital admissions in the UK due to recreational drug toxicity. *QJM*. Wrzesień 2011;104(9):779-84. doi: 10.1093/qjmed/hcr074.

94 Regan L, Mitchelson M, Macdonald C. Mephedrone toxicity in a Scottish emergency department. *Emerg Med J.* 2011;28:1055-8.

95 Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, Jansen J. Clinical experience with and analytical confirmation of 'bath salts' and 'legal highs' (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol (Phil).* 2011;49(6):499-505. doi: 10.3109/15563650.2011.590812.

96 Woo TM, Hanley J. 'How do they look?' Identification and treatment of common ingestions in adolescents. *J Pediatr Health Care.* marzec-kwiecień 2013;27(2):135–44. doi: 10.1016/j.pedhc.2012.12.002.

97 Baumann MH, Ayestas MA Jr, Partilla JS, Sink JR, Shulgin AT, Daley PF, Brandt SD, Rothman RB, Ruoho AE, Cozzi NV. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology*. Kwiecień 2012;37(5):1192-203. doi: 10.1038/npp.2011.304.

98 Bajaj N, Mullen D, Wylie S. Dependence and psychosis with 4-methylmethcathinone (mephedrone) use. *BMJ Case Rep.* 03.11.2010;2010. pii: bcr0220102780. doi: 10.1136/bcr.02.2010.2780.

99 Winder GS, Stern N, Hosanagar A. Are 'bath salts' the next generation of stimulant abuse? *J Subst Abuse Treat.* Styczeń 2013;44(1):42-5. doi: 10.1016/j.jsat.2012.02.003. Epub 23.03.2012.

100 Antonowicz JL, Metzger AK, Ramanujam SL. Paranoid psychosis induced by consumption of methylenedioxypyrovalerone: two cases. *Gen Hosp Psychiatry.* listopad-grudzień 2011;33(6):640.e5-6. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2011.04.010.

101 Public Health England (PHE). *Adult Drug Statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS). 01.04.2013 do 31.03.2014.* PHE, 2014.

102 *Statistical Bulletin* PHIRB 3, październik 2012.

103 Burch HJ, Clarke EJ, Hubbard AM, Scott-Ham M. Concentrations of drugs determined in blood samples collected from suspected drugged drivers in England and Wales. *J Forensic Leg Med*. Maj 2013;20(4):278-89. doi: 10.1016/j.jflm.2012.10.005. Epub 05.12.2012.

Rozdział 10

Ecstasy (MDMA, 3,4-metylenodioksymetamfetamina) i narkotyki o podobnym działaniu

Grupa narkotyków: środki pobudzające

W niniejszym rozdziale termin „ecstasy" odnosi się do nielegalnych produktów narkotykowych zawierających MDMA (3,4-metylenodioksy-N-metylamfetaminę) jako jedyny lub podstawowy składnik psychoaktywny. Mimo pewnych zmian w częstości używania, MDMA jest od wielu dziesięcioleci popularnym narkotykiem w Wielkiej Brytanii.

MDMA jest strukturalnie podobna zarówno do stymulantów typu amfetaminy, jak i do meskalinowych środków halucynogennych, jednakże różni się farmakologicznie od innych klas substancji.[1] Oprócz działania pobudzającego i halucynogennego, MDMA i podobne substancje mają wspólne właściwości, które czasami określa się mianem „entaktogennych"[2,3] lub empatogennych.[4,5] Określenie to odzwierciedla połączenie efektu psychostymulującego z niezwykłymi zmianami świadomości, prowadzącymi do euforii i intensywnej miłości do siebie i innych.[5] MDMA stanowi dobry przykład trudności w odróżnieniu empatogenów od środków pobudzających, ponieważ łączy w sobie obie właściwości.[6]

W niniejszym rozdziale poruszono również kwestie związane ze spożywaniem nowych substancji psychoaktywnych (NSP)[6] podobnych do MDMA, które obejmują inne pochodne amfetaminy (zob. Tabela 10.1). Niektóre katynony i benzofurany również naśladują działanie MDMA (zob. Rozdział 9), chociaż istnieją subtelne różnice w zakresie ich wpływu na psychikę.[6]

Osoby używające ecstasy mogą używać tego terminu wyłącznie w celu określenia MDMA lub ogólnie w celu określenia każdej substancji o podobnym działaniu. Osoby używające mogą świadomie nabywać i spożywać jeden z entaktogenów wymienionych w Tabeli 10.1 lub mogą je nieświadomie spożywać[7,8] w produktach, które otrzymują jako „ecstasy".

Substancje wchodzące w skład produktów sprzedawanych na rynku jako „ecstasy" są zróżnicowane. Badania wykazały różnice w zakresie czystości MDMA w zależności od czasu i lokalizacji, a także różnice w zakresie składników występujących w tabletkach sprzedawanych jako esctasy.[8-12] W ciągu ostatnich lat te ostatnie obejmowały produkty inne niż MDMA, takie jak MDA, benzofuran, metylon,[13] piperazyny, takie jak BZP14 oraz ostatnio PMA i PMMA.

Istnieją również znaczne różnice, jeśli chodzi o siłę działania tabletek, nawet tych sprzedawanych jako ten sam produkt lub pod tą samą „marką" i zawierających MDMA jako główny składnik aktywny. W badaniu przeprowadzonym od listopada 2013 r. do lipca 2014 r. przeanalizowano 24 grupy tabletek sprzedawanych jako „ecstasy" na terenie Glasgow w celu ilościowego określenia w nich zawartości MDMA, ustalenia przeciętnej dawki i

identyfikacji wszelkich innych narkotyków w tabletkach.

Tabela 10.1. *Entaktogeny: MDMA i nowe substancje psychoaktywne podobne do MDMA.*

Nazwa chemiczna		Nazwy potoczne (pojawiają się i znikają, lokalnie mogą być używane inne nazwy)
***Pochodne metylenodioksyfenyloamin*[18]**		
3,4-metylenodioksy-N-metylamfetamina	**MDMA**	Ecstasy, E, Molly, Mandy, MD,
3,4-metylenodioksy-N-etyloamfetamina	MDEA, MDE	Eve
1,3-benzodioksolilo-N-metylobutanoamina *(N -metylo-1,3-benzodioksolilobutanamina)*	MBDB[19]	Eden, Methyl-J
3,4-metylenodioksyamfetamina	MDA	Tenamfetamina, love drug,[s]Sass
***Inne substytuty amfetamin*[2]**		
4-metylotioamfetamina	4-MTA[19]	Flatliners[20]
para-metoksyamfetamina, 4-metoksyamfetamina	PMA, 4-MA (należy zauważyć, że inny narkotyk, 4-metyloamfetamina, nosi tę samą nazwę)	Dr Death (Dr Śmierć), Death (Śmierć)
para-metoksy-N-metyloamfetamina *4-metoksy-N-metyloamfetamina*	PMMA, 4-MMA	Dr Death (Dr Śmierć), Death (Śmierć)

Tabela 10.2. *Inne substancje stosowane ze względu na ich właściwości entaktogenne*

Nazwa chemiczna		Nazwa potoczna
3,4-metylenodioksy-N-metylokatynon, bk-3,4-metylenodioksymetamfetamina	bk-MDMA (MDMC, metylon)	Metylon MDMC, bk-MDMA lub „Molly”
β-keto-N-metylobenzodioksolilobutanamina B1	bk-MBDB (beta-keton-MBDB)	Butylon

Stwierdzono 5,7-krotną różnicę między najniższym a najwyższym stężeniem. Różnice stwierdzono nawet między tabletkami noszącymi to samo logo i wyglądającymi identycznie.[15]

Wyniki analizy niewielkiej liczby próbek przeprowadzonej przez walijski ośrodek zajmujący się badaniem narkotyków wykazały, że metylon i MDA są ostatnio sprzedane w Wielkiej Brytanii jako „ecstasy” lub pod własnymi nazwami.* Tylko dwie z przebadanych przez ośrodek próbek, które przedstawiono jako MDAI zawierały MDAI; kolejne 6 próbek przedstawionych jako MDAI zawierało inne narkotyki, co dowodzi fałszywej reprezentacji MDAI w sprzedaży przez internet.[16] 4 próbki, przedstawione jako inne narkotyki, zawierały MDAI. Pochodne benzofuranu, takie jak 5 i 6-APB, były z pewnością dostępne w sprzedaży i stosowane od około 2011 r., ale ich stosowanie nie było szeroko zgłaszane w ankietach.[17] Okaże się, czy będą one nadal stosowane po wprowadzeniu zakazu w 2014 r., czy też zostaną zastąpione przez sprzedawców innymi entaktogennymi NSP.

* Niniejszy ustęp dotyczy walijskiego projektu o pojawiających się narkotyków i identyfikacji nowych substancji (WEDINOS; Welsh Emerging Drugs & Identification of Novel Substances), którego strona internetowa (http://www.wedinos.org) została przeszukana we wrześniu 2014 r. przy użyciu słów kluczowych „metylon”, „MDA” i „MDAI”.

Ze względu na ich właściwości entaktogenne stosuje się również szereg innych substancji, w tym niektóre katynony (w szczególności te, które są również analogami beta-keto metylenodioksyfenyloamin[21]). Wymieniono je w Tabeli 10.2.

Niektóre pochodne benzofuranów, indaniloalkiloaminy i aminoindanu są również wykorzystywane rekreacyjnie w celu uzyskania podobnych efektów. Zostały one pokrótce omówione na końcu niniejszego rozdziału.

10.1. Nazwy potoczne

Nazwy potoczne używane w momencie publikacji zostały wymienione w Tabelach 10.1 i 10.2. Lokalnie mogą być używane inne nazwy.

10.1.1. Tabletki, pigułki i kapsułki

Termin „ecstasy" (w skrócie często „E", „XTC", itp.) jest najczęściej używany w przypadku prasowanych tabletek lub kapsułek („tabsy", „dropsy", „Eska", „ciasteczka", „UFO", itp.) zawierających dawkę MDMA. Użytkownicy mogą również odnosić się do takich produktów używając nazw różnych „marek", kolorów, kształtów, nadrukowanego logo, za pomocą których producenci odróżniają je od innych (np. „białe gołębie", „żółty Superman", „jabłuszka", „różowe diamenty").

10.1.2. Kryształy i proszek

Ecstasy w proszku i w postaci kryształków jest często określana przez użytkowników jako „MDMA" lub „czyste MDMA", w przeciwieństwie do formy tabletkowej, która jest określana jako „ecstasy".

Nazwy zwyczajowe to: Mandy, MD, Mad Dog i Molly (termin ten jest obecnie używany w amerykańskiej popkulturze, istnieje więc prawdopodobieństwo, że zostanie przyjęty przez młodsze pokolenie użytkowników). Dawka zawinięta w bibułę lub bibułkę papierosową, przeznaczona do połknięcia, może być nazywana „bombą" lub „spadochronem".

10.2. Status prawny

MDMA jest narkotykiem klasy A w rozumieniu brytyjskiej ustawy o nadużywaniu narkotyków z 1971 r. Inne entaktogeny są kontrolowane w różnych klasach (Tabela 10.3). Mogą pojawić się nowe substancje entaktogenne, które nie są objęte kontrolą prawną.

Tabela 10.3. *Status prawny entaktogenów (stan na luty 2015 r.)*

Klasyfikacja na mocy ustawy o nadużywaniu narkotyków z 1971 r.	Narkotyk
Klasa A	**MDMA**, MDEA, MDA, MBDB, 4-MTA, PMA, PMMA
Klasa B	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon), 5-APB, 6-APB, 5-APDB, 6-APDB, 5-MAPB, 6-MAPB, 5-EAPB, 5-APDI[22]
Klasa C	MDAI (Wyspa Man)
Niekontrolowane („dopalacze")	MDAI (z wyłączeniem Wyspy Man), 5-IAI

10.3. Jakość dowodów naukowych

Chociaż o MDMA wiadomo o wiele więcej niż o innych narkotykach klubowych, dowody dotyczące ostrych i przewlekłych szkodliwych następstw jak również postępowania w przypadku tych szkodliwych następstw są ograniczone. Duża część dowodów klinicznych pochodzi z opisów przypadków i serii przypadków, a także z niewielkiej liczby prospektywnych badań obserwacyjnych, audytów retrospektywnych i analizy dokumentacji pacjentów.

Mimo dokonania wielu przeglądów dowodów,[23-25] czołowi badacze ecstasy nadal nie osiągnęli konsensusu odnośnie niektórych szkodliwych następstw.[26,27] Na przykład Parrott podkreśla ogromną ilość literatury opisującej szkodliwe następstwa działania narkotyku, zwłaszcza przewlekłe następstwa neurotoksyczne.[24,25] Jednak jego wnioski są kwestionowane.[26] Ostatni przegląd Cole'a jest bardziej krytyczny w stosunku do bazy dowodów dotyczących ecstasy, podkreślając brak pewności co do szkodliwych następstw rzekomo przypisywanych ecstasy. Sugeruje on, że ilość objawów klinicznych związanych z ecstasy jest znacznie mniejsza niż można by się spodziewać, biorąc pod uwagę wysoką częstość jej używania.[27]

Podobnie jak w przypadku innych NSP i narkotyków klubowych, wiarygodność obserwacji klinicznych jest niespójna. Wiele z nich nie ma potwierdzenia toksykologicznego. Niektórzy autorzy sugerują, że takie studia przypadków nie stanowią potwierdzenia, iż używanie ecstasy jest, ogólnie rzecz biorąc, najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem obserwacji klinicznych.[28,29] Pomimo tych ograniczeń, źródła te stworzyły jednak spójny obraz wspólnych wzorców ostrej toksyczności ecstasy.

Dowody odnoszące się do konkretnych analogów MDMA wśród NSP, wykorzystywanych w celu uzyskania efektów entaktogennych, są znacznie bardziej ograniczone i obejmują niewielką liczbę badań farmakologicznych na zwierzętach i in vitro w zakresie ich farmakologii oraz studiów przypadków ostrego zatrucia. Raporty na temat ich wpływu i toksyczności na ogół zawarte są w szerszej literaturze poświęconej ecstasy[18] oraz stymulantom typu amfetaminy (ATS), dlatego też z istniejącej literatury można wyciągnąć pomocne wnioski.

10.4. Krótkie omówienie farmakologii

MDMA i inne narkotyki podobne do ecstasy mają budowę cząsteczkową pochodnych fenyloetyloaminy i farmakologicznie można je uznać za nietypowe ATS. MDMA jest stosowana w różnych celach, a jej działanie jest zróżnicowane: jest inhibitorem uwalniania i wychwytywania monoamin: serotoniny, dopaminy i noradrenaliny.[30,31] Jest również inhibitorem monoaminooksydazy i działa bezpośrednio jako agonista na receptory, w tym 5HT2A - receptor serotoniny odpowiedzialny za efekty psychodeliczne.[30] Jej działanie na transporter noradrenaliny wydaje się w dużej mierze wyjaśniać euforyczne działanie psychostymulujące,[32] a silne działanie serotoninergiczne jest odpowiedzialne za farmakologiczną odmienność od typowych substancji psychostymulujących.[33,34]

Wśród narkotyków pobudzających i psychodelicznych profile ryzyka i działania narkotyków podobnych do ecstasy są na tyle unikalne, że porównanie z klasami narkotyków o innych właściwościach może być zarówno mylące jak i informujące. Coraz częściej nie są one postrzegane ani jako klasyczne środki halucynogenne, ani jako klasyczne środki

pobudzające.[2]
Poza działaniem pobudzającym (takim jak zwiększenie energii, euforia) i wpływem na układ sercowo-naczyniowy, które są wspólne dla ATS i kokainy, MDMA wywołuje charakterystyczne zmiany nastroju i percepcji, w szczególności zwiększoną empatię, uczucie dobrostanu emocjonalnego, towarzyskości i zmysłowości.[2,35] Przez to, MDMA opisuje się jako produkt pośredni między środkami pobudzającymi i psychodelicznymi środkami halucynogennymi (lub łączący w sobie niektóre ich właściwości).[2]

Grupa narkotyków o działaniu emocjonalnym i behawioralnym, podobnym do MDMA, nosi nazwę „entaktogenów", [1,36] chociaż termin ten nie jest powszechnie stosowany. Termin „empatogen" jest również stosowany do określenia narkotyków o właściwościach psychoaktywnych podobnych do MDMA.[4] Narkotyki te opisuje się jako zdolne do wywoływania u ludzi odwracalnych, kontrolowanych zmian świadomości, charakteryzujących się emocjonalnym rozluźnieniem, uczuciem szczęścia i empatią,[2] które nazwano „zespołem entaktogenicznym".[37] MDMA wywołuje zmienione stany świadomości charakteryzujące się zwiększoną empatią w stosunku do innych ludzi[38] i stanem „otwartego umysłu", charakteryzującym się zwiększoną samoakceptacją i otwartością na komunikację, a także zmniejszeniem reakcji lękowych, bez efektów psychodelicznych. Inne typowe efekty entaktogenne, w tym subiektywne „odprężenie",[39] „spokój",[36] „poczucie jedności z innymi"[40] i „empatia"[40] mogą odbiegać od działań oczekiwanych od ATS.

Farmakologia empaktogennych efektów MDMA i powiązanych z nią narkotyków budzi wiele niepewności. Oprócz bezpośredniego wpływu działania serotoninergicznego na nastrój, transporter serotoniny (SERT), na który działa MDMA i jej analogi, pośredniczy w uwalnianiu hormonów neuropeptydowych - oksytocyny i prolaktyny.[41] Zakłada się, że działanie MDMA na SERT przyczynia się do jej prospołecznych, entaktogennych efektów.

Dawki i stężenie MDMA oraz podobnych narkotyków w surowicy często nie korelują ściśle z obserwowanymi skutkami szkodliwymi, a dawka przyjęta przez całe życie również może nie być ściśle związana ze stopniem uszkodzenia przewlekłego. Jednym z sugerowanych wyjaśnień jest to, że polimorfizm genetyczny wpływający na metabolizm wątrobowy MDMA odgrywa rolę mediatora w toksyczności.[34] Na metabolizm MDMA (poprzez etapy obejmujące metabolity farmakologicznie czynne i toksyczne) wpływa wzorzec dawkowania,[42] a metabolizm kolejnych dawek jest hamowany przez ograniczoną dostępność enzymu cytochromu P450 (CYP2D6).[30,43]

Parametoksyamfetamina (PMA) i parametryksymetamfetamina (PMMA) są silnymi inhibitorami transportera noradrenaliny i serotoniny, a także związkami zwiększającymi uwalnianie tych monoamin. Wiąże się je z większą zachorowalnością i śmiertelnością, w szczególności w wyniku hipertermii.[44,45] Mogą powodować większą toksyczność serotoninową. PMA, PMMA i 4-MTA często powodują wystąpienie poważnej hipertermii, prawdopodobnie będącej wynikiem ciężkiej toksyczności serotoninowej, stanowiącej następstwo złożonego działania: znacznego uwalniania serotoniny i silnego hamowania monoaminooksydazy.[46-51] Ich hipertermiczne właściwości są silniejsze niż MDMA.[52] W połączeniu z MDMA i innymi narkotykami serotoninergicznymi ryzyko to zwiększa się.[53]

MDMA szybko się wchłania. Zaczyna działać zazwyczaj w ciągu 20-60 minut, osiągając efekty szczytowe między 60 a 90 minutą, a całkowity czas działania wynosi do 5 godzin.[54] Okres półtrwania typowej dawki 100 mg wynosi około 8-9 godzin.[30] Podczas aktywnej zabawy na ecstasy, poziom kortyzolu w ślinie może wzrosnąć ponad ośmiokrotnie w stosunku do poziomu podstawowego.[55]

Szybkość pojawienia się efektów działania podobnych substancji jest różna. Osoby

używające zgłaszają, że efekty działania MDAI są odczuwalne w ciągu 10-12 minut od spożycia. Użytkownicy podają także, że czas działania różni się znacznie w zależności od osoby – z efektami szczytowymi osiąganymi od 30-45 minut do 3 godzin. [56] Zmienność tę częściowo przypisuje się produktom zawierającym substancje inne niż MDAI.[57]

Efekty działania PMA pojawiają się znacznie później. Wzbudza to obawy, zwłaszcza gdy osoba używająca uważa ją za MDMA. Użytkownicy mogą przyjąć kolejną dawkę, sądząc, że pierwsza dawka nie przyniosła żadnego efektu. Istnieje zatem ryzyko przedawkowania, w tym przedawkowania śmiertelnego.

10.5. Kliniczne zastosowania

MDMA jest narkotykiem ujętym w Wykazie 1, nieposiadającym dobrze udokumentowanego i licencjonowanego zastosowania klinicznego. Jednak zanim MDMA została sklasyfikowana i ujęta w wykazie, była wykorzystywana w psychoterapii, jako środek ułatwiający okazywanie uczuć.[58]

Pomimo barier prawnych, w ostatnich latach kontynuowano badania nad jej zastosowaniem w psychoterapii i MDMA jest obecnie w fazie II badań klinicznych jako uzupełnienie psychoterapii zespołu stresu pourazowego (PTSD) opornego na leczenie. Pierwsze badania pilotażowe na małą skalę przyniosły dobre wyniki wstępne i minimalne efekty uboczne, ale konieczne są szersze badania.[59]

Spekuluje się, że MDMA wspiera i wzmacnia psychoterapię poprzez zwiększanie dostępu do materiału emocjonalnie niepokojącego, modulowanie związanego z tym poziomu pobudzenia i wzmacnianie przymierza terapeutycznego.[60] Wiadomo, że MDMA ma znaczny wpływ na neurotransmisję serotoninergiczną, a następstwem jej wpływu na serotoninę jest uwalnianie oksytocyny i wazopresyny, które mogą mieć znaczenie dla budowania zaufania i ograniczać reakcję na zagrożenie, tj. prośbę o ponowne przywołanie traumatycznych wspomnień.[61] Badania obrazowe mózgu po podaniu MDMA wykazują zmniejszoną aktywność ciała migdałowatego i zmiany w reakcji na zagniewaną i radosną mimikę twarzy.[4] Niemniej jednak wśród ekspertów widoczne są znaczne różnice poglądów. [26,62] Niektórzy naukowcy uważają, że dowody na toksyczność MDMA są już wystarczające, aby stwierdzić, że „nie istnieją bezpieczne kliniczne zastosowania MDMA”.[63]

10.6. Rozpowszechnienie i wzorce używania

Używanie ecstasy w celach rekreacyjnych w Wielkiej Brytanii cieszy się popularnością już od kilkudziesięciu lat. Wskaźnik używania zmieniał się z czasem, ale dane z badania dotyczącego przestępczości w Anglii i Walii (CSEW)[64] pokazują, że w 2013 r.[14] był to trzeci najczęściej używany nielegalny narkotyk po konopiach indyjskich i kokainie, przy czym 1,6% dorosłych w wieku 16-59 lat i 3,9% młodych dorosłych (16-24 lata) zażyło go w ciągu ostatniego roku. Chociaż jest to jeden z najwyższych wskaźników używania w Europie, zażycie w ubiegłym roku w Anglii i Walii spadło z wysokiego poziomu do 2,1 % w 2001/12 r. (6,8 % wśród 16-24 latków).[64]

Znacznie mniej wiadomo na temat stosowania innych NSP podobnych do MDMA. Szacunkowe wskaźniki używania PMA/PMMA są niedostępne, ale australijskie badanie wykazało, że większość pacjentów przyjmowanych z poważnymi objawami po spożyciu substancji sprzedawanej pod nazwą „ecstasy”, spożywała w rzeczywistości PMA.[47] Celowe stosowanie PMA i PMMA jest bardzo rzadkie, niemal niewystępujące.[47]

„Pewność" składu ecstasy, w odniesieniu do sprzedawanych produktów zawierających znaczącą ilość MDMA jako głównego składnika czynnego, była określana przez osoby używające jako zmienna[65] i można ją wiązać ze zmieniającymi się wzorcami używania na przestrzeni lat. W latach 2012/13-2013/14 nastąpił ponowny znaczny wzrost używania ecstasy,[64] chociaż nie do poziomu z lat 2001/12. Jest to prawdopodobnie związane z widocznym wzrostem liczby produktów ecstasy zawierających „pewne" duże ilości MDMA,[66] co po spadku jakości w latach 2008/09 wydaje się ponownie stanowić normę w Wielkiej Brytanii.[66] Spekuluje się, że ten spadek mógł przyczynić się do pojawienia się mefedronu jako narkotyku klubowego.[67] Z najnowszych dostępnych danych wynika, że średniej wielkości tabletka zawierała około 100 mg MDMA;[66] tabletki takie odpowiadają preferencjom użytkowników i charakteryzują się optymalnym stosunkiem efektów oczekiwanych do niepożądanych.[68]

W pierwszych latach po pojawieniu się ecstasy jako narkotyku używanego w celach rekreacyjnych, była ona silnie kojarzona z undergroundowymi rave'ami, „acid house" i związanymi z nimi subkulturami tanecznymi. W miarę upowszechniania się ecstasy środowiska i rodzaje użytkowników uległy dywersyfikacji.[69] Kluby, imprezy i festiwale pozostają kluczowymi miejscami użytkowania, towarzyszącego muzyce i tańcu.

Ankietowani bywalcy klubów zgłaszali ecstasy jako ulubiony narkotyk, który został opisany jako centralny dla kultury brytyjskiej sceny klubowej.[70] Dane z lat 2013-2014 sugerują, że używanie ecstasy w ostatnim roku było około 15 razy wyższe wśród osób, które odwiedziły kluby nocne co najmniej cztery razy w ciągu ostatniego miesiąca (11,9%), w porównaniu z osobami, które nie odwiedziły klubów nocnych w ciągu ostatniego miesiąca (0,8%).[64]

Osoby odwiedzające określone środowiska klubowe, zróżnicowane na przykład ze względu na gatunki muzyki tanecznej, mogą charakteryzować się jeszcze wyższym poziomem używania. Większość z nich może mieć historię używania ecstasy w ostatnim czasie,[71,72] powszechne jest także zażycie „co najmniej raz" - takie użycie zadeklarowało 96% respondentów ankiety przeprowadzonej w 1999 r. wśród czytelników magazynu *Mixmag*, poświęconego kulturze klubowej.

Chociaż używanie ecstasy wiązane jest z odwiedzaniem lokali z zakresu night-time economy, używanie jej w innych środowiskach, takich jak domy, nie jest niczym niezwykłym.[74,75] Liczba zgonów wśród osób uzależnionych, samotnie używających ecstasy, może sugerować, że osoby używające tego narkotyku w domu przeważają wśród populacji klinicznej.[23]

Wyniki badania CSEW wskazują, że studenci dwukrotnie częściej używają ecstasy niż osoby pracujące (które z kolei częściej używają kokainy niż studenci).[64] W ciągu trzech lat, do 2013/14, osoby, które same określały się jako homoseksualne lub biseksualne, częściej używały ecstasy w ciągu ostatniego roku (5%) niż osoby heteroseksualne (1,3%), chociaż prawdopodobnie odzwierciedla to po prostu wyższy ogólny wskaźnik używania wszystkich narkotyków w tej grupie. Wśród osób używających ecstasy mniej było osób pochodzenia azjatyckiego/azjatycko-brytyjskiego (0,1%) oraz osób czarnoskórych/czarnoskórych Brytyjczyków (0,3%) niż osób białych (1,6%) lub osób o mieszanym pochodzeniu etnicznym (2,3%).[64] Podobnie jak w przypadku innych narkotyków, mężczyźni częściej używali ecstasy niż kobiety (odpowiednio 2,3% i 0,9% w latach 2013-2014). Ecstasy jest używana przez ludzi z całego spektrum społeczno-gospodarczego.[64]

Większość osób, które próbują ecstasy, nie eskaluje do regularnego i trwałego używania.[24] Osoby nieprzyjmujące ecstasy, objęte badaniem holenderskim, stwierdziły, że

prawdopodobnie spróbują tego narkotyku. Z 64 osób, które użyły ecstasy w ciągu kolejnych dwóch lat, ponad połowa użyła tylko jednej tabletki lub mniej.[76] Ecstasy używa się zazwyczaj okazjonalnie.[24] Dane CSEW pokazują, że 86% osób używających ecstasy w ciągu ostatniego roku używało ją rzadziej niż raz w miesiącu, 10% raz w miesiącu, a 4% częściej niż raz w miesiącu.[64]

Chociaż dane CSEW pokazują, że niewielka część (4%) osób używających ecstasy w ciągu ostatniego roku używa jej częściej niż raz w miesiącu,[64] używanie ecstasy w kilka lub większość weekendów nie jest rzadkością wśród osób odwiedzających kluby i uczestniczących w rave'ach.[77] Odnotowano też używanie ecstasy kilka razy w tygodniu, a nawet codziennie,[78] jednakże jest to zjawisko wyjątkowe i najprawdopodobniej związane z uzależnieniami współistniejącymi.[78-80] Odnotowano jeden przypadek osoby przyjmującej wiele narkotyków, która zgłosiła spożycie 40 000 tabletek ecstasy w okresie od 21 do 30 r.ż., a następnie zaprzestała stosowania po kilku przypadkach zasłabnięcia.[81] Zarejestrowano także 48-godzinne niekontrolowane zażycie 25 tabletek,[24] jednakże brak jest na to najnowszych dowodów, a liczba tabletek jest nieprecyzyjną wskazówką dotyczącą całkowitej dawki.

Istnieje tendencja do zwiększania się tolerancji na pozytywne efekty działania ecstasy wraz z jej używaniem,[82] co prowadzi do zmniejszenia korzyści z konsumpcji. Może to chronić przed długotrwałym intensywnym stosowaniem lub uzależnieniem.[24] Sugeruje się, że osoby regularnie używające narkotyku często podążają trajektorią odkrywania i lubienia MDMA, używając ją przez większość weekendów, czasami w rosnących dawkach przez rok lub dwa, cierpiąc z powodu rosnących działań niepożądanych i malejącej przyjemności („tracąc magię"), a następnie zmniejszając lub zaprzestając spontanicznego używania.[83] Ten wzorzec redukcji używania został opisany jako wyjątkowy wśród narkotyków używanych rekreacyjnie.[83]

Mniejszość użytkowników ecstasy napotka problemy i zgłosi się do ośrodków leczenia uzależnienia, zwłaszcza jeśli nie używa innych problematycznych narkotyków. W Anglii i Walii w latach 2006/07-2011 badanie osób dorosłych powyżej 18 roku życia leczonych z powodu uzależnienia od narkotyków, w tym z powodu problematycznego przyjmowania ecstasy, wykazało, że wskaźnik używania spadł z 2138 do 1018.[66,84] W 2013/14r. zaledwie 201 osób (mniej niż 0,1%) uznało ecstasy za główny problematyczny narkotyk; podczas gdy 964 osoby przyjęte do leczenia wskazały ecstasy jako jeden z problematycznych narkotyków.[85]

Istnieje duże prawdopodobieństwo, że osoby używające ecstasy będą używać wielu narkotyków.[86,87] Badanie CSEW nie rejestruje używania wielu narkotyków rocznie; dane z 2012 r.[88] wskazują, że ecstasy była używana jednocześnie z alkoholem prawie przez cały czas (95%), a z pozostałymi nielegalnymi substancjami przez około połowę czasu (49%). W przypadku używania ecstasy z innymi nielegalnymi narkotykami najczęściej stosowanym innym środkiem toksycznym była marihuana (64%), a następnie kokaina (44%) i amfetaminy (18%).[88] Używanie wielu substancji wykazano w innych miejscach. W dużym australijskim badaniu osób regularnie używających ecstasy, 62% stwierdziło, że w trakcie przyjmowania ecstazy zazwyczaj spożywa więcej niż pięć „standardowych drinków" (co odpowiada ponad 6 jednostkom alkoholu w Wielkiej Brytanii).[89]

Osoby używające ecstasy spożywają więcej alkoholu, papierosów i marihuany niż osoby używające narkotyków innych niż ecstasy, jednakże, mimo, iż mogą łączyć ecstasy z alkoholem i innymi narkotykami, samo zatrucie ecstasy nie zwiększa prawdopodobieństwa

przyjmowania innych narkotyków wtedy, gdy ecstasy nie używają.[90]

Jednak wśród osób używających ecstasy, osoby używające ecstasy często i w dużych dawkach częściej stosują inne środki pobudzające i psychodeliczne niż osoby rzadko ją używające.[86]

Badania sugerują, że im większe i częstsze są spożywanie ecstasy, tym większe i bardziej zróżnicowane będzie używanie wielu innych narkotyków.[86] Może to odzwierciedlać fakt, że osoby używające ecstasy w większych dawkach, mogą również częściej używać innych narkotyków o właściwościach pobudzających i halucynogennych. Scholey i wsp. sugerują, że może to pociągać za sobą potrzebę (u osób używających często duże dawki) zwiększenia działania narkotyku, ponieważ ich tolerancja na działanie MDMA zwiększa się.[86]

10.7. Formy, drogi przyjmowania i częstość zażywania

Ecstasy jest dostępna w różnych postaciach, głównie w postaci proszku/kryształów lub pigułek, tabletek i kapsułek. Obecnie najczęściej używane w Wielkiej Brytanii są proszek i kryształy. W badaniu ankietowym dotyczącym narkotyków na świecie Global Drug Survey z 2014 r., obejmującym Wielką Brytanię, proszek/kryształy MDMA były dwa razy częściej używane niż tabletki.[91] Nie do końca wiadomo, czy obecna dominacja kryształów i proszku jest powszechna, czy też odzwierciedla preferencje odnośnie tabletek jako produktu „najwyższej jakości”[70] wśród respondentów Global Drug Survey - w szczególności kryształy cieszą się wśród użytkowników opinią produktu czystszego i pewniejszego niż tabletki.[70] Forma ta początkowo upowszechniła się w kontekście tabletek o niepewnej jakości lub tabletek o niskiej dawce sprzedawanych w roku 2009 i później. Jednak od 2012 r. średnia dawka w średniej wielkości tabletkach była znacznie wyższa (102 mg) niż w ecstasy „złej jakości” sprzedawanej w poprzednich latach.[66] Jednakże obecnie proszek i kryształy niekoniecznie są już mniej zanieczyszczone lub zafałszowane niż tabletki. Niewielka, ale znacząca część kryształów „MDMA” poddawanych obecnie analizie to w rzeczywistości metylon.[92]

Ecstasy jest zazwyczaj przyjmowana doustnie,[18] w tym w postaci proszku/kryształów, które mogą być połykane w procesie „bombingu” (owinięte w bibułę lub bibułkę papierosową i połykane).[24] Niektórzy spożywają ecstasy liżąc palec i zanurzając go w proszku[93] lub w drodze „dabbingu” (wcierając w dziąsła).

Ecstasy może być również wciągana przez nos,[91] co jest szczególnie popularne wśród osób z doświadczeniem w jej używaniu.[69] Zgodnie z informacjami pozyskanymi z forów osób używających ecstasy,[94] wciąganie ecstasy nosem jest bolesne i daje krótszy haj, ale efekty działania odczuwa się szybciej. Według badania ankietowego dotyczącego narkotyków na świecie Global Drug Survey, preferowane jest doustne podawanie MDMA, a tylko 15% osób przyjmuje ją drogą donosową.[91] Wciąganie może być stosowane jako alternatywa dla podania doustnego,[18] a czasem jako dodatkowa droga użycia zastosowana w celu zwiększenia działania po podaniu doustnym.[95] Podawanie doodbytnicze[18] („plugging” lub „booty bumping”) i wstrzykiwanie są rzadkością.[24,80] Te ostatnie opisano jako „zbyt intensywne, aby sprawiać przyjemność”, co prowadzi do powrotu do stosowania doustnego.[96] Inne entaktogeny, takie jak 5-APB i 6-APB,[97] również najczęściej przyjmuje się doustnie.

Zgłoszona zawartość MDMA w pojedynczej tabletce lub kapsułce proszku ecstasy wahała

się od zera do dawek sięgających 245 mg lub 270 mg.[98,99] Większa ilość może powodować zatrucie i przekraczać dawkę kojarzoną z najlepszym stosunkiem efektów oczekiwanych do niepożądanych (około 100 mg).[68,100] Podobnie, w przypadku zgonu będącego wynikiem spożycia dwóch kapsułek uważanych za „ecstasy" stwierdzono, że pojedyncza kapsułka z partii zawierała 422 mg bk-MDMA (metylonu) i 53 mg bk-MBDB (butylonu), co znacznie przekraczało typowe zgłoszone dawki.[7]

Jak wspomniano w punkcie 10.1, nawet tabletki tej samej „marki" mogą różnić się między partiami lub być łatwo podrabiane na niekontrolowanym rynku. Tabletki o tym samym wyglądzie mogą nie dostarczać stałej dawki lub nawet nie zawierać tej samej substancji psychoaktywnej. W 1999 r. identycznie wyglądające tabletki „Dove" zawierały od 19 mg do 140 mg MDMA.[100] Niedawno analizie poddano dwie tabletki "Yellow Rockstar" z Glasgow i wykazano, że jedna z nich zawierała 82 mg MDMA, czyli dawkę niższą niż podawana zdrowym ludziom w ostatnio przeprowadzonym badaniu,[101] a druga zawierała PMA, PMMA i kofeinę.[15]

Dawki spożywane metodą „bombingu" (proszek, zwykle owijany w bibułkę papierosową i połykany) mogą być wyższe niż średnie dawki zawarte w tabletkach.[24] Jak wynika z raportów badania ankietowego dotyczącego narkotyków na świecie Global Drug Survey przeprowadzonego w 2013r., odnotowano wyraźny wzrost liczby osób używających ecstasy korzystających z leczenia w nagłych przypadkach. Wiąże się to z obecną dominacją proszku MDMA o wysokiej czystości nad pigułkami, przy czym Winstock sugeruje, że osoby używające ecstasy mogą nie wiedzieć jak dozować proszek.[91]

Naturalistyczne badania użytkowników australijskich wykazały, że dawki spożywane w sesji zazwyczaj mieściły się w zakresie 50-150 mg, ale sięgały 280 mg. Osoby używające przyjmowały 0,5-5 tabletek, które różniły się dawką od 0 do 245 mg.[98] Jedno z badań wykazało, że amerykańscy nastolatkowie rzadko przyjmowali więcej niż jedną tabletkę w sesji.[102] Wyniki ankiety internetowej sugerują, że wybrana przez nich dawka jest powiązana z ich poziomem doświadczenia. Żaden ze 109 nowicjuszy (<10 przypadków użycia w ciągu życia) nie zgłosił przyjmowania więcej niż jednej lub dwóch tabletek w ciągu jednej sesji, ale 38% z 37 doświadczonych użytkowników (>100 dawek w ciągu życia) opisało takie przypadki.[86] W jednej z badanych prób, osoby używające ecstasy w dużych dawkach zapytane o rekordowe spożycie, zgłosiły, że najwyższa przyjęta dawka wynosiła średnio 10,9 tabletek,[103] co może świadczyć o różnicach w jakości tabletek,[27] ponieważ te same osoby przyjmowały 3,7 tabletki w typowej sesji.[103]

Kontrole przyjęć na oddziały ratunkowe w Szwajcarii i w Londynie, wykazały, że odpowiednio 15,4% i 20% pacjentów zażyło więcej niż dwie tabletki.[104] W amerykańskim badaniu na małą skalę, trzy czwarte pacjentów zażyło tylko jedną dawkę w sesji, zazwyczaj pomiędzy godziną 20.00 a 2.00 w piątkowy lub sobotni wieczór. Mniejsza ich część przyjęła kolejną dawkę, zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 godzin, co sugeruje, że dodatkowa dawka stanowiła uzupełnienie w przypadku niezadowalających efektów początkowych, a nie była typowym wzorcem dozowania środka pobudzającego, polegającym na przedłużeniu haju i uniknięciu zjazdu.[90]

10.8. Oczekiwane efekty używania w celach rekreacyjnych

Połączenie oczekiwanych efektów działania ecstasy zostało podsumowane jako „3 E" - energia, euforia i empatia.[105] Ciągła obecność MDMA jako głównego składnika tabletek ecstasy została przypisana jej wyjątkowym właściwościom, łączącym unikalne oczekiwane efekty ze stosunkowo niskimi efektami ubocznymi przy optymalnych dawkach.[68] MDMA znalazła się na szczycie nowego wskaźnika „net pleasure index" wśród dużej, samo-wyselekcjonowanej grupy badanych osób (22 000 osób). W tym indeksie, subiektywne oceny efektów niepożądanych zostały odjęte od ocen efektów oczekiwanych, aby dać średnią ocenę, która mogłaby być wykorzystana do rankingu narkotyków.[106] MDMA była również uważana ogólnie za narkotyk o najlepszej wartości przez osoby jej używające.[106]

Wyniki badań ankietowych przeprowadzonych wśród osób będących pod wpływem ecstasy w realistycznym otoczeniu imprezowym pozwoliły Bogtowi i Engelsowi określić hierarchię motywów używania ecstasy.[77] Dla większości użytkowników, największą motywacją były energia i euforia (odzwierciedlona przez stwierdzenia, takie jak „tańczę przez całą noc" i „czuję się świetnie"). Kolejnymi były towarzyskość i kokieteria (np. „swobodniejsze flirtowanie"), seksowność (np. „lepszy seks") oraz dawanie sobie rady (np. „zapominam o problemach"); przystosowanie (np. „bycie fajnym") było najmniej istotnym czynnikiem motywującym.[77] Tabletki ecstasy zawierające MDMA są stosunkowo pewnym źródłem subiektywnej przyjemności.[68] Powszechnie zgłaszane działania pozytywne, takie jak „spokój", kontrastują jednak ostro z paradoksalnymi działaniami niepożądanymi stwierdzanymi przez klinicystów, takimi jak pobudzenie i niepokój.[35]

Czysta MDMA zwykle wywołuje bardzo „lubiane" (oczekiwane) efekty, nawet w otoczeniu badawczym. Jednakże ze względu na jej pośrednią pozycję pomiędzy typowymi środkami pobudzającymi (gdzie pozytywna zmiana nastroju następuje niezawodnie) a psychodelicznymi środkami halucynogennymi (gdzie środowisko silnie pośredniczy w zmianie nastroju), pozytywne efekty mogą nie pojawić się w kontekście szczególnie dla nich niesprzyjającym (jak zaobserwowano w odpowiednim otoczeniu badawczym obejmującym słabą stymulację społeczną).[107]

Odnotowuje się również wzrost świadomości zmysłowej, miłości, poczucia więzi, pragnienia, intensywności i satysfakcji seksualnej,[77] ale paradoksalnie może być to związane z dysfunkcją erekcji u mężczyzn i opóźnionym orgazmem u obu płci.[108] Zakłada się, że jest to spowodowane uwolnieniem prolaktyny i oksytocyny, przez co ecstasy naśladuje bliskie emocjonalnie, ale zaburzone seksualnie cechy poorgazmowego okresu refrakcji.[110] Objęte jednym z badań kobiety heteroseksualne używające ecstasy na ogół nie uważały, że ecstasy zwiększa prawdopodobieństwo wykonywania czynności seksualnych wysokiego ryzyka, chociaż zauważyły, że czasem, będąc pod wpływem ecstasy, decydowały się na takie zachowania jak seks analny, na które nie zdecydowałyby się w innym przypadku.[109] Systematyczny przegląd Rogera i wsp. obejmujący metaanalizę, wykazuje, że używanie ecstasy wiąże się z małym lub umiarkowanym wzrostem ryzyka seksualnego.[23] Jednakże ecstasy nie jest narkotykiem najbardziej kojarzonym z uprawianiem seksu po zażyciu narkotyków (tzw. „chemsex") i powiązanymi ryzykami.[111]

W jednym przypadku ecstasy tymczasowo złagodziła objawy choroby Parkinsona.[112] Odkrycie to, potwierdzone w badaniach na zwierzętach, doprowadziło do rozwoju narkotyku.[113]

Mimo że nie jest to zjawisko powszechne, zgłoszono, że niektóre osoby mogą stosować ecstasy w ramach próby samodzielnego leczenia, na przykład w celu poradzenia sobie ze stresem i życiową traumą,[114] w tym objawami zespołu stresu pourazowego (PTSD).[80] Wygląda na to, że w Stanach Zjednoczonych ma miejsce „podziemne" stosowanie ecstasy do celów leczniczych.[115]

Odnotowano, że niektóre nowe substancje psychoaktywne (NSP) wywołują podobne subiektywne efekty do tych zgłaszanych przez użytkowników MDMA,[13] [116] zwłaszcza „zespół entaktogeniczny",[2] jednakże wyniki badań na ludziach są ograniczone. W połączeniu z badaniami na zwierzętach, niektóre niepotwierdzone wyniki wskazują na istnienie subtelnych[18] do znacznych różnic, przy czym niektóre entaktogeny wywołują efekty empatogenne i pogodę ducha wiązane z używaniem ecstasy, ale o mniejszym działaniu pobudzającym i euforycznym.[117]

Osoby używające narkotyków, kierowane chęcią poznania nowego narkotyku, wybierają substancje z grupy NSP, jednak niekoniecznie ma to miejsce w przypadku PMMA i PMA, ponieważ zazwyczaj nie są one jako takie celowo używane. Na przykład, żadna z 22 osób, które zostały przyjęte na australijski oddział ratunkowy z zatruciem PMA, nie zgłosiła celowego zażycia tego narkotyku - wszystkie zamierzały zażyć ecstasy.[47]

W rzeczywistości nie ma dowodów na istnienie jakichkolwiek znaczących oczekiwanych efektów działania PMA i PMMA,[68] [118] chociaż ich farmakologiczne działanie serotonergiczne sugeruje, że mogą one mieć efekty „entaktogeniczne". Badanie porównujące zawartość spożywanej tabletki z wywołującymi przez nią subiektywnie odczuwanymi efektami dla użytkowników wykazało, że prawie nie występują oczekiwane efekty w przypadku tabletek zawierających MDMA zafałszowanych PMMA (0,05 współczynnik szans w zakresie oczekiwanych efektów w przypadku tabletek zawierających tylko MDMA).[68]

10.9. Niepożądane efekty

Stosowanie MDMA wiąże się z wystąpieniem wielu niepożądanych efektów. Na przykład w jednym z badań wykazano, że typowe efekty uboczne, odczuwane przez ponad połowę badanych osób, obejmowały zaciskanie zębów (szczękościsk, „wykrzywienie twarzy"), suchość w ustach, tachykardię i pocenie się, przy czym mniejszość badanych doświadczyła zatrzymania moczu, zawrotów głowy, mdłości i wymiotów oraz zmniejszenia libido.[119]

Argumentowano, że powszechne efekty uboczne, takie jak oczopląs, szczękościsk, lekka dezorientacja i uczucie gorąca, stanowią dolny pułap spektrum nadaktywności serotoninergicznej, która, w pułapie górnym, obejmuje objawy pełnego zespołu serotoninowego i zgon.[120] Inne niepożądane reakcje obejmują uczucie zimna i drżenie.[120]

Niepożądane efekty mogą wiązać się z obecnością MDMA i/lub zafałszowaniami oraz innymi substancjami występującymi w tabletkach sprzedawanych jako ecstasy. W jednym z badań, niepożądane efekty działania narkotyku zgłosiło 16% spośród 924 osób, które przekazały „ecstasy" do zbadania przez holenderskie laboratorium ds. testowania narkotyków rekreacyjnych, DIMS.[68] Badanie wykazało, że w przypadku zafałszowanej lub podrobionej „ecstasy", znacznie większy odsetek osób skarżył się na wystąpienie efektów niepożądanych. Odnotowano, że produkty zawierające wyłącznie MDMA (w bardzo różnych dawkach) wywoływały efekty niepożądane przez 8 % czasu i efekty oczekiwane przez 74 % czasu. Działania niepożądane zgłaszane po zażyciu tabletek zawierających MDMA obejmowały: mdłości (najczęściej), bóle głowy, omamy, zawroty głowy, „reakcje

alergiczne" (należy jednak zauważyć, że termin ten mógł nie być używany przez osoby używające narkotyku w jego sensie medycznym), a rzadziej „kołatanie" serca, napady hipertermiczne, pobudzenie i skurczowe bóle brzucha.[68]

Oprócz ostrych efektów niepożądanych, MDMA może powodować długotrwałe efekty uboczne. Użytkownicy opisali „blues śródtygodniowy" (mid-week blues) pojawiający się trzy do pięciu dni po zażyciu ecstasy. Ten „blues" wydaje się nasilać i występować częściej[120] w przypadku kontynuacji używania narkotyku.[119] Początkujący użytkownicy mogą odczuwać zmęczenie, pogorszony nastrój i zmniejszony apetyt w ciągu kilku dni po zażyciu. Większość doświadczonych użytkowników zgłaszała dodatkowe objawy, takie jak koszmary nocne oraz trudności z zapamiętywaniem i koncentracją.[119] Podostre efekty są związane z wyczerpaniem się serotoniny, więc pogarszające się efekty u doświadczonych użytkowników,[83] zwłaszcza gdy nie są związane z większymi dawkami,[119] mogą wskazywać na przewlekłą dysfunkcję serotoninergiczną, z nasilającą się wrażliwością na wyczerpanie.[121]

Pogorszenie nastroju nie jest powszechnie spotykane po podaniu MDMA i innych entaktogenów w środowisku terapeutycznym lub badawczym, a nawet wystąpić może pozytywna zmiana nastroju, jak wykazano w badaniu z MDEA,[3] co sugeruje, że połączone działanie narkotyku oraz środowiskowych i behawioralnych czynników stresogennych w typowym stosowaniu ma znaczenie.[122]

Jedno z badań holenderskich uczestników całonocnych imprez (rave'ów), w którym wzięło udział 103 kobiet, sugerowało, że kobiety mogą częściej odczuwać efekty negatywne, takie jak nudności, bóle głowy, zawroty głowy i złe samopoczucie.[77]

PMA i PMMA powodują wyraźne niepożądane efekty. Holenderski instytut badawczy odkrył, że tabletki zawierające MDMA zafałszowaną PMMA wywoływały negatywne efekty u większości pacjentów (56% w porównaniu z 8% w przypadku tabletek zawierających tylko MDMA).[68] Niewiele jest szczegółowych wyników, ale samo-eksperyment Shulgin'a i Shulgin'a i wsp. wykazał, że PMA (zwana w ich książce 4-MA) spowodowała nagły, silny wzrost ciśnienia krwi przy 60 mg oraz uczucie „upojenia narkotykowego" raczej niż „haju" przy 70 mg.[123] PMMA również nie zyskała sympatii, gdyż powodowała tachykardię, drgania powiek lub mięśni i natrętne ziewanie, przy jednoczesnym braku przyjemnych subiektywnych doznań.[124] Względny brak oczekiwanych efektów oczekiwanych od ecstasy w połączeniu z opóźnionym ich pojawieniem się, prowadzą do przyjęcia jej większej dawki przez użytkowników przekonanych o słabości dawki poprzedniej i tym samym większego ryzyka wystąpienia objawów zatrucia.[118]

10.10. Śmiertelność

W 2013 r. w Anglii i Walii, w oficjalnych kartach zgonu, stwierdzono 43 przypadki spowodowane użyciem MDMA lub ecstasy. Oznacza to gwałtowny wzrost liczby zgonów z tego powodu w stosunku do roku poprzedniego, a także w stosunku do roku 2010, w którym odnotowano najniższą liczbę zgonów (osiem) w wyniku użycia MDMA lub ecstasy oraz zmniejszenie liczby zgonów w porównaniu z rokiem 2005, w którym liczba ta wynosiła 58.

Istnieją więc obawy dotyczące pojawienia się preparatów o „super mocy" ze względu na zgłaszaną zawartość MDMA, która jest 2-2,5 razy większa niż dawka „standardowa".[126]

PMA i PMMA były wiązane ze znaczną liczbą zgonów. W porównaniu z MDMA wydają się one mieć wysoki potencjał wywoływania objawów zatrucia bezpośrednio zagrażających życiu.[47]

PMA[47] i PMMA[44] pojawiły się na rynku ecstasy na całym świecie już w 1973 r., kiedy to PMA pojawiła się w Kanadzie, pociągając za sobą ofiary śmiertelne.[127] W Wielkiej Brytanii liczba zgonów związanych z PMA wyniosła 1 w roku 2011, 20 - w roku 2012. W 2013 r., PMA lub PMMA zostały wymienione w łącznie 29 aktach zgonu[14] jako jedyny narkotyk oraz w 2 aktach zgonu - w połączeniu z alkoholem.[125] Zgony związane z zażyciem PMA w Wielkiej Brytanii początkowo wydawały się być skoncentrowane w Szkocji, ale odnotowano również przypadki w Suffolk, a także we wschodniej Anglii.[128]

Zgony w Anglii i Walii będące wynikiem innych NSP nie zostały oddzielnie zarejestrowane, nie mniej w ostatnich latach zgłoszono w Wielkiej Brytanii i na całym świecie kilka zgonów związanych z zażyciem substancji o działaniu entaktogenicznym (np. MDAI,[56] 5-APB i 6-APB[17]).

10.11. Ostre szkodliwe następstwa

Mniejszość osób używających ecstasy przyjmowana jest do szpitali z „rave'ów"[129] lub klubów nocnych.[130] W retrospektywnym przeglądzie pacjentów z klubów nocnych przyjmowanych na szpitalne oddziały ratunkowe w latach 1997-1998, ecstasy była drugą po alkoholu najczęstszą przyczyną przyjęć.[131]

Nie jest jednoznacznie określone śmiertelne stężenie MDMA we krwi. Jedno z badań wykazało, że poziomy odnotowane podczas sekcji zwłok w 13 przypadkach zgonu z powodu zatrucia samą ecstasy pokrywały się z poziomami MDMA odnotowanymi w 24 przypadkach, w których oznaczenia wykonano również pośmiertnie, ale przyczyną zgonu była trauma.[132]

Trudno jest oddzielić szkodliwe następstwa charakterystyczne dla zatrucia MDMA od mylących efektów działania analogów, innych toksycznych środków oraz od czynników środowiskowych i indywidualnych.[133] Nie jest jeszcze jasne, w jakim stopniu ogólne szkodliwe następstwa związane z używaniem ecstasy można przypisać toksyczności samej MDMA.[23]

Podobnie jak w przypadku innych narkotyków klubowych, zatrucia mieszane (spowodowane celowym zażyciem wielu narkotyków, spożyciem alkoholu lub zafałszowanych ecstasy) są typowe jeśli chodzi o stosowanie ogólne i przyjęcia na SORy.[130] Używanie wielu narkotyków wiąże się ze następstwami zagrażającymi życiu przy niższym stężeniu we krwi, jak wykazano w badaniu, w którym średnie pośmiertne stężenie MDMA we krwi wynosiło 2,90 mg/l w przypadku 22 zgonów spowodowanych używaniem wielu substancji; w 13 przypadkach, w których wykryto tylko MDMA, stężenie to wynosiło 8,43 mg/l.

Istnieją dowody na to, że niektóre efekty uboczne mogą być związane z płcią. Badanie wykazało, że kobiety doświadczają bardziej intensywnych efektów psychologicznych, podczas gdy mężczyźni wykazują większy wzrost parametrów fizjologicznych, w szczególności skurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Mimo, że masa ciała może mieć znaczenie, istnieją farmakokinetyczne i/lub farmakodynamiczne różnice pomiędzy płciami.[134] Działanie niepożądane może być zależne od dawki, jak również uwarunkowane płcią. W analizie badań klinicznych Lietchiego i wsp. zwiększana dawka była skorelowana z

wystąpieniem efektów percepcyjnych podobnych do omamów, zwłaszcza u kobiet, oraz z większą liczbą zgłaszanych stanów dysforycznych u samych kobiet. Zwiększanie dawki nie wiązało się jednak ze zwiększeniem oczekiwanych efektów.[134]

10.11.1. Cechy ostrej toksyczności ecstasy

Tabela 10.4 zawiera informacje na temat ostrej toksyczności MDMA. Ponadto MDMA (a także NSP, takie jak PMA i PMMA) powoduje ciężki zespół serotoninowy i efekty sympatomimetyczne. Zgon może nastąpić wskutek nagłej zapaści krążenia i zatrzymania czynności serca lub może być wynikiem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, przedłużających się napadów padaczkowych i niewydolności wielonarządowej. Wiele z nich wynika z ekstremalnej hipertermii.

W przypadku wystąpienia ostrej toksyczności w następstwie zastosowania innych NSP, zespół szkodliwych następstw jest podobny do szerokiego spektrum ostrych szkodliwych następstw związanych z MDMA i zostały opisane poniżej.[18,47,135] Jednakże nasilenie objawów może zmierzać w kierunku górnego lub dolnego pułapu spektrum zaobserwowanego w przypadku MDMA.

PMA i PMMA są szczególnie wiązane z poważnymi i zagrażającymi życiu objawami, takimi jak drgawki i śpiączka.[23,45] Badanie przeprowadzone w Norwegii wykazało na przykład 12 przypadków śmiertelnych i 22 przypadki powrotu do zdrowia po zatruciach PMMA.[44]

Tabela 10.4. *Cechy ostrej toksyczności ecstasy*

Zgłaszane efekty związane z zażyciem „ecstasy" lub MDMA	Inne NSP o podobnym zgłaszanym działaniu
OUN, neurobehawioralne i psychiatryczne	
Rozszerzone źrenice, Mydriasis[136] **Częste**[104,130]	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon),[7] 5-APB, 6-APB[97]
Złe samopoczucie/osłabienie/zawroty głowy **Częste**[104]	
Niepokój **Częste**[74]	MDEA,[3] PMA/PMMA[137]
Oczopląs	bk-MDMA (metylon),[13] 4-MTA,[20] PMA/ PMMA[45]
Euforia	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon)[7]
Lęk[136]	5-APB, 6-APB,[138] MDEA[3]
Panika[104]	MDEA[3]
Pobudzenie[136] **Częste**[74,104,129]	6-APB,[139] MDEA[140]
Dezorientacja/Splątanie[136] **Częste**[74,104]	Bk-MDMA (metylon),[13] 4-MTA[20]
Psychoza[136]	6-APB,[139] MDEA[3]
Zaburzenia toku myślenia, urojenia[136]	6-APB,[139] MDEA[3]

Delirium	PMA/PMMA[141]
Senność	PMA/PMMA[141]
Zasłabnięcie, utrata przytomności **Częste**[74,104]	PMA/PMMA[44,137]
Samookaleczenie	6-APB[139]
Drgawki, napady padaczkowe[136] **Częste**[129]	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon),7 4-MTA,[49]PMA/PMMA[137,141]
Amnezja (jeden przypadek bez potwierdzenia analitycznego[142])	4-MTA[20]
Halucynacje[136]	4-MTA,[48]MDEA,[3,140]PMA/PMMA[45]
Śpiączka[74]	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon),[7]PMA/PMMA[141]
Trism, bruksizm,[143] wzrost napięcia szczęki/twarzy	Bk-MDMA (metylon),[13]MDEA,[3]PMA/ PMMA[45]
Pragnienie[104]	4-MTA[20]
Ból głowy[136] **Częste**[74,104]	
Obrzęk mózgu[74]	
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	
Tachykardia **Bardzo częste**[104,129,130,144]	5-APB, 6-APB,[97,138]bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon),[7]MDEA,[3]PMA/PMMA[45]
Hipertermia **Częste**[74,104]	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon),[7]4-MTA,[20,49]MDEA,[140]PMA/ PMMA[44,45]
Wydłużenie odstępu QT[145,146]	5-APB, 6-APB[138]
Kołatanie serca[104]	5-APB, 6-APB,[97]MDEA[3]
Nadciśnienie tętnicze **Częste**[74,104]	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon),[7]5-APB, 6-APB,[97,138]PMA/ PMMA[45]
Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC)[104]	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon),7 MDEA,[135,140]PMA/PMMA[137]
Arytmie[147] (migotanie przedsionków[148])	MDEA[3]
Zawał mięśnia sercowego[149]	
Sinica wynikająca z methemoglobinemii, jeden raport[150]	
Efekty żołądkowo-jelitowe	
Mdłości, wymioty[104]	bk-MDMA

	(metylon),13 4-MTA,[20,49]MDEA,[3]PMA/ PMMA[137]
Skurcze żołądka	4-MTA[49]
Suchość w ustach	MDEA[3]
Działanie na drogi oddechowe	
Przyspieszony oddech[130]	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon),[7]MDEA „hiperwentylacja”3
Odma śródpiersia, powodująca podskórne trzeszczenia ,[151] rozedma z obrzękiem szyi/klatki piersiowej[152,153] (3 raporty)	
Spłycenie oddechu, duszność, trudności w oddychaniu[104,151,153]	4-MTA,[49]MDEA[140]
Ból w klatce piersiowej[104,151]	
Niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej	MDEA,[3]PMA/PMMA[44]
Działanie na układ mięśniowo-szkieletowy	
Rabdomioliza[74]	bk-MDMA (metylon),[13]MDEA,[140]P MA/ PMMA[137]
Hiperrefleksja	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon)[7]
Drżenie[105, 130]	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon),[7]5-APB, 6-APB,[97]4-MTA,[20,48]
Drgawki **Częste**[74]	4-MTA[48,49]
Dreszcze[104,136]	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon),[7] 5-APB, 6-APB[97]
Skurcze mięśni	MDEA,[140]PMA/PMMA[4,5]
Mioklonia[104]	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon)[7]
Wzrost napięcia mięśni, sztywność mięśni	Bk-MDMA (metylone, bk-MBDB (butylon),[7] PMA/PMMA[45]
Niemożność stania	4-MTA,[49]MDEA[140]
Zasłabnięcie	4-MTA[49]
Nadpobudliwość („rzucanie się”)	PMA,[127,154]4-MTA[155]
Inne efekty	
Kwasica metaboliczna	bk-MDMA (etylon)[156]
Pocenie się, diaforeza,	bk-MDMA (metylon), bk-MBDB (butylon),[7] 5-APB, 6-APB,[97] 4-MTA,[20,48,49]MDEA[140]
Gorączka	5-APB, 6-APB[97]
Toczenie piany z ust	4-MTA,[49]MDEA[140]
Ostre uszkodzenia nerek/ostra niewydolność nerek[157]	

Dane z Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej (National Poisons Information Service - NPIS) dostarczają informacji na temat szkodliwych następstw zanotowanych na terenie Wielkiej Brytanii. W latach 2012/13, wśród zapytań telefonicznych dotyczących nielegalnych narkotyków psychoaktywnych, zapytania dotyczące MDMA były drugie pod względem ilości (131), po kokainie, a liczba wyszukiwań hasła MDMA na stronie internetowej NIPS TOXBASE® (4778) zajęła trzecie miejsce, po kokainie i mefedronie.[158]

Większość osób jest leczonych w oddziałach ratunkowych. Obserwowane objawy mają nasilenie łagodne lub umiarkowane lub są samoograniczające się.[23,130] Badanie przeprowadzone niedawno w Australii wykazało, iż mediana czasu pobytu na SOR wynosiła 3 godziny.[75]

Badania przeprowadzone wśród zespołów ratowniczych wykazały, że najczęstsze objawy po spożyciu ecstasy to zasłabnięcie i/lub utrata przytomności, a także subiektywnie odczuwane „złe samopoczucie", „czucie się nieswojo", „osłabienie" lub „zawroty głowy", mdłości, wymioty i kołatanie serca.[23] [130]. Większość przyjmowanych osób pochodziła z klubów, rave'ów lub imprez. Wśród serii przyjęć na londyński SOR, 67% osób używało jednocześnie innych substancji.[104,130] Podobne i wyższe wskaźniki stwierdzono w nowszych przeglądach międzynarodowych, przy czym alkohol, amfetaminy i kokaina były częstymi środkami odurzającymi używanymi wraz z ecstasy.[23,104]

Poważne ostre szkodliwe następstwa będące wynikiem używania ecstasy zazwyczaj przynależą do kategorii opisanych poniżej,[105] [159] chociaż obraz kliniczny jest często skomplikowany ze względu na jednoczesne używanie wielu narkotyków,[104] a objawy pojedynczych przypadków mogą przynależeć do więcej niż jednej kategorii:

- hipertermia/hiperpyreksja i objawy wtórne;
- zespół serotoninowy (przyczyna hipertermii[105]);
- przewodnienie hipotoniczne z hiponatremią i encefalopatia hiponatremiczna. Hiponatremia jest w szczególności przyczyną zgonów wśród kobiet z powodu zażycia ecstasy.[129]
- ostre objawy psychiczne, w tym objawy lęku, paniki lub psychozy;
- inne pojedyncze objawy somatyczne, w tym problemy z sercem, niewydolność wątroby i odma śródpiersia.

Sugeruje się, że hipoglikemia, hiperkaliemia[160] i wydłużenie zespołu QRS[47] mogą być charakterystyczne dla zatrucia PMA. Wszystkie te objawy obserwowano jednak sporadycznie w przypadkach ostrego zatrucia ecstasy niezwiązanego z PMA.[161-163]

10.11.2. Hiperpyreksja/hipertermia i ich konsekwencje

Używanie ecstasy może sprzyjać rozwojowi hipertermii w dwojaki sposób:[105] poprzez zwiększenie obciążenia cieplnego i zmniejszenie rozpraszania ciepła. Sprzyja ono wystąpieniu stanu hipermetabolicznego w wyniku działania farmakologicznego[162] i behawioralnie, często prowadząc do wysiłku mięśniowego w wyniku wielogodzinnego tańca.[104] Ponadto, gorące, zatłoczone parkiety są typowym miejscem używania.[164,165] Rozproszenie ciepła może być zaburzone w wyniku skurczu naczyń obwodowych (przynajmniej u szczurów[166]) lub w wyniku odwodnienia. Wielu tancerzy używających ecstasy, którzy doświadczają działań niepożądanych, wykazuje typowe objawy udaru

cieplnego, takie jak złe samopoczucie i zasłabnięcie w wyniku zmęczenia.[104,130,165] Niektórzy z nich przenoszą się do tzw. chill-out roomu, aby zregenerować się na miejscu. Niektórzy są przyjmowani do szpitali, głównie z objawami samoograniczającymi, wymagającymi minimalnej interwencji poza wyeliminowaniem następstw odwodnienia i odpoczynkiem. Zgłaszane są jednak również poważniejsze objawy.[130]

Przegrzanie związane z używaniem ecstasy może powodować szkodliwe następstwa o rożnym nasileniu; mniejsza liczba pacjentów przyjmowanych jest z ciężką hiperpireksją, która nie ustępuje samoistnie wraz z odpoczynkiem w chłodniejszym otoczeniu.

Przyczyną tego jest idiosynkratyczna reakcja na narkotyk wywołująca termogenezę centralną i obwodową, wywoływaną farmakologicznie.[23,167]

Hiperpyreksja związana z zażyciem MDMA może występować w szerokim zakresie dawkowania.[23] Błędne koło pozytywnego sprzężenia zwrotnego w wyniku pobudzenia, klonusa i napadów padaczkowych może przyczynić się do wytwarzania ciepła. Hiperpyreksja i zespół serotoninowy związane z zażyciem MDMA i powiązanych serotoninergików różnią się klinicznie od hipertermii złośliwej i złośliwego zespołu neuroleptycznego.[105,168,169]

Hiperpyreksja jest jedną z głównych zagrażających życiu reakcji niepożądanych na ecstasy i stanowi główną przyczynę wielu zgonów będących wynikiem ostrego zatrucia. Jest również przyczyną poważnych przewlekłych szkodliwych następstw spowodowanych powikłaniami, takimi jak niewydolność wątroby i uszkodzenie mózgu.[23,167] Co najmniej dwukrotnie jako powikłanie zgłoszony został zespół ciasnoty powięziowej;[170] w jednym przypadku był związany ze wstrzyknięciem ecstasy przy braku hiperpyreksji.[171]

Zespół serotoninowy i ta forma ostrej toksyczności ecstasy mogą w znacznym stopniu pokrywać się ze sobą. Zespół serotoninowy może powodować niekontrolowaną hiperpyreksję, ale hiperpyreksja może również wystąpić bez zespołu serotoninowego.[105] Ostre uszkodzenie nerek jest konsekwencją uwalniania mioglobiny z nadmiernie obciążonych mięśni i mioglobinurii obserwowanej w trakcie rabdomiolizy, ale może być też spotęgowane przez szereg innych czynników, w tym bezpośrednie toksyczne działanie narkotyku na nerki oraz zmniejszenie objętości płynów w wyniku odwodnienia.[157]

10.11.3. Zespół serotoninowy/toksyczność serotoninowa

MDMA jest silnym środkiem uwalniającym serotoninę i jako taki jest związany z zespołem serotoninowym. Więcej informacji na temat charakterystyki i leczenia toksyczności serotoninowej można znaleźć w Rozdziale 7.

Przyczyną zespołu serotoninowego może być sama ecstasy lub ecstasy w połączeniu z innymi czynnikami, które zwiększają stężenie serotoniny do poziomu toksycznego, w tym z wieloma narkotykami rekreacyjnymi i produktami farmaceutycznymi,[172] takimi jak inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, tramadol i linezolid (patrz TOXBASE®). W jednym z badań przeprowadzonych w Australii niektóre osoby używające ecstasy celowo przyjmowały te i inne środki farmaceutyczne w celu zwiększenia działania MDMA.[173]

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego związanego z zażyciem MDMA jest zwiększone przez kilka klas serotoninergików.[53,174] Niedawno odnotowany zgon był

związany z zażyciem 6-APB i mirtazapiny.[22] Niektóre entaktogeny NSP hamują oksydazę monoaminową.

PMA/PMMA pociąga za sobą szczególne ryzyko wystąpienia ostrej toksyczności serotoninowej.[44] Sugeruje się, że może jednocześnie zwiększać toksyczność serotoninową w kilku mechanizmach - powodując uwalnianie serotoniny, hamując jej ponowne wychwytywanie i hamując metabolizm CYP2D6.[45] Objawy powszechnie zgłaszane w przypadku ostrego zatrucia PMA i PMMA są takie same jak w przypadku zespołu serotoninowego i hipertermii. Objawy serotoninergiczne i sympatomimetyczne mogą obejmować bruksizm, pobudzenie, splątanie, drgawki, rabdomiolizę, koagulopatię, niewydolność organów, śpiączkę i zgon.[47,160,175] W serii ośmiu przypadków śmiertelnych w wyniku zatrucia PMMA wystąpiły różne objawy w zależności od dawki; u osób z niższymi stężeniami narkotyku we krwi wystąpiła deliryczna gadatliwość i drgawki, a wyższe stężenia we krwi były związane z sennością i śpiączką,[141] objawami podobnymi jak w przypadku wystąpienia zespołu serotoninowego.

10.11.4. Przewodnienie hipotoniczne z hiponatremią i encefalopatia hiponatremiczna

Ecstasy jest opisywana jako stwarzająca idealne warunki dla przewodnienia hipotonicznego przebiegającego z hiponatremią. Kobiety stanowią ponad 85% przypadków objawowych w literaturze, mimo że MDMA używa więcej mężczyzn.[129,157,176] MDMA może bezpośrednio wpływać na gospodarkę wodną w wyniku wystąpienia zespołu niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH), przynajmniej u kobiet.[176]

Narkotyk i typowe konteksty jego używania sprzyjają wysiłkowi i poceniu się (powodując utratę sodu). Hiponatremia może pojawić się z powodu wypijania nadmiernych ilości płynów o małej zawartości elektrolitów, takich jak piwo i woda.[143] Zachęcać do tego mogą psychoaktywne efekty ecstasy, być może sprzyjające obsesyjnym powtarzalnym zachowaniom i maskujące występujące objawy hiponatremii, takich jak dezorientacja.[23,177]Ponadto, błędne lub źle zrozumiane informacje na temat redukcji szkodliwych następstw prawdopodobnie prowadzą do nadmiernego picia wody w celu uniknięcia odwodnienia i udaru cieplnego.[177]

Łagodna, bezobjawowa hiponatremia okazała się ostatnio powszechnym efektem używania ecstasy w typowym kontekście muzyki elektronicznej. Kobiety są bardziej podatne niż mężczyźni, ponieważ przed użyciem MDMA zwykle mają niższe stężenie sodu w surowicy. Prawdopodobieństwo wystąpienia u nich hiponatremii w trakcie stosowania tego narkotyku jest większe, częściej rozwija się u nich objawowa encefalopatia hiponatremiczna i w rezultacie są one bardziej narażone na zgon.[23] Przypadki śmiertelne zdarzają się prawie wyłącznie u kobiet poniżej 21 roku życia, chociaż mężczyźni również doświadczają hiponatremii, więc nie należy zapominać o możliwości ich wystąpienia u mężczyzn.[23]

W odróżnieniu od innych ostrych objawów wywołanych zażyciem ecstasy, przewodnienie hipotoniczne z hiponatremią często przebiega z objawami wynikającymi głównie z obrzęku mózgu. Po początkowych bólach głowy, wymiotach i zaburzeniach psychicznych następują napady drgawkowe, senność, dezorientacja i milczenie, przechodzące w śpiączkę, niedotlenienie i śmierć, często z powodu wgłobienia mózgu.[23] W chwili przyjęcia do szpitala, pacjenci mogą być już w stanie śpiączki.[178]

Hiponatremia może pojawić się już po przyjęciu stosunkowo niskich dawek ecstasy, w tym pojedynczych tabletek.[23] Spożycie wody wywołujące objawową hiponatremię, w kontekście zatrucia ecstasy, nie jest wysokie; w obserwacjach klinicznych odnotowano ilości 1700 ml i 1200 ml.[157,178] W przypadku zażycia bk-MDMA (metylon) i etkatynonu odnotowano spożycie 3500 ml.[13] Zróżnicowanie genetyczne funkcji alleli kodujących enzym CYP2D6 i enzym COMT może predysponować niektóre osoby do hiponatremii wywołanej zażyciem tego narkotyku.

10.11.5. Ostre objawy psychiatryczne

U osób poszukujących pomocy medycznej, częstymi objawami są niepokój i panika.[23] Ecstasy jest szeroko stosowanym stymulantem typu amfetaminy (ATS), jednak dowody łączące ją z psychozą ograniczają się do stosunkowo niewielkiej liczby obserwacji klinicznych i serii przypadków.[23] Łącznie sugerują one, że ecstasy sporadycznie działa jako streso-wywołujący ostrą psychozę, jednakże w znacznie mniejszym stopniu niż amfetamina, jej molekularna pochodna.[136]

Objawy psychotyczne mogą wynikać z używania ecstasy z innymi narkotykami lub w niektórych przypadkach samej ecstasy, szczególnie u osób podatnych na jej działanie.[23,136] W bazie danych brak jest charakterystycznego wzorca. Domniemanymi ofiarami są osoby w przeszłości zdrowe, które doświadczyły ostrej, nagłej psychozy po zażyciu jednej tabletki,[179] jak również osoby o złożonej podatności przewlekle używających wielu narkotyków, które przyjęły do czterech tabletek ecstasy w ciągu dnia przed przyjęciem do szpitala z powodu wystąpienia ostrych objawów zatrucia.[79] Podobnie jak w przypadku psychozy powiązanej z używaniem innych narkotyków, objawy mogą ustąpić w ciągu kilku godzin (u osób o niskiej „wewnętrznej" skłonności do psychozy) do kilku miesięcy lub lat u pacjentów leczonych w warunkach szpitalnych (być może w przypadku osób o wysokiej podatności).[23,180]

Przedstawione dane obejmują kilka przypadków, w których nie ma toksykologicznych dowodów na użycie ecstasy[29 179] i w większości przypadków nie można wykluczyć celowego lub niezamierzonego zatrucia innymi narkotykami powiązanego z psychozą.[79] Nie jest jasne, czy tendencja ATS do powodowania psychozy jest bardziej bezpośrednim działaniem farmakologicznym, działaniem toksycznym, czy raczej produktem pośrednim silnego stresu psychicznego, tj. stresu spowodowanego pozbawieniem snu i niekontrolowanym używaniem.[180.181] W obu przypadkach ecstasy stanowi wyjątek wśród ATS, mając mniejszy wpływ na dopaminę i będąc używaną zazwyczaj w weekendy, a nie podczas wielodniowych ciągów, które mogą mieć miejsce w przypadku metamfetaminy i kokainy. Dwa przypadki psychozy wywołanej zażyciem ecstasy odnotowano u osób, które zostały odurzone narkotykiem bez ich wiedzy i zgody.[23,181] Może to wskazywać na znaczny wpływ cech psychologicznych w kształtowaniu reakcji na zatrucie. Z kontrolnego studium przypadku przeprowadzonego wśród mężczyzn poddawanych leczeniu z powodu pierwszego epizodu psychozy wynika, że u osób ostatnio używających ecstasy występowały inne objawy niż u osób, które jej nie używały, w tym krótszy pobyt w szpitalu, mniejszy afekt stępiony, ale większą wrogość.[182]

10.11.6 Myśli samobójcze i samobójstwa

Osoby używające ecstasy są bardziej narażone na podejmowanie prób samobójczych,[183] jednakże nie jest pewne, jaka część tego związku jest przyczynowa, jaka część może odnosić się do nałogowego używania, a jaka do następstw przewlekłych. Ostatnie obserwacje kliniczne wykazały powiązanie ecstasy z myślami i zachowaniami

samobójczymi, w kontekście ostrej psychozy lub w wyniku „zjazdu" po ecstasy (opisany przypadek miał miejsce po trzydniowej sesji dożylnej iniekcji ecstasy).[23] Przedawkowanie ecstasy zostało zastosowane jako mechanizm samobójstwa lub próby samobójczej,[184,185,186] podobnie jak bk-MDMA (butylon).[187]

10.11.7. Ostre i podostre incydenty sercowe

Sama ecstasy, jak również ecstasy używana z innymi środkami odurzającymi, jest kojarzona z ostrymi incydentami sercowymi, w tym niedokrwieniem i zawałem mięśnia sercowego.[23,188] Może również ujawnić utajone zaburzenia czynności serca. Zawał mięśnia sercowego prawdopodobnie jest skutkiem skurczu tętnicy wieńcowej, podobnego do tych obserwowanych u osób używających kokainy.

Trzy przypadki ostrego zespołu wieńcowego i zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) dowodzi, że podobnie jak w przypadku chorób serca wywołanych używaniem kokainy, mogą one pojawić się długo po okresie maksymalnego stężenia narkotyku w osoczu.[188] Hiperkaliemia może również przyczyniać się do zaburzeń rytmu serca. Odnotowano pojedynczy przypadek ostrej kardiomiopatii rozstrzeniowej towarzyszącej uszkodzeniu wątroby.[189]

Niekiedy dochodzi do zatrzymania czynności serca nie wywołanego hiperpyreksją lub zespołem serotoninowym.[104] W przypadku pacjentów z bólem w klatce piersiowej i innymi objawami należy rozważyć jednoczesne zażycie innych narkotyków, zwłaszcza kokainy, która jest znana z wywoływania zaburzeń czynności serca.[23]

10.11.8. Szkodliwe następstwa w zakresie płuc: odma opłucnowa i odma śródpiersia

W jednym z badań stwierdzono, że ecstasy (poprzez nieokreślone mechanizmy) jest powiązana z co najmniej 23 przypadkami odmy śródpiersia,[152] Systematyczny przegląd Rogersa i wsp. wykazał mniejszą liczbę przypadków odmy opłucnowej.[23] Pacjenci zazwyczaj są przyjmowani z bólem w klatce piersiowej i szyi oraz dusznością. Widoczne mogą być również odma podskórna i wynikające z niej obrzęki i trzeszczenia podskórne.[152] Czasami objawy te mogą pojawić się z opóźnieniem, kilka dni po zażyciu. Zakłada się, że napięcie mięśni wywołane działaniem ecstasy, w połączeniu z wysiłkiem związanym z tańcem, skakaniem czy seksem [153,190] może doprowadzić do ucisku powietrza na zamkniętą głośnię, podobnie jak w przypadku próby Valsalvy, podnosząc ciśnienie pęcherzykowe i powodując pęknięcia.[152] Może to doprowadzić do przedostania się powietrza w przestrzeń śródpiersia.[191] W jednym przypadku odnotowano rozerwanie przełyku, co spowodowało przedostanie się powietrza do śródpiersia.[105]

10.11.9. Krwiak śródczaszkowy

Używanie ecstasy wiąże się z wystąpieniem krwiaka śródczaszkowego, nawet w przypadku pozornego braku innych toksycznych środków.[23,192] Wcześniej istniejące tętniaki lub naczyniowe malformacje tętniczo-żylne mogą pęknąć w wyniku ostrego wzrostu ciśnienia krwi spowodowanego działaniem ecstasy, podobnego do mechanizmów obserwowanych w przypadku używania kokainy.

10.11.10. Niewydolność wątroby

Ecstasy może spowodować uszkodzenie wątroby na dwa sposoby. Po dokonaniu przeglądu danych z badań naukowych stwierdzono, że u jednej z grup rozwija się ostra niewydolność wątroby, będąca wynikiem ciężkiej reakcji hipertermicznej na jej działanie. W drugiej grupie do uszkodzenia wątroby dochodzi bez hipertermii. Jest to na ogół efekt podostry, który może pojawić się w ciągu kilku dni po zażyciu, w przeciwieństwie do pojawienia się szybkiej niewydolności narządów u pacjentów z hipertermią.[23] Pomimo rzadkości tego zjawiska, jest to jedna z najczęstszych przyczyn niewydolności wątroby w grupie osób młodych. Pacjenci mogą być przyjmowani w stanie krytycznym, z objawami encefalopatii wątrobowej. Niektórzy mogą wymagać przeszczepu wątroby.[193] Sugeruje się, że ecstasy może powodować „nieme" uszkodzenie wątroby w większym stopniu niż jest to rozpoznawane.[23]

10.11.11. Kwasica cukrzycowa

Niewielka liczba obserwacji klinicznych wskazuje, że u osób z cukrzycą, po zażyciu ecstasy w połączeniu z wysiłkiem, może wystąpić kwasica ketonowa i związane z nią objawy.[194.195]

10.11.12. Łączenie wielu narkotyków i ich interakcje

Jak wspomniano powyżej, MDMA jest powszechnie stosowana wraz z innymi środkami psychoaktywnymi, co może prowadzić do nasilenia toksycznych następstw. Na przykład, kokaina spożywana jednocześnie z ecstasy najprawdopodobniej zwiększa ryzyko wystąpienia silnych napadów lękowych. U 52 osób przyjętych do szpitala z ostrym zatruciem ecstasy[13] i kokainą, 4 z 7 pacjentów, u których wystąpiła ostra reakcja paniczna, znalazło się wśród 13 osób jednocześnie używających kokainę.[104] W przypadku używania MDMA łącznie z innymi środkami pobudzającymi, potencjał toksyczności może wzrosnąć.[196] Zażywanie jej wraz z kofeiną zwiększa ryzyko wystąpienia hiperpyreksji u szczurów.[197] PMMA i PMA powodują większą toksyczność w połączeniu z innymi środkami pobudzającymi.[45]

Jednoczesne używanie wielu narkotyków często zaburza obraz kliniczny zatrucia ecstasy i może prowadzić do paradoksalnych objawów, które nie są tymi, których można spodziewać się po zatruciu samą ecstasy. W audycie szwajcarskiego SORu, hipotermia była paradoksalnie jednym z najczęściej rejestrowanych objawów. Odnotowane były również brachykardia, śpiączka, zwężenie źrenic i hipotensja.[104] Były one związane z jednoczesnym używaniem substancji takich jak GHB i opioidy.[23] Spożywanie alkoholu wraz z ecstasy wiąże się z wyższym odsetkiem toksycznych następstw.[75] Używanie ecstasy z alkoholem wykazano w 75% przypadków przyjęć na australijski SOR związanych z zażyciem MDMA.[75]

Jeśli chodzi o interakcje między narkotykami, MDMA i pochodne są substratami i inhibitorami CYP2D6. Łączenie ich z innymi narkotykami lub lekami, które konkurują o miejsca aktywne, hamują lub blokują CYP2D6, co może powodować większe niepożądane efekty lub objawy zatrucia. Na przykład osoby przyjmujące lek antyretrowirusowy rytonawir mogą być szczególnie narażone na zatrucie ecstasy.[198] Podobne reakcje mogą wystąpić w przypadku każdego leku posiadającego zdolność rytonawiru do konkurowania o miejsce aktywne z MDMA jako substratem CYP2D6 i hamowania aktywności enzymu. Inne leki związane z pozornymi przypadkami działań niepożądanych to: dekstrometorfan (DXM), fluoksetyna, paroksetyna i moklobemid.[18,43] Leki, które teoretycznie mogą powodować podobne problemy to haloperidol, tiourydyna i chinidyna.[18] CYP3A4 bierze również udział

w metabolizmie MDMA i jego pochodnych, a użycie wraz z rytonawirem wiąże się z kilkoma przypadkami zatrucia.[18] Może istnieć ryzyko związane z wieloma innymi substancjami, które wpływają na CYP3A4.[18,199]

Co ważne, MDMA jest metabolizowana przez CYP2D6 a inhibitory tego szlaku metabolicznego mogą w związku z tym zwiększać jej poziom, a co za tym idzie, toksyczność. Wśród leków antyretrowirusowych, nowy pobudzający Cobicistat (stosowany w celu zoptymalizowania stężenia inhibitora integracyjnego Elvitegraviru lub inhibitorów proteazy Atazanaviru i Darunaviru) został uznany za inhibitor CYP2D6.[200,201] Podczas gdy rytonawir w małych dawkach (podawany w celu zwiększenia działania inhibitorów proteazy HIV) nie jest inhibitorem CYP2D6, ale silnym inhibitorem CYP3A4, jego rola może być istotna, jeśli metabolizery CYP2D6 wykorzystują CYP3A4 jako kompensacyjny szlak metaboliczny MDMA, ponieważ ten ostatni byłby hamowany i prowadziłby do wzrostu stężenia MDMA i toksyczności. Zwiększyłoby to omówione wcześniej duże zróżnicowanie indywidualnych reakcji na MDMA.

10.12. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia

Przyjęcia po zażyciu ecstasy często mają miejsce w godzinach szczytowych i dlatego są obciążające dla personelu.[75] PMA i PMMA mogą odpowiadać za wiele przypadków ciężkiego zatrucia ecstasy napotkanych na SORach.[44,47]

14% osób zgłaszających się na australijski SOR po zażyciu ecstasy wymagało przyjęcia do szpitala.[75] Najczęściej wymaganymi interwencjami są monitorowanie kliniczne, obserwacja i uspokajanie oraz leczenie objawowe, w tym płynoterapia.[104] Średni czas pobytu w szpitalu podany w australijskim badaniu wynosił trzy godziny.[75] TOXBASE® zaleca obserwację pacjentów bezobjawowych przez co najmniej cztery godziny.

Należy zająć się kwestią odwodnienia. Po przyjęciu na SOR osób, które zażyły ecstasy, dożylny wlew płynów podano 31% pacjentów w badaniu brytyjskim,[130] oraz 71% pacjentów w badaniu szwajcarskim.[104] Należy pamiętać jednak, że objawy po zażyciu ecstasy wahają się od ciężkiego odwodnienia do ciężkiej hiponatremii; w drugim przypadku wymagane jest ograniczenie płynów, więc podawanie pacjentom płynów hipotonicznych lub soli fizjologicznej przed dokonaniem właściwej oceny medycznej jest niebezpieczne.[143,157]

Nie ma dowodów potwierdzających potrzebę wspomagania płukania żołądka węglem aktywowanym, jednakże może być to właściwe w ciągu 1 godziny od przyjęcia ecstasy. Płukanie żołądka zastosowano pomyślnie w przypadku osoby po próbie samobójczej z zażyciem 30 tabletek.[184]

10.12.1. Hiperpyreksja i hipertermia

Pacjenci przyjmowani z ciepłotą ciała powyżej 39°C wymagają agresywnego chłodzenia, takiego jak fizyczne schładzanie metodami zewnętrznymi lub schładzanie wewnętrzne, oraz sedacji benzodiazepinami. W przypadku utrzymywania się hipertermii, sugeruje się rozważenie zastosowania dantrolenu. To rozwiązanie jest jednak przez niektórych kwestionowane. Brak jest badań klinicznych, jednakże po dokonaniu przeglądu danych stwierdzono wyższe wskaźniki przeżywalności pacjentów z temperaturą powyżej 40°C, którym podano dantrolen, przy minimalnych efektach ubocznych.[202] Jednakże, po

dokonaniu oceny opcji leczenia hipertermii wywołanej MDMA z 2011 r. odradza się stosowania dantrolenu i leków przeciwpadaczkowych.[203]

10.12.2. Ostre objawy psychiatryczne

Większość objawów często obserwowanych u pacjentów z ostrym zatruciem można, przynajmniej częściowo, przypisać lękowi, pobudzeniu i panice (np. zawroty głowy, kołatanie serca, hipertermia, nadciśnienie tętnicze). Niektóre somatyczne dolegliwości (np. tachykardia) działają jak wewnętrzne bodźce wyzwalające niepokój i napady paniki poprzez pozytywne sprzężenie zwrotne. Baza TOXBASE® wskazuje, że kontrolowanie pobudzenia benzodiazepinami może łagodzić nadciśnienie tętnicze.

Wiele przypadków zatruć leczonych jest w warunkach przedszpitalnych lub po potwierdzeniu wyników podczas wstępnej oceny. Pobudzenie, lęk i panika mogą być leczone tak, jak w przypadku braku „wyzwalacza" w postaci narkotyku, jednakże ważniejsze jest monitorowanie pracy serca.[130] Wystarczające może być zapewnienie pacjentów, że nie są zagrożeni fizycznie, nie mniej leczenie farmakologiczne w pierwszym rzucie powinno obejmować podawanie benzodiazepin. Jedno z badań wykazało, że podawano je jednej czwartej wszystkich pacjentów przyjętych na szwajcarski SOR z powodu zażycia ecstasy.[104,105] Niektórzy sugerują, że haloperydol jest przeciwwskazany jako opcja drugoliniowa, ze względu na możliwość wystąpienia niebezpiecznych interakcji z MDMA i powiązanymi narkotykami.[18]

10.13. Szkodliwe następstwa związane z używaniem przewlekłym

Chociaż związek między zażyciem ecstasy i kilkoma rodzajami poważnych ostrych szkodliwych następstw jest stosunkowo jasny, obecne zrozumienie przewlekłych szkodliwych następstw spowodowanych używaniem ecstasy jest ograniczone ze względu na niekompletne i sporne dowody.

Przewlekłe używanie ecstasy wiąże się z neurologicznym uszkodzeniem serotoninergicznym i dysfunkcją przekaźnictwa serotoninergicznego, które, jak sugerują niektórzy badacze, mogą być odpowiedzialne za szeroki zakres objawów neuropsychiatrycznych i upośledzenia funkcji poznawczych. Metaanaliza wykazuje, że są to przeważnie niewielkie, subkliniczne efekty.[23] W próbach osób używających ecstasy, które zażyły narkotyk rzadziej niż 50 razy, zazwyczaj nie stwierdza się istotnych tendencji wskazujących na upośledzenia.[204]

Inne szkodliwe przewlekłe konsekwencje przypisywane używaniu ecstasy, obejmują uszkodzenia układu krążenia, zwłaszcza serotoninergiczną wadę zastawkową serca.

Brak jest dowodów potwierdzających długotrwałe efekty stosowania NSP, dlatego też ich możliwe szkodliwe następstwa nie są znane. Przewlekłe stosowanie produktu NSP (zwanego „Pink Panthers") zawierającego MDAI i 2-AI (ten drugi wydaje się być bardziej amfetaminopodobny niż podobny do MDMA) zostało powiązane z jednym przypadkiem sinicy spowodowanej przez methemoglobinemię. Takie działanie może również wynikać z przewlekłego stosowania wielu produktów NSP zawierających benzokainę jako środek rozcieńczający.[205]

10.13.1. Neurotoksyczność

W badaniach neuroobrazowych zaobserwowano różnice w zakresie funkcji serotoninergicznych osób używających ecstasy w porównaniu z osobami z grup kontrolnych.[206-211] Wykazane różnice w zakresie markerów funkcji serotoninergicznych zostały zinterpretowane jako wskazujące na degenerację i utratę neuronów serotoninergicznych i ich terminali, tj. na „neurotoksyczność".[209]

Wykazano korelacje między domniemanymi markerami toksyczności obserwowanymi u osób używających ecstasy a funkcjonalnymi zaburzeniami pamięci.[212,213] Potwierdza to hipotezę, że neurotoksyczność serotoninergiczna jest przyczyną zaburzeń poznawczych i pogorszenia się stanu neuropsychiatrycznego osób używających ten narkotyk.[25]

Pogląd, że MDMA jest neurotoksyczna dla typowych użytkowników, potwierdzają niektóre badania na zwierzętach,[26] jednak niektórzy eksperci nie uważają tych dowodów za rozstrzygające.[27,214] Niektórzy argumentują, że obserwacje w takich badaniach mogą być związane ze zmianami i utratą markerów serotoninergicznych, bez utraty samych neuronów (tj. dysfunkcja serotoninergiczna występuje, ale może to oznaczać „neurotoksyczność" lub jej brak).[215,216] Inni autorzy podkreślają ograniczenia badań, przeważnie retrospektywnych i nielosowych, które rzekomo wskazują na „neurotoksyczność". Twierdzą oni, że obecne dowody są niewystarczające, aby wykluczyć wyjaśnienia przyczynowe,[214] takie jak wcześniej istniejące niższe poziomy markerów serotoninergicznych w mózgach osób używających ecstasy.[27,217] Chociaż jednoczesne używanie wielu narkotyków w przypadku prawie wszystkich osób przyjmujących ecstasy jest wymieniane jako czynnik mogący spowodować omyłkę, ostatnie badania porównujące użytkowników ecstasy z osobami używającymi LSD[218] i innymi osobami używającymi wielu narkotyków[219] dodają wagi dowodom na neurotoksyczność specyficzną dla ecstasy.

Wystąpienie neurotoksyczności niekoniecznie musi być uzależnione od wysokiego spożycia w ciągu całego życia. Jedno z badań prospektywnych dostarcza dowodów wskazujących na obecność pewnych zmian w mózgu u osób używających narkotyku od niedawna, u których średnie spożycie w ciągu całego życia wynosiło zaledwie sześć tabletek. Zmiany te nie obejmowały jednak zmniejszenia gęstości transportera serotoniny, która jest wyznacznikiem najczęściej obserwowanej toksyczności. Autorzy doszli do wniosku, że MDMA może być neurotoksyczna nawet w niewielkich ilościach.[76]

Niektóre badania wykazały, że istnieją dowody potwierdzające pewną regenerację[220] oraz adaptację zmienionego układu serotoninergicznego.[211] Wyniki innych wskazują natomiast na utrzymywanie się dysfunkcji serotoninergicznej po zaprzestaniu używania ecstasy.[207]

Uważa się, że jakikolwiek stopień trwałej dysfunkcji lub neurotoksyczności wywołanej przez MDMA zależy od stresu bioenergetycznego występującego podczas ostrego zatrucia.[221] Teoria ta doprowadziła do powstania hipotezy, że poza wielkością dawki MDMA „na sesję" i częstością jej używania, istnieją czynniki pośredniczące w stresie bioenergetycznym, a tym samym wpływających na podatność lub odporność na jej neurotoksyczność. Do tych czynników zaliczyć można: temperaturę otoczenia i poziom wysiłku (wzrost każdego z nich może sprzyjać neurotoksyczności), używanie wielu narkotyków (ze środkami pobudzającymi, które mogą sprzyjać neurotoksyczności[222,223]) i inne, począwszy od cech genetycznych, stanu odżywienia danej osoby, a skończywszy na stopniu wypoczęcia.[224]

Ostatnie badania sugerują, że wiek inicjacji używania ecstasy może być silnie powiązany ze zmianami w mózgu spowodowanymi przez ten narkotyk. przy czym osoby, które pierwszy

raz jej użyły, gdy ich mózg wciąż podlegał kształtowaniu, mogą wykazywać bardziej widoczne zaburzenia. Autorzy sugerują, że różnice związane z wiekiem mogą odzwierciedlać zróżnicowania w fazie dojrzewania pól projekcyjnych 5-HT w momencie pierwszego zażycia i większy udział układu 5-HT z powodu neurotroficznego działania 5-HT.[225]

Niektóre entaktogeniczne NSP, na przykład 4-MTA,[49] zostały w literaturze określone jako „nieneurotoksyczne" analogi MDMA,[226,227] a niektóre z nich zostały zsyntetyzowane w tym celu.[228] Jednak oceny te opierały się jedynie na badaniach przedklinicznych, przy jednoczesnym braku dowodów wykluczających powodowanie neurotoksyczności serotoninergicznej przez te narkotyki, popartych badaniami na ludziach w zakresie długotrwałego stosowania.

Wyniki badań na zwierzętach i badania in vitro sugerują, że niektóre narkotyki podobne do MDMA mogą być bardziej neurotoksyczne (np. MDA), a inne mniej neurotoksyczne (np. MDEA) niż MDMA.[18]

10.13.2. Zaburzenia poznawcze

Za pomocą wielu standardowych testów, porównano sprawność poznawczą w próbach reprezentatywnych osób używających ecstasy (obecnie lub w przeszłości) ze sprawnością w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej. U osób używających ecstasy stwierdzono gorszą sprawność w zakresie niektórych funkcji, przy czym największe i najbardziej konsekwentne efekty odnotowano w zakresie pamięci i przypominania[23] takich, jak pamięć werbalna[213] i wizualne uczenie się metodą (pamięciowego) kojarzenia słów w pary.[229]

Jednym z uzasadnień gorszej sprawności osób używających ecstasy jest zazwyczaj neurotoksyczność serotoninergiczna związana z tym narkotykiem (zob. powyżej). W tej kwestii nie osiągnięto konsensusu[26] także przy wielu ustaleniach otwartych na alternatywne, nieklasyczne interpretacje np. używanie konopi indyjskich lub tendencje do impulsywności czy nuda prowadzące zarówno do używania ecstasy, jak i gorszej sprawności na testach.[230]

Według niektórych badaczy, gorsza sprawność osób używających ecstasy utrzymuje się „w normie",[230] a zaburzenia wydają się być raczej charakterystyczne dla niektórych funkcji niż ogólne, przy czym jedna metaanaliza wykazała nienaruszoną ogólną inteligencję oraz brak upośledzenia w zakresie prostych funkcji poznawczych, takich jak podstawowa uwaga i czasy reakcji.[23]

W niektórych badaniach stwierdzono zaburzenia pamięci werbalnej, natomiast w innych - zaburzenia funkcji wykonawczych i pamięci wzrokowej.[230] Sprawność użytkowników ecstasy zazwyczaj w znacznym stopniu pokrywa się ze sprawnością osób z grup kontrolnych, a niepewność i kontrowersje dotyczą klinicznego znaczenia i rzeczywistego wpływu widocznych zaburzeń stwierdzonych w tych grupach.[25,27]

Znaczne zaburzenia mogą wymagać stosunkowo dużej intensywności używania. W jednym z badań, które wykluczyło z reprezentatywnej próby osoby używające ecstasy, osoby używające wiele narkotyków lub alkohol i które objęło grupy kontrolne osób prowadzących „rave'owy" styl życia, nie stwierdzono żadnych znaczących zaburzeń. Autorzy stwierdzili, że używanie wielu narkotyków oraz styl życia mogą prowadzić do błędów interpretacyjnych i przeszacowania szkodliwych następstw stosowania ecstasy.[231] W odpowiedzi stwierdzono jednak, że badanie to nie wykluczyło neurotoksyczności serotoninergicznej ecstasy

powodującej zaburzenia funkcji poznawczych, ponieważ nie stanowiło wystarczającej cechy statystycznej (mniej niż 50 osób używających), aby wykazać dyskretne zaburzenia związane z historią średniego używania w ciągu całego życia.[204]

10.13.3. Objawy psychiatryczne i szkodliwe następstwa

Reprezentatywne próby osób aktualnie lub w przeszłości używających ecstasy zostały porównane z odpowiednio dobraną grupą kontrolną w zakresie oddziaływania na sferę psychiczną. Badanie wykazało, że wśród osób używających ecstasy wyniki w zakresie kilku wskaźników są gorsze.[232] MDMA znacznie podwyższa poziom kortyzolu, zwłaszcza gdy stres bioenergetyczny jest potęgowany przez zachowanie i środowisko, ale ostatnie badania kojarzą również używanie ecstasy z bardziej przewlekłym podwyższeniem poziomu kortyzolu i związanym z nim zaburzeniem osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

To z kolei wiąże się u osób przewlekle przyjmujących narkotyki z objawami takimi jak niepokój, lęk, agresja[233] i zmniejszona umiejętność radzenia sobie z uzależnieniem.[234,235]

Metaanaliza przeprowadzona w 2005 r., obejmująca 25 badań, wykazała niewielki, ale istotny związek między używaniem ecstasy a objawami depresji. Autorzy zwrócili jednak uwagę na kilka ograniczeń metodologicznych i wykazali, że mogło dojść do stronniczości publikacji. Stwierdzili oni, że jakikolwiek wpływ ecstasy na depresję prawdopodobnie nie będzie klinicznie istotny.[236]

W ostatnim czasie, w reprezentatywnej próbie 3880 kanadyjskich nastolatków z ubogich rodzin, u osób, które używały samej ecstasy istniało większe prawdopodobieństwo wystąpienia objawów depresji w rok później (iloraz szans = 1,5), natomiast u osób używających MDMA z metamfetaminą, wskaźnik ten był wyższy (współczynnik szans 1,9).[237] Badania wykazały jednak, że warunki środowiskowe takie jak ubóstwo socjalne, mogą częściowo lub nawet całkowicie wyjaśnić wyższą częstość występowania objawów depresyjnych u osób używających ecstasy.[238,239]

Badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych obejmujące próbę krajową wykazało, że ryzyko samobójstwa wydaje się być większe wśród nastolatków używających ecstasy, prawie dwukrotnie wyższe niż wśród osób używających innych nielegalnych narkotyków i dziewięciokrotnie wyższe niż wśród osób nieużywających żadnych narkotyków.[183]

Z długotrwałymi szkodliwymi następstwami może wiązać się wiele czynników. Badanie przeprowadzone przez Soara i wsp. wykazało, że 57 osób, które zgłosiły używanie ecstasy jako powodujące problemy zdrowotne (takie jak zwiększona depresja, somatyzacja i lęk), nie różniło się niczym od tych, które zgłosiły brak szkodliwych następstw w trakcie używania ecstasy. Jednak osoby zgłaszające problemy, zgłosiły również zażycie wyższych dawek, w ramach schematu, który autorzy nazywają „binge consumption" (*konsumpcja niekontrolowana*), bez dalszego definiowania.[240]

Jednoczesne używanie innych narkotyków jest czynnikiem zakłócającym,[133] który może wyjaśniać pozornie zwiększoną częstość występowania różnych markerów psychopatologii, takich jak depresje i lęki.[241] Stwierdzono, że czynnikiem pośredniczącym w tej relacji jest na przykład używanie konopi indyjskich.[242] Wykazano, że wczesne rozpoczęcie używania konopi indyjskich,[239] i używania tytoniu jest powiązane z większymi atakami lęku wśród osób używających ecstasy, w przypadku których nie miały one miejsca ani po jednokrotnym ani ostatnim użyciu ecstasy.[239] Jednakże w innej próbie 30 osób, osoby używające nie

zgłaszały istnienia wcześniejszych objawów depresji czy lęku częściej niż osoby z grupy kontrolnej.[243]

Charakterystyczne dla zjazdu po użyciu ecstasy są obniżony nastrój i spadek stężenia serotoniny, co w przypadku osób podatnych na objawy depresyjne może nasilić takie objawy lub doprowadzić do samobójstwa.[23]

W jednym z badań,[12] mężczyźni używający ecstasy wykonywali zadania obejmujące nagrody pieniężne. Byli oni bardziej „agresywni" i „drażliwi" w stosunku do fikcyjnych graczy niż osoby z grupy kontrolnej. Nie można wykluczyć czynników osobowościowych, które istniały przed użyciem ecstasy i nie wiadomo, jak ta „agresja" przełożyłaby się na rzeczywiste interakcje w bezpośrednim kontakcie.[233]

Oprócz wyników wskazujących na słabszą kondycję psychiczną osób używających ecstasy, głównie na podstawie subtelnych, subklinicznych różnic, istnieją również wyniki obserwacji klinicznych wskazujące na poważniejsze zaburzenia psychiatryczne u niektórych osób używających tego narkotyku. W jednej z prac przedstawiono dwa opisy przypadków poważnych zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych powstających u osób przewlekle stosujących ecstasy, prowadzących w jednym przypadku do depresji z zaburzeniami psychotycznymi, a w drugim do psychozy.[244]

Pierwszą pacjentkę (16-letnią dziewczynę, która używała cztery lub pięć tabletek tygodniowo przez okres jednego roku) uznano za podatną na zaburzenia psychiczne, jednak u drugiego pacjenta (23-letniego mężczyzny, który używał jedną lub dwie tabletki tygodniowo przez okres ponad dwóch lat) nie stwierdzono takiej podatności. Autorzy twierdzą, że nie można ustalić związku przyczynowego, a jedynie może on być sugerowany.

10.13.4. Uzależnienie i zespół abstynencyjny

Chociaż powszechnie uważa się, że ecstasy posiada pewien potencjał uzależniający,[3] jej stosowanie jest często samoograniczające i koncentruje się na używaniu weekendowym.[3] Jednym z powodów niskiego potencjału uzależniającego jest stosunkowo długi okres powrotu do zdrowia po podaniu jednej dawki.[24]

Twierdzi się, że, chociaż fizjologiczne podstawy uzależnienia od MDMA są stosunkowo słabe w porównaniu z niektórymi narkotykami, inne czynniki związane z behawioralnymi i psychologicznymi aspektami uzależnienia od nagrody mogą mieć stosunkowo większy udział w uzależnieniu w przypadku ecstasy niż w przypadku innych narkotyków.[45]

Osoby używające ecstasy mogą spełniać kryteria uzależnienia,[246-251] rozwijać schematy problematycznego, przewlekłego używania, mieć obawy co do jej używania i starać się o leczenie.[245] Niektóre badania wykazały pewne cechy uzależnienia wśród osób używających ecstasy, takie jak niepokój związany z używaniem, myślenie, że nie ma się kontroli nad używaniem i trudności z powstrzymaniem się od używania.[245,247]

Szereg badań wykazało, że około jednej piątej osób używających amfetamin jest potencjalnie uzależniona,[73 249 252 253] chociaż badania, w których przeprowadzono szczegółową analizę objawów abstynencyjnych wykazały wyższy odsetek osób uzależnionych – aż 43% w badaniu amerykańskim obejmującym młodzież i młodych dorosłych,[248,250] oraz aż 64% w badaniu wykorzystującym kryteria DSM-IV dotyczące uzależnienia od amfetamin.[253]

Niektóre badania sugerowały, że sposób używania ecstasy, w tym używanie niekontrolowane i wysokie dawki, może mieć kluczowe znaczenie dla uzależnienia od niej.[247] Osoby, które częściej stosują ecstasy w sposób niekontrolowany i które doświadczają poważniejszych szkodliwych następstw społecznych i fizycznych, są bardziej skłonne do uzależnienia się od ecstasy.[96]

„Głód" ecstasowy nie przyjmuje przebiegu typowego dla innych narkotyków jako objaw uzależnienia, lecz przypomina oczekiwanie na przyjemność, zazwyczaj niskie w ciągu tygodnia, lecz rosnące wraz ze zbliżającym się weekendem.[90]

Odnotowano występowanie zespołu abstynencyjnego po ecstasy. Argumentowano jednak, że znaczne różnice w częstości występowania objawów abstynencyjnych wykazanych w różnych badaniach wskazują na potrzebę lepszego rozróżniania krótko- i długoterminowych efektów działania MDMA w znormalizowanych narzędziach oceny. Podobnie jak w przypadku innych stymulantów, okres następujący po okresie nałogowego używania charakteryzuje się kilkoma fazami: początkowy dysforyczny „zjazd", po którym następuje, u osób używających przewlekle, przedłużona faza „odstawienna", charakteryzująca się obecnością anhedonii i anergii.[254] Argumentowano, że zastosowanie w niektórych badaniach kryteriów odstawienia związanych ze zjazdem z ecstasy mogło doprowadzić do zawyżenia szacunków dotyczących wskaźników potencjalnego uzależnienia i odstawienia.[255]

Podczas gdy „prawdziwe" objawy abstynencyjne prowadzą do przyjmowania większej ilości narkotyku w celu ich złagodzenia, działania niepożądane po epizodzie używania ecstasy są postrzegane jako jedna z przyczyn, dla których osoby używające ten narkotyk w dużych dawkach czasami spontanicznie go rzucają.[83]

Niektóre badania na zwierzętach wykazały, że przewlekłe używanie może prowadzić do coraz silniejszego działania ecstasy jako uzależniającego środka pobudzającego. Jeżeli przewlekłe używanie MDMA powoduje znaczne uszkodzenia serotoninergiczne, ale małe lub żadne uszkodzenia dopaminergiczne (co potwierdza obrazowanie mózgu[212]), to efekty dopaminergiczne mogą stać się bardziej widoczne niż serotoninergiczne, podobnie jak w przypadku amfetamin o większym potencjale uzależniającym.[256] Jest to częściowo poparte własnymi doświadczeniami osób używających; wiele osób zgłasza „utratę magii"[83] efektów serotoninergicznych wraz z nadużywaniem a użytkownicy forów dotyczących narkotyków zauważają, że po nadużyciu MDMA działa bardziej jak narkotyk z grupy amfetamin.[257]

Uzależnienie od ecstasy ma szczególny charakter.[247] W ankiecie propagowanej wśród korzystających ze strony internetowej poświęconej muzyce tanecznej, osoby używające ecstasy częściej niż osoby używające kokainy, ketaminy czy mefedronu potwierdzały występowanie trzech lub więcej kryteriów DSM-IV, ale zgłaszały mniej szkodliwych następstw, więcej przyjemności i mniejszej potrzeby do szukania pomocy niż osoby używające innych narkotyków klubowych.[246]

Ecstasy jest rzadko zgłaszana jako główny narkotyk problemowy.[247] W Angli w latach 2013-2014 do ośrodków leczenia uzależnienia zgłosiło się 201 osób (mniej niż 0,1%) podając ecstasy jako główny narkotyk problemowy, jakiego używały.[84] Chociaż ecstasy rzadko jest podstawowym narkotykiem problematycznym, osoby jej używające częściej niż osoby stosujące inne narkotyki doświadczyły w ciągu ostatniego roku zaburzeń związanych z używaniem substancji innych niż ecstasy.[258] Dotyczyło to 7 na 10 osób używających ecstasy w próbie populacji amerykańskiej.[258]

10.13.5. Problemy ze snem

W niektórych badaniach używanie ecstasy zostało powiązane z zaburzeniami snu, jednakże inne badania nie wykazały żadnych różnic.[23,259,260] Zaburzenia snu mogą być związane z zaburzeniami pamięci będącymi wynikiem używania tego narkotyku.[261]

10.13.6. Choroby układu krążenia

Typowy wzrost ciśnienia krwi spowodowany używaniem ecstasy może z czasem prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych, zwłaszcza ściany tętniaków i innych malformacji tętniczo-żylnych.[23] Może to prowadzić do krwotoku.[262] Dlatego też pacjenci z tętniakami lub historią innych zaburzeń naczyniowych powinni być pouczeni o zagrożeniach stwarzanych przez narkotyki o działaniu nadciśnieniowym.

10.13.7. Choroby serca

Sugeruje się związek pomiędzy długotrwałym i w dużych dawkach używaniem MDMA a serotoninergiczną wadą zastawkową serca, wynikającą bezpośrednio z oddziaływania serotoninergicznego.[263,264] Wykazano, że aktywacja receptora 5-HT_{2B} w zastawkach serca przez starszej generacji leki serotoninergiczne, takie jak fenfluramina i ergotamina, powoduje proliferację komórek, zgrubienie włókien i dysfunkcję zastawki.[265]

Istnieją ograniczone dowody na to, że ecstasy może wywoływać takie reakcje u osób używających jej długotrwale i w dużych dawkach. Ślepa próba z wykorzystaniem echokardiografii w celu wykrycia nieprawidłowości wykazała, że MDMA może prowadzić do łagodnej lub umiarkowanej serotoninergicznej wady zastawkowej serca i powstania pasm zastawkowych.[264]

33-letni mężczyzna palący papierosy o wyjątkowo wysokim wskaźniku używania ecstasy (kilka tabletek tygodniowo od 17. roku życia)[266] zgłaszał duszność i ból w klatce piersiowej. Miał ciężką wadę zastawki mitralnej ze zgrubieniem włókien płatków aortalnych i wynikającą z tego ciężką niedomykalność, wymagającą wymiany zastawki. Sugeruje się, że brak zgłoszeń podobnych przypadków można wyjaśnić zazwyczaj krótką „karierą ecstasy" w przypadku większości użytkowników oraz potencjalną odwracalnością uszkodzeń zastawek.[263]

Poza wadą zastawkową serca, przewlekłe używanie ecstasy jest w wiązane z kardiomiopatią,[263] chociaż dowody na to są niejednoznaczne. Z retrospektywnej analizy danych pochodzących z sekcji zwłok wynika, że serca osób, u których po śmierci stwierdzono MDMA, były zwykle bardziej powiększone w wyniku przerostu mięśnia sercowego, w porównaniu z osobami używającymi kokainę i metamfetaminę. Wydaje się jednak, że badanie to nie było kontrolowane w sposób, który mógłby wykluczyć czynnik zakłócający w postaci używania wielu narkotyków.[267] Zgłoszono pojedynczy przypadek kardiomiopatii rozstrzeniowej związanej z używaniem ecstasy.[189]

10.14. Postępowanie w przypadku przewlekłych szkodliwych następstw

10.14.1. Leczenie w przypadku szkodliwego używania i uzależnienia

Podobnie jak w przypadku innych substancji z grupy amfetamin, leczenie szkodliwego używania ecstasy ma przede wszystkim charakter psychospołeczny. Nie opisano i nie potwierdzono zasadności żadnych szczegółowych wskazówek dotyczących interwencji psychospołecznej w odniesieniu do osób przewlekle używających ecstasy (ogólne wskazówki dotyczące wyboru sposobu leczenia znajdują się w Rozdziale 2).

W większości przypadków osoby przewlekle używające ecstasy są osobami używającymi wielu narkotyków, a prowadzone interwencje prawdopodobnie nie skupiają się na samej ecstasy. Na przykład przeprowadzono próbną interwencję w formie 45-60 minutowej ukierunkowanej dyskusji motywacyjnej wśród młodych osób używających środków pobudzających, z których większość w ostatnim czasie używała ecstasy i kokainy oraz, z których większość również regularnie używała konopi indyjskich i alkoholu.[268] Dyskusja obejmowała zbadanie indywidualnego wzorca używania, „dobrych" (pożądanych, oczekiwanych) i „złych" (działania niepożądane) efektów używania, planów zmiany zachowań, możliwe (prawdopodobne) efekty zmiany zachowań oraz w przypadku osób nie planujących bezpośrednich zmian zachowań refleksję nad tym - jakie przyszłe scenariusze doprowadziłyby do ich zmiany (ustalenie granic).[268] W tym badaniu większość (59%) uczestników zgłosiła wolę podjęcia wysiłków w celu ograniczenia lub zaprzestania stosowania środków stymulujących po interwencji, przy czym aż 41% grupy kontrolnej nie zmieniło swojego zachowania. Średnia liczba dni używania ecstasy w ostatnich 90 dniach spadła z około 18 dni na poziomie podstawowym do około 8 dni w ciągu 6 miesięcy po interwencji, a średnia dawka spadła z ponad 2 tabletek ecstasy na sesję do około 1,5 tabletki, przy czym nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupą interwencyjną a grupą kontrolną.[268] Grupa interwencyjna jak i grupa kontrolna wzięły ponownie udział w podstawowej samoocenie i zapoznały się z informacjami na temat zdrowia. Autorzy spekulują, że chociaż interwencja nie przyniosła żadnych bezpośrednich dodatkowych korzyści, kontakt z personelem i działania skupiające uwagę na stosowaniu substancji mogą być wystarczające, aby zmienić zachowanie.[268]

Podobne wyniki uzyskano podczas próby mającej na celu ograniczenie używania ecstasy wśród studentów australijskich uniwersytetów. Po 24 tygodniach od „wspomagającej terapii motywacyjnej" odnotowano 50% spadek używania narkotyku i 20% spadek zgłaszanych ciężkich szkodliwych następstw, ale te same zmiany nastąpiły po 15-minutowej sesji informacyjnej.[269] Kolejna krótka interwencja w przypadku osób regularnie używających narkotyku nie przyniosła znacznego zmniejszenia ilości lub częstości używania narkotyku w porównaniu ze stanem kontrolnym (tylko ocena), ale znacznie zmniejszyła zgłaszane objawy uzależnienia, a większy odsetek (16%) zaprzestał używania, chociaż badanie to nie wykazało, czy odsetek ten był statystycznie istotny.[270]

Zauważono, że osoby używające ecstasy nie zawsze potrafią dokładnie ocenić szkodliwe następstwa jej używania. Stopień widocznych subklinicznych zaburzeń zdolności poznawczych u osób używających wydaje się korelować z dawką skumulowaną, a nie z ich własnymi ocenami problematyczności używania narkotyku.[271]

Większość osób używających ecstasy zdaje sobie jednak sprawę, że istnieje ryzyko związane z używaniem tego narkotyku – rozważa je, rozpatruje w szerszym kontekście i racjonalizuje.[272,273] Zmniejszenie ryzyka szkodliwych następstw poprzez zachęcanie osób używających ecstasy do zaprzestania jej używania (zwłaszcza w okresie, w którym zaczynają swoją „przygodę" z ecstasy [268]) może być trudne, ponieważ ostre szkodliwe następstwa mogą być postrzegane jako rzadkie, a efekty przewlekłe jako zbyt subtelne, by motywować do zmiany zachowań.[274]

W związku z tym sugeruje się, że najlepszym sposobem zmniejszenia ryzyka szkodliwych następstw może być zachęcanie osób używających ecstasy do jak największego ograniczenia jej stosowania.[274] Można to osiągnąć analizując doświadczenia osób używających ecstasy w zakresie częstych nieprzyjemnych efektów ubocznych w trakcie i po użyciu oraz zaburzeń w innych obszarach życia.[274]

Podejście to można poprzeć stwierdzeniem, że u osób używających ecstasy rzadko i w małych dawkach utrzymują się pozytywne efekty działania ecstasy bez znaczącego wzrostu negatywnych następstw w dłuższym okresie, podczas gdy osoby używające ecstasy często i w dużych dawkach stwierdzają bardzo szybkie zmniejszenie pozytywnych efektów i z czasem nasilenie efektów nieprzyjemnych do tego stopnia, że przeważają one nad efektami ocenianymi jako przyjemne.[83] Ponadto, osoby używające są zdania, że pozytywne efekty MDMA osiągają szczytowy poziom przy dawce ok. 100 mg (co odpowiadało zawartości pojedynczej tabletki w 2012 r.). W przypadku dawek wyższych niż jedna średnia tabletka lub jej odpowiednik, prawdopodobieństwo zmniejszenia się pozytywnych efektów jest większe, z jednoczesnym zwiększeniem następstw szkodliwych po przyjęciu dawki powyżej 120 mg.[66,68]

10.14.2. Leczenie depresji w kontekście używania MDMA

Zaleca się, aby lekarze przepisujący leki przeciwdepresyjne pytali o używanie narkotyków rekreacyjnych i omawiali z osobami używającymi MDMA ryzyko interakcji pomiędzy nimi.[53]

Jedno z badań wykazało, że citalopram znacznie zmniejsza oczekiwane efekty działania MDMA, a inne SSRI prawdopodobnie działałyby podobnie.[275] Oprócz zmniejszenia przyjemności, możliwe jest, że SSRI lub SNRI mogłyby zwiększać ryzyko zatrucia MDMA.[53,172] U szczurów niektóre efekty działania MDMA, w tym hipertermia, nie są zmniejszane przez citalopram, co sugeruje, że jeżeli osoby używające usiłują zrekompensować zmniejszoną przyjemność większymi dawkami MDMA, ryzyko ostrych szkodliwych następstw może być większe.[276] Ponadto, farmakologiczne efekty tych narkotyków obejmują wpływ na uwalnianie i wychwyt zwrotny serotoniny, a złożoność ta może doprowadzić do nieoczekiwanych interakcji, w tym do wystąpienia zespołu serotoninowego.

Inhibitory monoaminooksydazy są przeciwwskazane u osób, które prawdopodobnie nie będą w stanie powstrzymać się od używania ecstasy, ponieważ połączenie tych dwóch substancji wiąże się z dużym ryzykiem wywołania zespołu serotoninowego.

10.15. Publiczna opieka zdrowotna i redukcja szkód

Stwierdzono, że podejmowanie środków ostrożności i ograniczenie dawek nie miało powiązania z występowaniem niższego wskaźnika działań niepożądanych w próbie 159 osób używających ecstasy jednocześnie z wieloma narkotykami, chociaż większość osób z tej grupy nie kojarzyła ich stosowania z działaniami niepożądanymi.[277]

Osoby używające ecstasy są zdania, że sama MDMA jest praktycznie wolna od ryzyka, gdy jest „czysta",[278] co oznaczałoby, że za większość lub za wszystkie efekty niepożądane, mniejsze i większe, odpowiedzialne jest zafałszowanie. Dobrze jest poinformować pacjentów, że chociaż zafałszowanie z pewnością przyczynia się do wzrostu ryzyka, czysta MDMA może również spowodować szkodliwe następstwa i doprowadzić do śmierci,[278] zwłaszcza w przypadku wysokich dawek i w okolicznościach, które przyczyniają się do przegrzania i nadmiernego wysiłku.[99]

Zasady zmniejszania szkodliwych następstw powodowanych przez ecstasy są generalnie podobne do zasad zmniejszania szkodliwych następstw powodowanych przez ATS. Ponadto:

- Osoby używające ecstasy powinny być świadome, że nie wszystkie pigułki ecstasy zawierają tę samą dawkę i że niektóre tabletki sprzedawane jako ecstasy mogą zawierać inne narkotyki, takie jak PMA, które mogą być silniejsze, zaczynać działać później i pociągać za sobą większe ryzyko.
- Osobom używającym należy doradzić rozpoczęcie od przyjęcia niewielkiej dawki (pół lub ćwierć tabletki) w celu sprawdzenia tabletki i upewnienia się co do braku niepożądanych efektów. Należy im uświadomić, że jednoczesne zażycie więcej niż jednej tabletki może nie zwiększyć efektu, a może pogorszyć zjazd i zwiększyć ryzyko działań niepożądanych.
- Osobom używającym należy doradzić robienie przerw w tańcu oraz uważanie na możliwość przemęczenia i przegrzania.
- Osobom używającym należy doradzić nawadnianie, ale nie nadmierne picie. Najlepiej jest regularnie pić wodę małymi łykami i nie pić więcej niż pół litra na godzinę w przypadku tańczenia w gorącym środowisku i jedną czwartą litra w przypadku nietańczenia.
- Osobom używającym należy odradzić mieszanie ecstasy z alkoholem i innymi narkotykami, ponieważ zwiększa to ryzyko.
- Osoby używające powinny być świadome, że zespół serotoninowy jest niebezpieczny i że powinny zwracać uwagę na osoby czerwone i sztywne i natychmiast zadzwonić po pogotowie. Osoba przyjmująca leki przeciwdepresyjne, która przyjmuje również pigułki ecstasy, będzie bardziej narażona na wystąpienie zespołu serotoninowego.

10.16. Benzofurany

Inne substancje stosowane dla ich „empatogennych" i pobudzających efektów obejmują benzofurany, głównie 6-(2-aminopropylo)benzofuran (6-APB) i 5-(2aminopropylo)benzofuran (5-APB), ale także inne substancje wymienione w Tabeli 10.5

Benzodifurany zaliczają się do grupy narkotyków znanych również jako narkotyki „fly" (na przykład, BromoDragon fly, 2C-B-fly). Są one halucynogenami i omówiono je w Rozdziale 12.

Tabela 10.5. *Pochodne benzofuranu*[17]

Nazwa chemiczna		Nazwy potoczne lub marki produktów (inne nazwy mogą być używane lokalnie)
5-(2aminopropylo)benzofuran	5-APB[19]	Benzo Fury
6-(2aminopropylo)benzofuran	6-APB[19]	Benzo Fury
5-(2-aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran	5-APDB	Benzo Fury
6-(2-aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran	6-APDB	Benzo Fury
1-(benzofuran-5-ylo)-N-metylopropano-2-amina	5-MAPB	Benzo Fury
1-(benzofuran-6-ylo)-N-metylopropano-2-amina	6-MAPB	Benzo Fury
1-(benzofuran-5-ylo)-N-etylopropano-2-amina	5-EAPB	Benzo Fury
Pochodna indaniloalkiloaminy[19]		
5-(2-aminopropylo)-2,3-dihydro-1H-inden	5-APDI IAP[19]	
Pochodne aminoindanu[279]		
5,6-metylenodioksy-2-aminoindan	MDAI	Sparkle, Mindy[56]
5-jodo-2-aminoindane	5-IAI[116]	

W 2013 r. przyjęto przepisy tymczasowe dotyczące szeregu benzofuranów, indaniloalkiloamin i niektórych związków „NBOMe". Następnie w 2014 r. benzofurany zostały zaklasyfikowane do klasy B na mocy ustawy o nadużywaniu narkotyków z 1971 r.

Benzofurany są pochodnymi amfetaminy otrzymanymi przez podstawienie w strukturze pierścieniowej. W ostatnich latach na rynku pojawiły się również podobne związki, w tym 5 i 6-APB i ich pochodne N-metylowe. Po poddaniu tych dwóch związków standardowym technikom analitycznym, stwierdzono niemożność ich odróżnienia. Jest zatem bardzo mało prawdopodobne, aby osoby sprzedające te narkotyki wiedziały, którą formę sprzedają.[22]

Benzofurany sprzedawano początkowo jako „dopalacze", czasami jako „legalną ecstasy". Były one również sprzedawane jako substancje psychoaktywne pod nazwą „Benzo Fury". Badanie stron internetowych wykazało, że gdy mefedron został objęty środkami kontroli, sprzedawcy agresywnie promowali sprzedaż Benzo Fury, jak również innych nowych związków (np. NRG-1 i NRG-2).[280] Odnotowano, że po wprowadzeniu przepisów dotyczących wpisania tych dwóch substancji na tymczasową listę narkotyków niektóre strony internetowe przestały je oferować, ale opisywały 5-EAPB (1-(benzofuran-5-ylo)-N-etylopropano-2-amina) jako legalną alternatywę dla 5-APB lub 6-APB.[22]

Początkowo termin Benzo Fury stosowano do 6-APB, jednak później termin ten stosowano zamiennie dla 5-APB i 6-APB, ponieważ rozróżnienie tych dwóch izomerów nawet w analizach laboratoryjnych jest trudne.

W Polsce lista substancji kontrolowanych z grupy benzofuranów – grupa I-P, obejmuje: 5-APB, 6-APB, 5-APDB, 6-APDB, 5-MAPB.

10.16.1. Farmakologia

Działanie farmakologiczne benzofuranów jest mało poznane. Zarówno 5, jak i 6-APB są związkami typu fenetyloaminowego i są związane z metylenodioksyfenyloetyloaminami, takimi jak MDMA i MDA.[22].

Są one silnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny, dopaminy i serotoniny o mocy przenośników monoaminowych podobnej do MDMA.[281] Badanie przeprowadzone na zwierzętach wykazało, że 5-APB i 6-APB są silnymi agonistami receptorów 5-HT2B.[282]

10.16.2. Wzorce używania i drogi przyjmowania

Nie jest możliwe określenie rozpowszechnienia stosowania benzofuranów w Wielkiej Brytanii, ale w 2012 r. potwierdzono ich stosowanie na podstawie analiz moczu zebranego z Londynu i północno-zachodniej Anglii.[283,284] Doniesienia policji potwierdzają również stosowanie 5-APB i 6-APB w północnej Szkocji, z niepotwierdzonymi dowodami na to, że są one częstsze na odległych obszarach. Ich użycie w otwartych zakładach karnych zostało odnotowane przez policję z Avonu i Somerset. Sprawozdanie Komisji Doradczej ds. Nadużywania Narkotyków (ACMD) z 2013 r. odnosi się do niepotwierdzonych dowodów na to, że były one jednymi z najpopularniejszych produktów sprzedawanych w sklepach z dopalaczami.[22] Brak jest jednak dowodów w Global Drug Survey z 2013 r. na znaczące używanie (tylko 3,2% respondentów z Wielkiej Brytanii zgłosiło używanie tego narkotyku w jakimś momencie ich życia, a 2,4% - w ubiegłym roku). Równie rzadko do NPIS kierowane są zapytania dotyczące związków benzofuranu.[97]

Podobnie, w prywatnej rozmowie z ACMD, Profesor F. Measham sugeruje, na podstawie badań ankietowych przeprowadzonych w klubach nocnych i podczas festiwali, że częstość występowania 5-APB i 6-APB jest bardzo niska.[22]

Podobnie jak inne substancje, benzofurany są wykorzystywane jako część szerszego repertuaru narkotyków. Z informacji o toksyczności 5-APB i 6-APB zebranych przez NPIS (przed wprowadzeniem zakazu) wynika, że substancje stosowane razem (9 przypadków) obejmowały aMT (alfa-metylotryptaminę, tryptaminę), etizolam (tienodiazepinę, obecnie nieobjętą kontrolą ani nie licencjonowaną jako lek w Wielkiej Brytanii), 5-jodo-2-aminoindan (5,IAI) i 5,6-2-metylenodioksy-2-aminoindan (MDAI) (fenyloetyloaminy; pochodne aminoindanu[97]).

Benzofurany są zazwyczaj sprzedawane w postaci białego proszku lub w postaci pigułek.[285] Raport ACMD donosi, że w 2013 r. sprzedawcy internetowi twierdzili, że pigułka zawierała dawkę 120 mg (sprzedaż w cenie około 10 funtów za pigułkę, z obniżką w przypadku wielokrotnego zakupu), podczas gdy proszek był sprzedawany w cenie około 35 funtów za gram.[22]Istnieją doniesienia z akcji policyjnych z całej Wielkiej Brytanii, jak również z Agencji ds. Przestępczości Zorganizowanej (Serious Organised Crime Agency - SOCA) z 2011 r. i 2012 r. wskazujące, że wiele produktów typu „Benzofury" w rzeczywistości nie zawierało benzofuranów, ale raczej piperazyny, pochodne katynonu, benzokainę, D2PM lub kofeinę.[22]

10.16.3. Pożądane efekty

Użytkownicy podają, że efekty działania 5-APB i 6APB są porównywalne z efektami działania MDMA, ale bardziej intensywne,[286] oraz że mają one działanie poprawiające nastrój, empatogenne i pobudzające; sugerują, że 5APB jest silniejsze niż 6APB.[22]

10.16.4. Kliniczne zastosowania

Złożono wniosek patentowy na związki benzofuranu i ich zastosowanie jako leki przeciwdepresyjne i przeciwlękowe. Związki te hamują wychwyt zwrotny serotoniny, wykazują właściwości agonistyczne i antagonistyczne serotoniny i uważane są za odpowiednie jako leki przeciwdepresyjne, przeciwlękowe, przeciwpsychotyczne, neuroleptyczne i/lub leki obniżające ciśnienie krwi.[287]

10.16.5. Śmiertelność

Analiza danych zebranych przez NPSAD w latach 1977-2012 wykazała, że w 2011 i 2012 r. odnotowano 10 przypadków zidentyfikowania „Benzofury" w badaniach przeprowadzonych pośmiertnie, przy czym narkotyk ten był bezpośrednio związany z 8 z tych zgonów. W dziewięciu przypadkach wykryto również inne narkotyki w czasie autopsji.[288]

10.16.6. Ostre szkodliwe następstwa

Opublikowano bardzo niewiele informacji o szkodach wywołanych przez benzofuran. Sugeruje się, że te związki wykazują cechy kliniczne podobne do amfetaminy, MDMA i mefedronu. Toksyczność ostra charakteryzuje się zespołem serotoninergicznym i sympatomimetycznym z nudnościami, pobudzeniem, lękiem, zawrotami głowy i hipertermią.[289]

Efekty uboczne to mdłości, stymulacja sympatykomimetyczna i pobudzenie.[286] Najczęściej występującymi objawami ostrego zatrucia benzofuranami jest działanie pobudzające z następowymi zaburzeniami psychicznymi.[97] Przeprowadzone były ankiety telefoniczne i sesje użytkowników dla TOXBASE® z udziałem pacjentów z NPIS w okresie od marca 2009 do sierpnia 2013, koncentrujące się na (2-aminopropylo)-2,3-dihydrobenzofuranach. Dane te porównano z danymi dotyczącymi mefedronu zebranymi w tym samym okresie. Spożycie benzofuranu wiązało się z toksycznym działaniem podobnym do działania amfetamin i katynonów. Jednak zaburzenia psychiczne i cechy stymulujące zgłaszane były częściej po spożyciu związków benzofuranu niż po spożyciu mefedronu. Ustalenia te mają jednak pewne ograniczenia wynikające z szeregu czynników, w tym braku potwierdzenia analitycznego.[97]

Porównując 57 pacjentów, którzy zgłosili spożycie samych tylko związków benzofuranu z 315 pacjentami używającymi sam mefedron, benzofurany częściej wiązały się z efektami stymulującymi, w tym z tachykardią, nadciśnieniem tętniczym, poszerzeniem źrenic, kołataniem serca, gorączką, zwiększonym poceniem się i drżeniem (72% vs 38%) oraz zaburzeniami zdrowia psychicznego (58% vs 38%). Inne cechy zgłaszane po spożyciu związku benzofuranu to objawy żołądkowo-jelitowe (16%), obniżony poziom świadomości (9%), ból w klatce piersiowej (7%) oraz podwyższenie poziomu kinazy kreatynowej (5%).[97]

W jednym z przypadków opisano wzburzenie i paranoję, ale ponieważ spożyto wiele innych narkotyków, możliwe jest, że inna substancja lub wszystkie zażyte substancje przyczyniły się do ostrej psychozy.[139]

Argumentowano, że agonizm serotoninowy benzofuranu stwarza możliwość, że przewlekłe stosowanie tego związku może być związane z chorobą zastawek serca podobną do tej wywoływanej przez pochodne fenfluraminy i ergoliny.[290,291]

10.16.7. Postępowanie w przypadku ostrych szkodliwych następstw

Przypadek z ciężkimi objawami psychotycznymi po zastosowaniu 6-APB z powodzeniem leczono samymi benzodiazepinami.[139]

10.16.8. Redukcja szkód

W tym przypadku mają zastosowanie zalecenia dotyczące redukcji szkód podane dla ATS i MDMA.

Piśmiennictwo

1 Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs.* 1986;18:305-13.

2 Sáez-Briones P, Hernández A. MDMA (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) analogues as tools to characterize MDMA-like effects: an approach to understand entactogen pharmacology. *Current Neuropharmacology.* 2013;11(5):521.

3 Hermle L, Spitzer M, Borchardt D, Kovar KA, Gouzoulis E. Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents? *Neuropsychopharmacology*. luty 1993;8(2):171-6.

4 Bedi GD. Is ecstasy an 'empathogen'? Effects of MDMA on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biol Psychiatry.* 2010;68(12):1134-40.

5 Iversen LL. *Speed, Ecstasy, Ritalin: The Science of Amphetamines*. Oxford University Press, 2006.

6 Iversen L, White M, Treble R. Designer psychostimulants: pharmacology and differences. Neuropharmacology. grudzień 2014;87:59–65. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.015.

7 Warrick BJ, Wilson J, Hedge M, Freeman S, Leonard K, Aaron C. Lethal serotonin syndrome after methylone and butylone ingestion. *J Med Toxicol.* Marzec 2012;8(1):65-8. doi: 10.1007/s13181-0110199-6.

8 Kalasinsky KS, Hugel J, Kish SJ. Use of MDA (the 'love drug') and methamphetamine in Toronto by unsuspecting users of ecstasy (MDMA). *J Forensic Sci.* wrzesień 2004;49(5):1106-12.

9 Parrott AC. Is ecstasy MDMA? A review of the proportion of ecstasy tablets containing MDMA, their dosage levels, and the changing perceptions of purity. *Psychopharmacology.* 2004;173:234-41.

10 Cole JC, Bailey M, Sumnall HR, Wagstaff GF, King LA.The content of ecstasy tablets: implications for the study of their long-term effects. *Addiction.* 2002;97:1531-6.

11 Cheng WC, Poon NL, Chan MF. Chemical profiling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) tablets seized in Hong Kong. *J Forensic Sci.* 2003;48:1249-59.

12 Tanner-Smith EE. Pharmacological content of tablets sold as 'ecstasy': results from an online testing service. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Jul 27;83(3):247–54.

13 Boulanger-Gobeil C, St-Onge M, Laliberté M, Auger PL. Seizures and hyponatremia related to ethcathinone and methylone poisoning. *J Med Toxicol.* 2012;8(1):59-61.

14 Elliott S, Smith C. Investigation of the first deaths in the United Kingdom involving the detection and quantitation of the piperazines BZP and 3-TFMPP. *J Analytic Toxicol.* 2008;32(2):172-7.

15 O'Connor LC, Torrance HJ, McKeown DA, Simpson K. Analysis of 'ecstasy' tablets from Police Scotland in the Glasgow area – November 2013 to July 2014.

16 Gallagher CT, Assi S, Stair JL, Fergus S, Corazza O, Corkery JM, Schifano F. 5,6-methylenedioxy2-aminoindane: from laboratory curiosity to 'legal high'. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2012;27:106-12.

17 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). *6-APB and 5-APB: A Review of the Evidence of Use and Harm*. 2013. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/204808/J_TCDO_report_on_5-6APB_and_NBOMe_compounds.pdf (accessed 5 September 2014).

18 Freudenmann, Roland W, Spitzer M. The neuropsychopharmacology and toxicology of 3,4-methylenedioxy-N-ethyl-amphetamine (MDEA). CNS Drug Reviews 2004;10(2):89–116.

19 King LA. New phenethylamines in Europe. Drug Test Analysis. 2014;6:808-18.

20 Winstock AR, Wolff K, Ramsey J. 4-MTA: a new synthetic drug on the dance scene. Drug Alcohol Dependence.2002;67(2):111-15.

21 Zaitsu K, Katagi M, Tatsuno M, Sato T, Tsuchihashi H, Suzuki K. Recently abused *β*-keto derivatives of 3, 4-methylenedioxyphenylalkylamines: a review of their metabolisms and toxicological analysis. *Forensic Toxicol.* 2011;29(2):73-84.

22 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). *Benzofurans: A Review of the Evidence of Use and Harm. 2013.* https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/261783/Benzofuran_compounds_report.pdf (accessed 6 September 2014).

23 Rogers G, Elston J, Garside R, Roome C, Taylor R, Younger P, Zawada A, Somerville M. The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *HealthTechnol Assess*. 2009 Jan;13(6). doi: 10.3310/hta13050.

24 Parrott AC. Human psychobiology of MDMA or 'ecstasy': an overview of 25 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol.* Lipiec 2013;28(4):289-307. doi: 10.1002/hup.2318.

25 Parrott AC. MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational 'ecstasy'users. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Sep;37(8):1466–84. doi: 10.1016/j. neubiorev.2013.04.016.

26 Doblin R, Greer G, Holland J, Jerome L, Mithoefer MC, Sessa B. A reconsideration and response to Parrott AC (2013) 'Human psychobiology of MDMA or "ecstasy": an overview of 25 years of empirical research'. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2014;29:105-8. doi: 10.1002/hup.2389.

27 Cole JC. MDMA and the 'ecstasy' paradigm. *J Psychoactive Drugs.* 2014;46(1):44-56.

28 Bombe A, Dave-Momin N, Shah N, Sonavane S, Desousa A. MDMA dependence: a case report from urban India. *History.* 2013;3(9):32-3.

29 Potash MN. Persistent psychosis and medical complications after a single ingestion of MDMA 'ecstasy': a case report and review of the literature. *Psychiatry (Edgmont).* 2009;6(7):40.

30 De la Torre RM. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2004;26(2):137-44.

31 Docherty JR, Green AR. The role of monoamines in the changes in body temperature induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its derivatives. *Br J Pharmacol.* Lipiec 2010;160(5):1029-44. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00722.x.

32 Hysek CM, Simmler LD, Ineichen M, Grouzmann E, Hoener MC, Brenneisen R, Huwyler J, Liechti ME. The norepinephrine transporter inhibitor reboxetine reduces stimulant effects of MDMA ('ecstasy') in humans. *Clin Pharmacol Ther*. Sierpień 2011;90(2):246-55. doi: 10.1038/clpt.2011.78.

33 Roiser JP. Association of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene with abnormal emotional processing in ecstasy users. *Am J Psychiatry.* 2005;162(3):609-12.

34 Pardo-Lozano R, Farré M, Yubero-Lahoz S, O'Mathúna B, Torrens M, Mustata C, Pérez-Mañá C, Langohr K, Cuyàs E, Carbó Ml, de la Torre R. Clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): the influence of gender and genetics (CYP2D6, COMT, 5-HTT). *PLoS ONE.* 2012;7(10):e47599.

35 Baylen CA.Areviewofthe acute subjective effects of MDMA/ecstasy.*Addiction.*2006;101(7):933–47.

36 Gouzoulis-Mayfrank E. Differential actions of an entactogen compared to a stimulant and a hallucinogen in healthy humans. *Heffter Rev Psychedelic Res.* 2001;2:64-72.

37 Shulgin AT. History of MDMA. W: Peroutka SJ, ed *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological Effects of the Drug MDMA*, pp. 1–20. Kluwer Academic, 1990.

38 Greer GR, Tolbert R. The therapeutic use of MDMA. W: Peroutka SJ, ed *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological Effects of the Drug MDMA*, pp. 21-36. Kluwer Academic, 1990.

39 Sessa B. Is there a case for MDMA-assisted psychotherapy in the UK? *J Psychopharmacology.* 2007;21(2):220-4.

40 Harris DS, Baggott M, Mendelson JH, Mendelson JE, Jones RT. Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl).* Sierpień 2002;162(4):396-405. Epub 2002 Jun 27.

41 Dumont GJ. Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Social Neuroscience.* 2009;4(4):359-66.

42 Peiró AM. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 2 h apart. *Psychopharmacology.* 2013;225(4):883-93.

43 Yubero-Lahoz SRM. Sex differences in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; ecstasy)-induced cytochrome P450 2D6 inhibition in humans. *Clinical Pharmacokinetics.* 2011;50(5):319-29.

44 Vevelstad M, Oiestad EL, Middelkoop G, Hasvold I, Lilleng P, Delaveris GJ, iin. The PMMA epidemic in Norway: comparison of fatal and non-fatal intoxications. *Forensic Sci Int*. 2012;219:151–7.

45 Lurie Y, Gopher A, Lavon O, Almog S, Sulimani L, Bentur Y. Severe paramethoxymethamphetamine (PMMA) and paramethoxyamphetamine (PMA) outbreak in Israel. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50:39– 43.

46 Hill SL, Thomas SHL. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol.* 2011;49:705-19.

47 Ling LH, Marchant C, Buckley NA, Prior M, Irvine RJ. Poisoning with the recreational drug paramethoxyamphetamine ('death'). *Med J Australia.* 2001;174:453-5.

48 De Letter EA, Coopman VAE, Cordonnier JACM, Piette MHA. One fatal and seven non-fatal cases of 4-methylthioamphetamine (4-MTA) intoxication: clinico-pathological findings. *Int J Legal Med.* 2001;114:352-6.

49 Elliot SP. Fatal poisoning with a new phenethylamine: 4-methylthioamphetamine (4-MTA). *J Anal Toxicol.* 2000;24:85-9.

50 Felgate HE, Felgate PD, James RA, Sims DN, Vozzo DC. Recent paramethoxyamphetamine deaths. *J Anal Toxicol.* 1998;22:169-72.

51 Lamberth PG, Ding GK, Nurmi LA. Fatal paramethoxy-amphetamine (PMA) poisoning in the Australian Capital Territory. *Med J Australia*. 2008;188:426.

52 Daws LC, Irvine RJ, Callaghan PD, Toop NP, White JM, BochnerF. Differential behavioural and neurochemical effects of para-methoxyamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2000;24:955-77.

53 Silins E, Copeland J, Dillon P. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. *Aust NZ J Psychiatry*. Sierpień 2007;41(8):649-55.

54 Green AR, Mechan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI.The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA,'ecstasy'). *Pharmacological Reviews.* 2003;55(3): 463-508.

55 Parrott AC, Lock J, Adnum L, Thome J. MDMA can increase cortisol levels by 800% in dance clubbers. *J Psychopharmacology.* 2013;27(1):113-14.

56 Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. MDAI (5,6-methylenedioxy-2-aminoindane; 6,7-dihydro-5Hcyclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amine; 'sparkle'; 'mindy') toxicity: a brief overview and update. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2013;28:345–55.

57 Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Analyses of second generation 'legal highs' in the UK: initial findings. *Drug Test Anal.* 2010;2(8):377–82.

58 Greer GR, Tolbert R. A method of conducting therapeutic sessions with MDMA. *J Psychoactive Drugs.* 1998 PAŹ-GRU;30(4):371–9.

59 Oehen PR. A randomized, controlled pilot study of MDMA (±3,4-Methylenedioxymethamphetamine) assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic post-traumatic stress disorder (PTSD). *J Psychopharmacology*. 2013;27(1):40-52.

60 Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF,Yazar-Klosinski B, Michel Y, Brewerton TD, Doblin R. Durability of improvement in posttraumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol.* Styczeń 2013;27(1):28-39. doi: 10.1177/0269881112456611.

61 Johansen PØ, Krebs TS. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *J Psychopharmacol*. Czerwiec 2009;23(4):389-91. doi: 10.1177/0269881109102787.

62 Parrott AC. The potential dangers of using MDMA for psychotherapy. *J Psychoactive Drugs* 2014; 46(1):37–43.

63 Capela JP. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Molecular Neurobiology.* 2009;39(3):210-71.

64 Office for National Statistics. *Drug Misuse: Findings from the 2013 to 2014 CSEW* (2nd edition). Home Office, 2014. https://www.gov.uk/government/statistics/drug-misuse-findings-from-the- 2013-to-2014-csew (dostęp 10 września, 2014 r.).

65 Schifano FJ. Ecstasy (MDMA, MDA, MDEA, MBDB) consumption, seizures, related offences, prices, dosage levels and deaths in the UK (1994–2003). *J Psychopharmacology.* 2006;20(3):456-63.

66 Davies C, Murray R, red. *United Kingdom Drug Situation: Annual Report to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) 2013.* United Kingdom Focal Point at Public Health England, 2013.

67 McElrath K, Van Hout MC. A preference for mephedrone: drug markets, drugs of choice, and the emerging 'legal high' scene. *J Drug Issues.* 2011;41(4):487-507.

68 Brunt TM, Koeter MW, Niesink RJ, van den Brink W. Linking the pharmacological content of ecstasy tablets to the subjective experiences of drug users. *Psychopharmacology (Berl).* Kwiecień 2012;220(4):751-62. doi: 10.1007/s00213-011-2529-4.

69 Hansen DB. 'Weddings, parties, anything…': a qualitative analysis of ecstasy use in Perth, Western Australia. *Int J Drug Policy*. 2001;12(2):181-99.

70 Smith ZK, Moore K, Measham F. MDMA powder, pills and crystal: the persistence of ecstasy and the poverty of policy. *Drugs Alcohol Today.* 2009;9(1):13-19.

71 Deehan A. *Calculating the Risk: Recreational Drug Use Among Clubbers in the South East of England.* Home Office, 2003.

72 Breen CL. Alcohol use and risk taking among regular ecstasy users. *Substance Use Misuse.* 2006;41(8):1095-109.

73 Winstock AR. Drugs and the dance music scene: a survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in the UK. *Drug Alcohol Dependence*. 2001;64(1):9-17.

74 Halpern P, Moskovich J, Avrahami B, Bentur Y, Soffer D, Peleg K. Morbidity associated with MDMA (ecstasy) abuse – a survey of emergency department admissions. *Hum Exp Toxicol.* Kwiecień 2011;30(4):259-66. doi: 10.1177/0960327110370984.

75 Horyniak D, Degenhardt L, Smit de V, Munir V, Johnston J, Fry C, Dietze P. Pattern and characteristics of ecstasy and related drug (ERD) presentations at two hospital emergency departments, Melbourne, Australia, 2008–2010. *Emerg Med J.* kwiecień 2014;31(4):317–22. doi: 10.1136/emermed2012-202174.

76 de Win MM. Sustained effects of ecstasy on the human brain: a prospective neuroimaging study in novel users. *Brain.* 2008;131(11):2936-45.

77 ter Bogt TF, Engels RC. 'Partying' hard: party style, motives for and effects of MDMA use at rave parties." *Substance Use Misuse.* 2005;40(9-10):1479–502.

78 Miller JM, Vorel SR, Tranguch AJ, Kenny ET, Mazzoni P, van Gorp WG, Kleber HD. Anhedonia after a selective bilateral lesion of the globus pallidus. *Am J Psychiatry*. Maj 2006;163(5):786-8.

79 McGuire P, Fahy T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA ('ecstasy'). *BMJ*. 1991 MAR 23;302(6778):697.

80 Jansen KLR. Ecstasy (MDMA) dependence. *Drug Alcohol Dependence.* 1999;53(2):121-4.

81 Kouimtsidis CF. Neurological and psychopathological sequelae associated with a lifetime intake of 40,000 ecstasy tablets. *Psychosomatics*. 2006;47(1):86-7.

82 Kirkpatrick MG, Baggott MJ, Mendelson JE, Galloway GP, Liechti ME, Hysek CM, de Wit H. MDMA effects consistent across laboratories. *Psychopharmacology (Berl)*. Październik 2014;231(19):3899-905. doi: 10.1007/s00213-014-3528-z.

83 O'Sullivan A, Parrott AC. Deteriorating cost–benefit ratios for ecstasy/MDMA with repeated usage. *Open Addiction J.* 2011;4:38–9.

84 Public Health England. *Drug Statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS): 2012-2013.* PHE, 2013.

85 Public Health England. *Drug Statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS): 2013-2014.* PHE, 2014.

86 Scholey AB, Parrott AC, Buchanan T, Heffernan TM, Ling J, Rodgers J. Increased intensity of ecstasy and polydrug usage in the more experienced recreational ecstasy/MDMA users: a WWW study. *Addictive Behaviors.* 2004;29(4):743-52.

87 Wu L-TA. The variety of ecstasy/MDMA users: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *Am J Addictions*. 2009;*18(6):*452–61.

88 Office for National Statistics. *Drug Misuse Declared: Findings from the 2011/12 Crime Survey of England and Wales* (2nd edition). Home Office, 2013. https://www.gov.uk/government/statistics/ drug-misuse-declared-findings-from-the-2011-to-2012-crime-survey-for-england-and-wales-csewsecond-edition (accessed 10 September 2014).

89 Kinner SA, George J, Johnston J, Dunn M, Degenhardt L. Pills and pints: risky drinking and alcoholrelated harms among regular ecstasy users in Australia. *Drug Alcohol Review*. 2012;31:273-80.

90 Hopper JW. Incidence and patterns of polydrug use and craving for ecstasy in regular ecstasy users: An ecological momentary assessment study. *Drug Alcohol Depend.* 2006;85(3):221-35.

91 Winstock A. *The Global Drug Survey 2014 Findings*. Global Drug Survey, April 2014. http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/the-global-drug-survey-2014-findings.

92 Personal communication, John Ramsey.

93 Pearson G. Normal drug use: ethnographic fieldwork among an adult network of recreational drug users in inner London. *Substance Use Misuse.* 2001;36(1-2):167-200.

94 Drugs-Forum. MDMA Snorting vs Oral, 2005. https://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=26751(dostęp 2 lipca, 2014 r.).

95 Drug-Forum. (2009) MDMA Opinions Insufflation vs Ingestion of MDMA. http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=74402 (dostęp 2 lipca, 2014).

96 Topp L, Hando J, Dillon P, Roche A, Solowij N. Ecstasy use in Australia: patterns of use and associated harm. *Drug Alcohol Depend.* 1999;55:105-15.

97 Kamour A, James D, Lupton DJ, Cooper G, Eddleston M, Vale A, Thompson JP, Thanacoody R, Hill SL, Thomas SH. Patterns of presentation and clinical features of toxicity after reported use of ([2-aminopropyl]-2,3-dihydrobenzofurans), the 'benzofuran' compounds. A report from the United Kingdom National Poisons Information Service. *Clin Toxicol (Phila).* Grudzień 2014;52(10):1025-31. doi: 10.3109/15563650.2014.973115.

98 Morefield KM. Pill content, dose and resulting plasma concentrations of 3,4-methylendioxymethamphetamine (MDMA) in recreational 'ecstasy' users. *Addiction.* 2011;106(7):1293-300.

99 Armenian PT. Multiple MDMA (ecstasy) overdoses at a rave event: a case series. *J Intensive Care Medicine*. 2013;28(4):252-8.

100 Sherlock K, Wolff K, Hay AW, Conner M. Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department. *J Accident Emergency Medicine.* 1999;16(3):194-7.

101 Carhart-Harris RL, Murphy K, Leech R, Erritzoe D, Wall MB, Ferguson B, Williams LT, Roseman L, Brugger S, De Meer I, Tanner M, Tyacke R, Wolff K, Sethi A, Bloomfield MA, Williams TM, Bolstridge M, Stewart L, Morgan C, Newbould RD, Feilding A, Curran HV, Nutt DJ. The effects of acutely administered 3, 4-methylenedioxymethamphetamine on spontaneous brain function in healthy volunteers measured with arterial spin labeling and blood oxygen level–dependent resting state functional connectivity. Biol Psychiatry. 2014 STY 10. pii: S0006-3223(14)00005-5. doi: 10.1016/j. biopsych.2013.12.015.

102 Singer LT, Linares TJ, Ntiri S, Henry R, Minnes S. Psychosocial profiles of older adolescent MDMA users. *Drug Alcohol Depend*. 2004;74(3):245-52.

103 Fox H, Parrott AC, Turner JJD. Ecstasy/MDMA related cognitive deficits: a function of dosage rather than awareness of problems. *J Psychopharmacology.* 2001;15:273-81.

104 Liechti ME, Kunz I, Kupferschmidt H. Acute medical problems due to ecstasy use. *Swiss Medical Weekly.* 2005;135(43-44): 652-7.

105 Hall AP, Henry JA. Acute toxic effects of 'ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *Br J Anaesthesia* 2006;96(6):678–85.

106 Winstock A. *Drug Pleasure Ratings*. Global Drug Survey, April 2014. http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/the-net-pleasure-index-results.

107 Parrott AC. MDMA and methamphetamine: some paradoxical negative and positive mood changes in an acute dose laboratory study. *Psychopharmacology*. 2011;215(3):527-36.

108 Zemishlany ZD. Subjective effects of MDMA ('ecstasy') on human sexual function. *European Psychiatry*. 2001;16(2):127-30.

109 Kennedy KE. Ecstasy and sex among young heterosexual women: a qualitative analysis of sensuality, sexual effects, and sexual risk taking. *Int J Sexual Health*. 2010;22(3):155-66.

110 Passie T, Hartmann U, Schneider U, Emrich HM, Krüger TH. Ecstasy (MDMA) mimics the postorgasmic state: impairment of sexual drive and function during acute MDMA-effects may be due to increased prolactin secretion. *Med Hypotheses.* 2005;64(5):899-903.

111 Bourne ARD. *The Chemsex Study: Drug Use in Sexual Settings Among Gay and Bisexual Men in Lambeth, Southwark and Lewisham, London.* Sigma Research, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2014.

112 Concar D. Ecstasy has dramatic effect on Parkinson's symptoms. *New Scientist*. 2002;17(2368):14.

113 Johnston TH, Millar Z, Huot P, Wagg K, Thiele S, Salomonczyk D, Yong-Kee CJ, Gandy MN, McIldowie M, Lewis KD, Gomez-Ramirez J, Lee J, Fox SH, Martin-Iverson M, Nash JE, Piggott MJ, Brotchie JM. A novel MDMA analogue, UWA-101, that lacks psychoactivity and cytotoxicity, enhances l-DOPA benefit in parkinsonian primates. *FASEB J.* 2012 May;26(5):2154–63. doi: 10.1096/fj.11-195016.

114 Moonzwe LS, Schensul JJ, Kostick KM. The role of MDMA (ecstasy) in coping with negative life situations among urban young adults. *J Psychoactive Drugs.* 2011;43(3):199-210.

115 Sessa B. Can psychedelics have a role in psychiatry once again? *Br J Psychiatry.* 2005;186(6):457-8.

116 Coppola M, Mondola R. Is the 5-iodo-2-aminoindan (5-IAI) the new MDMA? *J Addict Res Ther*. 2012;3:134.

117 Nichols DE, Oberlender R. Structure-activity relationships of MDMA and related compounds: a new class of psychoactive drugs?" *Ann NY Acad Sci.* 1990;600(1):613-23.

118 Al-Samarraie MS, Vevelstad M, Nygaard IL, Bachs L, Mørland J. [Intoxation with paramethoxymethamphetamine.] [Article in Norwegian.] *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013 Maj 7;133(9):966–9. doi: 10.4045/tidsskr.12.0417.

119 Raznahan M, Hassanzadeh E, Houshmand A, Kashani L, Tabrizi M, Akhondzadeh S. Change in frequency of acute and subacute effects of ecstasy in a group of novice users after 6 months of regular use. *Psychiatr Danub*. czerwiec 2013;25(2):175-8.

120 Parrott AC. Recreational ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacology Biochemistry Behavior.* 2002;71(4):837-44.

121 Young SN, Regoli M, Leyton M, Pihl RO, Benkelfat C. The effect of acute tryptophan depletion on mood and impulsivity in polydrug ecstasy users. *Psychopharmacology (Berl).* Luty 2014;231(4):70716. doi: 10.1007/s00213-013-3287-2.

122 Travers KR, Lyvers M. Mood and impulsivity of recreational ecstasy users in the week following a 'rave'. *Addiction Research Theory.* 2005;13(1): 43-52.

123 Shulgin AT, Shulgin A. 4-MA; PMA; 4-methoxyamphetamine. W: *PIHKAL: A Chemical Love Story* (Monograph 97), str. 7–9. Transform Press, 1991.

124 Shulgin AT, Shulgin A. Methyl-MA. W: *PIHKAL: A Chemical Love Story* (Monograph 97), str. 707–9. Transform Press, 1991.

125 Office for National Statistics. *Deaths Related to Drug Poisoning in England and Wales, 2013.* 2014. http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171778_375498.pdf (dostęp luty 2015).

126 Drugscope. *Business as Usual? A Status Report on New Psychoactive Substances (NPS) and Club Drugs in the UK*. 2014.

127 Cimbura G. PMA deaths in Ontario. *Can Med Association J.* 1974;110(11):1263.

128 BBC News. Seven deaths are linked to fake ecstasy tablets, police say. 10 lipca 2013 r. http://www. bbc.co.uk/news/uk-scotland-glasgow-west-23258117.

129 Rosenson J, Smollin C, Sporer KA, Blanc P, Olson KR. Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California. *Ann Emerg Med*. 2007 Feb;49(2):164–71, 171.e1.

130 Williams H, Dratcu L, Taylor R, Roberts M, Oyefeso A.'Saturday night fever': ecstasy related problems in a London accident and emergency department. *J Accid Emerg Med.* wrzesień 1998;15(5):322-6.

131 Luke LC, Dewar C, Bailey M, McGreevy D, Morris H, Burdett-Smith P. A little nightclub medicine: the healthcare implications of clubbing. *Emergency Med J.* 2002;19(6):542–5.

132 Milroy CM. 'Ecstasy' associated deaths: what is a fatal concentration? Analysis of a case series*. Forensic Sci Med Pathol.* 2011;7(3):248-52.

133 Gouzoulis-Mayfrank E. The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. *J Psychopharmacology.* 2006;20(2):188-93.

134 Liechti ME. Gamma A, Vollenweider FX. Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology.* 2001;154(2):161-8.

135 Fineschi V, Masti A. Fatal poisoning by MDMA (ecstasy) and MDEA: a case report. *Int J Legal Med.* 1996;108(5):272-5.

136 Vecellio M, Schopper C, Modestin J. Neuropsychiatric consequences (atypical psychosis and complex-partial seizures) of ecstasy use: possible evidence for toxicity-vulnerability predictors and implications for preventative and clinical care. *J Psychopharmacol.* wrzesień 2003;17(3):342-5.

137 Lin DL, Liu HC, Yin HL Recent paramethoxymethamphetamine (PMMA) deaths in Taiwan. *J Anal Toxicol.* marzec 2007;31(2):109-13.

138 Gimeno Clemente C, Chiappini S, Claridge H, Corkery J, Goodair C, Loi B, Schifano F.The unregulated psychoactive compound: 'benzo fury'. *Current Drug Abuse Reviews.* 2013 GRU;6(4):285.

139 Chan WL, Wood DM, Hudson S, Dargan PI. Acute psychosis associated with recreational use of benzofuran 6-(2-aminopropyl) benzofuran (6-APB) and cannabis. *J Med Toxicol.2013* Sep;9(3):278– 81. doi: 10.1007/s13181-013-0306-y.

140 Weinmann W, Bohnert M. Lethal monointoxication by overdosage of MDEA. *Forensic Sci Int.* 1998 STY 30;91(2):91–101.

141 Chen WH, Chui C, Yin HL. The antemortem neurobehavior in fatal paramethoxymethamphetamine usage. *Subst Abus.* 2012;33(4):366-72.

142 Spatt J, Glawar B, Mamoli B. A pure amnestic syndrome after MDMA ('ecstasy') ingestion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(4):418.

143 Meehan TJ, Bryant SM, Aks SE. Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2010 SIE;28(3):663-82. doi: 10.1*016/j. emc.2010.03.012.*

144 TOXBASE®. MDMA. http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/M-Products/MDMA2/ (dostęp 3 września, 2014 r.).

145 Drake WM, Broadhurst PA. QT-interval prolongation with ecstasy. *South African Med J. 1996;8*6(2):180–1.

146 Hartung TK, Schofield E, Short AI, Parr MJA, Henry JA. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA,'ecstasy') ingestion. *Q J Med.* 2002;95:431–7.

147 Dowling GP, McDonough ET, Bost RO.'Eve' and 'ecstasy': a report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA*. 1987;257(12):1615-17.

148 Madhok A, Boxer R, Chowdhury D.Atrial fibrillation in an adolescent – the agony of ecstasy. *Pediatric Emergency Care.* 2003;19(5):348-9.

149 Qasim A, Townend J, Davies MK. Ecstasy induced acute myocardial infarction.*Heart*.2001;85(6):e10.

150 Verhaert LLW. Methaemoglobinemia induced by MDMA? Case Rep Pulmonology2011;2011:494328. doi: 10.1155/2011/494328. Epub 2011 Paź. 19.

151 Mutlu H, Silit E, Pekkafali Z, Incedayi M, Basekim C, Kizilkaya E. 'Ecstasy' (MDMA)-induced pneumomediastinum and epidural pneumatosis. *Diagn Interv Radiol.* 2005;11(3):150-1.

152 Gungadeen A, Moor J. Extensive subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after ecstasy ingestion. *Case Rep Otolaryngol.* 2013;2013:795867. doi: 10.1155/2013/795867.

153 Clause AL, Coche E, Hantson P, Jacquet LM. Spontaneous pneumomediastinum and epidural pneumatosis after oral ecstasy consumption. *Acta Clinica Belgica.* 2014;69(2):146-8.

154 James RA, Dinan A. Hyperpyrexia associated with fatal paramethoxyamphetamine (PMA) abuse. *Med Sci Law.* 1998;38(1):83-8.

155 Els A, Coopman VAE, Cordonnier JACM, Piette MHA, Chemiphar NV. One fatal and seven nonfatal cases of 4-methylthioamphetamine (4-MTA) intoxication: clinico-pathological findings. W: Els A. Investigation of Fatalities Related to *the Use of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') and Analogues: Anatomo-Pathological and Thanato-Toxicological Approach.* PhD thesis, University of Ghent, 2002. http://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/000/745/574/RUG01- 000745574_2010_0001_AC.pdf.

156 Pearson JM, Hargraves TL, Hair LS, Massucci CJ, Frazee CC 3rd, Garg U, Pietak BR. Three fatal intoxications due to methylone. *J Anal Toxicol.* Lipiec 2012;36(6):444-51. doi: 10.1093/jat/bks043.

157 Campbell GA, Rosner MH. The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* Listopad 2008;3(6):1852-60. doi: 10.2215/CJN.02080508.

158 National Poisons Information Service. *Annual Report 2012/13*. Public Health England, 2013.

159 Degenhardt L, Hall W. *The Health and Psychological Effects of'Ecstasy' (MDMA) Use*. National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, 2010.

160 Refstad S. Paramethoxyamphetamine (PMA) poisoning; a 'party drug' with lethal effects. *Acta Anaesthesiologica Scand*. 2003;47:1298-9. doi: 10.1046/j.1399-6576.2003.00245.x.

161 Giannikopoulos G, Stamoulis I, Panagi G, Karamouzos E, Georgopoulos I, Hatzidakis A, Tripodaki E, Tsouni P, Zorzou M-P. P0494 severe hypoglycaemia, acute renal failure and rhabdomyolysis associated with the use of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy'). *Eur J Intern Med.* 2009;20:S164.

162 Raviña P, Quiroga JM, Raviña T. Hyperkalemia in fatal MDMA ('ecstasy') toxicity. *Int J Cardiol.* 2004;93(2):307-8.

163 Greene SL, Dargan PI, O'Connor N, Jones AL, Kerins M. Multiple toxicity from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy'). *American J Emerg Med.* 2003;21(2):121-4.

164 Watson JD. Exertional heat stroke induced by amphetamine analogues. *Anaesthesia.* 1993;48(12):1057-60.

165 Parrott AC. MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy: the neuropsychobiological implications of taking it at dances and raves. *Neuropsychobiology.* 2004;50(4):329-35.

166 Kiyatkin EA. Critical role of peripheral vasoconstriction in fatal brain hyperthermia induced by MDMA (ecstasy) under conditions that mimic human drug use. *J Neuroscience.* 2014;34(23):7754– 62.

167 Green AR. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. *Eur J Pharmacol.* 2004;500(1):3-13.

168 Hunt PA. Heat illness. *J Royal Army Medical Corps*. 2005;151(4):234-42.

169 Schütte JK, Schäfer U, Becker S, Oldewurtel C, Starosse A, Singler P, Richard A, Wappler F, Gerbershagen MU. 3,4-methylenedioxymethamphetamine induces a hyperthermic and hypermetabolic crisis in pigs with and without a genetic disposition for malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol.* Styczeń 2013;30(1):29-37. doi: 10.1097/EJA.0b013e32835a1127.

170 Swan MC, Lam D, Giele HP. Intravascular ecstasy: an unusual cause of thigh compartment syndrome. *J Trauma*. 2006;60(5):1129-31.

171 Ferrie R, Loveland R. Bilateral gluteal compartment syndrome after 'ecstasy' hyperpyrexia. *J R Soc Med.* 2000;93(5):260.

172 Pilgrim JL. Deaths involving MDMA and the concomitant use of pharmaceutical drugs. *J Analytic Toxicol.* 2011;35(4):219-26.

173 Copeland JP. Ecstasy and the concomitant use of pharmaceuticals. *Addictive Behaviors.* 2006;31(2):367-70.

174 Pilgrim JL. Serotonin toxicity involving MDMA (ecstasy) and moclobemide. *Forensic Sci Int.* 2012;215(1):184-8.

175 Kraner JC, McCoy DJ, Evans MA, Evans LE, Sweeney BJ. Fatalities caused by the MDMA-related drug paramethoxyamphetamine (PMA). *J Anal Toxicol.* październik 2001;25(7):645–8.

176 Simmler LD, Hysek CM, Liechti ME. Sex differences in the effects of MDMA (ecstasy) on plasma copeptin in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. Wrzesień 2011;96(9):2844-50. doi: 10.1210/ jc.2011-1143.

177 Finch EL. Cerebral oedema after MDMA ('ecstasy') and unrestricted water intake. Drug workers emphasise that water is not an antidote to drug. *BMJ.* 1996;313(7058):690.

178 Chang JCYC. Late diagnosis of MDMA-related severe hyponatremia. *Case Rep Intern Med.* 2014;1(2):153.

179 Van Kampen J. Persistent psychosis after a single ingestion of 'ecstasy'. *Psychosomatics*. 2001, 42(6):525-7.

180 Bramness JGM. Amphetamine-induced psychosis– a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry.* 2012;12(1):221.

181 Vaiva GV. An 'accidental' acute psychosis with ecstasy use. *J Psychoactive Drugs.* 2001;33(1):95-8.

182 Rugani FS. Symptomatological features of patients with and without ecstasy use during their first psychotic episode. *Int J Environmental Research Public Health*. 2012;9(7):2283-92.

183 Kim J, Fan B, Liu X, Kerner N, Wu P. Ecstasy use and suicidal behavior among adolescents: findings from a national survey. *Suicide Life-Threat Behav.* 2011;41:435-44.

184 Hinkelbein J, Gabel A, Volz M, Ellinger K. [Suicide attempt with high-dose ecstasy.] [Article in German.] *Der Anaesthesist.* 2003;52(1):51-4.

185 Karlovšek MZ, Alibegovic A, Balažic J. Our experiences with fatal ecstasy abuse (two case reports). *Forensic Sci Int.* 2005;147:S77–80.

186 Fernando T, Gilbert JD, Carroll CM, Byard RW. Ecstasy and Suicide. *J Forensic Sci.* 2012;57:1137-9.

187 Rojek S, Małgorzata K, Strona M, Maciów M, Kula K. 'Legal highs' – toxicity in the clinical and medico-legal aspect as exemplified by suicide with bk-MBDB administration. *Forensic Sci Int.* 2012;222(1):e1–e6.

188 Hoggett KD. Ecstasy-induced acute coronary syndrome: something to rave about. *Emerg Med Australasia.* 2012;24(3):339-42.

189 Mizia-Stec K, Gasior Z, Wojnicz R, Haberka M, Mielczarek M, Wierzbicki A, Pstras K, Hartleb M. Severe dilated cardiomyopathy as a consequence of ecstasy intake. *Cardiovasc Pathol.* lipiec-sierpień 2008;17(4):250–3. doi: 10.1016/j.carpath.2007.07.006.

190 Stull BW. Spontaneous pneumomediastinum following ecstasy ingestion and sexual intercourse. *Emerg Med J.* 2008;25(2):113–14.

191 Marasco SF. Ecstasy-associated pneumomediastinum. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89(4):389.

192 Kahn DE. 3 cases of primary intracranial hemorrhage associated with 'Molly', a purified form of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *J Neurol Sci.* 2012;323(1):257-60.

193 Garbino JJ. Ecstasy ingestion and fulminant hepatic failure: liver transplantation to be considered as a last therapeutic option. *Veterinary Human Toxicol.* 2001;43(2):99-102.

194 Seymour HG. Severe ketoacidosis complicated by 'ecstasy' ingestion and prolonged exercise. *Diabet Med.* 1996;13:908-9.

195 Gama MP. Diabetic ketoacidosis complicated by the use of ecstasy: a case report. *J Medical Case Rep.* 2010;4(1):240.

196 Johnson MP, Nichols DE. Combined administration ofa non-neurotoxic 3,4-methylenedioxymethamphetamine analogue with amphetamine produces serotonin neurotoxicity in rats. *Neuropharmacol.* 1991;30(7):819-22.

197 Vanattou-Saïfoudine NR. Caffeine promotes dopamine D1 receptor-mediated body temperature, heart rate and behavioural responses to MDMA ('ecstasy'). *Psychopharmacol.* 2010;211(1):15-25.

198 Papaseit E, Vázquez A, Pérez-Mañá C, Pujadas M, de la Torre R, Farré M, Nolla J. Surviving life-threatening MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine, ecstasy) toxicity caused by ritonavir (RTV). *Intensive Care Med.* Lipiec 2012;38(7):1239-40. doi: 10.1007/s00134-012-2537-9.

199 Antolino-Lobo I, Meulenbelt J, Nijmeijer SM, Maas-Bakker RF, Meijerman I, van den Berg M, van Duursen MB. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) interacts with therapeutic drugs on CYP3A by inhibition of pregnane X receptor (PXR) activation and catalytic enzyme inhibition. *Toxicol Lett.* 2011 Maj 30;203(1):82-91. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.03.007.

200 Steele TD, McCann UD, Ricaurte GA. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction.* 1994;89:539-51.

201 Kreth K, Kovar K, Schwab M, Zanger UM. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of 'ecstasy'-related designer drugs. *Biochem Pharmacol.* 2000;59:1563– 71.

202 Grunau BE, Wiens MO, Brubacher JR. Dantrolene in the treatment of MDMA-related hyperpyrexia: a systematic review. *CJEM*. wrzesień 2010;12(5):435-42.

203 Banks ML, Sprague JE. From bench to bedside: understanding the science behind the pharmacologic management of MDMA and other sympathomimetic-mediated hyperthermia. *J Pharmacy Technology.* 2011;27(3):123-31.

204 Parrott AC. Residual neurocognitive features of ecstasy use: a re-interpretation of Halpern et al. (2011) consistent with serotonergic neurotoxicity. *Addiction.* 2011;106(7):1365-8.

205 Green D, Barry P, Green HD. Central cyanosis on a psychiatric unit treated at the Salford Royal Hospital. *Thorax*. Grudzień 2014;69(12):1157-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205769.

206 Di Iorio CR, Watkins TJ, Dietrich MS, Cao A, Blackford JU, Rogers B, Ansari MS, Baldwin RM, Li R, Kessler RM, Salomon RM, Benningfield M, Cowan RL. Evidence for chronically altered serotonin function in the cerebral cortex of female 3,4-methylenedioxymethamphetamine polydrug users. *Arch Gen Psychiatry*. Kwiecień 2012;69(4):399-409. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.156.

207 Benningfield MM, Cowan RL. Brain serotonin function in MDMA (ecstasy) users: evidence for persisting neurotoxicity. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(1):253-5.

208 Kish SJ, Lerch J, Furukawa Y, Tong J, McCluskey T, Wilkins D, Houle S, Meyer J, Mundo E, Wilson AA, Rusjan PM, Saint-Cyr JA, Guttman M, Collins DL, Shapiro C, Warsh JJ, Boileau I. Decreased cerebral cortical serotonin transporter binding in ecstasy users: a positron emission tomography/[(11)C] DASB and structural brain imaging study. *Brain*. czerwiec 2010;133(Pt 6):1779-97. doi: 10.1093/brain/ awq103.

209 Bauernfeind AL, Dietrich MS, Blackford JU, Charboneau EJ, Lillevig JG, Cannistraci CJ, Woodward ND, Cao A, Watkins T, Di Iorio CR, Cascio C, Salomon RM, Cowan RL. Human ecstasy use is associated with increased cortical excitability: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*. Maj 2011;36(6):1127-41. doi: 10.1038/npp.2010.244.

210 Urban NB, Girgis RR, Talbot PS, Kegeles LS, Xu X, Frankle WG, Hart CL, Slifstein M, Abi-Dargham A, Laruelle M. Sustained recreational use of ecstasy is associated with altered pre and postsynaptic markers of serotonin transmission in neocortical areas: a PET study with [^{11}C]DASB and [^{11}C]MDL 100907. *Neuropsychopharmacology*. Maj 2012;37(6):1465-73. doi: 10.1038/npp.2011.332. Epub 2012 LUT 22.

211 Booij L, Soucy JP, Young SN, Regoli M, Gravel P, Diksic M, Leyton M, Pihl RO, Benkelfat C. Brain serotonin synthesis in MDMA (ecstasy) polydrug users: an alpha-[11C] methyl-tryptophan study. *J Neurochem.* Grudzień 2014;131(5):634-44. doi: 10.1111/jnc.12826.

212 McCann UD, Szabo Z, Vranesic M, Palermo M, Mathews WB, Ravert HT, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic studies of brain dopamine and serotonin transporters in abstinent (±) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') users: relationship to cognitive performance. *Psychopharmacology (Berl).* Październik 2008;200(3):439-50. doi: 10.1007/s00213-008-1218-4.

213 Bosch OG, Wagner M, Jessen F, Kühn KU, Joe A, Seifritz E, Maier W, Biersack HJ, Quednow BB. Verbal memory deficits are correlated with prefrontal hypometabolism in 18FDG PET of recreational MDMA users. *PLoS One*. 2013 KWI 9;8(4):e61234. doi: 10.1371/journal.pone.0061234.

214 Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction*. marzec 2006;101(3):348-61.

215 Clemens KJ, McGregor IS, Hunt GE, Cornish JL. MDMA, methamphetamine and their combination: possible lessons for party drug users from recent preclinical research. *Drug Alcohol Rev*. 2007 STY;26(1):9–15.

216 Biezonski DK, Meyer JS. The nature of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced serotonergic dysfunction: evidence for and against the neurodegeneration hypothesis. *Current Neuropharmacol.* 2011;9(1):84.

217 Krebs TS, Pål-Ørjan J. Methodological weaknesses in non-randomized studies of ecstasy (MDMA) use: a cautionary note to readers and reviewers. *Neuropsychopharmacol.* 2012;37(4):1070.

218 Erritzoe D, Frokjaer VG, Holst KK, Christoffersen M, Johansen SS, Svarer C, Madsen J, Rasmussen PM, Ramsøy T, Jernigan TL, Knudsen GM. In vivo imaging of cerebral serotonin transporter and serotonin2a receptor binding in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'ecstasy') and hallucinogen users. *Arch Gen Psychiatry.* Czerwiec 2011;68(6):562-76. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.56.

219 Adamaszek M, Khaw AV, Buck U, Andresen B, Thomasius R. Evidence of neurotoxicity of ecstasy: sustained effects on electroencephalographic activity in polydrug users. *PLoS One*. 2010 PAŹ 23;5(11):e14097. doi: 10.1371/journal.pone.0014097.

220 Thomasius R, Zapletalova P, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Wartberg L, Nebeling B, Schmoldt A. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective. *J Psychopharmacol.* marzec 2006;20(2):211-25.

221 Parrott AC. MDMA and 5-HT neurotoxicity: the empirical evidence for its adverse effects in humans – no need for translation. *Br J Pharmacol.* czerwiec 2012;166(5):1518–20; dyskusja 1521–2. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01941.x.

222 Peraile I, Granado N, Torres E, Gutiérrez-López MD, Moratalla R, Colado MI, O'Shea E. Cocaine potentiates MDMA-induced oxidative stress but not dopaminergic neurotoxicity in mice: implications for the pathogenesis of free radical-induced neurodegenerative disorders. *Psychopharmacology (Berl).* Listopad 2013;230(1):125-35. doi: 10.1007/s00213-013-3142-5.

223 Angoa-Pérez M, Kane MJ, Briggs DI, Francescutti DM, Sykes CE, Shah MM, Thomas DM, Kuhn DM. Mephedrone does not damage dopamine nerve endings of the striatum, but enhances the neurotoxicity of methamphetamine, amphetamine, and MDMA. *J Neurochem*. Kwiecień 2013;125(1):102-10. doi: 10.1111/jnc.12114.

224 Parrott AC. MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress. *J Psychopharmacol.* 2006;20(2):147-63.

225 Klomp A, den Hollander B, de Bruin K, Booij J, Reneman L. The effects of ecstasy (MDMA) on brain serotonin transporters are dependent on age-of-first exposure in recreational users and animals. *PLoS ONE*. 2012;7(10): e47524. doi:10.1371/journal.pone.0047524.

226 Huang X, Marona-Lewicka D, Nichols DE. p-Methylthioamphetamine is a potent new non-neurotoxic serotonin-releasing agent. *Eur J Pharmacol.* 1992 GRU 8;229(1):31–8.

227 Nichols DE, Johnson MP, Oberlender R. 5-iodo-2-aminoindan, a nonneurotoxic analogue of piodoamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav*. Styczeń 1991;38(1):135-9.

228 Nichols DE, Marona-Lewicka D, Huang X, Johnson MP. Novel serotonergic agents. *Drug Des Discov*. 1993;9(3-4):299-312.

229 Wagner D, Becker B, Koester P, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. A prospective study of learning, memory, and executive function in new MDMA users. *Addiction.* 2013;108(1):136-45.

230 Schilt T, de Win MM, Koeter M, Jager G, Korf DJ, van den Brink W, Schmand B. Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs: a prospective cohort study.*Arch Gen Psychiatry.* czerwiec 2007;64(6):728-36.

231 Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JI, Gruber S, Kozin D, Pope Jr HG. Residual neurocognitive features of long-term ecstasy users with minimal exposure to other drugs. *Addiction*. 2011;106:777-86.

232 Taurah L, Chandler C, Sanders G. Depression, impulsiveness, sleep, and memory in past and present polydrug users of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). *Psychopharmacol.* 2014;231(4):737-51.

233 Gerra G, Zaimovic A, Ampollini R, Giusti F, Delsignore R, Raggi MA, Laviola G, Macchia T, Brambilla F. Experimentally induced aggressive behavior in subjects with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ('Ecstasy') use history: psychobiological correlates. *J Subst Abuse.* 2001;13(4):471-91.

234 Wetherell MA, Montgomery C. Basal functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and psychological distress in recreational ecstasy polydrug users. *Psychopharmacol*. 2014;231(7):1365-75.

235 Parrott AC, Montgomery C, Wetherell MA, Downey LA, Stough C, Scholey AB. MDMA, cortisol, and heightened stress in recreational ecstasy users. *Behav Pharmacol.* wrzesień 2014;25(5-6):458-72. doi: 10.1097/FBP.0000000000000060.

236 Sumnall HR, Cole JC. Self-reported depressive symptomatology in community samples of polysubstance misusers who report ecstasy use: a meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2005;19(1): 84-92.

237 Brière FN, Fallu JS, Janosz M, Pagani LS. Prospective associations between meth/amphetamine (speed) and MDMA (ecstasy) use and depressive symptoms in secondary school students. *J Epidemiol Community Health.* Listopad 2012;66(11):990-4. doi: 10.1136/jech-2011-200706.

238 McCann M, Higgins K, Perra O, McCartan C, McLaughlin A. Adolescent ecstasy use and depression: cause and effect, or two outcomes of home environment? *Eur J Public Health*. 2014 PAŹ;24(5):845– 50. doi: 10.1093/eurpub/cku062.

239 Scott RM, Hides L, Allen JS, Burke R, Lubman DI. Depressive and anxiety symptomatology in ecstasy users: the relative contribution of genes, trauma, life stress and drug use. *Psychopharmacology (Berl).* Marzec 2010;209(1):25-36. doi: 10.1007/s00213-009-1763-5.

240 Soar K, Turner JJD, Parrott AC. Psychiatric disorders in ecstasy (MDMA) users: a literature review focusing on personal predisposition and drug history. *Human Psychopharmacology: Clinical Experimental*. 2001;16(8):641-5.

241 Bedi G, Van Dam NT, Redman J. Ecstasy (MDMA) and high prevalence psychiatric symptomatology: somatic anxiety symptoms are associated with polydrug, not ecstasy, use. *J Psychopharmacol.*2010 LUT;24(2):233–40. doi: 10.1177/0269881108097631.

242 Daumann J, Hensen G, Thimm B, Rezk M, Till B, Gouzoulis-Mayfrank E. Self-reported psychopathological symptoms in recreational ecstasy (MDMA) users are mainly associated with regular cannabis use: further evidence from a combined cross-sectional/longitudinal investigation. *Psychopharmacology*. 2004;173(3-4):398-404.

243 Thomasius R, Petersen KU, Zapletalova P, Wartberg L, Zeichner D, Schmoldt A. Mental disorders in current and former heavy ecstasy (MDMA) users. *Addiction*. 2005;100:1310-19.

244 Marchesi C, Tonna M, Maggini C. Obsessive-compulsive disorder followed by psychotic episode in long-term ecstasy misuse. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(4-2):599-602.

245 Degenhardt L, Bruno R, Topp L. Is ecstasy a drug of dependence? *Drug Alcohol Depend.* 2010;107:1– 10.

246 Uosukainen H, Tacke U, Winstock AR. Self-reported prevalence of dependence of MDMA compared to cocaine, mephedrone and ketamine among a sample of recreational poly-drug users. *Int J Drug Policy.* Styczeń 2015;26(1):78-83. doi: 10.1016/j.drugpo.2014.07.004.

247 Bruno R, Matthews AJ, Topp L, Degenhardt L, Gomez R, Dunn M. Can the severity of dependence scale be usefully applied to 'ecstasy'? *Neuropsychobiology*. 2009;60(3–4):137–47. doi: 10.1159/ 000253550.

248 Cottler LB, Womack SB, Compton WM, Ben-Abdallah A. Ecstasy abuse and dependence among adolescents and young adults: applicability and reliability of DSM-IV criteria. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2001;16:599-606.

249 Yen C, Hsu S. Symptoms of ecstasy dependence and correlation with psychopathology in Taiwanese adolescents. *J Nerv Ment Dis*. 2007;195:866-9.

250 Scheier L, Abdullah A, Inciardi J, Copeland J, Cottler L. Tri-city study of ecstasy use problems: a latent class analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2008;98:249-63.

251 Abdallah A, Scheier L, Inciardi J, Copeland J, Cottler L. A psycho-economic model of ecstasy consumption and related consequences: a multi-site study with community samples. *Subst Use Misuse.* 2007;42:1651-84.

252 Milani RM, Turner J, Parrott AC. The contribution of ecstasy dependence and stress to ecstasy/ MDMA-related psychiatric symptoms. *Open Addiction J.* 2011;04:28–9.

253 Topp L, Hall W, Hando J. *Is There a Dependence Syndrome for Ecstasy?* (National Drug and Alcohol Research Centre Technical Report No. 51). NDARC, 1997.

254 Parrott AC. Chronic tolerance to recreational MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy. *J Psychopharmacol.* 2005;19:71-83.

255 McKetin R, Copeland J, Norberg MM, Bruno R, Hides L, Khawar L. The effect of the ecstasy 'comedown'on the diagnosis of ecstasy dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1 czerwca 2014;139:26-32. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.02.697.

256 Schenk S. MDMA self-administration in laboratory animals: a summary of the literature and proposal for future research. *Neuropsychobiology*. 2009;60(3–4):130.

257 Laura WMD. MDMA doesn't effect (sic) me anymore. Blog entry, 2012. http://www.bluelight.org/ vb/threads/640420-MDMA-doesn-t-effect-me-anymore (accessed 31 August 2014).

258 Wu LT, Parrott AC, Ringwalt CL, Patkar AA, Mannelli P, Blazer DG. The high prevalence of substance use disorders among recent MDMA users compared with other drug users: Implications for intervention. *Addict Behav.* Sierpień 2009;34(8):654-61. doi: 10.1016/j.addbeh.2009.03.029.

259 Carhart-Harris RL, Nutt DJ, Munafo MR, Christmas DM, Wilson SJ. Equivalent effects of acute tryptophan depletion on REM sleep in ecstasy users and controls. *Psychopharmacology.* 2009;206(2):187-96.

260 McCann UD. Effects of (±)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on sleep and circadian rhythms. *Scientific World J.* 2007;*7*:231–8.

261 Smithies V, Broadbear J, Verdejo-Garcia A, Conduit R. Dysfunctional overnight memory consolidation in ecstasy users. *J Psychopharmacol.* 2014 MAR 4;28(8):751–62.

262 Gledhill JA. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(9):1036.

263 Karch SB. A historical review of MDMA. *Open Forensic Sci J*. 2011;4:20–4.

264 Droogmans SB. Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. *Am J Cardiol.* (2007);100(9):1442–5.

265 Bhattacharyya SA. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet.* 2009;374(9689):577-85.

266 Montastruc F, Montastruc G, Vigreux P, Bruneval P, Guilbeau-Frugier C, Cron C, Bagheri H, Delisle B, Lapeyre-Mestre M, Pathak A, Montastruc JL. Valvular heart disease in a patient taking 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA,'ecstasy'). *Br J Clin Pharmacol*. Wrzesień 2012;74(3):547-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04252.x.

267 Patel MM, Belson MG, Wright D, Lu H, Heninger M, Miller MA. Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-related myocardial hypertrophy: an autopsy study. *Resuscitation*. 2005 SIE;66(2):197– 202.

268 Marsden J, Stillwell G, Barlow H, Boys A, Taylor C, Hunt N, Farrell M. An evaluation of a brief motivational intervention among young ecstasy and cocaine users: no effect on substance and alcohol use outcomes. *Addiction*. lipiec 2006;101(7):1014-26.

269 Norberg MM, Hides L, Olivier J, Khawar L, McKetin R, Copeland J. Brief interventions to reduce ecstasy use: a multi-site randomized controlled trial. *Behav Ther.* Listopad 2014;45(6):745-59. doi: 10.1016/j.beth.2014.05.006.

270 Martin G, Copeland J. Brief intervention for regular ecstasy (MDMA) users: pilot randomized trial of a check-up model. *J Substance Use.* 2010;15(2):131-42.

271 Fox HC. Ecstasy use: cognitive deficits related to dosage rather than self-reported problematic use of the drug. *J Psychopharmacol.* 2001;15(4):273-81.

272 Larkin M. Dangerous sports and recreational drug use: rationalizing and contextualizing risk. *J Community Applied Social Psychol.* 2004;14(4):215-32.

273 Gamma AL. Is ecstasy perceived to be safe? A critical survey. *Drug Alcohol Depend.* 2005;77(2):185– 93.

274 Baggott MJ. Preventing problems in ecstasy users: reduce use to reduce harm. *J Psychoactive Drugs*. 2002;34(2):145-62.

275 Liechti ME. Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology.* 2000;22(5):513-21.

276 Piper BJ. Dissociation of the neurochemical and behavioral toxicology of MDMA ('ecstasy') by citalopram. *Neuropsychopharmacology*. 2007;33(5):1192-205.

277 Fisk JE, Murphy PN, Montgomery C, Hadjiefthyvoulou F. Modelling the adverse effects associated with ecstasy use. *Addiction*. Kwiecień 2011;106(4):798-805. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03272.x.

278 Vanden Eede H, Montenij LJ, Touw DJ, Norris EM. Rhabdomyolysis in MDMA intoxication: a rapid and underestimated killer. 'Clean' ecstasy, a safe party drug? *J Emerg Med.* Czerwiec 2012;42(6):655-8. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.04.057.

279 Sainsbury PD, Kicman AT, Archer RP, King LA, Braithwaite RA. Aminoindanes – the next wave of 'legal highs'? Drug Test Anal. lipiec-sierpień 2011;3(7–8):479-82. doi: 10.1002/dta.318.

280 Jebadurai J, Schifano F, Deluca P. Recreational use of 1-(2-naphthyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone hydrochloride (NRG-1), 6-(2-aminopropyl) benzofuran (Benzofury/6-APB) and NRG-2 with review of available evidence-based literature. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2013;28(4):356-64.

281 Iversen L, Gibbons S, Treble R, Setola V, Huang XP, Roth BL. Neurochemical profiles of some novel psychoactive substances. *Eur J Pharmacol.* 2013 STY 30;700(1-3):147–51. doi: 10.1016/j. ejphar.2012.12.006.

282 Dawson P, Opacka-Juffry J, Moffatt JD, Daniju Y, Dutta N, Ramsey J, Davidson C. The effects of benzofury (5-APB) on the dopamine transporter and 5-HT2-dependent vasoconstriction in the rat. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry.* 2014;48:57-63.

283 Wood DM, Archer JRH, Measham F, Hudson S, Dargan PI. Detection of use of novel psychoactive substances by attendees at a music festival in the north west of England. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:340-1.

284 Archer JRH, Dargan PI, Chan WL, Hudson S, Wood DM. Variability in recreational drugs and novel psychoactive substances detected in anonymous pooled urine samples from street pissoirs (street urinals) over time: a technique to monitor trends in drugs use. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:343-4.

285 Baron M, Elie M, Elie L. An analysis of legal highs: do they contain what it says on the tin? *Drug Testing Analysis.* 2011;3(9):576-81.

286 Greene SL. Benzofurans and benzodifurans. W: Dargan PI, Wood DM, eds. *Novel Psychoactive Substances: Classification, Pharmacology and Toxicology*. Elsevier, 2013.

287 Bartoszyk G, i wsp. Benzofuran compounds and their use as antidepressants and anxiolytics. US Patent No. 7,262,216 (28 August 2007).

288 Clemente CG, Chiappini S, Claridge H, Goodair C, Barbara L. *Death Involving Benzo-Fury, United Kingdon 2011.* St George's University of London, 2012.

289 Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signalling. *Swiss Med Wkly*. 2015;45:w14043.

290 Rothman RB, Baumann MH, Savage JE i wsp. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac vulvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*. 2000;102:2836-41.

291 Dawson PO, Moffott JD. Cardiovascular toxicity of novel psychoactive drugs: lessons from the past. *Prog. Neuro-Psychopharm Biol Pschiatr.* 2012;39:244-52.

Rozdział 11

Pipradrole i pochodne pipradroli

Pipradrole i pochodne pipradroli są substancjami z grupy amfetamin (amphetamine-type substances - ATS) strukturalnie związanych z metamfetaminami. W ostatnich latach, początkowo jako tzw. dopalacze (*legal highs*), pojawiły się na rynku narkotyków używanych okazjonalnie 2-DPMP (desoksypipradol, znany również jako 2-difenylometylopiperadyna) i D2PM (difenyloprolinol).

2-DPMP był początkowo sprzedawany jako „Ivory Wave" ale od tego czasu mógł być zastąpiony w przez D2PM (dfenyloprolinol). Nazwy handlowe produktów „dopalaczowych" zawierających te substancje obejmowały m.in. „Head Candy" lub były sprzedawane jako tzw. „chemical research". Podobnie jak w przypadku innych „dopalaczy", nazwy handlowe mogą wprowadzać w błąd przy identyfikowaniu zawartych w nich narkotyków i związanych z tym szkodliwych następstw. Dobrym przykładem jest Ivory Wave, w którym wykazano obecność metylenodioksypirowaleronu (MDPV) i lidokainy,[1] a także 2-DPMP i D2PM.[2]

2-DPMP i związki pokrewne - D2PM oraz difenylometylopirolidyna należą do Klasy B w rozumieniu ustawy o nadużywaniu narkotyków.

W Polsce 2-DPMP oraz D2PM znajdują się na liście substancji kontrolowanych jako substancje psychotropowe grupy I-P.

11.1. Krótkie omówienie farmakologii

Dezoksypipradrol (2-DPMP) jest długo działającym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny-dopaminy, pierwotnie opracowanym jako lek na narkolepsję i zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD). 2-DPMP, podobnie jak kokaina, zwiększa uwalnianie dopaminy i zmniejsza jej ponowny wychwyt,[3] przy czym istnieją pewne dowody na to, że w tym zakresie działania 2-DPMP jest silniejszy od kokainy[4] Jest on również porównywalny z amfetaminą i metaamfetaminą pod względem potencjału toksyczności ostrej. 2-DPMP ma szczególnie długotrwałe działanie i długi okres półtrwania.[2] Substancja ta może wywoływać pobudzenie, które może trwać kilka dni po podaniu pojedynczej dawki.[4]

D2PM jest analogiem pirolidyny, a 2-DPMP jest dezoksy analogiem pipradrolu. Podnoszono argument, że na podstawie opublikowanych dowodów można stwierdzić, że wiązanie i aktywność D2PM w stosunku do transporterów dopaminy są podobne do wiązania i aktywności kokainy, chociaż wydaje się, że D2PM ma mniejszą aktywność biologiczną.[3] D2PM również ma długotrwałe efekty, choć krótsze niż 2-DPMP.

11.2. Wzorce używania i drogi przyjmowania

Pipradole znajdują się w „zestawie" stosowanych przez użytkowników narkotyków, ale liczba osób przyjmujących tę grupę substancji jest niewielka. Na przykład w badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród osób uczęszczających do klubów nocnych przyjaznych gejom w południowo-wschodnim Londynie (lipiec 2011 r.) 0,6 % z 315 osób

stwierdziło, że używało pipradrol. W ciągu ostatniego roku substancję zażyło 1,0%, a 0,6% zażyło lub planowało zażyć pipradrol w nocy, w której przeprowadzono ankietę.[5]

Pipradrole wykryto również w analizie anonimowych zbiorczych próbek moczu z pisuarów wolnostojących.[6]

Należy zauważyć, że osoby, które zażyły 2DPM i D2PM niekoniecznie wiedziały, że przyjęły ten narkotyk. Wśród pięciu pacjentów, którzy zgłosili się na SOR w Londynie, żaden z nich nie wiedział, że go zażył. Został im sprzedany zamiast substancji, którą zamierzali kupić.[7]

2-DPMP jest sprzedawany jako sól chlorowodorowa lub w postaci wolnej zasady. Na stronach internetowych sprzedawców detalicznych określany jest jako „biały krystaliczny proszek o słabym zapachu" lub „drobnoziarnisty proszek o białym zabarwieniu" o czystości do 99,9%.[2]

Połknięcie w postaci „działki" owiniętej w bibułkę papierosową lub po rozpuszczeniu w wodzie jest najczęstszą drogą stosowania 2-DPM. Może być również przyjmowany donosowo, doodbytniczo, poprzez palenie i wstrzykiwany dożylnie.[2]Na podstawie analizy forów internetowych, Corkery i wsp. stwierdzili, że dawki wahają się od 1 mg do 10 mg w zależności od sposobu stosowania. Typowe dawki doustne to 1-2 mg, ale uważa się, że optymalna dawka to 5-10 mg. Autorzy stwierdzili również, że brak jest informacji na temat tego, czy efekty stosowania 2-DPMP są zależne od dawki, czy też od drogi zażycia.[2] Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 16–20 godzin.

Drogą podawania D2PM jest zażycie doustne i wciąganie przez nos. Typowa aktywna dawka D2PM dla ludzi wynosi 2-5 mg. Wpisy na forach internetowych osób używających narkotyki sugerują, że dawki doodbytnicze wahają się od 10 mg do 30 mg, a doustne od 35 mg do 50 mg.[2]

Analiza opisów użytkowników sugeruje, że efekty 2-DPMP są odczuwalne w ciągu 60 minut od doustnego zażycia i mogą trwać do 24 godzin (a nawet 48 godzin). Psychoaktywne efekty D2PM są podobne do tych występujących w przypadku 2-DPMP, ale pojawiają się 15 minut po spożyciu i mogą trwać do 10 godzin.[2]

Po przyjęciu (wciągnięciu) donosowym może wystąpić podrażnienie i krwawienie z błony śluzowej. Analiza opisów użytkowników tych narkotyków sugeruje, że długotrwałe stosowanie D2PM może powodować głód i zwiększoną potrzebę zażycia kolejnej dawki.[2]

11.3. Oczekiwane efekty

Przegląd wpisów użytkowników odnoszących się do oczekiwanych efektów psychoaktywnych 2-DPMP obejmuje długotrwałą euforię, zwiększoną energię i czujność, towarzyskość i gadatliwość.[2] Inne efekty to pocenie się i bruksizm.[3] Pożądane psychoaktywne efekty D2PM są podobne do tych po zastosowaniu 2-DPMP, ale jak wspomniano wcześniej, występują szybciej i trwają krócej.[2]

11.4. Śmiertelność

W Wielkiej Brytanii odnotowano 3 przypadki zgonów, w których zidentyfikowano 2-DPMP[2]. Rola 2-difenyloamylopiperadyny w tych zgonach nie została ustalona. Nie zgłoszono przypadków zgonów bezpośrednio przypisanych ani D2PM, ani 2-DPMP.

11.5. Ostre szkodliwe następstwa

Informacje dotyczące ostrej toksyczności związanej zarówno z D2PM, jak i 2-DPMP są bardzo ograniczone. Z doniesień wynika, że rozwinęły się cechy sympatykomimetyczne podobne do tych, które obserwuje się w przypadku innych narkotyków używanych rekreacyjnie oraz innych amfetamin, w szczególności MDMA. Wynika z nich również, że te substancje mogą być powiązane z pojawiającymi się istotnymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi, które mogą w sposób naturalny przedłużać się, przez co pod tym względem różnią się one od innych związków sympatomimetycznych.[3]

Ograniczone dane brytyjskiego Krajowego Centrum Informacji Toksygologicznej (NPIS) sugerują, że ostre objawy kliniczne obejmują tachykardię, kołatanie serca, drgawki, podwyższony poziom kinazy kreatynowej, ostrą niewydolność nerek oraz ból w klatce piersiowej (czasami z nieprawidłowym zapisem EKG). Odnotowano również istnienie ryzyka wystąpienia toksyczności serotoninowej.[8] D2PM i 2-DPMP są związane głównie z objawami neuropsychiatrycznymi.[4]

Istnieją dowody na to, że te substancje posiadają właściwości sympatykomimetyczne podobne do kokainy.[3]Początkowe objawy ostrej toksyczności są podobne do wywoływanych objawów przez inne narkotyki o działaniu sympatykomimetycznym, przy czym osoby używające je opisują uczucie „zamroczenia".[7] Po zastosowaniu D2PM stwierdzono długotrwałe i klinicznie istotne objawy neuropsychiatryczne.[3,7] Sugeruje się wysokie ryzyko toksyczności dla ośrodkowego układu nerwowego i układu sercowo-naczyniowego.[9] W opisanym przypadku przyjęcia w londyńskim pogotowiu ratunkowym przedstawiono pacjenta po zażyciu D2PM i glaucyny, u którego wystąpiło znaczne pobudzenie i ból w klatce piersiowej. Autorzy zasugerowali, że to D2PM jest prawdopodobnie odpowiedzialny za niedokrwienny ból w klatce piersiowej, ponieważ ostra toksyczność glaucyny wynika z działania halucynogennego.[10]

Istnieją dwa doniesienia o ostrych szkodliwych następstwach związanych z 2-DPMP (produkty sprzedawane jako „Ivory Wave" i „Whack") ze Szkocji i Irlandii,[1,11] chociaż w obu badaniach brak jest jednoznacznego potwierdzenia analitycznego lub nie ma go wcale („Whack" zawierał również fluorotropakokainę).

Przeprowadzono analizę 37 pacjentów, którzy w lipcu i sierpniu 2010 r. trafili na Oddział Ratunkowy Royal Infirmary w Edynburgu i zgłosili zażycie „Ivory Wave". W podobnym okresie przeprowadzono analizę zapytań skierowanych telefonicznie i za pomocą internetu do bazy danych TOXBASE® dotyczących działania „Ivory Wave". Analiza obu badań wykazała występowanie trwającego kilka dni zespołu objawów obejmujący tachykardię (65%), przyspieszony oddech (76%), dystonię (18%), rabdomiolizę (96%) i leukocytozę (57%), pobudzenie (62%), halucynacje (50%), bezsenność (32%) i paranoję (21%).[1]

Zażywanie D2PM i 2-DPMP wiąże się z objawami neuropsychiatrycznymi. Do Irish National Poisons Information Centre skierowano 49 zapytań dotyczących objawów po zażyciu produktu o nazwie „Whack". Zarejestrowane objawy dotyczyły układu sercowo-naczyniowego, w tym w 10 przypadkach nadciśnienia tętniczego oraz tachykardii. Zgłoszone objawy obejmowały zaburzenia neuropsychiatryczne, w tym pobudzenie i psychozę, które utrzymywały się przez okres do pięciu dni. Ocena zarejestrowanych danych może być ograniczona ze względu na zidentyfikowanie w tym produkcie fluorotropakokainy i brak analizy płynów biologicznych.

Podobnie w serii przypadków ostrego zatrucia związanego z „Ivory Wave”, 96% miało cechy neuropsychiatryczne.

W przedstawionych przypadkach – do tygodnia po zażyciu występowała tachykardia, dystonia, rabdomioliza, pobudzenie, halucynacje i paranoja. W innym badaniu w podobnym produkcie "Ivory Wave" wykryto zawartość 2DPMP, ale było to ograniczone faktem, że w większości przypadków próbki biologiczne nie były analizowane.[1]

W przypadkach analitycznie potwierdzonych obecnością D2PM opisano 5 pacjentów, którzy zgłosili się na londyński oddział ratunkowy z objawami neuropsychiatrycznymi – pobudzeniem, lękiem i bezsennością trwającymi 24-96 godzin po zażyciu D2PM.

11.6. Przewlekłe używanie

Nie są dostępne informacje na temat długotrwałego działania dezoksypipradrolu lub D2PM. Analiza zgłoszeń używających sugeruje, że długotrwałe stosowanie D2PM powoduje głód i zwiększoną potrzebę zażycia kolejnej dawki.[2]

11.7. Postępowanie w przypadku ostrych szkodliwych następstw

Nieliczne doniesienia dotyczące ostrego działania toksycznego 2-DPMP i D2PM sugerują, że postępowanie w przypadku wystąpienia objawów zatrucia jest podobne do postępowania w przypadku działań szkodliwych wywołanych przez inne środki pobudzające i ATS.

Ze względu na szczególnie długotrwałe działanie tych narkotyków, autorzy analizujący serię przypadków stwierdzili, że ważnym elementem leczenia przyjętych pacjentów z objawami ostrego zatrucia było zapewnienie, że przedłużające się objawy neuropsychiatryczne ustąpią.[7]

11.8. Redukcja szkód

Więcej informacji na temat redukcji szkodliwych następstw wywoływanych przez ATS można znaleźć w Rozdziale 10, pamiętając o tym, że 2-DPMP i D-2PM są silnymi stymulantami typu amfetaminy. W szczególności 2-DPMP jest narkotykiem o długotrwałym działaniu, który może wywoływać silne pobudzenie, mogące trwać kilka dni po podaniu pojedynczej dawki

Piśmiennictwo

1 Murray DB, Potts S, Haxton C, Jackson G, Sandilands EA, Ramsey J, Puchnarewicz M, Holt DW, Johnston A, Nicholas Bateman D, Dear JW. 'Ivory wave' toxicity in recreational drug users: integration of clinical and poisons information services to manage legal high poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* Lut;50(2):108–13. doi: 10.3109/15563650.2011.647992.

2 Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. 2-DPMP (desoxypipradrol, 2-benzhydrylpiperidine, 2-phenylmethylpiperidine) and D2PM (diphenyl-2-pyrrolidin-2-yl-methanol, diphenylprolinol): a preliminary review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 03.12.2012;39(2):253-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.021.

3 Wood DM, Dargan PI. Use and acute toxicity associated with the novel psychoactive substances diphenylprolinol (D2PM) and desoxypipradrol (2-DPMP). *Clin Toxicol (Phila).* Wrzesień 2012;50(8):727-32. doi: 10.3109/15563650.2012.716158.

4 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). *Desoxypipradrol (2-DPMP) Advice*, 13 September 2011. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119114/desoxypipradrol-report.pdf (accessed 26 January 2015).

5 Wood DM, Hunter L, Measham F, Dargan PI. Limited use of novel psychoactive substances in south London nightclubs. *QJM.* 2012;105(10):959-64.

6 Archer JRH, Dargan PI, Lee HMD, Hudson S, Wood DM. Trend analysis of anonymised pooled urine from portable street urinals in central London identifies variation in the use of novel psychoactive substances. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(3):160-5.

7 Wood DM, Puchnarewicz M, Johnston A, Dargan PI. A case series of individuals with analytically confirmed acute diphenyl-2-pyrrolidinemethanol (D2PM) toxicity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(4):349-53. doi: 10.1007 S00228-001-1142-0.

8 TOXBASE®. http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/2-Products/2-DPMP/ (accessed 13 January 2015).

9 Coppola M, Mondola R. Research chemicals marketed as legal highs: the case of pipradrol derivatives. *Toxicol Lett.* 2012;212(1):57-60.

10 Lidder S, Dargan PI, Sexton M, Button J, Ramsey J, Holt DW, Wood DM. Cardiovascular toxicity associated with recreational use of diphenylprolinol (diphenyl-2-pyrrolidinemethanol [D2PM]). *J Med Toxicol.* 2008;4(3):167-9.

11 Herbert JX, Daly F, Tracey JA. Whacked! *BMJ*. 15 lipca, 2010 r.; 341.

Część IV: Halucynogeny

Rozdział 12

Narkotyki halucynogenne

Grupa narkotyków: Halucynogeny

Halucynogeny to narkotyki, które zniekształcają sposób, w jaki użytkownik postrzega czas, ruch, kolor, dźwięki i siebie samego. Zróżnicowane zniekształcenia percepcyjne powodowane przez takie leki nie odpowiadają ściśle klinicznym definicjom „halucynacji" (percepcji przy braku bodźców zewnętrznych, które są odczuwane tak, jakby były realne, jak to ma miejsce w psychozach i delirium).[1,2] Dlatego też stosuje się również alternatywne terminy, takie jak „iluzje" i „pseudohalucynacje" oraz „zniekształcenia percepcyjne".[3]

Niektórzy autorzy sugerowali, że termin „psychodelik" powinien zastąpić pojęcie „klasyczny halucynogen" dla określenia narkotyków takich jak LSD i psylocybina,[4] ale stwierdzono również, że termin ten ma także swoje minusy ze względu na kulturowe konotacje stylu muzyki i sztuki związane z zachodnią kontrkulturą w latach sześćdziesiątych XX wieku. Inne używane terminy to „psychomimetyk", termin wcześniej używany do podkreślenia efektów przypominających objawy psychozy oraz „enteogen", który podkreśla doświadczenia typu mistycznego, które podobno są wspomagane przez narkotyki. Terminy te zostały jednak skrytykowane, ponieważ podkreślają tylko jeden aspekt znacznie szerszego zakresu skutków halucynogennych.[5]

W niniejszym rozdziale użyto terminu „halucynogen" w odniesieniu wyłącznie do halucynogenów serotoninergicznych: środków o mechanizmie działania, w którym główną rolę odgrywa agonizm receptora serotoniny 5-HT_{2A}. LSD (dietyloamid kwasu D-lizergowego) i psylocybina są prototypowymi i najczęściej występującymi narkotykami tej klasy. W ostatnich latach na nielegalnym rynku dostępny stał się również szereg nowych substancji psychoaktywnych (NSP) o działaniu halucynogennym, które działają na receptory serotoniny 5-HT_{2A}, tak zwane „dopalacze".

W niniejszym rozdziale zostaną również krótko omówione dwie substancje, które mają pewne właściwości „halucynogenne", ale nie są serotoninergicznymi substancjami halucynogennymi:

- Szałwia wieszcza *(Salvia divinorum*). Jest ona tutaj ujęta, ponieważ została opisana jako „podobna w działaniu do psychodeliku"[6], a jej stosowanie jest szeroko rozpowszechnione.
- Grzyby psychoaktywne z rodzaju *Amanita* są tu rozpatrywane, ponieważ mogą mieć działanie halucynogenne i mogą być łączone przez używających lub klinicystów z prawdziwie psychodelicznymi „magicznymi" grzybami z rodzaju *Psilocybe*.

Istnieje szereg innych substancji i grup narkotyków, które mogą wywoływać pewne efekty

halucynogenne, ale nie mogą być sklasyfikowane jako „serotoninergiczne". Obejmują one narkotyki omówione gdzie indziej w niniejszym dokumencie: marihuanę i innych agonistów receptorów kannabinoidowych (Rozdział 13), MDMA i inne podobne narkotyki (Rozdział 10) oraz anestetyki dysocjacyjne, takie jak ketamina lub PCP, które działają jako antagoniści receptorów glutaminianu NMDA (Rozdział 4).[7]

Tabela 12.1. *Narkotyki halucynogenne wykorzystywane w celach rekreacyjnych*

Nazwa chemiczna	Skrót stosowany w tekście	Nazwy potoczne produktów (z biegiem czasu mogą ulec zmianie; lokalnie stosowane mogą być inne nazwy)
Lizergamidy		
(6a*R*,9*R*)-*N*,*N*-dietylo-7-metylo-4,6,6a,7,8,9-heksahydroindolo-[4,3*fg*]chinolino-9-karboksamid *(Dietyloamid kwasu D-lizergowego)*	LSD	„Kwas", „Tabs", „Asterix" (nazwa własna bibułek z kolorowym nadrukiem, zawierającym → LSD), „Hoffman", „Kamyczek", „Karton", „Kryształek", „Listek", „Papierek", „Pocztówka" / „Acid", „A tab", „Blotter", „Geltabs", „Windowpane", „Microdots" (ang.)[8]
(8*ß*)-9,10-didehydro-6-metylergolino-8-karboksamid	LSA (ergina)	„Nasiona ipomei" i „Nasiona powoju hawajskiego" (nasiona zawierające LSA i inne alkaloidy)
(6a*R*,9*R*)-4-acetylo-*N*,*N*dietylo-7-metylo-4,6,6a,7,8,9-heksahydroindolo[4,3-*fg*] chinolino-9-karboksamid[9] (1-acetylo-*N*,N-dietylolisergamid)	ALD-52[9]	
(6a*R*,9*R*)-*N*,*N*-dietylo-7-etylo4,6,6a,7,8,9-heksahydroindolo-[4,3*fg*]chinolino-9-karboksamid (dietyloamid kwasu 6-etylo-6-nor-lizergowego)	ETH-LAD[9]	
(8*ß*)-*N,N*-Dietylo-6-propylo-9,10didehydroergolino-8-karboksamid (dietyloamid kwasu 6-propylo-6-nor-lizergowego)	PRO-LAD[9]	
Dietyloamid kwasu 6-allilo-6-nor-lizergowego	AL-LAD[9]	
(8*ß*)-8-{[(2*S*,4*S*)-2,4-Dimetyloazetydyno-1-yl] karbonyl}-6-metylo-9,10-didehydroergolina *(amid kwasu lizergowego i 2,4-dimetyloazetydyny)*	LSZ[9]	
Tryptaminy		
O-fosforylo-4-hydroksy-N,N-dimetylotryptamina 4-hydroksy-N,N-dimetylotryptamina	Psylocybina Psylocyna	„Baluny", „Grzybki", „Psyfki", „Psylocyby", „Psylki" / „Magic mushrooms", „Mushies", „Shrooms" (ang.), zawierają psilocybinę i powiązane tryptaminy „Liberty caps" lub „Libs" są najpowszechniejszymi gatunkami „magicznych grzybów" w Wielkiej Brytanii - *Psilocybe semilanceata*. W Wielkiej Brytanii występują także *Panaeolus cinctulus* oraz „Wavy caps", *Psilocybe cyanescens* „Cubes" lub „Boomers" są gatunkami najczęściej hodowanymi w warunkach domowych, *Psilocybe cubensis* „Truffles" lub „Philosopher's stones" są uprawiane jako narośla (a konkretniej "sklerocja") na innych gatunkach *Psilocybe*. Sprzedawane są przez internet

Nazwa chemiczna	Skrót stosowany w tekście	Nazwy potoczne produktów (z biegiem czasu mogą ulec zmianie; lokalnie stosowane mogą być inne nazwy)
N,N-dimetylotryptamina	DMT	„Dimitri" i „Spice" („Przyprawa") to terminy czasami używane dla DMT w formie białych, żółtych lub brązowych kryształów lub proszku, często używanych poprzez palenie (a ściślej - odparowanie). Nie należy tego mylić z nazwą „spice" („przyprawa") powszechnie używaną również w przypadku kannabinoidów syntetycznych. „Ayahuasca" i „Yagé" są przykładami wywarów z roślin zawierających DMT oraz innych roślin zawierających inhibitor monoaminooksydazy, co umożliwia doustną biodostępność przy podaniu doustnym DMT
alfa-metylotryptamina	αMT	„AMT" [9]
N,N-diallilo-5-metoksytryptamina	5-MeO-DALT	
N,N-diizopropylotryptamina	DiPT	„Foxy"
5-metoksy-N,N-diizopropylotryptamina	5-MeO-DiPT	„Foxy Methoxy"
12-metoksyibogamina	Ibogaina	„Iboga" (*Tabernanthe iboga*) jest krzewem zawierającym ibogainę i inne alkaloidy iboga
Fenyloetyloaminy		
3,4,5-trimetoksyfenetylamina	Meskalina	„Kaktusy halucynogenne" zawierają psychoaktywne alkaloidy, głównie meskalinę. „Peyote", „San Pedro" i „Peruvian Torch" („Peruwiańska pochodnia") to nazwy pospolite trzech dominujących gatunków.
Seria 2C i jej pochodne	2C-B posiada kilka bliskich analogów; bk-2C-B, oraz 25B-NBOMe Ten sam wybór analogów może istnieć dla reszty serii 2C, np. 2C-E, 2C-I, 2C-T-7	„Bees" („Pszczoły") to tabletki lub kapsułki zawierające 2C-B. „Nexus" to także 2C-B Nazwa „Tripstasy" odnosiła się początkowo do 2C-T-7, ale może być stosowana do każdego leku łączącego efekty halucynogenne z efektami podobnymi do MDMA Narkotyki typu „N-Bomb" są serią analogów NBOMe, tak więc 25I-NBOMe może być również nazywany „NBOMe 2C-I" i tak dalej.
Amfetaminy halucynogenne, seria *DOx i jej pochodne*	*DOM, DOI, DOB, TMA-2*	„STP" („serenity, tranquillity and peace" - „ukojenie, wyciszenie i spokój") była oryginalną nazwą tabletek DOM
Związki tetrahydrodifranylu[10]	2C-B-FLY, bromo-dragonfly	Noszą one nazwę "FLY" ("mucha"), ponieważ ich struktura molekularna przypomina owada[11]

Tabela 12.2. *Narkotyki uwzględnione w niniejszym rozdziale, które nie są w rzeczywistości substancjami halucynogennymi*

Narkotyk	Roślina	Nazwy potoczne
Salvia divinorum	*Szałwia*	Szałwia jest terminem używanym w literaturze fachowej, na etykietach produktów i przez używających. Jest to nazwa rodzaju, do którego należy roślina o właściwościach psychoaktywnych, inne "szałwie" nie posiadają właściwości psychoaktywnych. Gatunek ten zawiera diterpenoid Salvinorin A, który odpowiada za działanie psychoaktywne. Inne nazwy, które mogą być sotsowane, to „Sally D", „SkaMaríaPastora", „Szałwia wieszcza"
Psychoaktywne grzyby *Amanita*		
Amanita muscaria		
Amanita pantherina	Muchomor czerwony (*Amanita muscaria)* Muchomor plamisty (*Amanita pantherina*) zawiera psychoaktywny muscymol (5-(aminometylo)-izoksazolo-3-ol) i jego przedlek, kwas ibotenowy	Mogą być opisywane i sprzedawane jako dopalacze - „magiczne grzyby", jednak nie należy mylić ich z rzeczywiście halucynogennymi, zawierającymi psylocybinę „magicznymi grzybami"

12.1. Nazwy potoczne

Narkotyki halucynogenne można z grubsza podzielić na tryptaminy, fenyloetyloaminy i lizergamidy (struktury podobne do LSD).[7] W tabeli 12.1 wymieniono niektóre z narkotyków halucynogennych, które były dostępne na rynku do użytku rekreacyjnego w czasie pisania i/lub które były związane z szkodliwymi skutkami; kilka z wymienionych substancji jest rzadko stosowanych.

Narkotyki wymienione w tabeli 12.2 nie są w rzeczywistości substancjami halucynogennymi, niemniej jednak zostały uwzględnione w tym rozdziale.

12.2. Status prawny

Najczęściej występującymi narkotykami halucynogennymi, takimi jak LSD i grzyby magiczne, należą do narkotyków klasy A kontrolowanych w Wielkiej Brytanii na mocy Ustawy o Nadużywaniu Narkotyków z 1971 r. (MDA 1971). Niektóre nowe psychoaktywne halucynogeny zostały również objęte kontrolą w ramach wykazu narkotyków klasy A.[1] Obejmują one serię NBOMe i inne, które nie zostały wyraźnie wymienione w Ustawie o Nadużywaniu Narkotyków z 1971 r., ale są kontrolowane jako bliskie analogi zakazanych środków odurzających z rodziny tryptamin lub fenyloetyloamin, a klauzule ogólne w MDA z 1971 r. istnieją po to, by objąć najprostsze pochodne.[9] Związki ujęte w rozszerzonej definicji tryptamin obejmują substancje powszechnie znane jako AMT i 5-MeO-DALT. Narkotykami klasy A są również związki związane z LSD, powszechnie znane jako ALD-52, AL-LAD, ETH-LAD, PRO-LAD i LSZ.

Status prawny nierafinowanych produktów naturalnych zawierających środki halucynogenne, takich jak suszone kawałki kaktusów zawierających meskalinę oraz materiał pochodzący z roślin zawierających DMT, jest niejednoznaczny lub może być postrzegany jako de facto legalny[12] dopóki nie zostaną przygotowane do użycia jako

narkotyki. Wyjątek stanowią grzyby z rodziny *Psilocybe*, świeże lub suszone, lub wszelkie inne materiały grzybopochodne zawierające psylocynę i jej estry (np. psylocybinę), których posiadanie jest specjalnie kontrolowane od 2005 r.

Niektóre substancje halucynogenne nie były kontrolowane w czasie pisania niniejszego dokumentu. Oczekiwano jednak rychłego ogłoszenia przepisów, które spowodują, że wiele z obecnie stosowanych, nowych i "legalnych" halucynogennych substancji psychoaktywnych zostanie objętych ogólnymi definicjami MDA 1971, co uczyni je narkotykami klasy A.[13] W dniu 10 czerwca 2014 r. Komisja Doradcza ds. Nadużywania Narkotyków (ACMD) zaleciła, aby niektóre z tych substancji zostały sklasyfikowane jako narkotyki klasy A poprzez aktualizację klauzuli ogólnego zakazu stosowania tryptamin. Obejmowałoby to zarówno tryptaminę 5-MeO-DALT13, jak i αMT13, które obecnie nie są objęte klauzulą dotyczącą tryptaminy. Podobnie wkrótce mają zostać zakazane bk-2C-B, legalna pochodna fenetyloaminy 2C-B.ALD-52 oraz lizergamidy ETH-LAD, PRO-LAD, AL-LAD i LSZ.[13]

W momencie pisania niniejszego dokumentu, szałwia o działaniu podobnym do halucynogennego nie jest kontrolowana i jest dostępna w internecie oraz w sklepach z akcesoriami „kolekcjonerskimi" (typu „head-shop") jako „dopalacz"[14]. Muchomor czerwony (*Amanita muscaria*) oraz *Amanita pantherina* rosną w Wielkiej Brytanii, a ponieważ nie zawierają psylocybiny, nie są obecnie kontrolowane. Suszone kapelusze *Amanita muscaria* sprzedawane są w internecie oraz w sklepach z akcesoriami typu "head-shop" jako "dopalacz".

12.3. Jakość dowodów naukowych

Wiedza dotycząca klinicznego postępowania w przypadku szkodliwych skutków związanych ze stosowaniem substancji halucynogennych jest wciąż uboga. Koncentruje się ona na LSD i psylocybinie, jednak nawet badania nad postępowaniem klinicznym w przypadku szkód powodowanych przez te substancje mają ograniczony charakter.

Opublikowano bardzo niewiele informacji na temat innych narkotyków halucynogennych, a dane o nich ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków lub ich serii z ostrym zatruciem.

12.4. Krótkie omówienie farmakologii

Jak wspomniano powyżej, strukturalnie większość halucynogenów można wstępnie podzielić na tryptaminy, fenyloetyloaminy i lizergamidy (struktury podobne do LSD).[2,7] LSD i inne lizergamidy mają wspólną strukturę molekularną ze szkieletem tryptaminy i fenyloetyloaminy. Struktury lizergamidu są jednak w wystarczającym stopniu odrębne w swojej strukturze, aby można uznać za bardziej użyteczne zakwalifikowanie ichdo odrębnej klasy halucynogenów.[2] Niektóre halucynogenne NSP, takie jak seria "Fly", są trudniejsze do sklasyfikowania, ponieważ są dość odległymi analogami strukturalnymi ich macierzystego związku fenetyloaminy.[11]

Wspólnym mianownikiem w farmakologii substancji o rzeczywistym działaniu halucynogennym jest agonizm lub częściowy agonizm receptorów serotoniny 5-HT_2,[2] w szczególności receptorów 5-HT_{2A} lub innych receptorów 5-HT_2.[15] Aktywność ta ma zasadnicze znaczenie dla ich charakterystycznych efektów halucynogennych.[15] Narkotyki

halucynogenne oddziałują również z wieloma innymi obszarami, przyczyniając się do efektów psychofarmakologicznych i behawioralnych.[15–17] Ostatnie badania nad narkotykiem halucynogennym DMT, będącym tryptaminą, sugerują, że może on być endogennym ligandem dla receptora sigma-1 u ludzi. Sugeruje to potrzebę spojrzenia poza układ serotoninergiczny w celu uzyskania pełnego zrozumienia farmakologii tryptamin.[18]

Naturalnie występująca ibogaina tryptaminowa jest przykładem halucynogenu o oddziaływaniu farmakologicznym poza receptorem 5-HT_{2A}. W porównaniu z innymi hallucynogenami, ibogaina silnie oddziałuje z receptorami NMDA, σ, μ-opioidowymi i muskarynowymi.[16] Powoduje ona również zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i dopaminy w ich transporterach (SERT i DAT).[19] Opisano skłonność ibogainy do wywoływania "ciężkiego tripu" z silnymi fizycznymi efektami ubocznymi.[20] Wykazano również, że blokuje ona kanał potasowy hERG, co może być związane z zagrażającym życiu wydłużeniem odstępu QT obserwowanym w kilku przypadkach zatrucia ibogainą.[21]

Psychoaktywny gatunek *Amanita* (*A. muscaria* oraz *A. pantherina*) zawiera muscymol i kwas ibotenowy. Muscymol jest silnym agonistą receptorów $GABA_A$ o działaniu depresyjnym, hipnotycznym i dysocjacyjnym.[22] Kwas ibotenowy jest prekursorem dla muscymolu, ale może również oddziałowywać psychoaktywne jako samodzielny agonista receptorów glutaminianu NDMA.[23] Argumentowano, że względne proporcje tych farmakologicznie różnych substancji obecnych w grzybach *Amanita* mogą wyjaśniać zgłaszane efekty farmakologiczne, które są ze sobą sprzeczne, z opisami oscylującymi od alkoholopodobnych do halucynogennych.[24]

Amanita muscaria zawiera więcej pobudzającego kwasu ibotenowego i mniej uspokajającego musycmolu niż *Amanita pantherina,* co doprowadziło do tego, że niektórzy odwołują się do dwóch podtypów syndromów wywołanych ostrą toksycznością *Amanity*.[25] Odnotowano, że niektórzy używający celowo modyfikują farmakologię poprzez zmianę metod przygotowawczych, mającą na celu dekarboksylację kwasu ibotenowego do muscymolu.[26]

Wciąż bardzo ograniczona jest wiedza na temat narkotyków halucynogennych. Przyjmuje się, że różnice jakościowe w fenomenologii subiektywnej leków mogą być związane z ich indywidualnymi profilami powinowactwa.[16] W ostatnich badaniach wykazano, że psylocybina, prototypowa halucynogenna tryptamina, zmniejsza widoczną aktywność w rejonach centralnych oraz rozłącza zsynchronizowaną aktywność w tylnej części kory mózgowej obręczy i w korze przyśrodkowej przedczołowej.[27] To zawieszenie uporządkowanych i wyregulowanych wzorców aktywności pomiędzy różnymi obszarami mózgu zostało zinterpretowane jako pozwalające na stosunkowo nieskrępowane wzorce poznania, z nienormalną integracją informacji sensorycznych, które wydają się charakteryzować „stan psychodeliczny".[27] Potrzeba więcej badań w tym obszarze.

Związki struktura-aktywność halucynogenów są złożone i różnią się w zależności od narkotyku. Oznacza to, że występujące na rynku halucynogenne NSP mogą być strukturalnie podobne do innych NSP lub innych znanych narkotyków halucynogennych, ale mogą mieć różny poziom siły działania, czasu trwania, następstw i ryzyka.

Na przykład, fenyloetyloaminy 2C-B i bk-2C-B[28] różnią się jedynie ze względu na dodaną grupę ketonową, ale niektóre doniesienia sugerują, że ten ostatni narkotyk ma znacznie dłuższy okres działania.[29] Czas trwania efektów działania 5-metoksy-N,N-diizopropylotrptaminy (5-MeO-DiPT, „foxy metoxy") jest siedmiokrotnie dłuższy niż w przypadku N,N-diizopropylotrptaminy (DiPT lub „Foxy").[30] Bromo-dragonfly jest daleką

pochodną w stosunku do fenyloetyloaminy o podobnej strukturze rdzeniai o mocy podobnej do LSD, ale działa znacznie dłużej (1-3 dni) i wydaje się, że jest bardziej toksyczny.[11] Jeśli chodzi o toksyczność ostrą, w obrębie rodziny 2C, 2-CB nie jest ona powiązana z żadnymi ofiarami śmiertelnymi, podczas gdy istnieją doniesienia z USA o przypadkach zgonów, jako powikłanie użycia 2 C-T-7.[31]

Niektóre halucynogeny mają silne działanie pobudzające. Na przykład, αMT jest tryptaminą, z grupą metylową w pozycji alfa, podobnie jak amfetamina, i ma wyraźne efekty stymulujące, zauważone w obserwacjach klinicznych.[32] Z drugiej strony niektóre fenyloetyloaminy, które są substancjami typu amfetaminowego, są również narkotykami halucynogennymi. Obejmują one substancje otrzymane przez modyfikację struktury pierścieniowej, takie jak „seria 2C" i „seria D" (np. DOI, DOC) oraz benzodifurany (np. bromo-dragonfly, 2C-B-Fly). Podobnie, DOB (2,5-dimetoksy-4-bromoamfetamina) i MEM są wysoce selektywne w przypadku receptorów 5-HT_2.[16]

12.5. Kliniczne zastosowania

Obecnie nie ma żadnych narkotyków halucynogennych, które byłyby dopuszczone do użytku klinicznego, a wiele z tych związków, w tym LSD i psylocybina, jest objętych ograniczeniem jako substancje wymienione w Wykazie 1.

W latach 50-tych, 60-tych i 70-tych prowadzono badania nad klinicznym wykorzystaniem halucynogenów.

Metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych nad użyciem LSD pod kątem terapii alkoholizmu wykazała, że pojedyncze zastosowanie LSD w różnych metodach leczenia zmniejszyło spożycie alkoholu lub utrzymało abstynencję na poziomie, który wypada korzystnie w porównaniu do standardowego leczenia naltreksonem i akamprozatem.[33] Ibogaina, naturalny halucynogen uzyskiwany z krzewu iboga, była używana w kontrowersyjnej metodzie terapii uzależnienia, ułatwiając odstawienie opioidów i innych narkotyków.[34] Jedna z ewaluacji dotyczyła takiego klinicznego zastosowania, ale śmierć uczestnika w trakcie jednej z niewielkich prób klinicznych takiego zastosowania doszło do zgonu pacjenta, co doprowadziło do przerwania dalszych badań.[35]

Niektóre badania kliniczne dotyczące podawania klasycznych halucynogenów są obecnie prowadzone ponownie.[36–39] Obejmuje to małe badania pilotażowe dotyczące użyteczności LSD[40] i psylocybiny[41] w leczeniu lęku związanego z chorobami zagrażającymi życiu. Psylocybina była również testowana u dziewięciu osób z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi, z których wszystkie doświadczyły poprawy objawów, głównie krótkotrwałej, z jednym przypadkiem pełnej, długotrwałej remisji.[42] Inne badanie, obejmujące testowanie przydatności psylocybiny w depresji opornej na leczenie, ma się niebawem rozpocząć.[43]

12.6. Rozpowszechnienie i wzorce używania

LSD i magiczne grzyby mają ugruntowaną pozycję na nielegalnym rynku i są powszechnie dostępne w Wielkiej Brytanii od kilkudziesięciu lat. Używanie LSD i magicznych grzybów w Wielkiej Brytanii i Europie w zeszłym roku na poziomie populacji jest stosunkowo niskie, co ilustruje Tabela 12.3. Stosowanie zmniejszyło się od momentu rozpoczęcia gromadzenia porównywalnych danych w 1996 r., ale w ciągu ostatnich 10 lat utrzymywało się na stałym poziomie.

Z badania ankietowego dotyczącego przestępczości w Anglii i Walii (Crime Survey for England and Wales - CSEW) wynika, że ogólne stosowanie „halucynogenów" w minionym roku oraz LSD w minionym roku było znacznie wyższe w latach 2013/14 niż w latach 2012/13.[44] Częstotliwość stosowania magicznych grzybów nie zmieniła się jednak znacząco w tym okresie. Długotrwałe używanie halucynogenów jest na porównywalnym poziomie do długotrwałego używania ecstasy lub kokainy u osób dorosłych (w wieku od 16 do 59 lat) (odpowiednio 9,1%, 9,3% i 9,5%). Wśród osób w wieku 16-24 lat wskaźnik przynajmniej jednokrotnego zażycia był niższy i wynosił 5,1% oraz był mniej powszechny niż w przypadku narkotyków takich jak ecstasy, kokaina i amfetaminy.

Globalne badanie ankietowe dotyczące narkotyków (Global Drug Survey - GDS) wykazuje wyższy poziom używania niż ten zgłoszony w CSEW, co odzwierciedla większe doświadczenie respondentów GSD w dziedzinie substancji nielegalnych i ewentualną tendencyjność próby. W globalnym badaniu ankietowym dotyczącym narkotyków z 2014 r. respondenci z Wielkiej Brytanii podali, że w ciągu ostatniego roku wskaźnik używania LSD wynosił 12,2% (wskaźnik długotrwałego używania 39,6%), natomiast wskaźnik używania magicznych grzybów 13,7% (wskaźnik długotrwałego używania 53,1%).[45]

Znacznie mniej wiadomo na temat rozpowszechnienia stosowania halucynogennych NSP, zwłaszcza na poziomie populacji, ponieważ dane te nie są gromadzone przez CSEW ani nie są zawarte w szkockim badaniu SCJS (Scottish Crime and Justice Survey). Niektóre informacje zawarte w badaniu Global Drug Survey z 2014 r. dotyczą używania w ciągu ostatnich 12 miesięcy; w Wielkiej Brytanii 7,7% respondentów używało 2CB.[46] Nie są dostępne żadne informacje na temat wykorzystania innych NSP, chociaż istnieją wyraźne dowody, że są one dostępne na rynku. Na przykład w marcu 2014 r. policja z Avon i Somerset doniosła, że αMT jest dostępna w sprzedaży w większości sklepów z „dopalaczami".[9]

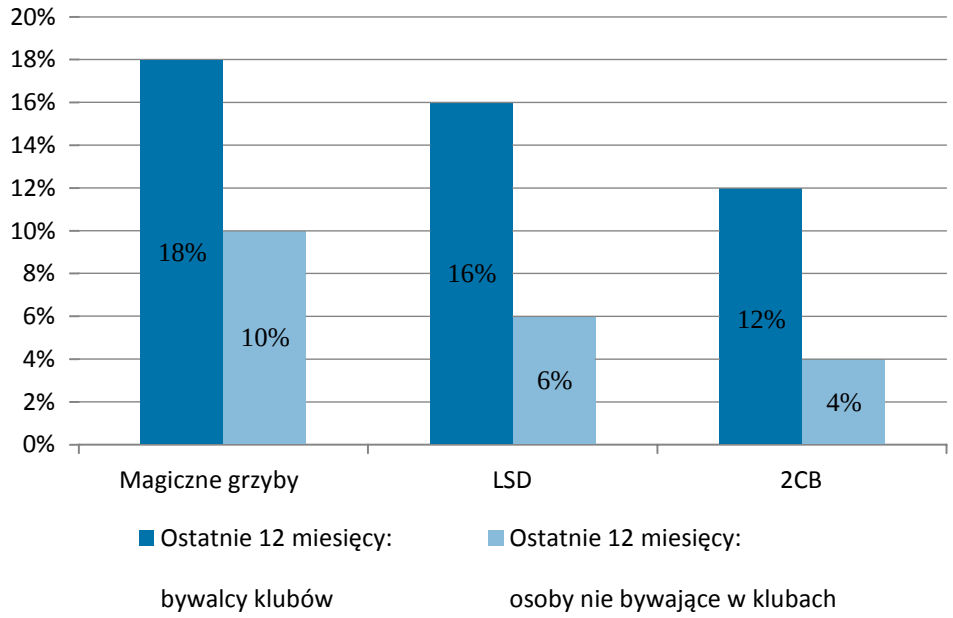
Narkotyki halucynogenne używane są stosunkowo rzadko. Wśród respondentów CSEW, którzy używali halucynogenów w zeszłym roku, niewielu z nich przyjmowało je częściej niż raz w miesiącu. W zasadzie prawdopodobieństwo stosowania halucynogenów było najmniejsze.[44]

Tabela 12.3. *Dane z badania dotyczącego przestępczości w Anglii i Walii (CSEW) dotyczącego używania LSD i innych halucynogenów w ostatnim roku w latach 2013-2014*

Grupa wiekowa	Odsetek zgłaszający zażycie w ciągu ostatniego roku
16-59 latkowie używający LSD	0,3% w 2013/14 r., co stanowi statystycznie istotny wzrost z poziomu 0,2 w 2012/13 r. W ciągu ostatniej dekady stosowanie utrzymywało się na stosunkowo stabilnym poziomie.
16-24 latkowie używający LSD	0,9% w 2013/14 r., brak znaczącej różnicy w stosunku do poziomu stosowania w 2012/13 r.
16-59 latkowie używający magiczne grzyby	0,4% w 2013/14 r., brak znaczącej różnicy w stosunku do poziomu stosowania w 2012/13 r. W ciągu ostatniego dziesięciolecia poziom stosowania znacznie spadł, z 0,8 w roku 2003/2004
16-24 latkowie używający magiczne grzyby	0,8% w 2013/14 r., brak znaczącej różnicy w stosunku do poziomu stosowania w 2012/13 r. W ciągu ostatniego dziesięciolecia poziom stosowania znacznie spadł, z 2,7 w roku 2003/2004
16-59 latkowie używający *Szałwię*	0,5% w 2013/14 r., co oznacza znaczny wzrost z poziomu 0,3 w 2012/13 r.
16-24 latkowie używający *Szałwię*	1,8% w 2013/140, brak znaczącej różnicy w stosunku do 2012/13

Narkotyki halucynogenne są zazwyczaj używane przez osoby, które używają również inne narkotyki. Podobnie jak w przypadku innych narkotyków, w badaniu CSEW 2013/14 odnotowano wyższy wskaźnik stosowania tych narkotyków wśród osób, które stosowały również inne nielegalne substancje. W ciągu ostatniego roku 4% używających używało magiczne grzyby, a 4% - LSD.

Osoby używające halucynogeny są zazwyczaj młode i stosują też szeroki repertuar innych narkotyków. W badaniu CSEW (2013/14) odnotowano wyższy poziom stosowania przez bywalców klubów w porównaniu z osobami nie bywającymi w klubach, był on najwyższy wśród tych, którzy odwiedzili klub cztery lub więcej razy w ciągu ostatniego miesiąca. Podobne ustalenia poczyniono w badaniu badaniu Global Drug Survey z 2012 r. (Ryc. 12.1).[46]



Ryc. 12.1. *Używanie narkotyków a częstość wizyt w "klubach" (badanie Global Drug Survey z 2012 r.).*

Poza bywalcami klubów istnieją niepotwierdzone dowody pochodzące od osób używających narkotyków i z internetowych grup dyskusyjnych, mówiące o określonym rodzaju osób używających narkotyków, zwanych czasem „psychonautami", które mają większą tendencję do używania halucynogenów, częstszego ich używania i eksperymentowania z szerszą gamą narkotyków, być może w szczególności z NSP.

12.7. Drogi przyjmowania i częstość zażywania

Istnieją bardzo wyraźne różnice między różnymi narkotykami halucynogennymi pod względem siły działania, rodzaju, początku i czasu trwania efektów.

12.7.1. Siła działania

Siła działania halucynogenu wydaje się być w szerokim zakresie, choć nie w całości, funkcją jej powinowactwa do receptora 5-HT_{2A}.[2,15] Substancje o mniejszym powinowactwie do receptora i mniejszej sile działania obejmują meskalinę[2] (typowa dawka doustna to w przybliżeniu0,25 g). LSD ma duże powinowactwo i jest najczęściej stosowaną substancją o

silnym działaniu halucynogennym (typowa dawka może wynosić 75–150 µg[47]).

W ostatnich latach na rynku rekreacyjnym pojawiły się bardzo silne nowe substancje halucynogenne, takie jak seria NBOMe i bromo-dragonfly.[48] Na przykład osoby używające narkotyki opisały te ostatnie (na stronach internetowych dla osób używających narkotyków) jako „po prostu zbyt potężne" ze względu na długotrwałość ich efektów oraz siłę działania.[11] Mogło się to przyczynić do tego, że niektóre nowe narkotyki, takie jak bromo-dragonfly, pojawiły się na rynku, ale następnie szybko z niego zniknęły.[11] Produkty zawierające Salwinorynę A i dostępne w handlu preparaty z liści szałwii, przeznaczone do palenia, także mogą mieć dużą siłę działania.

12.7.2. Pojawienie się efektów i czas ich trwania

Istnieją znaczne różnice między substancjami pod względem szybkości występowania efektów po spożyciu, wahające się od kilku chwil do kilku godzin. Na przykład DMT działa niemal natychmiast, podczas gdy efekty LSD pojawiają się około 60 minut po podaniu doustnym. Z doniesień użytkowników wynika, że maksymalne efekty po spożyciu bromo-dragonfly mogą pojawić się nawet 6 godzin po spożyciu,[49] co stwarza ryzyko przedawkowania przez osoby używające kolejną dawkę z powodu mylnego przekonania, że pierwsza dawka nie przyniosła żadnych efektów.

Podobnie czas działania narkotyków halucynogennych waha się od kilku minut do kilku dni, w zależności od użytej substancji. Szałwia o działaniu podobnym do halucynogennego oraz odparowywane DMT to przykłady narkotyków o bardzo krótkotrwałym działaniu i krótkim czasie pojawienia się efektów. Efekty DMT pojawiają się w czasie krótszym niż minuta i mogą osiągnąć wartość szczytową w ciągu 5 minut, przy minimalnych efektach ubocznych (zjazd).[50] Halucynogeny o pośrednim czasie trwania obejmują 2C-B,[51] o efektach trwających 2-3 godziny. LSD i meskalina są halucynogenami o dłuższym działaniu i oczekuje się, że będą działać przez 8-12 godzin.[52] Bardzo długo działające halucynogeny obejmują DOM i inne substancje z serii DOx, ibogainę, 2C-P i bromo-dragonfly, których działanie utrzymuje się przez dzień lub dłużej, a w niektórych przypadkach może prowadzić do wyczerpania.[11,52,53]

Czystość i ilość związków czynnych w pojedynczej tabletce, czy też „tabsie", oraz pewność działania narkotyków halucynogennych (pod względem tego, czy są one zgodne z oczekiwaniami osób kupujących) różnią się w zależności od produktu i partii, co przyczynia się do ryzyka złego oszacowania dawki. Podobnie jak w przypadku innych narkotyków, osoby używające nie znają siły tabletki, którą przyjmują, lub mogą w rzeczywistości używać zupełnie inną substancję niż ta, którą zamierzali zażyć lub wydaje im się, że używają. Halucynogenne NSP były w niektórych przypadkach sprzedawane jako LSD.[54] Na przykład trzy próbki zakupione jako LSD i przetestowane w ramach programu WEDINOS w Walii w 2014 r. okazały się zawierać pochodne fenyloetyloaminy 25I-NBOMe, 25C-NBOMe i DOB.*

Niektóre narkotyki mogą być w określonych przypadkach bardziej „niezawodne" niż inne. Na przykład w pewnym hiszpańskim badaniu 99% próbek rzekomo będących 2C-B zawierało 2C-B (średnia dla czteroletniego okresu badawczego), wysoka wiarygodność w porównaniu z 66,8% dla MDMA, 86,3% dla amfetamin, 87,4% dla kokainy, 92,2% dla ketaminy.[51] Analogicznie, istnieją różnice między różnymi partiami tego samego produktu; na przykład bromo-dragonfly wydaje się posiadać partie o różnej sile działania.[11]

* Wedinos (2014) Szukanie przy użyciu słów kluczowych; LSD. Zob. Próbka 000030322, Próbka 000030324, Próbka W002197. Dostęp 17 lipca 2014 r., WEDINOS; Welsh Emerging Drugs and Identification of Novel Psychoactive Substances: http://www.wedinos.org/db/samples/search.

Udokumentowano również zmiany w skuteczności i sile działania narkotyków w czasie. W 2003 r. „tabsy" LSD zawierały średnio znacznie mniej LSD niż w pierwszych latach stosowania - w latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych; dawki przekraczające 100 µg/tabletkę były wówczas typowe, ale od 2003 r. dawka 30-40 µg/tabletkę stałą się powszechniejsza.[55]

12.7.3. Drogi zażywania

Halucynogeny są zazwyczaj przyjmowane doustnie lub podjęzykowo/podpoliczkowo, często w formie małych listków papieru lub „tabsów", które trzyma się w ustach, aby umożliwić wchłanianie przez błonę śluzową jamy ustnej.

Mniej popularne są inne sposoby podawania, w tym wciąganie, palenie, przyjmowanie doodbytniczo i wstrzykiwanie. Na przykład spośród 59 zapytań dotyczących AMT skierowanych do brytyjskiego Krajowego Centrum Informacji Toksygologicznej (NPIS), 55 dotyczyło podania doustnego, a 4 wciągania.[32]

25I-NBOMe podawany jest zazwyczaj podjęzykowo i podpoliczkowo, ale zgłoszono również podawanie donosowe (wciąganie i wchłanianie roztworów płynnych), doustne, wstrzykiwanie (dożylne i domięśniowe), podawanie odbytniczo i palenie.[56,57] Wyjątek stanowią ekstrakty z szałwii, ponieważ są one zazwyczaj palone; DMT również może być „palony" (technicznie właściwym terminem jest „odparowywany").

Podobnie jak w przypadku innych narkotyków, droga podania halucynogenów może mieć wpływ na efekty, początek oddziaływania i czas trwania. Doniesienia użytkowników sugerują na przykład, że działanie 25I-NBOMe trwa 6-8 godzin, gdy narkotyk jest przyjmowany podjęzykowo lub podpoliczkowo, ale tylko 4-6 godzin, gdy jest on wciągany.

12.7.4. Częstość stosowania

Ogólnie rzecz biorąc, brak jest zgłoszeń dotyczących używania na raz dużych ilości narkotyków halucynogennych, częściowo dlatego, że gdy efekty zaczynają zanikać, kolejne dawki zwykle nie wywołują dalszych efektów psychoaktywnych (tachyfilaksja)[2] (informacje o uzależnieniu - zob. punkt 12.13.1).

12.7.5. Używanie wielu narkotyków jednocześnie

Halucynogeny są czasami łączone z innymi narkotykami, w repertuarze złożonym z wielu narkotyków jednocześnie, szczególnie z narkotykami pobudzającymi.[58] W badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii, obejmującym 52 osoby używające 2C-B, 83% zgłosiło, że przyjmowało go jednocześnie z innymi narkotykami, przy czym najczęściej stosowano MDMA (69%), alkohol (43%) lub konopie indyjskie (40%).[51] Zgłoszone połączenia z bromo-dragonfly obejmują: alkohol; leki na receptę, takie jak alprazolam; nielegalne substancje, takie jak konopie indyjskie, kokaina, amfetamina lub LSD; oraz dopalacze, w tym szałwia i kratom.[11,59]

Niektóre połączenia mają własne nazwy, wymyślone przez używających; na przykład, LSD lub magiczne grzyby zażyte z ecstasy nazywane są odpowiednio: *candyflipping* i *hippyflipping*.[60] Sugeruje się nawet, że popularność tych połączeń mogła przyczynić się do powrotu do używania LSD, w związku z rosnącą popularnością i stosowaniem MDMA.[61]

12.8. Oczekiwane efekty używania w celach rekreacyjnych

Halucynogeny stanowią zróżnicowaną grupę narkotyków, które zmieniają i zniekształcają percepcję, powodując zniekształcenia sensoryczne, zwłaszcza wzrokowe, a także modyfikują procesy myślowe i nastrój.[62] DiPT jest nietypowy, ponieważ (przynajmniej według raportów anegdotycznych) powoduje głównie słuchowe zmiany percepcyjne.[20]

Do oczekiwanych efektów należą: euforia, łagodna stymulacja, zwiększone docenianie muzyki i światła, wizualnie atrakcyjne zniekształcenia, nasilenie uczuć zmysłowych lub seksualnych, zmienione poczucie czasu i miejsca oraz poczucie wspólnoty i zwiększonego znaczenia sytuacji. W elemencie Net Pleasure Index badania Global Drugs Survey z 2014 r., w którym 22 000 osób w różnych częściach świata sklasyfikowało narkotyki pod względem przyjemności i bólu, osoby używające narkotyki umieściły LSD i grzyby magiczne na drugim i trzecim miejscu po MDMA pod względem przyjemności z używania.[63]

Z doniesień osób używających narkotyki oraz z pracy naukowców, takich jak Shulgins, wynika, że każdy narkotyk ma inne cechy charakterystyczne oraz że istnieją różnice jakościowe między poszczególnymi narkotykami, przy różnorodności w wielu wymiarach sensorycznych i emocjonalnych.[20,53] Właściwości chemiczne i farmakologiczne różnych grup halucynogenów częściowo determinują różnice w efektach; na przykład, niektóre halucynogenne NSP również mają wyraźne działanie stymulujące.

Substancje różnią się również pod względem tego, jak znaczne są charakterystyczne zniekształcenia wizualne. Może to być związane z kontekstem, w jakim są one używane. Na przykład 2C-B został opisany jako wywołujący „wzmocnienie percepcji" i euforię, ale efekty te są łagodniejsze niż efekty klasycznych halucynogenów, takich jak LSD, oraz narkotyk ten nie posiada silnego działania halucynogennego LSD.[64] Przyczyniło się to do jego powiązania z „clubbingiem".

2C-B okazał się popularny jako narkotyk używany do tańca, a czasami pojawiał się w tabletkach sprzedawanych jako ecstasy.[65] W badaniu przeprowadzonym wśród 52 użytkowników 2C-B, 60% respondentów stwierdziło, że typowe okoliczności używania 2C-B to środowisko rekreacyjne (kluby, imprezy, rave'y), a następnie domowe z przyjaciółmi (54%), domowe z partnerem (37%) lub na wsi (20%).[51]

Inni szukają mocniejszych doświadczeń. Samozwańczy „psychonauci" stosują szeroką gamę halucynogenów i mogą eksperymentować z nowo pojawiającymi się substancjami psychoaktywnymi, substancjami o silnym działaniu oraz z kombinacjami narkotyków. Substancje te są używane głównie w celu poszukiwania nowości i skrajnych doświadczeń, a czasem nawet w celu zaznania doświadczeń duchowych. Zażywający mogą ustanawiać nowe granice pod względem siły działania substancji i dawki. Internet odgrywa tutaj ważną rolę, stanowiąc platformę do wymiany doświadczeń i informacji.

Jednakże, podobnie jak w przypadku innych substancji, efekty działania halucynogenów zależą od dawki. Na przykład przy niższych dawkach 2CB jest opisywany przez użytkowników na forach dyskusyjnych jako energetyzujące doświadczenie podobne do tego, które powoduje ecstasy. Przy wyższych dawkach, doznania są bardziej podobne do doznań z LSD. Ponadto, nawet w przypadku stosowania tej samej substancji w podobnych dawkach, dwa doświadczenia tego samego indywidualnego użytkownika mogą być uderzająco odmienne pod względem jakościowym.[66] W przeciwieństwie do większości

innych narkotyków, działanie halucynogenów jest bardzo zmienne i wywołuje różne efekty u różnych osób w różnych okresach czasu. Zmienne niefarmakologiczne, takie jak oczekiwania, osobowość, środowisko i stan emocjonalny, wydają się mieć znacznie większy wpływ na efekty działania halucynogenów niż w przypadku innych środków.[67] W porównaniu z bardziej przewidywalnymi i powtarzalnymi efektami działania stymulantów i depresantów, oczekiwane i rzeczywiste efekty działania narkotyków halucynogennych są w dużym stopniu zależne od kontekstu i specyficzne dla danego użytkownika.[17,66]

Narkotyki halucynogenne miały również „enteogeniczne" lub religijne albo duchowe zastosowania w wielu kulturach i na przestrzeni wielu stuleci. Nacisk kładziony jest na rytuał, tworzący stany introspekcyjne i medytacyjne, oraz dający dostęp do przeżyć mistycznych.

Istnieją również dowody na to, że niektóre narkotyki halucynogenne są stosowane do samoleczenia. Zarówno LSD, jak i psylocybina są podobno stosowane przez niektóre osoby cierpiące na klastrowe bóle głowy,[68] są anegdotycznie skuteczne w przerywaniu klastrów, a także zmniejszaniu częstości bólów głowy w perspektywie długoterminowej.[69] Niehalucynogenny analog LSD został z powodzeniem przebadany na niewielkiej liczbie osób, chociaż próba nie była ani ślepa, ani randomizowana.[70]

12.9. Niepożądane efekty

Doświadczenie halucynogenne, nawet jeśli jest pozytywne, jest często odczuwane jako emocjonalnie i fizycznie wyczerpujące.[71] Niepożądane efekty psychologiczne są wspólne dla wielu halucynogenów i obejmują tak zwany „zły trip", charakteryzujący się lękiem, strachem/paniką, dysforią i/lub paranoją. Efekty niepokojące mogą mieć charakter sensoryczny (np. przerażające odczucia), somatyczny (np. niepokojąca świadomość procesów fizjologicznych), osobisty (np. niepokojące myśli lub uczucia), a nawet metafizyczny (np. uczucie siły zła).[5,72,73,74,75] W bardzo rzadkich przypadkach może to doprowadzić do niebezpiecznych zachowań; na przykład strach i paranoja mogą prowadzić do nieobliczalnych zachowań i potencjalnej agresji wobec siebie i innych.[5,74] Zostało to omówione poniżej.

Nawet jeśli użytkownik nie doświadcza „złego tripu", niepożądane efekty mogą obejmować skołowanie, dezorientację, niepokój i niechciane myśli, emocje i wspomnienia.[76] Inne niepożądane efekty fizyczne to m.in. mdłości, biegunka lub nieokreślony dyskomfort żołądkowy,[66] ciężkość lub mrowienie, uczucie ciepła i zimna, drżenie i osłabienie.[20,53,76] Należą do nich również zawroty głowy, osłabienie, wstrząsy, senność, parestezje, niewyraźne widzenie, rozszerzone źrenice i wygórowane odruchy ścięgniste.[5] Podostre efekty mogą obejmować bóle głowy, które jak wykazano w badaniu doświadczalnym dla psylocybiny jako zależne od dawki.[77] Halucynogeny mogą również umiarkowanie zwiększać tętno oraz ciśnienie skurczowe i rozkurczowe.[5] Jednakże zauważono, że skutki fizyczne są różne i *„nie są dominujące nawet przy dawkach wywołujących dramatyczne skutki psychologiczne".*[5]

Szałwię często opisuje się jako mającą działanie dysforyczne.[78] W obrębie samo-wyselekcjonowanej próby, która zgłaszała głównie działania pozytywne, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były jednak nieoczekiwane lub nadmiernie intensywne efekty narkotyku.[79]

12.10. Śmiertelność

Śmiertelność w Wielkiej Brytanii bezpośrednio przypisywana ostrej toksyczności związanej ze stosowaniem najpopularniejszych narkotyków (LSD i magiczne grzyby) jest rzadka, ale zgłoszono kilka takich przypadków.[74,80] Istnieje również kilka doniesień o samobójstwach w trakcie lub po odurzeniu LSD, chociaż badania niekoniecznie wskazują na związek przyczynowo skutkowy.[74,81] Istnieją również doniesienia o ofiarach śmiertelnych na skutek spożycia ibogainy lub produktów zawierających mieszane alkaloidy iboga.[34]

Halucynogenne NSP są związane z niewielką liczbą zgonów w ostatnim czasie. W Wielkiej Brytanii αMT jest narkotykiem powiązanym najczęściej ze zgłaszonymi zgonami wywołanymi tryptyną: trzy zgony w 2013 r. i cztery w 2012 r.[9] 5-MeO-DALT został odnotowany w sprawozdaniu koronera w jednym przypadku śmierci w 2010 r. (osoba potrącona przez ciężarówkę, będąca pod wpływem tego narkotyku)[82]) oraz jednym w 2012 r. DOC był przyczyną jednego zgonu w 2011 r.[83]

Wszystkie narkotyki halucynogenne były kojarzone z wypadkami wtórnymi do zatrucia, takimi jak wypadki drogowe i upadki.[84]

12.11. Poważne szkodliwe następstwa używania

Powszechnie obserwuje się psychologiczne działanie halucynogenów bez wyraźnych objawów fizjologicznych, zwłaszcza w przypadku stosowania LSD i magicznych grzybów, które mają niską swoistą toksyczność, chyba że spożywa się bardzo dużą dawkę.[85] Współczynnik bezpieczeństwa LSD (stosunek typowej dawki skutecznej do dawki śmiertelnej) wynosi około 1:1000, co sprawia, że przypadkowe przedawkowanie jest rzadkie.[86]

Jednakże niektóre halucynogenne NSP, takie jak bromo-dragonfly i inne narkotyki typu "Fly", rodzina DOx, seria NBOMe i AMT mają znacznie węższe indeksy terapeutyczne i bardzo różne współczynniki bezpieczeństwa, a więc wiążą się z większym ryzykiem ostrego zatrucia i śmierci.[54,87]

Wśród halucynogennych NSP, wzorce toksyczności ogólnoustrojowej różnią się w zależności od klasy i typu narkotyku. Niektóre halucynogeny mogą potencjalnie powodować toksyczność poprzez ich cechy stymulujące (mechanizm sypatykomimetyczny) (np. αMT88), inne środki mogą bardziej typowo wywoływać objawy zespołu serotoninowego (np. 5-MeO-DiPT30).

Ramka 12.1. *Zgłaszane cechy ostrej toksyczności obejmują:*

OUN, neurobehawioralne i psychiatryczne
Rozszerzone źrenice (powszechne, psylocybina[89])
Zakłócenia sensoryczne, złudzenia wizualne, słuchowe, synestezje[8,90]
Halucynacje dotykowe, np. mrowienie[91]
Afekt labilny
Euforia[92]
Dysforia[74]
Ostry lęk, panika[8]
Paranoja, urojenia ksobne[8,90]
Depersonalizacja[8,90,93]
Lęk[8,90]
Dezorientacja[94]
Dysocjacja[94]
Pobudzenie[30,33]
Agresja/skłonność do bójek[30]
Delirium
Depresja, myśli samobójcze, próba samobójcza[95]
Psychoza, urojenia, halucynacje[96,97]
Napady padaczkowe[32]
Przymglenie świadomości[33,98]
Ataksja[8,90]
„Dziwne zachowanie” [33]
Zawroty głowy[8,93]
Bóle głowy[8]
Parestezje,[94] nieprawidłowe odczucia ciepła i zimna, chłód[8]
Niepokój, podniecenie[30,98]

Krążeniowe
Tachykardia[8,30]
Nadciśnienie[8]

Układ mięśniowo-szkieletowy
Bóle w układzie mięśniowo-szkieletowym[8]
Tiki[93]
Naprężenie mięśni i zaciskanie szczęk[30]
Drgawki[88]

Układ oddechowy
Przyspieszony oddech[30,93]

Metabolizm
Kwasica metaboliczna[30]

Żołądkowo-jelitowe/urologiczne
Objawy żołądkowo-jelitowe mogą być częstsze po spożyciu produktów nierafinowanych, zawierających halucynogeny, takie jak *Ayahuasca*,[66] grzyby i kaktusy, w porównaniu z rafinowanymi substancjami chemicznymi, takimi jak LSD
Nudności, wymioty[33,94] (częste dla psylocybiny)[89]
Biegunka[66,94]
Rabdomioliza[30]

Nerki
Ostre uszkodzenie nerek/ostra niewydolność nerek[8]

Inne objawy
Hipertermia[8,30]
Gorączka[94]
Hipoglikemia
Rumieńce[93]
Pocenie się[88]

12.11.1. Cechy toksyczności

Zgłaszane cechy ostrej toksyczności opisano w Ramce 12.1.

12.11.2. Efekty psychologiczne i psychiatryczne

Są to najczęstsze przyczyny przyjęć pacjentów do szpitali powiązanych z halucynogenami,[8,99] i są czasami określane przez używających jako „bad trip".[8] Niekorzystne reakcje psychologiczne mogą wystąpić po typowych dawkach i mogą charakteryzować się uczuciem utraty kontroli, niepokojącymi odczuciami i atakami lęku, pobudzenia i paniki, które mogą być dosyć poważne.[62] Stan psychiczny pacjenta może szybko przełączać się między ostrym stanem lękowym a stanem względnej normalności.[100]

Typowe niepokojące doświadczenia halucynogenne różnią się od stanów delirycznych lub dysocjacyjnych. W przypadku typowych dawek rekreacyjnych zazwyczaj ludzie zachowują wgląd w przyczynę swoich doświadczeń, jednak strach przed trwałym szaleństwem lub śmiercią nie jest niczym niezwykłym.[101] Narkotyki halucynogenne mogą wywoływać niepokojące myśli i refleksje nad problemami osobistymi oraz doświadczeniami i urazami z przeszłości.[5] Mogą głęboko wyolbrzymiać istniejące lub ukryte negatywne nastroje.[99] Niektóre badania wykazały czynniki, które mogły przyczynić się do wystąpienia urojenia paranoicznego i psychozy, obejmujące emocjonalne przygnębienie w momencie zażycia narkotyku i używanie go wśród obcych.[97]

12.11.2.1. Psychoza

Jak wspomniano powyżej, termin „psychoza" został użyty w literaturze do opisania typowych odurzeń halucynogennych.[102]

Opracowanie wykorzystujące dane z dużej reprezentatywnej próby przeprowadzonego w USA badania National Survey on Drug Use and Health wykazało, że używanie narkotyków halucynogennych nie wydaje się być przyczynowo związane z rozwojem *de novo* przewlekłych zaburzeń zdrowia psychicznego, takich jak schizofrenia czy depresja.[103]

Halucynogeny rzadko są przyczyną psychozy wywołanej substancją, gdzie narkotyk wywołuje epizod psychotyczny, który może trwać godziny, dni, a nawet tygodnie po ostrym odurzeniu.[104] Niemniej jednak odnotowano objawy psychotyczne w kontekście stosowania LSD, jak również w kontekście halucynogennych NSP, na przykład 2C-T-4.[105] Sugeruje się, że szałwia[106] może wywołać psychozę u osób z istniejącymi chorobami lub predyspozycjami psychotycznymi,[17] chociaż istnieją również doniesienia o pojawieniu się psychozy *de novo*.[107] Istnieje kilka przypadków grzybów psylocybinowych powodujących zaostrzenie psychozy.[108] Podobnie stwierdzono większą reakcję psychotyczną na LSD u osób z genetyczną predyspozycją do schizofrenii.[109]

Ogólnie rzecz biorąc, dowody wskazują, że osoby cierpiące na przewlekłą psychozę wywołaną halucynogenem mogą znajdować się w początkowej fazie choroby psychicznej. Nie wiadomo, czy początek psychozy u tych osób stanowi reakcję psychotyczną, która nie wystąpiłaby w przypadku niestosowania halucynogenów, czy też stanowi on wcześniejszy początek psychozy, która i tak by wystąpiła.[5,74]
W nielicznych przypadkach związanych z przemocą i zabójstwami zgłoszono wystąpienie psychoz, najwyraźniej wywołanych przez halucynogeny. Jednakże zostały one również

zgłoszone u osób z istniejącymi wcześniej schorzeniami psychicznymi.[97,107]

12.11.2.2. Delirium pobudzeniowe (excited delirium)

LSD powiązany jest z niewielką liczbą zgonów spowodowanych delirium pobudzeniowym (excited delirium), częściej wiązanym z kokainą.[110] Delirium pobudzeniowe jest również kojarzone z 5-MeO-DALT [111] i αMT.[88] Wysunięto argument, że w niektórych przypadkach zgony wywołane delirium pobudzeniowym mogą odzwierciedlać ukrytą toksyczność serotoninergiczną i/lub sympatomimetyczną.[112]

Delirium pobudzeniowe jest często związane z potrzebą użycia siły i środków ograniczających swobodę ruchu pacjenta, w tym w przypadkach, gdy w grę wchodziły czynniki halucynogenne; mechanizmem śmierci może być asfiksja pozycyjna lub nagłe zatrzymanie krążenia.[110,113]

12.11.3. Urazy i samookaleczenia

Odurzenie narkotykami halucynogennymi może prowadzić do przypadkowych obrażeń i zgonów, w tym w wyniku wypadków drogowych, upadków lub hipotermii.[110,114] Istnieje kilka przypadków samookaleczeń związanych ze stosowaniem halucynogennych NSP oraz przypadek śmiertelny po spożyciu AMT.[88] Odnotowano również nietypowe samookaleczenia w następstwie zastosowania halucynogenu w połączeniu z innymi środkami odurzającymi lub bez nich.[115] Obejmują one co najmniej dwa przypadki dotkliwego samookaleczenia oczu,[115] przypadek samokastracji po spożyciu LSD,[116] oraz dwa przypadki ran kłutych zadanych sobie samemu po spożyciu magicznych grzybów.[117]

12.11.4. Negatywne efekty fizjologiczne

Przedawkowanie LSD zdarza się rzadko, ale może skutkować omdleniem, śpiączką, wymiotami, zatrzymaniem oddechu i hipertermią. Może wystąpić dysfunkcja płytek krwi, skutkująca ogólną tendencją do krwawień i leukocytozą.[75,81] Odnotowano też rabdomiolizę.[118]

Tachykardia, przyspieszony oddech, pobudzenie, wysoka gorączka i nadciśnienie tętnicze zostały zgłoszone po spożyciu bromo-dragonfly, narkotyku o sile działania podobnej do LSD, ale o dużo dłuższym czasie trwania (1-3 dni) i widocznie większej toksyczności.[11] Zwężenie naczyń obserwowane w przypadkach toksyczności bromo-dragonfly okazało się być odporne na leczenie inhibitorami ACE, nitroprusydkiem, analogami prostacykliny, nitrogliceryną lub blokerami kanałów wapniowych.[48]

Toksyczność sympatomimetyczną zgłoszono po spożyciu kilku czynników halucynogennych, w tym ayahuaski,[119] LSD,[120] meskaliny[121] i narkotyków serii 2C.[112] Ciężkie i zagrażające życiu skutki wiązano ze spożyciem NBOMe[122,123] i bromo-dragonfly.[11]

Halucynogeny, szczególnie w połączeniu z innymi narkotykami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak MDMA i antydepresanty SSRI, mogą przyczyniać się do powstania zespołu serotoninowego, który może zagrażać życiu (patrz punkt 7.7.2). Narkotyki, które mogą powodować toksyczność serotoninową, na przykład 5-MeO-DiPT, mogą imitować profil toksyczności MDMA.[30]

Inne substancje stosowane w celach rekreacyjnych również mogą stwarzać ryzyko zahamowania monoaminooksydazy i efektu toksycznego. Wywary z Ayahuaski i Yage

zawierają roślinne źródło DMT oraz roślinę zawierającą naturalne IMAO (alkaloidy harmala[124]). Ta kombinacja ma efekty halucynogenne, które zwykle trwają 4-6 godzin,[76] mając na uwadze, że podawany doustnie DMT bez IMAO jest szybko metabolizowany i inaktywowany, nie wywołując efektów halucynogennych w dawkach do 1 g.[94]

Ayahuasca i różne jej imitacje są obecnie tworzone na całym świecie przy użyciu materiałów roślinnych zakupionych online, zawierających DMT i IMAO. Roślinne źródła IMAO, takie jak nasiona poganka rutowatego (Peganum harmala, który zawiera harminę i harmalinę), są również wykorzystywane do potęgowania efektów innych narkotyków, takich jak 5-MeO-DMT, czasami mając szkodliwe, a nawet śmiertelne[125] skutki.[126,127] Ponadto można całkowicie zrezygnować z materiału roślinnego poprzez stosowanie farmaceutycznych IMAO z DMT.[128]

12.12. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia

Postępowanie w przypadku ostrego zatrucia wynikającego ze stosowania halucynogenów będzie częściowo zależeć od zażytej substancji halucynogennej. Sugeruje się, że monitorowanie i leczenie wspomagające z zabezpiczeniem dróg oddechowych to wszystko, czego potrzeba u większości pacjentów,[62]. TOXBASE® zaleca, aby wszyscy pacjenci byli obserwowani przez co najmniej cztery godziny po ekspozycji na narkotyk. Pacjenci bez objawów mogą zostać następnie wypisani z poradą powrotu, jeśli objawy nawrócą.

Niektóre produkty sprzedawane jako LSD mogą w rzeczywistości zawierać silne halucynogeny o znacznie mniejszym indeksie „terapeutycznym”,[54] takich jak NBOMe, o większym potencjale wywoływania ostrego zatrucia. Zasugerowano zatem, aby personel pogotowia ratunkowego monitorował pacjentów po spożyciu „LSD” i otaczał ich wzmożoną opieką, niezbędną przy leczeniu zatruć NBOMe.[129]

Przy postępowaniu z pochodnymi fenyloetyloaminy, takimi jak 2-CB, które pełnią rolę agonisty serotoniny, należy wziąć pod uwagę skutki i szkody związane ze stosowaniem substancji typu amfetaminowego, jak również potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Według TOXBASE®, podobnie jak po zażyciu innych stymulantów, w przypadku zatrzymania krążenia reanimacja powinna być kontynuowana przez co najmniej 1 godzinę i zaprzestana tylko po rozmowie z bardziej doświadczonym lekarzem.

W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ostrej toksyczności związanej z halucynogenami zaleca się zwrócenie się o informacje do Krajowego Centrum Informacji Toksygologicznej (National Poisons Information Service - NPIS), w szczególności za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®:

http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/L-

Products/LSD/http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/2-Products/2C-

B/http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/2-Products/2C-B-NBOMe/

Zaleca się zarejestrowanie odpowiednich klinicystów i oddziałów w celu skorzystania z tych usług.

Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

Po zatruciu zaleca się przedłużoną resuscytację w przypadku zatrzymania akcji serca, ponieważ możliwe jest wyleczenie z dobrym wynikiem neurologicznym.

12.12.1. Postępowanie w przypadku niepożądanych następstw psychologicznych, pobudzenia i psychozy wywołanej narkotykami

Szereg badań dotyczył postępowania w przypadku działań niepożądanych. Wykazano, że następujące sposoby postępowania przynoszą korzystne efekty:

- Próby uspokojenia pacjenta za pomocą rozmowy. Życzliwe,[8] pozbawione osądu[130] podnoszenie na duchu, wsparcie i obserwacja były często wystarczającymi działaniami.[5] Tam, gdzie jest to możliwe, pacjent powinien być umieszczony w dobrze oświetlonym pomieszczeniu, oraz należy postarać się, aby nic nie zakłócało jego spokoju.[8,17] Pacjenci mogą być skłonni do nieufności i paranoi. Wczesne okazanie empatii, wyrażanie zrozumienia dla ich obaw i budowanie zaufania okazały się działać korzystnie. [8,100] Znalezienie spokojniejszego zakątka lub pokoju może okazać się opłacalne,[62] ponieważ typowe środowisko kliniczne (pełne sprzętu medycznego i białych fartuchów), okazało się predyktorem niepożądanych reakcji lękowych u uczestników badań nad psychodelikami.[67]

- Benzodiazepiny, w szczególności diazepam lub lorazepam,[8,62] według niektórych badań są pierwszym wyborem, jeśli potrzebna jest interwencja farmakologiczna, oraz w przypadku pobudzenia.[5,17] Następujące dawki opisano w literaturze: doustne dawki 10 mg diazepamu[131] (0,1-0,3 mg/kg masy ciała). W przypadku „złych tripów", podczas których uspokajanie odbywające się w scenerii oddziału ratunkowego nie przynosi żadnych rezultatów, zalecono dawkę 15-30 mg na godzinę lub inną, w zależności od potrzeby.[5] TOXBASE® (dostęp 17 grudnia 2014 r.) sugeruje początkową dawkę doustną lub dożylną diazepamu (0,1-0,3 mg/kg masy ciała). Wymagane mogą być większe dawki.

- Antypsychotyki należy uznać za drugi wybór, jeżeli benzodiazepiny nie zapewniają odpowiedniej sedacji.[130]

- W przypadku silnego pobudzenia lub delirium pobudzeniowego należy unikać środków ograniczających swobodę ruchu pacjenta, ponieważ wiąże się to z możliwością nagłej niewydolności sercowo-naczyniowej.[132]

- W przypadku psychozy indukowanej narkotykami TOXBASE® (dostęp 17 grudnia 2014 r.) zaleca, aby u dzieci powyżej 12 roku życia podawać benzodiazepinę (np. diazepam doustnie lub dożylnie, 0,1-0,3 mg/kg masy ciała) lub, jeśli jest to nieskuteczne, jakiś antypsychotyk, na przykład haloperidol lub olanzapinę.

12.13. Szkodliwe następstwa związane z przewlekłym używaniem

Nie ma dowodów na to, że „klasyczne" halucynogeny, takie jak LSD lub psylocybina, mają potencjalne działanie neurotoksyczne, jakie posiada MDMA w dużych dawkach.[5] Na przykład badanie z użyciem obrazowania mózgu porównujące użytkowników halucynogenów z użytkownikami ecstasy wykazało, że neurotoksyczność serotoninergiczna występuje tylko wśród tych ostatnich.[133]

Badania wykazały, że osoby o określonym typie osobowości - te, które osiągają wysokie

wyniki w sferze absorpcji (zdefiniowanej jako skłonność do przeżywania stanów całkowitego zaangażowania uwagi), charakteryzujące się skłonnością do snów na jawie i doświadczeń mistycznych – wydają się bardziej skłonne do czerpania radości z halucynogennego odurzenia i znajdowania w nim wartości.[134]

Osoby regularnie spożywające halucynogeny mogą być dość nietypowe,[135] a badania z lat 70. sugerują, że w niektórych przypadkach alienacja, odrzucenie wartości normatywnych, zaburzenia emocjonalne i pragnienie zmiany siebie mogą poprzedzać stosowanie halucynogenów i pośredniczyć we wszelkich relacjach między ich używaniem a wyższym wskaźnikiem psychopatologii.[136]

12.13.1. Uzależnienie

Wygląda na to, że stosowanie LSD lub innych klasycznych halucynogenów nie prowadzi do uzależnienia. Zazwyczaj nie ma trwałego i kompulsywnego wzorca stosowania,[17,137] a stosowanie substancji halucynogennych nie jest powiązane z żadnym rozpoznanym zespołem odstawienia.[38,131,138]

Halucynogeny nie wydają się wykazywać klasycznych wzorców tolerancji,[138] lecz przeciwnie, są związane z tachyfilaksją.[2] Oznacza to, że wrażliwość na działanie LSD i innych halucynogenów wydaje się być znacznie osłabiona przez pewien okres po użyciu. Osiągnięcie oczekiwanego działania LSD, czy też wręcz innych halucynogenów, może być trudne, jeśli użytkownik używał je dwa dni z rzędu.[1,2]

DMT używany poprzez odparowanie (zwykle nazywane przez użytkowników „paleniem”) wydaje się być wyjątkiem od tej zasady, ponieważ ma zarówno wyjątkowo krótki czas działania, jak i proporcjonalnie krótki czas trwania tachyfilaksji.[139] Pojedyncze doniesienia potwierdzają, że umożliwia to użytkownikom uzyskanie oczekiwanych efektów kilka razy w ciągu jednego dnia, jeśli tego chcą.[140] Według autorów jednego z badań, fakt ten, oprócz mniejszej liczby niepożądanych efektów działania DMT i mniejszej liczby przypadków „zjazdu” niż w przypadku LSD lub grzybów, zwiększa prawdopodobieństwo jego nadużycia.[50] W tym samym badaniu nie stwierdzono jednak zwiększonej chęci używania.[50]

12.13.2. Zaburzenie postrzegania spowodowane halucynogenami (Hallucinogen persisting perceptual disorder (HPPD))

Zaburzenie postrzegania spowodowane halucynogenami (HPPD) i „retrospekcje” były kojarzone w szczególności z używaniem klasycznych halucynogenów, chociaż koncepcje te pozostają w pewnym stopniu kwestionowane. HPPD zostało przyjęte jako diagnoza dla grupy osób z długotrwałymi objawami wynikającymi z zastosowania halucynogenów. Setki osób dyskutuje online o swoich objawach, również na specjalnych forach.* Chociaż wiedza na temat HPPD pozostaje bardzo ograniczona, zaburzenie to może utrzymywać się przez miesiące lub lata po zastosowaniu halucynogenów.[141] Dla niektórych osób długoterminowe zmiany postrzegania i słuchu są znacznie mniej problematyczne niż dla innych,[142,143] u których może to spowodować znaczne ryzyko powikłań.[141]

Koncepcja HPPD została po raz pierwszy wprowadzona w DSM-III, w oparciu o prace Abrahama nad użytkownikami LSD.[144] Kryteria diagnostyczne HPPD określone przez DSM-V (292.89 F16.983) są następujące:

A Po zaprzestaniu stosowania halucynogenu, ponowne wystąpienie jednego lub więcej objawów percepcyjnych, które wystąpiły podczas odurzenia halucynogenem (np. halucynacje geometryczne, fałszywe postrzeganie ruchu na krawędziach polach widzenia, przebłyski kolorów, wzmocnione kolory, ślady obrazów poruszających się obiektów, pozytywne powidoki (zwane też kontrastami zastępczymi), aureole wokół obiektów, makropsja i mikropsja).

B Objawy z Kryterium A powodują klinicznie istotny niepokój lub upośledzenie w sferze społecznej, zawodowej lub innych ważnych obszarach funkcjonowania.

C Objawy nie wynikają z ogólnego stanu zdrowia (np. zmiany anatomiczne i infekcje mózgu, padaczka odruchowa) i nie da się ich lepiej wyjaśnić przez inne zaburzenia psychiczne (np. delirium, demencja, schizofrenia) lub halucynacje hipnopompowe.

Natomiast ICD-10 postrzega to zaburzenie w szerszym paradygmacie zaburzenia psychotycznego (F1x.5), a w szczególności rozważa „retrospekcje" (F1x.70) w kontekście „resztkowych i późnych zaburzeń psychotycznych" (F1x.7). ICD-10 stwierdza również, że „retrospekcje" „można odróżnić od zaburzeń psychotycznych częściowo ze względu na ich epizodyczny charakter, często bardzo krótki czas trwania (sekundy lub minuty) oraz powielanie przez nie (czasami dokładne) wcześniejszych doświadczeń związanych z narkotykami". Nadchodząca ICD-11 być może zaprezentuje zmienioną definicję tego zaburzenia.

W przeciwieństwie do prawdziwej psychozy, u osób cierpiących na HPPD nie zachodzi paranoidalna błędna interpretacja postrzegania.[145] Badania nad HPPD zalecają wykluczenie innych stanów przed postawieniem diagnozy o HPPD, w tym zespołu stresu pourazowego (PTSD), depersonalizacji i derealizacji związanych z ciężkim lękiem i depresją, jak również innych zaburzeń wywołanych halucynogenami, rozpoznawanych przez DSM, takich jak psychoza i zaburzenia nastroju lub lęku wywołane halucynogenami.[141]

Objawy HPPD mogą obejmować wszelkie zaburzenia percepcji, ale bardziej wyraźne są objawy wizualne. Mogą one mieć charakter epizodyczny lub niemal ciągły i powodować znaczny niepokój lub upośledzenie funkcji określonych w kryterium B DSM-V powyżej. Wydaje się, że nie ma silnej korelacji między HPPD a częstością stosowania halucynogenów, z opisanymi przypadkami występowania HPPD u osób przy minimalnym kontakcie z halucynogenami.[146] Wspólne cechy wizualne to geometryczne halucynacje, błyski lub intensyfikacja koloru, ruchy, szczególnie w obrębie widzenia obwodowego, powidoki, szlaczki i aureole.[147]

Wiele osób zakwestionowało wartość koncepcji „retrospekcji".[141] W istocie argumentowano, że rozróżnienie między „retrospekcją" a HPPD pozostaje niejasne i wymaga dalszego zbadania. Niektórzy twierdzą nawet, że pojęcie „retrospekcji" nie jest użyteczną jednostką diagnostyczną, zostało zdefiniowane na wiele różnych sposobów i jest „zasadniczo bezwartościowe".[141] W literaturze przedmiotu występuje czasami rozróżnienie między tymi dwoma rodzajami doświadczeń, przy czym „retrospekcje" są zazwyczaj używane do opisywania doświadczeń przerywanych i rzadkich, w przeciwieństwie do bardziej uporczywych doświadczeń związanych z HPPD.[143] W przeciwieństwie do HPPD, które jest przewlekła i może być bardzo męczący, „retrospekcje" są zazwyczaj krótkotrwałe

i często przyjemne.[145]

Przejściowe zjawiska „retrospekcji" są dużej mierze nieobecne w najnowszej literaturze klinicznej, w której dominują przewlekłe zniekształcenia wzroku krytyczne dla diagnozy HPPD.

Są one powszechnie kojarzone z objawami współistniejącej choroby psychiatrycznej, w szczególności z lękiem, somatyzacją, paniką i zaburzeniami afektywnymi.[103,141,145]

HPPD jest zarówno rzadkie, jak i nieprzewidywalne.[143] Szacunkowy odsetek użytkowników, którzy doświadczyli retrospekcji raz lub więcej razy po zastosowaniu halucynogenu jest bardzo zróżnicowany i wynosi od 5 % do 50 %.[148,149] Wiele z tych badań zostało jednak przeprowadzonych przed opracowaniem kryteriów diagnostycznych DSM-III dla HPPD i w związku z tym są one trudne do zinterpretowania.[141] Nie tak dawno, bo w 2003 r., w przeglądzie literatury przedmiotu stwierdzono, że „wydaje się nieuniknione, że przynajmniej niektóre osoby, które stosowały LSD, doświadczają trwałych zaburzeń percepcji przypominających ostre odurzenie, nie dających się bardziej powiązać z innym stanem chorobowym lub psychiatrycznym i utrzymujących się tygodniami lub miesiącami po ostatnim kontakcie z halucynogenem".[141] Obecne szacunkowe wskaźniki występowania nie są znane, ale DSM-V sugeruje 4,2%. (292.89 F16.983).

Pomimo tych ustaleń istnienie HPPD i retrospekcji nadal jest kwestionowane. Analiza danych amerykańskich z lat 2001-2004 z National Survey on Drug Use and Health nie popiera idei „retrospekcji" (określanych w skrajnych przypadkach jako powtarzające się epizody psychotyczne, halucynacje lub ataki paniki) lub HPPD (określanego jako uporczywe zjawiska wizualne, którym towarzyszą niepokój i stres).[103]

Dokładne przyczyny HPPD nie są znane. Schorzenie to jest częściej spotykane u osób z problemami psychologicznymi w wywiadzie, ale może wystąpić u każdego, nawet po pojedynczym kontakcie.[150] HPPD jest głównie związane z używaniem LSD, ale zgłoszono je również po zażyciu innych narkotyków psychodelicznych, w tym grzybów,[151] meskaliny[141] i 5-MeO-DIPT.[152] Inne substancje mogą wywoływać HPPD, w tym konopie indyjskie,[153] alkohol i MDMA.[154] HPPD lub retrospekcje zostały również odnotowane u osób, które używały środki farmakologiczne, takie jak risperidon,[155] topiramat,[156] trazodon, mirtazapina, nefazodon[145] i SSRI,[157] a ostatnio zasugerowano, że używanie halucynogenów nie jest w rzeczywistości warunkiem koniecznym dla tego wieloczynnikowego syndromu.[145]

Zasugerowano jednak, że może nie istnieć wspólna etiologia dla zróżnicowanych zjawisk opisanych w literaturze jako HPPD i „retrospekcje",[141,158] posiadających różne interpretacje. Sugeruje się, że niektóre przypadki można wyjaśnić zwiększoną świadomością i zaniepokojeniem związanym ze zwykłymi zjawiskami wizualnymi,[141] co jest poparte wysokim poziomem lęku, wystąpieniem zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, somatyzacji, hipochondrii i paranoi obserwowanym u wielu takich pacjentów. Objawy wizualne, takie jak "śnieżenie", męty ciałka szklistego, palinopsja (powidoki) i szlaki są powszechne w zdrowej populacji ogólnej,[103,141] lub mogą być objawami psychozy, padaczki, utrzymującej się aury migrenowej bez bólu głowy, lub udaru mózgu.[143]

Modele wyjaśniające HPPD i jego związek z narkotykami halucynogennymi zostały zakwestionowane, ponieważ było ono powiązane z innymi substancjami (np. konopiami indyjskimi) oraz z powodu dużych współwystępowań lęku, problemów z uwagą i objawów derealizacji u osób z HPPD.[154] Istniejące modele sięgają od czysto przypadkowych (tj. braku związku między używaniem narkotyków a objawami) do „zwiększonej podatności na zjawiska dysocjacji u osób podatnych".[159]

Inni przypisują bezpośrednie działanie przyczynowo-skutkowe neurotoksyczności narkotyku (np. „zniszczenie serotoninergicznych interneuronów o działaniu hamującym”[157]).

Niektórzy twierdzą, że u podstaw HPPD leżą uszkodzenia serotoninergiczne układu nerwowego, powodujące zaburzenia równowagi w zakresie pobudzenia i hamowania w rejonach mózgu odpowiedzialnych za wczesne przetwarzanie obrazu.[154] Modele te, oparte na zaburzeniach neurologicznych, zostały jednak zakwestionowane również w świetle doniesień o HPPD, obejmujących jednorazowe zastosowanie typowej dawki psychodeliku, podczas gdy wielu używających przy znacznie większej częstości stosowania i wyższej dawce nie wykazuje tych objawów.[141]

12.13.2.1. Leczenie HPPD

Badanie ankietowe z wykorzystaniem kwestionariusza internetowego wykazało, że chociaż objawy HPPD są powszechne, tylko nieliczni uważają je za wystarczająco niepokojące lub doskwierające, aby rozważyć leczenie, przy czym stałe objawy zwiększają prawdopodobieństwo podjęcia leczenia. Nawet jeśli objawy te były stałe, nie zawsze uznawano je za problematyczne.[143]

Nie ma ustalonego sposobu leczenia HPPD, a badania naukowe są bardzo ograniczone. Zgłoszono, że w niektórych przypadkach HPPD nastąpiła poprawa po zastosowaniu okularów przeciwsłonecznych,[144] psychoterapii[144] oraz modyfikacji zachowań.[160]

Obiecujące wyniki leczenia odnotowano na podstawie szeregu interwencji farmakologicznych, ale wieloczynnikowy charakter zaburzenia oraz nasilenie współistniejących chorób sugerują potrzebę wysoce zindywidualizowanego leczenia, obejmującego zmniejszenie stresu, redukcję lub abstynencję w zakresie stosowania środków odurzających (w tym alkoholu i być może kofeiny) oraz leczenie zaburzeń wynikających z współistniejących chorób.[145]

Zastosowano interwencje farmakologiczne w zakresie HPPD, ale wiele badań (zwłaszcza starszych) miało ograniczenia metodologiczne. Interwencje te obejmowały kilka klas leków przeciwdepresyjnych, anksiolityków i przeciwpsychotycznych, inhibitor COMT, naltrekson, lewodopę, klonidynę, lamotryginę[145] i citalopram.[161] Na przestrzeni lat pojawiły się doniesienia o leczeniu haloperidolem,[162] difenylohydantoiną,[163] trifluoperazyną,[164] barbituranami,[144] benzodiazepinami,[144,165] karbamazepiną,[166] sertraliną,[167] naltreksonem,[168] klonidyną,[169,170] oraz połączeniem olanzapiny i fluoksetyny.[171] Hermle i wsp. sugerowali, że działająca antyepileptycznie lamotrygina może być obiecującym nowym lekiem na HPPD.[145] Istnieją również doniesienia o pogorszeniu się stanu HPPD u pacjentów otrzymujących fenotiazyny,[144] działający przeciwpsychotycznie risperidon[172,173] lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.[174]

Piśmiennictwo

1 Halpern JH, Suzuki J, Huertas PE, Passie T. Hallucinogens. W: *Addiction Medicine*, s. 1083–98. Springer, 2011.

2 Fantegrossi WE, Murnane KS, Reissig CJ. The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(1):17-33.

3 Sinke C, Halpern JH, Zedler M, Neufeld J, Emrich HM, Passie T. Genuine and drug-induced synesthesia: a comparison. *Consciousness Cognition.* 2012;21(3):1419-34.

4 Jacob P III, Shulgin AT. Structure-activity relationships of classic hallucinogens and their analogs.

NIDA Research Monographs. 1994;146:74-91.

5 Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol.* Sierpień 2008;22(6):603-20. doi: 10.1177/0269881108093587.

6 González D, Riba J, Bouso JC, Gómez-Jarabo G, Barbanoj MJ. Pattern of use and subjective effects of *Salvia divinorum* among recreational users. *Drug Alcohol Depend*. 8 listopada 2006;85(2):157–62.

7 Winter JC. Hallucinogens as discriminative stimuli in animals: LSD, phenethylamines, and tryptamines. *Psychopharmacology (Berl).* Kwiecień 2009;203(2):251-63. doi: 10.1007/s00213-0081356-8.

8 Meehan TJ, Bryant SM, Aks SE. Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2010 SIE;28(3):663-82. doi: 10.1016/j. emc.2010.03.012.

9 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Aktualizacja *Generic Definition for Tryptamines. Czerwiec 2014.* https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/ 318693/UpdateGenericDefinitionTryptamines.pdf (dostęp: 11 września 2014).

10 Zaitsu K, Katagi M, Tatsuno M, Sato T, Tsuchihashi H, Suzuki K. Recently abused *β*-keto derivatives of 3,4-methylenedioxyphenylalkylamines: a review of their metabolisms and toxicological analysis. Forensic Toxicol. 2011;29(2):73-84.

11 Corazza O, Schifano F, Farre M, Deluca P, Davey Z, Torrens M, Demetrovics Z, Di Furia L, Flesland L, Siemann H, Skutle A, Van Der Kreeft P, Scherbaum N. Designer drugs on the internet: a phenomenon out-of-control? The emergence of hallucinogenic drug Bromo-Dragonfly. *Curr Clin Pharmacol.* Maj 2011;6(2):125-9.

12 Erowid. *2007 UK Trichocereus Cacti Legal Case*, Czerwiec 2007. http://www.erowid.org/plants/cacti/ cacti_law2.shtml (dostęp: 17 lipca 2014).

13 The Rt Hon Norman Baker MP. *Government Response to ACMD Advice on Tryptamine, LSD Related Compounds and AH-7921.* Home Office, 2014. https://www.gov.uk/government/publications/ government-response-to-acmd-advice-on-tryptamine-lsd-related-compounds-and-ah-7921 (dostęp: 1 września 2014).

14 Schmidt MM, Sharma A, Schifano F, Feinmann C. 'Legal highs' on the net – evaluation of UK-based websites, products and product information. *Forensic Sci Int.* 20 marca 2011;206(1–3):92–7. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.06.030.

15 Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology.* 2011;61(3):364-81.

16 Ray TS. Psychedelics and the human receptorome. *PLoS One* 2010;5(2):e9019.

17 Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther.* luty 2004;101(2):131-81.

18 Frecska, Ede, Attila Szabo, Michael J. Winkelman, Luis E. Luna, and Dennis J. McKenna. "A possibly sigma-1 receptor mediated role of dimethyltryptamine in tissue protection, regeneration, and immunity." Journal of Neural Transmission 120, nr 9 (2013): 1295-303.

19 Bulling S, Schicker K, Zhang YW, Steinkellner T, Stockner T, Gruber CW, Boehm S, Freissmuth M, Rudnick G, Sitte HH, Sandtner W. The mechanistic basis for noncompetitiveibogaine inhibition of serotonin and dopamine transporters. *J Biol Chem.* 2012 Maj 25;287(22):18524-34. doi: 10.1074/ jbc.M112.343681.

20 Shulgin A, Shulgin A. *TIHKAL: The Continuation*. Transform Press, 1997.

21 Thurner P, Stary-Weinzinger A, Gafar H, Gawali VS, Kudlacek O, Zezula J, Hilber K, Boehm S, Sandtner W, Koenig X. Mechanism of hERG channel block by the psychoactive indole alkaloid ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther.* luty 2014;348(2):346-58. doi: 10.1124/jpet.113.209643.

22 Brvar M, Mozina M, Bunc M. Prolonged psychosis after *Amanita muscaria* ingestion. *Wien Klin Wochenschr.* Maj 2006;118(9-10):294–7.

23 Stríbrný J, Sokol M, Merová B, Ondra P. GC/MS determination of ibotenic acid and muscimol in the urine of patients intoxicated with *Amanita pantherina*. *Int J Legal Med*. Lipiec 2012;126(4):519-24. doi: 10.1007/s00414-011-0599-9.

24 Satora L, Pach D, Butryn B, Hydzik P, Balicka-Slusarczyk B. Fly agaric (*Amanita muscaria*) poisoning, case report and review. *Toxicon*. 1 czerwca 2005;45(7):941–3.

25 Vendramin A, Brvar M. *Amanita muscaria* and *Amanita pantherina* poisoning: two syndromes." *Toxicon*. listopad 2014;90:269–72. doi: 10.1016/j.toxicon.2014.08.067.

26 Feeney K. Revisiting Wasson's soma: exploring the effects of preparation on the chemistry of *Amanita muscaria*. *J Psychoactive Drugs.* grudzień 2010;42(4):499-506.

27 Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, Tyacke RJ, Leech R, Malizia AL, Murphy K, Hobden P, Evans J, Feilding A, Wise RG, Nutt DJ. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. Proc Natl Acad Sci U S A. 7 lutego 2012;109(6):2138–43. doi: 10.1073/pnas.1119598109.

28 Power JD, Kavanagh P, O'Brien J, Barry M, Twamley B, Talbot B, Dowling G, Brandt SD.Test purchase, identification and synthesis of 2-amino-1-(4-bromo-2, 5-dimethoxyphenyl)ethan-1-one (bk-2C-B). *Drug Test Anal.* 30 lipca 2014. doi: 10.1002/dta.1699. [wydane elektronicznie przed drukiem]

29 UK Chemical Research forum (różni autorzy). bk-2C-B experiences/TRs, 2012. http://www.ukchemicalresearch.org/Thread-bk-2C-B-experiences-TRs (dostęp: 20 lipca 2014).

30 Alatrash G, Majhail NS, Pile JC. Rhabdomyolysis after ingestion of 'foxy', a hallucinogenic tryptaminederivative. *Mayo Clin Proc*. Kwiecień 2006;81(4):550-1.

31 Curtis B, Kemp P, Harty L, Choi C, Christensen D. Postmortem identification and quantitation of 2,5-dimethoxy-4-n-propylthiophenethylamine using GC-MSD and GC-NPD. *J Anal Toxicol.* październik 2003;27(7):493–8.

32 Kamour A, James D, Spears R, Cooper G, Lupton DJ, Eddleston M,Thompson JP,Vale AJ,Thanacoody HK, Hill SL, Thomas SH. Patterns of presentation and clinical toxicity after reported use of alpha methyltryptamine in the United Kingdom. A report from the UK National Poisons Information Service. *Clin Toxicol (Phila).* Marzec 2014;52(3):192-7. doi: 10.3109/15563650.2014.885983.

33 Krebs TS, Johansen P-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol.* 2012;26(7): 994-1002.

34 Alper KR, Stajic M, Gill JR. Fatalities temporally associated with the ingestion of ibogaine. *J Forensic Sci.* 2012;57(2):398-412.

35 Alper KR, Lotsof HS, Frenken G, Luciano DJ, Bastiaans J. Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *American J Addictions.* 1999;8(3):234-42.

36 *Lancet*. Reviving research into psychedelic drugs (editorial). *Lancet*. 2006;367:1214.

37 Sessa B. Can psychedelics have a role in psychiatry once again. *Br J Psychiatry*. 2005;186:457-8.

38 Frecska E, Luna LE. The adverse effects of hallucinogens from intramural perspective. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2006;8:189-200.

39 Morris K. Hallucinogen research inspires 'neurotheology'. *Lancet Neurol.* 2006;5:732.

40 Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Passie T, Brenneisen R. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis*. Lipiec 2014;202(7):513-20. doi: 10.1097/NMD.0000000000000113.

41 Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, Greer GR. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. Styczeń 2011;68(1):71-8. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.116.

42 Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* listopad 2006;67(11):1735-40.

43 Nutt DJ, King LA, Nichols DE. Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature Reviews Neuroscience.* 2013;14(8):577-85.

44 Home Office. *Drug Misuse: Findings from the 2013/14 Crime Survey for England and Wales.*Lipiec 2014.

45 Winstock A. 2014 Global Drugs Survey Findings. http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/ the-global-drug-survey-2014-findings.

46 http://www.mixmag.net/drugssurvey.

47 Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neuroscience Therapeutics.* 2008;14(4):295-314.

48 Coppola M, Mondola R. Bromo-Dragon Fly: chemistry, pharmacology and toxicology of a benzodifuran derivative producing LSD-like effects. *J Addict Res Ther.* 2012;3(133):2.

49 Deluca P, Corazza O, Schifano F, Davey Z, Di Furia L, Farre M, Flesland LH. *Bromo-Dragonfly Report.* Psychonaut Web-Mapping Project, 2010. http://www.psychonautproject.eu/documents/reports/ Bromodragonfly.pdf (dostęp: 6 października 2014).

50 Winstock AR, Kaar S, Borschmann R. Dimethyltryptamine (DMT): prevalence, user characteristics and abuse liability in a large global sample. *J Psychopharmacol.* Styczeń 2014;28(1):49-54. doi: 10.1177/0269881113513852.

51 Caudevilla-Gálligo F, Riba J, Ventura M, González D, Farré M, Barbanoj MJ, Bouso JC. 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): presence in the recreational drug market in Spain, pattern of use and subjective effects. *J Psychopharmacol.* Lipiec 2012;26(7):1026-35. doi: 10.1177/0269881111431752.

52 Strassman R. Human psychopharmacology of LSD, dimethyltryptamine and related compounds. W: Pletscher A, Ladewig D, eds. *Fifty Years of LSD: Current Status and Perspectives of Hallucinogens*, s 145-74. Parthenon, 1994.

53 Shulgin A, Shulgin A. *PIHKAL: A Chemical Love Story*. Transform Press, 1991.

54 Caldicott DG, Bright SJ, Barratt MJ. NBOMe – a very different kettle of fish…. *Med J Aust.* 2 września

2013;199(5):322–3.

55 Laing RR, Beyerstein BL. Forms of the drug. W: Siegel JA, ed. *Hallucinogens: A Forensic Drug Handbook,* s. 39–41. Academic Press, 2003.

56 Lawn W, Barratt M, Williams M, Horne A, Winstock A. The NBOMe hallucinogenic drug series: patterns of use, characteristics of users and self-reported effects in a large international sample. *J Psychopharmacol.* 24 lutego 2014;28(8):780–8.

57 Bersani FS, Corazza O, Albano G, Valeriani G, Santacroce R, Bolzan MPF, Cinosi E, Simonato P, Martinotti G, Bersani G, Schifano F. 25C-NBOme: preliminary data on pharmacology, psychoactive effects, and toxicity of a new potent and dangerous hallucinogenic drug. *Biomed Res Int.* 2014;2014:734749. doi: 10.1155/2014/734749.

58 Buffin J, Roy A, Williams H, Winter A. *Part of the Picture: Lesbian, Gay and Bisexual People's Alcohol and Drug Use in England (2009–2011).* Lesbian and Gay Foundation, 2012.

59 Andreasen MF, Telving R, Birkler RI, Schumacher B, Johannsen M. A fatal poisoning involving BromoDragonfly. *Forensic Sci Int*. 10 czerwca 2013;183(1–3):91–6. doi: 10.1016/j.forsciint.2008.11.001.

60 Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Club drugs: a new challenge in clinical toxicology. W: *Intensive Care Medicine*, pp. 811-820. Springer, 2003.

61 McCambridge J, Winstock A, Hunt N, Mitcheson L. 5-year trends in use of hallucinogens and other adjunct drugs among UK dance drug users. *Eur Addiction Research* 2006;13(1):57–64.

62 Williams RH, Erickson T. Evaluating hallucinogenic or psychedelic drug intoxication in an emergency setting. *Lab Med.* 2000;31(7):394-401.

63 Global Drug Survey. Drug Pleasure Ratings. http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/the- net-pleasure-index-results/.

64 Shulgin AT, Carter MF. Centrally active phenethylamines. *Psychopharm Commun*. 1975;1:93-8.

65 De Boer D, Gijzels MJ, Bosman IJ, Maes RAA. More data about the new psychoactive drug 2C-B. *J Analytic Toxicol.* 1999;23(3):227-8.

66 Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction.* 2007;102(1):24-34.

67 Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PloS One* 2012;7(2):e30800.

68 McGeeney BE. Cannabinoids and hallucinogens for headache. *Headache*. 2013;53:447-58. doi: 10.1111/head.12025.

69 Sewell RA, Halpern JH, Pope HG. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology.* 2006;66(12):1920-2.

70 Karst M, Halpern JH, Bernateck M, Passie T. The non-hallucinogen 2-bromo-lysergic acid diethylamide as preventative treatment for cluster headache: an open, non-randomized case series. *Cephalalgia.* 2010;30(9):1140-4.

71 Kast EC, Collins VJ. Study of lysergic acid diethylamide as an analgesic agent. *Anesthesia Analgesia.* 1964;43(3):285-91.

72 McCabe OL. Psychedelic drug crises: toxicity and therapeutics. *J Psychedelic Drugs.* 1977;9:107-21.

73 Grinspoon L, Bakalar JB. *Psychedelic Drugs Reconsidered*. Basic Books, 1979.

74 Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs: a review of the literature. *J Nerv Ment Dis.* 1984;172:577-95.

75 Klock JC, Boerner U, Becker CE. Coma, hyperthermia and bleeding associated with massive LSD overdose. A report of eight cases. *West J Med*. marzec 1974;120(3):183-8.

76 Riba J, Barbanoj MJ. Bringing ayahuasca to the clinical research laboratory. *J Psychoactive Drugs.* 2005;37(2):219-30.

77 Johnson MW, Sewell RA, Griffiths RR. Psilocybin dose-dependently causes delayed, transient headaches in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend.* 2012;123(1):132-40.

78 Yan F, Roth BL. Salvinorin A: a novel and highly selective *κ*-opioid receptor agonist. *Life Sci.* 2004;75(22):2615-19.

79 Sumnall HR, Measham F, Brandt SD, Cole JC. *Salvia divinorum* use and phenomenology: results from an online survey. *J Psychopharmacol.* 2011;25(11):1496-507.

80 Malleson N. Acute adverse reactions to LSD in clinical and experimental use in the United Kingdom. *Br J Psychiatry.* 1971;118(543):229-30.

81 Fysh RR, Oon MCH, Robinson KN, Smith RN, White PC, Whitehouse MJ. A fatal poisoning with LSD. *Forensic Sci Int.* 1985;8(2):109–13.

82 Corkery J, Durkin E, Elliott S, Schifano F, Ghodse AH. The recreational tryptamine 5-MeO-DALT (N,Ndiallyl-

5-methoxytryptamine): a brief review. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biological Psychiatry.* 2012;39(2):259-62.

83 Corkery J, Claridge H, Loi B, Goodair C, Schifano F. *Drug-Related Deaths in the UK: January-December 2012: Annual Report 2013.* NPSAD, 2014. http://www.sgul.ac.uk/research/projects/icdp/our-work-programmes/pdfs/drd_ar_2013.pdf (dostęp: 6 października 2014).

84 Arunotayanun W, Dalley JW, Huang XP, Setola V, Treble R, Iversen L, Roth BL, Gibbons S. An analysis of the synthetic tryptamines AMT and 5-MeO-DALT: emerging 'novel psychoactive drugs'. *Bioorg Med Chem Lett.* 1 czerwca 2013;23(11):3411–15. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.03.066.

85 Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction.* 2004;99(6):686-96.

86 Gable RS. Acute toxic effects of club drugs. *J Psychoactive Drugs*. 2004;*36*(3):303-13.

87 Wood DM. Delayed onset of seizures and toxicity associated with recreational use of Bromo-dragon Fly. *J Med Toxicol.* 2009;5(4):226-9.

88 Boland DM, Andollo W, Hime GW, Hearn WL. Fatality due to acute *α*-methyltryptamine intoxication. *J Analytic Toxicol.* 2005;29(5):394-7.

89 Peden NR, Pringle SD, Crooks J. The problem of psilocybin mushroom abuse. H*uman Experimental Toxicol.* 1982;1(4):417–*24.*

90 Kaufman KR. Anxiety and panic. W: Ettinger AB, Weisbrot DM, eds. *Neurologic Differential Diagnosis: A Case-Based Approach*, s. 22–33. Cambridge University Press, 2014.

91 Wilson JM, McGeorge F, Smolinske S, Meatherall R. A foxy intoxication. *Forensic Sci Int.* 2005;148(1):31-6.

92 Cooles P. Abuse of the mushroom P*anaeolus foenisecii.* B*MJ. 1980;280(6212*):446.

93 TOXBASE®. LSD. http://www.toxbase.org.

94 TOXBASE®. Ayahuasca. http://www.toxbase.org.

95 Hinkelbein J, Gabel A, Volz M, Ellinger K. [Suicide attempt with high-dose ecstasy]. Der Anaesthesist. 2003;52(1):51-4.

96 Nielen RJ, van der Heijden FM, Tuinier S, Verhoeven WM. Khat and mushrooms associated with psychosis. *World J Biol Psychiatry.* Styczeń 2004;5(1):49-53.

97 Reich P, Hepps RB. Homicide during a psychosis induced by LSD. *JAMA*. 1972;219(7):869-71.

98 Itokawa M1, Iwata K, Takahashi M, Sugihara G, Sasaki T, Abe Y, Uno M, Hobo M, Jitoku D, Inoue K, Arai M, Yasuda I, Shintani M. Acute confusional state after designer tryptamine abuse. *Psychiatry Clin Neurosci.* Kwiecień 2007;61(2):196-9.

99 Abraham HD, Aldridge AM, Gogia P. The psychopharmacology of hallucinogens. *Neuropsychopharmacol.* 1996;14(4):285-98.

100 Solursh LP, Clement WR. Hallucinogenic drug abuse: manifestations and management. *Can Med Assoc J.* 1968;98(8):407.

101 Twemlow SW, Bowen WT. Psychedelic drug-induced psychological crises: attitudes of the 'crisis therapist'. *J Psychoactive Drugs.* 1979;11(4):331-5.

102 Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*. 1998 GRU 1;9(17):3897-902.

103 Krebs TS, Johansen P-Ø. Psychedelics and mental health: a population study. *PloS One.* 2013;8(8):e63972.

104 Keshavan MS, Kaneko Y. Secondary psychoses: an update. *World Psychiatry.* 2013;12(1):4-15.

105 Miyajima M, Matsumoto T, Ito S. 2C-T-4 intoxication: acute psychosis caused by a designer drug. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62(2):243.

106 Przekop P, Lee T. Persistent psychosis associated with *Salvia divinorum* use. *Am J Psychiatry.* 2009;166(7):832.

107 Matsumoto T, Okada T. Designer drugs as a cause of homicide. *Addiction.* 2006;101(11):1666-7.

108 van Amsterdam J, Opperhuizen A, van den Brink W. Harm potential of magic mushroom use: a review. *Regul Toxicol Pharmacol.* Kwiecień 2011;59(3):423-9. doi: 10.1016/j.yrtph.2011.01.006.

109 Vardy MM, Kay SR. LSD psychosis or LSD-induced schizophrenia? A multimethod inquiry. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40, 877–83.

110 O'Halloran RL, Lewman LV. Restraint asphyxiation in excited delirium. *Am J Forensic Med Pathol.* 1993;14(4):289-95.

111 Jovel A, Felthous A, Bhattacharyya A. Delirium due to intoxication from the novel synthetic tryptamine 5-

MeO-DALT. *J Forensic Sci.* 2014;59(3):844-6.

112 Dean BV, Stellpflug SJ, Burnett AM, Engebretsen KM. 2C or not 2C: phenethylamine designer drug review. *J Med Toxicol*. Czerwiec 2013;9(2):172-8. doi: 10.1007/s13181-013-0295-x.

113 Vilke GM, DeBard ML, Chan TC, Ho JD, Dawes DM, Hall C, Curtis MD, Costello MW, Mash DC, Coffman SR, McMullen MJ, Metzger JC, Roberts JR, Sztajnkrcer MD, Henderson SO, Adler J, Czarnecki F, Heck J, Bozeman WP. Excited delirium syndrome (ExDS): defining based on a review of the literature. *J Emerg Med.* Listopad 2012;43(5):897-905. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.02.017.

114 Gonmori KYN. Fatal ingestion of magic mushrooms: a case report. *Annales Toxicologie Analytique.* 2002;14(3):350.

115 Gahr M, Plener PL, Kölle MA, Freudenmann RW, Schönfeldt-Lecuona C. Self-mutilation induced by psychotropic substances: a systematic review. *Psychiatry Res*. 30 grudnia 2012;200(2–3):977–83. doi: 10.1016/j.psychres.2012.06.028.

116 Blacha C, Schmid MM, Gahr M, Freudenmann RW, Plener PL, Finter F, Connemann BJ, SchönfeldtLecuona C. Self-inflicted testicular amputation in first lysergic acid diethylamide use. *J Addict Med.* styczeń - luty 2013;7(1):83-4. doi: 10.1097/ADM.0b013e318279737b.

117 Attema-de Jonge ME, Portier CB, Franssen EJ. [Samookaleczenie po spożyciu grzybów halucynogennych]. *Nederlandstijdschriftvoorgeneeskunde.* 2007;151(52):2869-72.

118 Berrens Z, Lammers J, White C. Rhabdomyolysis after LSD ingestion. *Psychosomatics.*Lipiec-sierpień 2010;51(4):356. doi: 10.1176/appi.psy.51.4.356.

119 Dos Santos RG, Valle M, Bouso JC, Nomdedéu JF, Rodríguez-Espinosa J, McIlhenny EH, Barker SA, Barbanoj MJ, Riba J. Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine. *J Clin Psychopharmacol.* Grudzień 2011;31(6):717-26. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823607f6.

120 Goforth HW, Fernandez F. Acute neurologic effects of alcohol and drugs. *Neurologic Clinics.* 2012;30(1):277-84.

121 Carstairs SD, Cantrell FL. Peyote and mescaline exposures: a 12-year review of a statewide poison center database. *Clin Toxicol.* 2010;48(4):350-3.

122 Tang MH, Ching CK, Tsui MS, Chu FK, Mak TW. Two cases of severe intoxication associated with analytically confirmed use of the novel psychoactive substances 25B-NBOMe and 25C-NBOMe. *Clin Toxicol (Phila).* Czerwiec 2014;52(5):561-5. doi: 10.3109/15563650.2014.909932.

123 Armenian P, Gerona RR. The electric Kool-Aid NBOMe test: LC-TOF/MS confirmed 2C-C-NBOMe (25C) intoxication at Burning Man. *Am J Emerg Med.* Listopad 2014;32(11):1444.e3–5. doi: 10.1016/j.ajem.2014.04.047.

124 Riba J, McIlhenny EH, Valle M, Bouso JC, Barker SA. Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. *Drug Test Anal.* lipiec-sierpień 2012;4(7–8):610-16. doi: 10.1002/dta.1344.

125 Sklerov J, Levine B, Moore KA, King T, Fowler D. A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation. *J Anal Toxicol.* listopad - grudzień 2005;29(8):838–41.

126 Brush DE, Bird SB, Boyer EW. Monoamine oxidase inhibitor poisoning resulting from Internet misinformation on illicit substances. *Clin Toxicol.* 2004;42(2):191-5.

127 Callaway JC, Grob CS. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse interactions. *J Psychoactive Drugs.* 1998;30(4):367-9.

128 Ott J. Pharmahuasca: human pharmacology of oral DMT plus harmine. *J Psychoactive Drugs.* 1999;31(2):171-7.

129 Ninnemann A, Stuart GL. The NBOMe series: a novel, dangerous group of hallucinogenic drugs. *J Studies Alcohol Drugs* 2013;74(6):977.

130 Miller PL, Gay GR, Ferris KC, Anderson S. Treatment of acute, adverse psychedelic reactions: 'I've tripped and I can't get down'. *J Psychoactive Drugs.* 1992;24(3):277-9.

131 O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. W: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The PharmacologicalBasis of Therapeutics* (wydanie 11), s. 607–27. McGraw-Hill, 2006.

132 Huesgen K. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: excited delirium syndrome and sudden death. *Emerg Med J.* Listopad 2013;30(11):958–60. doi: 10.1136/emermed-2013-203139.1.

133 Erritzoe D, Frokjaer VG, Holst KK, Christoffersen M, Johansen SS, Svarer C, Madsen J, Rasmussen PM, Ramsøy T, Jernigan TL, Knudsen GM. In vivo imaging of cerebral serotonin transporter and serotonin2a receptor binding in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (mdma or 'ecstasy') and hallucinogen users. *Arch Gen Psychiatry*. Czerwiec 2011;68(6):562-76. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.56.

134 Studerus E, Gamma A, Kometer M, Vollenweider FX. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PLoS One.* 2012;7(2):e30800.

135 Blacker KH, Jones RT, Stone GC, Pfefferbaum D. Chronic users of LSD: the acidheads. *AmJ Psychiatry.* 1968;125(3):341-51.

136 Smart RG, Jones D. Illicit LSD users: their personality characteristics and psychopathology. *J Abnormal Psychol.* 1970;75(3):286.

137 Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl).* Grudzień 2011;218(4):649-65. doi: 10.1007/s00213-011-2358-5.

138 Gillespie NA, Neale MC, Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS. Factor and item-response analysis DSM-IV criteria for abuse of and dependence on cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants and opioids. Addiction. czerwiec 2007;102(6):920-30.

139 Strassman RJ, Qualls CR, Berg LM. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biological Psychiatry.* 1996;39(9):784– 95.

140 Drugs-Forum (różni autorzy). Smoking – DMT tolerance? 2012. http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=176077 (dostęp: 21 lipca 2014).

141 Halpern JH, Pope HG Jr. Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years? *Drug Alcohol Depend.* 2003;69(2):109-19.

142 Carhart-Harris RL, Nutt DJ. User perceptions of the benefits and harms of hallucinogenic drug use: a web-based questionnaire study. *J Substance Use* 2010;15(4):283–300.

143 Baggott MJ, Coyle JR, Erowid E, Erowid F, Robertson LC. Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: A web-based questionnaire. *Drug Alcohol Depend*. 1 marca 2011;114(1):61–7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.09.006.

144 Abraham H. Visual phenomenology of the LSD flashback. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40:884-9.

145 Hermle L, Simon M, Ruchsow M, Batra A, Geppert M. Hallucinogen persisting perception disorder (HPPD) and flashback – are they identical? *J Alcoholism Drug Depend*. 2013;1:121. doi: 10.4172/ jaldd.1000121.

146 National Institute on Drug Abuse (NIDA). *Hallucinogens and Dissociative Drugs, Including LSD, PCP, Ketamine, Psilocybin, Salvia, Peyote, and Dextromethorphan*. NIDA, 2014. http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/rrhalluc.pdf.

147 Kilpatrick ZP, Ermentrout GB. Hallucinogen persisting perception disorder in neuronal networks with adaptation. *J Computational Neurosci.* 2012;32(1):25-53.

148 Alacorn RD, Dickinson WA Dohn HH. Flashback phenomena: clinical and diagnostic dilemma. *J Nerv Ment Dis*. 1982;170:217-23.

149 McGee R. Flashbacks and memory phenomena. A comment on 'Flashback phenomena: clinical and diagnostic dilemmas. *J Nerv Ment Dis.* 1984;172:273-8.

150 National Institute on Drug Abuse (NIDA). How do hallucinogens (LSD and psilocybin) affect the brain and body? http://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/hallucinogens-dissociative- drugs/where-can-i-get-more-scientific-information-hallucinogens-diss (dostęp: 27 stycznia 2015).

151 Espiard ML, Lecardeur L, Abadie P, Halbecq I, Dollfus S. Hallucinogen persisting perception disorder after psilocybin consumption: a case study. *Eur Psychiatry.* Sierpień 2005;20(5-6):458–60.

152 Ikeda A, Sekiguchi K, Fujita K, Yamadera H, Koga Y. 5-methoxy-N, N-diisopropyltryptamine-induced flashbacks. *Am J Psychiatry*. kwiecień 2005;162(4):815.

153 Lerner AG, Goodman C, Rudinski D, Bleich A.Benign and time-limited visual disturbances (flashbacks) in recent abstinent high-potency heavy cannabis smokers: a case series study. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2010;48(1):25-9.

154 Litjens RPW, Brunt TM, Alderliefste G-J, Westerink RHS. Hallucinogen persisting perception disorder and the serotonergic system: a comprehensive review including new MDMA-related clinical cases. *Eur Neuropsychopharmacol.* Sierpień 2014;24(8):1309-23. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.05.008.

155 Lauterbach E, Abdelhamid A, Annandale JB. Posthallucinogen-like visual illusions (palinopsia) with risperidone in a patient without previous hallucinogen exposure: possible relation to serotonin $5HT_{2a}$ receptor blockade. *Pharmacopsychiatry.* 2000;33(1):38-41.

156 Evans RW. Reversible palinopsia and the Alice in Wonderland syndrome associated with topiramate use in migraineurs. *Headache*. 2006;46:815-18.

157 Goldman S, Galarneau D, Friedman R. New onset LSD flashback syndrome triggered by the initiation of SSRIs. *Ochsner J* 2007;7(1):37–9.

158 Frankel FH. The concept of flashbacks in historical perspective. *Int J Clin Experimental Hypnosis.* 1994;42(4):321-36.

159 Iaria G, Fox CJ, Scheel M, Stowe RM, Barton JJS. A case of persistent visual hallucinations of faces

following LSD abuse: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurocase.* 2010;16(2):106– 18.

160 Matefy RE. Behavior therapy to extinguish spontaneous recurrences of LSD effects: a case study. *J Nerv Ment Dis*. 1973;156:226-31.

161 Hanck AL, Scellenken AF. Hallucinogen persistent perceptive disorder after ecstasy use. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2013;157(24):A5649.

162 Moskowitz D. Use of haloperidol to reduce LSD flashbacks. *Mil Med*. 1971;136:754-6.

163 Thurlow HJ, Girvin JP. Use of antiepileptic medication in treating 'flashbacks' from hallucinogenic drugs. *Can Med Assoc J*. Listopad 1971;105(9):947–8.

164 Anderson W, O'Malley J. Trifluoperazine for the trailing phenomenon. *JAMA*. 1972;220:1244-5.

165 LernerAG, Skladman I, Kodesh A, Sigal M, Shufman E. LSD-induced hallucinogen persisting perception disorder treated with clonazepam: two case reports. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2001;38(2):133-6.

166 Abraham HD. LSD flashbacks (Listy do redakcji). *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:632.

167 Young CR. Sertraline treatment of hallucinogen persisting perception disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:85.

168 Lerner AG, Oyffe I, Issacs G, Mircea M. Naltrexone treatment of hallucinogen persisting perception disorder. *Am J Psychiatry.* 1997;154:437.

169 Lerner AG, Finkel B, Oyffe I, Merenzon I, Sigal M. Clonidine treatment for hallucinogen persisting perception disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1460.

170 Lerner AG, Gelkopf M, Oyffe I, Finkel B, Katz S, Sigal M, Weizman A. LSD-induced hallucinogen persisting perception disorder treatment with clonidine: an open pilot study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000;15:35-7.

171 Aldurra G, Crayton JW. Improvement of hallucinogen persisting perception disorder by treatment with a combination of fluoxetine and olanzapine: case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;2:343– 4.

172 Abraham HD, Mamen A. LSD-like panic from risperidone in post-LSD visual disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16:228-31.

173 Morehead DB. Exacerbation of hallucinogen-persisting perception disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17:327-8.

174 Markel H, Lee A, Holmes RD, Domino EF. LSD flashback syndrome exacerbated by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in adolescents. *J Pediatr*. 1994;125:817-19.

Część V: Kannabinoidy syntetyczne

Rozdział 13

Kannabinoidy syntetyczne

Grupa narkotyków: kannabinoidy syntetyczne

Kannabinoidy syntetyczne (SC), znane również jako syntetyczne kannabinomimetyki lub syntetyczne agonisty receptorów kannabinoidowych (SCRA), są narkotykami palonymi jako legalna alternatywa dla konopi indyjskich. Mają silny wpływ na układ endokannabinoidowy.

13.1. Nazwy potoczne

Istnieje szereg nazw potocznych kannabinoidów syntetycznych. Określenie „Spice" (ang. zioło), które jest nazwą marki jednego z najpopularniejszych kannabinoidów syntetycznych dostępnych na europejskim rynku, często jest używane jako ogólna nazwa dla wszystkich kannabinoidów syntetycznych. Substancje często są nazywane „K2" w Stanach Zjednoczonych i „Kronik" w Australii i Nowej Zelandii.[1]

Na rynku dostępna jest szeroka gama produktów ziołowych zawierających syntetyczne kannabinoidy. Obejmują one, między innymi, Spice, Black Mamba, Annihilation i Amsterdam Gold. Nowe marki stale się pojawiają. Nazwy marek czasami przypominają nazwy potoczne odmian konopi.

13.2. Status prawny

Niektóre kannabinoidy syntetyczne są zaklasyfikowane w klasie B, wykaz 1 w ramach rozporządzenia o nadużywaniu narkotyków (2001), zgodnie z ogólną definicją. Kannabinoidy podlegające kontroli są agonistami receptora CB1.[2] Natomiast produkty zawierające inne syntetyczne kannabinoidy są obecnie legalne i obejmują AM-694 i tzw. białoruski związek (4-metoksyfenylo)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)metanon.[3]

13.3. Jakość dowodów naukowych

Dowody naukowe dotyczące kannabinoidów syntetycznych są ograniczone do opisów przypadków i serii przypadków, jak również retrospektywnych badań toksykologicznych, badań laboratoryjnych prowadzonych na ludziach i zwierzętach, ankiet i wywiadów z osobami zażywającymi. Brakuje badań prospektywnych i randomizowanych.

13.4. Krótkie omówienie farmakologii

Syntetyczne kannabinoidy odgrywają ważną rolę na rynku „dopalaczy". W Europie jest to największa grupa chemiczna monitorowana przez system wczesnego ostrzegania Unii Europejskiej, w roku 2012 odnotowano pojawienie się 30 nowych produktów, a w 2013 r. 29.[4]
Chociaż po raz pierwszy pojawiły się w Europie, są teraz częścią rynku narkotyków w prawie wszystkich krajach rozwiniętych na całym świecie.[5]

Kannabinoidy syntetyczne były tworzone od czasu odkrycia kannabinoidów delta-9-tetrahydrokannabinolu (Δ9-THC lub THC). Są to duże i chemicznie zróżnicowane grupy cząsteczek o pewnym funkcjonalnym podobieństwie do THC i innych fitokannabinoidów. Ogólnie, kannabinoidy syntetyczne dają efekty zbliżone do THC, chociaż nie są takie same i przede wszystkim różnią się strukturalnie.[6,7,8] Zarówno kannabinoidy syntetyczne, jak i fitokannabinoidy (naturalne konopie indyjskie) wiążą się z receptorami CB1 i CB2.[9] Jednakże, kannabinoidy syntetyczne mają znacznie wyższe powinowactwo chemiczne do tych receptorów niż naturalne kannabinoidy i dają silniejszy efekt.[10] Analiza zależności między strukturą a działaniem ujawnia, że związki kannabinoidów syntetycznych mogą rzeczywiście wykazywać większą siłę działania. W rzeczywistości, kannabinoidy syntetyczne są pełnymi agonistami układu endokannabinoidowego, podczas gdy THC jest tylko częściowym agonistą.

THC ma strukturę dibenzofuranu, która nie występuje w przypadku większości kannabinoidów syntetycznych. Ponadto wiele kannabinoidów syntetycznych zawiera atomy azotu w swoim składzie, których nie ma w fitokannabinoidach. Podczas gdy THC jest częściowym agonistą i ma właściwości psychozomimetyczne,[12] drugi najbardziej rozpowszechniony kannabinoid w naturalnie uprawianych konopiach, kannabidiol (CBD), wydaje się posiadać właściwości przeciwlękowe, przeciwpsychotyczne i zmniejszające głód substancji.[13,14] To działanie CBD na THC w konopiach indyjskich nie występuje w przypadku kannabinoidów syntetycznych.[15]

Kannabinoidy syntetyczne zostały początkowo zsyntetyzowane do celów badań biomedycznych[16] przez naukowców badających sposób działania kannabinoidów na szlakach sygnałowych wewnątrz organizmu lub jako środki terapeutyczne.[4] Obejmuje to analogi THC (klasyczny kannabinoid), które zostały opracowane przez Raphaela Mechoulama na Uniwersytecie Hebrajskim (związki "HU" od ang. nazwy Hebrew University) w latach 60. XX wieku i obejmuje związek HU-210, który jest strukturalnie podobny do Δ9-THC, ale silniejszy i trudniejszy do syntezy.

Cykloheksylofenole ("CP"), określane jako nieklasyczne kannabinoidy, zostały opracowane przez firmę Pfizer w latach 70. XX wieku. W latach dziewięćdziesiątych John W. Huffman opracował serię kannabinoidów syntetycznych – "JWH", które ewoluowały od obliczeniowego połączenia chemicznych cech strukturalnych Δ9-THC z wcześniej opracowanymi aminoalkiloindolami.[17] Do innych indolo-pochodnych kannabinoidów wykrytych w produktach do użytku rekreacyjnego należą te syntetyzowane przez Alexandrosa Makriyannisa (związki „AM").[7]

Kannabinoidy syntetyczne dzielą się na główne grupy strukturalne w oparciu o ich strukturę chemiczną.[5,18] Wiele związków zawiera ugrupowania pochodzące od indolu jako składniki struktury lub jako podstawniki.[19] Indole są grupami podobnymi strukturalnie do

serotoniny, i dlatego aktywnie oddziałują na receptory 5-HT oraz są zazwyczaj identyfikowane w indoloaminowych halucynogenach , takich jak dimetylotryptamina.[20] Z tego punktu widzenia można argumentować, że przyjmowanie indolowych związków kannabinoidów syntetycznych może wiązać się ze szczególnie wysokim poziomem aktywacji receptorów serotoninowych.[21,22] Ponadto sugerowano, że w wysokich dawkach związki kannabinoidów syntetycznych mogą również wykazywać pewne właściwości hamujące oksydazę monoaminową.[23] Ten element może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego u osób używających kannabinoidów syntetycznych (w celu uzyskania informacji dot. zespołu serotoninowego patrz punkt 7.7.2).

Obecnie istnieje 200 agonistów receptorów kannabinoidowych. Kannabinoidy syntetyczne dzielą się na siedem głównych grup strukturalnych: naftoilinoindole (np. JWH-018, JWH-073 i JWH-398); naftylometyloindole; naftylopirole; naftylometyloindeny; fenyloacetyloindole (tj. benzoilindole, np. JWH-250); cykloheksylofenole (np. CP 47,497 i homologi CP 47,497) i klasyczne kannabinoidy (np. HU-210).

Do czerwca 2013 w samej Europie odnotowano ponad 80 związków z 13 różnych grup chemicznych,[24,25] a na rynku pojawiły się ostatnio nowe związki i podstawniki do produkcji nowych narkotyków.[26]

Duża heterogeniczność strukturalna różnych związków kannabinoidów syntetycznych oznacza, że niektóre z nich są silniejsze niż inne. Istnieją różnice pod względem metabolizmu, toksyczności i czasu trwania efektów ich działania. Ogólnie rzecz ujmując, im większe powinowactwo do receptora CB1, tym wyższa jest aktywność farmakologiczna związku agonistycznego.

Seria kannabinoidów JWH była najczęściej stosowana w Europie,[27,28] chociaż związki te stały się mniej dostępne od czasu wprowadzenia kontroli prawnej. Ich struktura chemiczna znacznie różni się od THC. W porównaniu z THC, klasa JWH ma znacznie większe powinowactwo chemiczne i jest pełnym agonistą receptorów kannabinoidowych.[29,30] Związki CP są inną powszechnie stosowaną grupą agonistów receptorów kannabinoidowych i także nie mają klasycznej struktury kannabinoidowej. CP-47,497 często spotykany w produktach ziołowych jest 28 razy silniejszy niż THC.[31,32] Związki HU są strukturalnie podobne do THC, ale są 100-800 razy silniejsze.[33] Benzoilindole są czwartą grupą i obejmują AM-694 i RCS-4, które dopiero niedawno wykryto w mieszankach ziołowych. Bardzo niewiele wiadomo o tej ostatniej grupie.[34,35]

Syntetyczni agoniści receptorów kannabinoidowych nie dają pozytywnego rezultatu w rutynowych badaniach przesiewowych moczu dla metabolitów delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC).[36] Wykrywanie chemiczne kannabinoidów syntetycznych jest nadal problemem złożonym,[37] nie tylko z powodu ciągle pojawiających się nowych związków, ale i braku próbek wzorcowych w laboratoriach pomagających je zidentyfikować.

13.5. Czym są syntetyczne produkty kannabinoidowe?

W stanie czystym kannabinoidy syntetyczne są substancjami stałymi lub olejami. Mieszanki do palenia są zazwyczaj sprzedawane w saszetkach z folii aluminiowej, zazwyczaj zawierających suszoną masę roślinną, do której dodano jeden lub więcej kannabinoidów.

Saszetki zawierają zazwyczaj 0,5-3,0 g drobno zmielonego materiału roślinnego.[5]

Większość kannabinoidów syntetycznych jest produkowana w Chinach i wywożona zazwyczaj w postaci proszku, przy użyciu fałszywych dokumentów celnych deklarujących transport substancji takich jak „polifosforan", „kwas maleinowy", „fluorescencyjny środek wybielający" lub „etylowa wanilina".[5] Powszechnie stosowanymi bazami ziołowymi dla aktywnych składników chemicznych są zioła damiana (*Turnera diffusa*) i jasnotowate, takie jak *Melisa, Mięta i Macierzanka*. Syntetyczne chemikalia są mieszane lub natryskiwane na zioła, zazwyczaj na skalę przemysłową, często przy użyciu sprzętu takiego jak mieszalniki cementu i ciekłe rozpuszczalniki, takie jak aceton lub metanol, w celu rozpuszczenia proszków. Następnie są suszone i pakowane do sprzedaży.[4]

Wiele „mieszanek ziołowych" jest niejednorodnych pod względem stężenia zawartych związków. Na przykład w jednej analizie zawartość JWH-018 wynosiła od 6,8 mg/g do 44,4 mg/g w jednym produkcie.[38] Ponadto dość często do „mieszanki ziołowej" dodaje się więcej niż jeden kannabinoid syntetyczny.[39] W Japonii Kikura-Hanajiri i wsp.[40] wykryli średnio 2,6 syntetycznych kannabinoidów na produkt. Największa ilość wykryta przez autorów w jednej mieszaninie to 10.

Inne substancje zidentyfikowane w syntetycznych produktach kannabinoidowych to kwasy tłuszczowe i ich estry (kwas linolowy, kwas palmitynowy), amidowe kwasy tłuszczowe (oleamid, palmitoiloetanoloamid), substancje pochodzenia roślinnego (eugenol, tymol i aromaty, takie jak acetyl vanillin), środki konserwujące (benzoesan benzylu) i dodatki (alfa-tokoferol).[41,42] Syntetyczne produkty kannabinoidowe mogą również zawierać duże ilości tokoferolu (witaminy E), prawdopodobnie w celu maskowania podczas analizy aktywnych kannabinoidów.[37] Są one często zanieczyszczone klenbuterolem – beta2-adrenergicznym agonistą,[43] co daje podstawę dla efektów podobnych do sympatykomimetycznych (drżenie, tachykardia, lęk) często opisywanych u odurzonych pacjentów przyjmowanych na oddziały ratunkowe.[44,45] Chociaż mieszanka ziołowa zawierająca syntetyczne kannabinoidy jest najprawdopodobniej produktem obojętnym, farmakologia i toksykologia materiału roślinnego w tych mieszankach jest niejasna.[46] Materiał ziołowy, który jest wykorzystywany jako baza do palenia tych mieszanek może zawierać substancje istotne z toksykologicznego punktu widzenia, takie jak pestycydy.[39]

Zasadniczo mieszanki ziołowe lub mieszaniny zawierające syntetyczne kannabinoidy, ale nie zawierające tytoniu lub konopi indyjskich[47] są sprzedawane online i w tak zwanych „head-shopach". Istnieją doniesienia o ich sprzedaży w pubach, na stacjach benzynowych i sklepach z jedzeniem na wynos, szczególnie w północnej Anglii.[48] Podobnie jak inne NSP, syntetyczne produkty kannabinoidowe posiadają na etykiecie oznaczenie „nie do spożycia przez ludzi", a zamiast tego są reklamowane jako kadzidło lub odświeżacze powietrza. Jednak zwykle występują one w postaci ziołowych produktów do palenia. Czyste związki, nie natryskiwane na obojętne produkty ziołowe, są również dostępne do sprzedaży na stronach internetowych, które użytkownicy mogą wymieszać z własną mieszanką ziołową.[2]

Produkty ziołowe zawierające kannabinoidy syntetyczne pojawiły się po raz pierwszy około 2004 r.[46] Pierwszym syntetycznym kannabinoidem wykrytym w Europie w formie tzw. dopalacza był JWH-018, który wykryto w Niemczech i Austrii pod koniec 2008 r.[4] Zauważono, że popularność tych środków znacznie wzrosła w 2008 r., w wyniku licznych doniesień medialnych, które nazywały je „legalną" alternatywą dla konopi.[5]

Kannabinoidy syntetyczne stanowią przykład tego, jak regulowane związki psychoaktywne mogą być łatwo zastąpione równie skutecznymi homologami w celu uniknięcia kontroli

prawnej. Na przykład w styczniu 2009 r. w Niemczech zakazano produkcji, sprzedaży, nabywania i posiadania dwóch konkretnych syntetycznych psychoaktywnych substancji chemicznych (CP 47,497-C8 i JWH-018). W ciągu czterech tygodni od wprowadzenia tego uregulowania prawnego, próbki „Spice" uzyskane w całych Niemczech wykazały zastąpienie tych dwóch ostatnio zakazanych związków JWH-073, wówczas nieuregulowanym homologiem chemicznym.[29,49] Badanie przeprowadzone przez Centrum Informacji o Truciznach we Freiburgu w Niemczech, prowadzone od września 2008 r. do lutego 2011 r., wykazało, że po styczniu 2010 r., kiedy JWH-073 i JWH-019 zostały dodane do wykazu substancji sklasyfikowanych, nastąpił wzrost zgłoszeń do oddziałów ratunkowych związanych z niezwykle silnymi syntetycznymi kannabinoidami JWH-122 i JWH-210.

Autorzy zauważyli, że we wcześniejszych przypadkach (tj. pacjenci przyjmowani po zażyciu JWH-018), objawy były na ogół łagodne, ale nowsze przypadki przyjęć, głównie z powodu bardzo silnych agonistów JWH-081, JWH-122 lub JWH-210, charakteryzowały się znacznie poważniejszymi objawami.[50]

Również w innych krajach producenci tych środków szybko dostosowali się do zmian w ustawodawstwie, stosując podobne związki, które nie zostały jeszcze poddane kontroli prawnej.[5] Wprowadzono nieznaczne zmiany w zakazanych związkach, a nowe pochodne nadal pojawiają się tak szybko jak tylko starsze są delegalizowane. Chemicy z łatwością zsyntetyzowali podobne związki, np. przez dodanie fluorowca, alkilu, alkoksylu lub innych substytutów do jednego z aromatycznych układów pierścieniowych, lub przez dokonanie niewielkich zmian w długości i konfiguracji łańcucha alkilowego.[5]

Doprowadziło to do gwałtownego wzrostu liczby kannabinoidów syntetycznych w ostatnich latach. W 2012 r. spośród 73 nowych substancji psychoaktywnych zgłoszonych w UE do Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA), 30 było syntetycznymi kannabinoidami.[4]

Chociaż producenci kannabinoidów syntetycznych i innych tak zwanych dopalaczy często próbują ominąć prawo, opracowując związki nieco odmienne od tych zakazanych, istnieją dowody na to, że niektóre z tych produktów zawierają sklasyfikowane związki, a zatem są niezgodne z prawem brytyjskim.[3] Podobnie niedawne niemieckie badania wykazały, że na rynku dostępne są produkty zawierające związki nieobjęte zakazem w Niemczech, takie jak AM-2201 i MAM-2201, razem z zakazanymi kannabinoidami JWH-018 i JWH-122.[51]

Siła i czystość syntetycznych produktów kannabinoidowych jest różna. Jedno z amerykańskich badań dotyczyło czystości JWH-018 i JWH-073 pozyskanych od trzech dostawców online. Czystość określono stosując wysokosprawną chromatografię cieczową z detekcją w ultrafiolecie i porównano z zatwierdzonymi standardami uzyskanymi od tradycyjnego dostawcy chemicznego. Badanie wykazało, że produkty zakupione przez internet miały porównywalną czystość do zatwierdzonych standardów, mimo że produkty różniły się między sobą kolorem, teksturą i zapachem. Nie stwierdzono innych zanieczyszczeń.[52]

Jeśli chodzi o produkty ziołowe spryskane syntetycznymi kannabinoidami, testy analityczne wykazały, że składniki kannabinoidowe i dawka znacznie różnią się między produktami, partiami, a nawet w obrębie tego samego opakowania, co prowadzi do tak zwanych „gorących punktów".[53] Brytyjskie badania wykazały, że istnieje znaczna różnorodność składu „dopalaczy" kupowanych przez Internet.[54-57] Z drugiej strony, ten sam związek może być zawarty w dostępnych produktach innych marek. Na przykład AM-2201 został

zidentyfikowany w produktach „Black Mamba", „Annihilation", „Tai High", „Hawaiian Haze" i „Bombay Blue Extreme".[2]

Donoszono również, że kannabinoidy syntetyczne znaleziono ostatnio w produktach, które wyglądają jak żywica konopna, a także w próbkach ziołowych konopi. Być może są one dodawane celem wzmocnienia działania słabych konopi indyjskich lub przyspieszenia „czasu zbiorów" i zwiększenia szybkości produkcji poprzez wzmocnienie siły działania niedojrzałych roślin.

Odnotowano ostatnio tendencję wykrywającą kannabinoidy syntetyczne w mieszaninach zawierających inne psychoaktywne zioła i rośliny: [58]

- benzodiazepiny, takie jak fenazepam;
- tryptaminy;[59,60]
- fenetylaminy/związki NBOMe;[61]
- katynony;
- opioidy o działaniu przeciwbólowym;[62]
- benzokaina;[63]
- difenidyna;[4,60,64]

Zatem niełatwe jest określenie składu każdego syntetycznego produktu kannabinoidowego oraz przewidzenie jego cech farmakologicznych i toksykologicznych.[65]

13.6. Kliniczne i inne zastosowania syntetycznych kannabinoidów

Syntetyczne kannabinoidy były tworzone przez ostatnie 40 lat jako potencjalne środki farmaceutyczne, często w celu leczenia bólu[66] lub nudności. Pośród tych stosowanych obecnie znajduje się nabilon (Cesamet®), używany do leczenia pacjentów cierpiących na anoreksję lub raka ze względu na jego właściwości przeciwwymiotne. Dronabinol (Marinol®) i nabiximol (Sativex®) są stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego i bólu.[5,37]

13.7. Rozpowszechnienie i wzorce używania

Wydaje się, że stosowanie produktów ziołowych zawierających syntetyczne kannabinoidy w Wielkiej Brytanii jest ograniczone, chociaż w ciągu ostatnich kilku lat zyskały one popularność, szczególnie wśród nastolatków i młodych dorosłych[6-8] oraz wśród więźniów.[67] Wzrost popularności może być spowodowany tym, że rynek tych substancji jest częściowo legalny i produkty są łatwo dostępne, a ich ceny są przystępne – około £10/12 za 1 gram.[68]

Jednym z głównych powodów używania kannabinoidów syntetycznych jest to, że fakt ich zażycia jest trudny do wykrycia podczas analizy próbek biologicznych. Niewykrywalność tych związków czyni je atrakcyjnymi dla osób poddawanych regularnym badaniom na obecność narkotyków (np. pacjenci kliniki sądowej lub kliniki odwykowej, osoby zobowiązane do poddawania się testom narkotykowym w miejscu pracy lub starające się o przywrócenie uprawnień do prowadzenia pojazdów, osoby pracujące w organach ścigania, straży pożarnej, siłach zbrojnych,[69] więźniowie lub klienci na zwolnieniu warunkowym, górnicy i sportowcy).[15]

Policja miast Avon i Somerset donosi, że syntetyczne produkty kannabinoidowe są popularne wśród więźniów osadzonych w ich otwartych więzieniach, również w celu obejścia testów narkotykowych.[70] Podobne wyniki odnotowano w więzieniach i u osób pozostających pod opieką kuratorów sądowych w Szwecji.[71]

Pytania dotyczące używania „Spice" zostały dodane do brytyjskiej ankiety dot. przestępczości (British Crime Survey) w 2009 roku i były zadawane w ciągu dwóch kolejnych lat. W 2010/11 r. 0,2% dorosłych zgłosiło używanie ich w ciągu minionego roku, przy czym wyższe wskaźniki używania odnotowano u dorosłych w wieku 16-24 lat niż u osób w wieku 25-59 lat (odpowiednio 0,4% i 0,1%).[72] W 2011/12 r. 0,1% ogółu dorosłych zgłaszało używanie „Spice".[72]

Porównania z innymi europejskimi i amerykańskimi badaniami nie są możliwe z powodu różnych zastosowanych metod, operatów i terminologii, jednakże odkrycia naświetlają schematy używania syntetycznych kannabinoidów. W Europie, hiszpańska ankieta przeprowadzona w 2010 r. na grupie 25 000 osób w wieku 14-18 lat wykazała częstość używania w ciągu całego życia wynoszącą 1,1%, 0,8% w ciągu ostatnich 12 miesięcy i 0,4% w ostatnim miesiącu.[73]

Używanie kannabinoidów syntetycznych może być znacznie bardziej rozpowszechnione w USA. Amerykańskie badanie przeprowadzone na 852 studentach w średnim wieku 20,6 lat (SD 5.1) wykazało, że 8% próby używało „K2" chociaż raz w życiu (w porównaniu z 36%, którzy używali marihuany/konopi indyjskich). Nieco ponad 90% z nich również używało marihuany chociaż raz w życiu. Fakt używania „K2" był w znacznym stopniu związany z wiekiem, płcią, rokiem studiów i chociaż jednorazowym próbowaniem tytoniu i konopi indyjskich. Stosowanie syntetycznych kannabinoidów było częstsze wśród mężczyzn niż kobiet i częściej wśród studentów pierwszego i drugiego roku niż wśród osób znajdujących się na trzecim roku lub wyżej.[7,74]

Amerykańskie badania prowadzone na szeroką skalę „Monitoring the Future" (Monitorowanie przyszłości) po raz pierwszy oceniały stosowanie kannabinoidów sztucznych w 2011 r. (45 400 uczniów w 395 szkołach średnich w 2012 r.). Wśród uczniów klasy dwunastej 11,4% zgłosiło używanie w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Częstość używania w 2012 r. badana od czasu kontroli w marcu 2011 r. pozostała bez zmian i wynosiła 11,3%, co oznacza, że jest to druga po naturalnej marihuanie najczęściej stosowana substancja w tej grupie wiekowej. Wśród uczniów w klasach 8 i 10 w 2012 roku odnotowano, że odpowiednio 4,4% i 8,8% stosowało syntetyczne kannabinoidy w minionym roku. Wśród ósmoklasistów była to trzecia najczęściej używana nielegalna substancja, po konopiach indyjskich i inhalantach.[75]

W badaniu „Monitoring the Future" przeprowadzonym w 2013 r. pośród podobnie dużej liczby młodych ludzi w trzech klasach odnotowano znaczny spadek używania syntetycznych produktów kannabinoidowych, takich jak „K2" i „Spice", ale wzrost używania naturalnych konopi. Stopień używania syntetycznej marihuany w ubiegłym roku znacznie spadł, z 11,3% w 2012 r. do 7,9% w 2013 r. wśród uczniów klasy 12, z 8,8% do 7,4% wśród uczniów klasy 10, oraz z 4,4% do 4,0% wśród uczniów klasy 8. Zauważono, że obniżenie używania syntetycznych kannabinoidów wśród uczniów klasy 12 było istotne statystycznie, jak również spadek odnotowany w przypadku wszystkich trzech klas.[75]

Ogólnie rzecz biorąc zauważono, że stosowanie syntetycznych produktów kannabinoidowych jest bardziej rozpowszechnione wśród młodych ludzi. Jest również bardziej rozpowszechnione wśród mężczyzn niż kobiet.[1,71,76,77] Chociaż sformułowanie

uogólnienia nie jest możliwe, badania ankietowe oceniały kapitał społeczny osób zażywających kannabinoidy syntetyczne; dwie trzecie respondentów w badaniu Global Drug Survey, którzy potwierdzili fakt używania kannabinoidów syntetycznych, zgłaszało również bycie obecnie zatrudnionym (66,6%). Ponad połowa z nich zgłosiła, że obecnie uczy się (53,3%), a tylko 8,8% respondentów zgłosiło, że nie są nigdzie zatrudnieni i nie uczą się. Jedna trzecia próby (36,4%) zgłosiła ukończenie studiów wyższych.[1] Australijskie badanie przeprowadzone na 316 osobach zażywających syntetyczne kannabinoidy, rekrutowanych z ogólnej populacji, również wykazało, że respondenci byli w większości zatrudnieni lub uczyli się.[78]

Używanie wielu narkotyków jest powszechne wśród osób używających syntetyczne kannabinoidy; na przykład w badaniu młodych osób uczęszczających na terapię uzależnienia od syntetycznych kannabinoidów stwierdzono, że osoby zażywające te narkotyki również częściej zażywało wiele innych substancji.[66] Podobnie ankieta internetowa przeprowadzona na 168 zażywających w 13 krajach wykazała, że osoby nieplanujące poddać się terapii co najmniej raz w ciągu całego życia zażyły: alkohol (92%), konopie indyjskie (84%), tytoń (66%), halucynogeny (37%), opioidy dostępne tylko na receptę (34%), MDMA (29%), benzodiazepiny (23%), amfetaminy (22%), kokainę (17%), ***Szałwię wieszczą*** – Salvia divinorum (17%), heroinę (7%), inhalanty (7%), dyssocjanty o działaniu znieczulającym (6%), metamfetaminę (3%) i różne inne narkotyki (mefadron, dekstrometorfan, kratom; 12%). Odnotowano, że „Spice" był preferowanym narkotykiem dla 21% respondentów, zaś 25% stwierdziło brak planów używania go.[79]

Osoby zażywające kannabinoidy syntetyczne zostały zgrupowane w trzech głównych kategoriach na podstawie wcześniejszego używania narkotyków: palacze konopi indyjskich; okazjonalni użytkownicy narkotyków, którzy chcą uniknąć komplikacji prawnych; i niedoświadczeni ciekawscy eksperymentatorzy.[46]

Wcześniej wspomniana ankieta „Monitoring the Future" przeprowadzona w 2013 r. wykazała, że rośnie liczba nastolatków postrzegających narkotyk jako niebezpieczny w porównaniu z latami poprzednimi, a maleje liczba osób uznających naturalne konopie indyjskie za szkodliwe.[75] Inne badania wykazały również, że użytkownicy bardziej preferują naturalne konopie niż syntetyczne kannabinoidy oraz że naturalne konopie indyjskie dają przyjemniejsze efekty.[1]

Zażywanie wielu narkotyków w połączeniu z kannabinoidami syntetycznymi, zwłaszcza alkoholem i konopiami indyjskimi, opisano w raportach i seriach przypadków, ankietach internetowych i retrospektywnych przeglądach toksykologii.[78,80-84] Opisano także stosowanie innych nowych substancji psychoaktywnych razem z kannabinoidami syntetycznymi.[85,86]

13.8. Drogi przyjmowania i częstość zażywania

Na podstawie deklaracji użytkowników i postaci produktów, główną drogą podawania syntetycznych kannabinoidów jest inhalacja, poprzez palenie "mieszanki ziołowej" w formie skręta lub poprzez wykorzystanie odparowywacza inhalacyjnego, bonga lub lufki.[39] Odnotowano zarówno doustne, jak i donosowe używanie środków.[63]

Istnieją również doniesienia, że kannabinoidy syntetyczne można spożywać w postaci naparu, chociaż jest to mało powszechne. Jak dotąd nie ma doniesień na temat stosowania pozajelitowego.[5]

Początek działania syntetycznych kannabinoidów następuje zwykle w ciągu kilku minut od zapalenia, jak w przypadku konopi indyjskich, z powodu natychmiastowej absorpcji przez płuca i redystrybucji do mózgu i innych narządów, w ciągu kilku minut po zażyciu. Odnotowano opóźnienie wchłaniania po podaniu doustnym.[5]

Czas utrzymywania się działania kannabinoidów syntetycznych jest zmienny. Opisano, że w ciągu 10 minut od zażycia wziewnego dawki 0,3 g użytkownicy wykazują łagodne do umiarkowanego zaburzenie funkcji poznawczych, jak również zmiany w percepcji i nastroju. Efekty stopniowo zmniejszają się w ciągu 6 godzin.[31] Chociaż nie ma badań kontrolowanych przeprowadzanych na ludziach, istnieją doniesienia, że czas utrzymywania się efektów JWH-018 wynosi 1-2 godziny, a dla CP 47,497 jest to 6-8 godzin.[31] W porównaniu z THC, efekt wydaje się trwać krócej w przypadku JWH-018 i dłużej w przypadku CP-47,497 (i jego homologów C8, których działanie trwa 5-6 godzin).

Ponieważ wiele syntetycznych produktów kannabinoidowych ma znacznie silniejsze działanie niż THC, twierdzi się, że dawka psychoaktywna może być mniejsza niż 1 mg.[71] Jest możliwe, że mniejsze dawki wielu syntetycznych kannabinoidów mogą dawać takie same efekty jak większe ilości naturalnych konopi indyjskich.[66] Oprócz dużej siły działania, niektóre z tych substancji mogą mieć długi okres półtrwania, a aktywne metabolity mogą potencjalnie prowadzić do przedłużonego efektu psychoaktywnego.[4] Zauważono, że użytkownicy błędnie porównują profil bezpieczeństwa i dawkowania naturalnych konopi indyjskich z profilem ziołowych produktów zawierających syntetyczne kannabinoidy.[46]

13.9. Oczekiwane i niepożądane efekty używania kannabinoidów syntetycznych w celach rekreacyjnych

Pożądane efekty używania kannabinoidów syntetycznych są podobne do stanu odurzenia konopiami indyjskimi:[79] odprężenie, zmieniona świadomość, odhamowanie, stan „bycia naenergetyzowanym" i euforia.[79,80,88]

Zidentyfikowano szereg czynników, które przyczyniają się do używania syntetycznych kannabinoidów, w tym łatwy dostęp, przystępność cenową oraz fakt, że nie są one wykrywane przez wiele powszechnie stosowanych testów na obecność narkotyków w moczu.[6,89,90] Australijskie badanie przeprowadzone na 316 osobach zażywających kannabinoidy syntetyczne wykazało, że przyczyną pierwszego użycia narkotyku były: ciekawość (50%), legalność (39%), dostępność (23%), efekty rekreacyjne (20%), efekty terapeutyczne (9%), brak wykrycia w standardowych testach na obecność narkotyków w organizmie (8%) i pomoc w zmniejszeniu lub zaprzestaniu używania konopi indyjskich (5%).[78]

Castellanos i wsp. sugerują, że efekty obejmują cztery obszary: zaburzenia funkcji poznawczych; zaburzenia behawioralne; zmiany nastroju; oraz zmiany sensoryczne i percepcyjne.[66] Chociaż są one podobne do THC (występującym w naturalnych konopiach indyjskich), kannabinoidy syntetyczne mają pięciokrotnie większe szanse wywołania halucynacji.[77]

W jednej ankiecie internetowej przeprowadzonej pośród 168 dorosłych użytkowników kannabinoidów syntetycznych z wielu krajów, większość respondentów (87%) twierdziło, że ma pozytywne doświadczenia po zażyciu Spice, chociaż 40% również zgłosiło negatywne

lub niepożądane efekty. Ilości spożytych syntetycznych produktów kannabinoidowych nie różniły się istotnie pomiędzy osobami, które zgłosiły negatywne efekty, a tymi, którzy ich nie zgłosili. Ponadto 11% stwierdziło, że wielokrotne używanie produktów tej samej marki lub tych samych syntetycznych produktów kannabinoidowych powoduje zmienne i nieprzewidywalne efekty.[79]

W badaniu 11 nastolatków w wieku 15-19 lat, którzy stosowali syntetyczne kannabinoidy, wszyscy zgłaszali uczucie euforii, jednakże 9 osób (82%) zgłaszało również negatywne zmiany nastroju, 4 – drażliwość i 3 – lęki. Wszystkich 11 respondentów zgłosiło trudności z pamięcią, wśród nich: 1 zgłosił zaburzenia percepcyjno-słuchowe, 5 – zaburzenia percepcyjno-wzrokowe, a 2 osoby zgłosiły myśli paranoidalne.[80]

Zgłaszane subiektywne i fizjologiczne efekty produktów zawierających kannabinoidy syntetyczne mogą się znacznie różnić między sobą.[8,91] Istnieją doniesienia o uczuciu ospałości, pobudzeniu, nudnościach, uderzeniach gorąca, pieczeniu oczu, rozszerzeniu źrenic i kserostomii (suchości w jamie ustnej). Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi fizycznymi efektami są nudności i wymioty.[31,92] Istnieją doniesienia, że częstość halucynacji jest większa niż w przypadku konopi indyjskich. Na przykład w badaniu przeprowadzonym przez Vandrey i wsp. na 168 osobach używających kannabinoidy syntetyczne, 28% respondentów zgłosiło halucynacje po zażyciu, które autorzy opisują jako bardziej intensywne niż te, jakich można się spodziewać po spożyciu konopi.[79]

Podobnie w australijskim badaniu przeprowadzonym na 316 osobach używających kannabinoidy syntetyczne ponad dwie trzecie badanych (68%) zgłosiło co najmniej jeden efekt uboczny podczas ostatniej sesji używania, w tym zmniejszenie koordynacji ruchowej (39%), przyspieszone lub nieregularne bicie serca (33%), dysocjację (22%), zawroty głowy (20%), paranoję (18%) i psychozę (4%). Czterech respondentów zgłosiło chęć uzyskania pomocy. Więcej działań ubocznych zgłaszali respondenci płci męskiej w wieku 18-25 lat, którzy używali fajki wodnej oraz ci, którzy jednocześnie spożywali alkohol.[78]

Jedno z badań wpływu kannabinoidów syntetycznych podawanych drogą donosową i doustną wykazało, że wystąpił większy ból w jamie brzusznej podczas spożywania narkotyku oraz większa duszność w przypadku jego wdychania. Obie drogi podania powodowały podobne zmiany neurologiczne, w tym pobudzenie, senność i halucynacje.[93]

Mimo że efekty zażycia kannabinoidów syntetycznych są podobne do efektów użycia konopi indyjskich, 54% respondentów ankiety internetowej stwierdziło, że kannabinoidy syntetyczne wywołują efekty subiektywne, unikalne i odróżniające się od innych legalnych lub nielegalnych narkotyków.[79] Podobnie, wyniki badania Global Drug Survey sugerują, że gdy produkty są palone, użytkownicy są w stanie odróżnić efekty naturalnych konopi indyjskich od syntetycznych.[1]

Chociaż należy wykluczyć uogólnienie, respondenci Global Drug Survey zdecydowanie preferowali naturalne konopie indyjskie (preferowało je 93% zażywających) w porównaniu z syntetycznymi kannabinoidami, przy czym naturalne konopie oceniono jako dające przyjemniejsze efekty, umożliwiające lepsze funkcjonowanie. W przypadku używania kannabinoidów syntetycznych zgłaszano większy efekt kaca i więcej innych negatywnych działań niż w przypadku naturalnych konopi indyjskich. Badanie wykazało również, że respondenci częściej zażywali naturalne konopie niż syntetyczne kannabinoidy oraz niedawne używanie tych pierwszych było bardziej powszechne. Wydaje się, że jedynie niewielka liczba użytkowników w pełni zastąpiła naturalne konopie indyjskie środkami syntetycznymi.[1]

13.10. Śmiertelność

W potwierdzonych analizach pewna liczba zgonów jest powiązana z faktem spożycia syntetycznych kannabinoidów, samodzielnie lub w połączeniu z innymi substancjami.[94-102] Opisano trzy przypadki samobójstwa po zażyciu syntetycznych kannabinoidów.[94,103,104]

13.11. Ostre szkodliwe następstwa

Poważne problemy zdrowotne wynikają z faktu, że mieszaniny nowych narkotyków są niejednorodne pod względem aktywnych składników.[39] W efekcie użytkownik nie jest w stanie precyzyjnie oszacować dawki. Dwa papierosy lub skręty przygotowane z tej samej mieszaniny mogą zawierać znacząco różne dawki środka psychoaktywnego, co zwiększa ryzyko wystąpienia szkodliwych następstw.

13.11.1. Ostra toksyczność

Nie wiemy jeszcze, jak duże są różnice między poszczególnymi związkami kannabinoidów syntetycznych pod względem efektów i szkodliwych następstw. Niejednorodność może być spowodowana różnicami pomiędzy poszczególnymi związkami, ale może również odnosić się do indywidualnej wrażliwości na działanie kannabinoidów syntetycznych, konkretnej dawki albo może być wieloczynnikowa.[105] Zasugerowano, że efekty używania syntetycznych kannabinoidów są znacznie bardziej intensywne dla osób mających niewielki kontakt z konopiami indyjskimi, a zwłaszcza osób, które nigdy nie używały tego narkotyku.[50]

Niewiele wiadomo na temat metabolizmu i toksykologii kannabinoidów syntetycznych w przypadku ludzi, ale zgodnie uważa się, że nie można założyć, że ryzyko związane z ich stosowaniem będzie porównywalne z ryzykiem używania THC. Istnieją obawy, że mogą one nieść większe ryzyko szkodliwych następstw. Ponownie, ilość i rodzaj zażytych kannabinoidów syntetycznych mogą się różnić między poszczególnymi produktami;[66] niektóre mogą zawierać więcej substancji aktywnych niż było to zamierzone.[9,41,49] Ponadto, kannabinoidy syntetyczne są również pełnymi agonistami, o znacznie silniejszym działaniu niż THC.[9]

1898 przypadków kontaktu z syntetycznymi kannabinoidami zostało odnotowanych w amerykańskim National Poison Data System (krajowy system danych toksykologicznych) między 1 stycznia 2010 a 1 października 2010, w tym 1353 przypadków zatrucia pojedynczym środkiem. Pomimo obaw, że negatywne następstwa zażycia kannabinoidów syntetycznych są znacznie poważniejsze niż w przypadku konopi indyjskich, większość przypadków miała ograniczone objawy oraz była leczona jedynie objawowo. Większość objawowych przypadków zażycia produktów markowanych jako zawierające kannabinoidy syntetyczne wiąże się z niezagrażającymi życiu efektami klinicznymi.[76]

Podobnie badanie zapytań telefonicznych do szwedzkiego Centrum Informacji o Truciznach wykazało 145 zapytań dotyczących użycia syntetycznych kannabinoidów; 74% oceniono jako łagodne (1 w skali ciężkości zatruć PSS - *ang*. *Poisoning Severity Score*), a 26% jako umiarkowane zatrucie (2 w skali ciężkości zatruć PSS). Nie odnotowano ciężkich ani śmiertelnych przypadków (PSS 3 lub 4).[106] Opis serii przypadków 13 osób palących kannabinoidy syntetyczne zgłaszających się na szpitalne oddziały ratunkowe ocenił stopień zatrucia jako "umiarkowany" w 10 przypadkach i jako "niewielki" – w 3 przypadkach.[107]

13.11.2. Objawy ostrego zatrucia

Przynajmniej niektóre syntetyczne kannabinoidy mogą prowadzić do ciężkiego, a nawet zagrażającego życiu zatrucia, gdy zostaną zażyte w wystarczająco dużych dawkach, szczególnie w przypadku związków, które działają jako pełni agoniści receptora CB1, takich jak HU-210, CP-55,940 lub WIN -55,212-2.[108,109]

Toksyczność kannabinoidów syntetycznych charakteryzuje się następującymi cechami:[47,50,89,110,111,112,113,114]

- efekty działania podobne do tych po zażyciu konopi indyjskich;
- psychoza;
- efekty sympatykomimetyczne, w tym tachykardia, nadciśnienie, diaforeza, hipertermia, pobudzenie, agresja;
- napady padaczkowe;
- możliwość wystąpienia innych efektów, w tym poważnego uszkodzenia nerek.

Podsumowanie cech ostrego zatrucia kannabinoidami syntetycznymi przez TOXBASE® przedstawiono w Ramce 13.1.

Ramka 13.1. *Podsumowanie cech ostrego zatrucia kannabinoidami syntetycznymi*

Ośrodkowy układ nerwowy
Pobudzenie, drżenie, lęk, dezorientacja, senność, omdlenia, halucynacje, zmiany percepcji, ostra psychoza, oczopląs, drgawki, śpiączka

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy
Tachykardia, nadciśnienie, bóle klatki piersiowej, zaburzenia rytmu serca, zmiany w EKG

Nerki
Poważne uszkodzenie nerek

Wpływ na układ mięśniowy
Wzmożone napięcie mięśniowe, mioklonie, gwałtowne skurcze mięśni, mialgia

Inne
Zimne stopy i dłonie, suchość w ustach, duszność, rozszerzenie źrenic, wymioty, hipokaliemia. Odnotowano również utratę wzroku i mowy.

13.11.2.1. Efekty psychologiczne, psychiatryczne i wpływ na funkcje poznawcze

Wiele badań donosi o zaburzeniach funkcji poznawczych związanych z używaniem syntetycznych kannabinoidów, w tym o trudnościach w jasnym myśleniu, a także o dezorientacji, sedacji, senności, dezorganizacji, blokowaniu myśli, bezsensownej mowie lub alogii, problemach z pamięcią, amnezji, zwiększonej koncentracji i wewnętrznym niepokoju.[45,79,80,90,115-119] Badania wykazały również szereg zaburzeń behawioralnych, w tym zmianę aktywności od obniżenia napędu do stanu nadmiernej pobudliwości, pobudzenia psychoruchowego i niepokoju. Zgłaszano występowanie agresji u niewielkiej liczby

pacjentów.[45,80,82,90,116,117,120,121] W jednym z badań odnotowano spowolnienie psychoruchowe i koszmary senne.[81,115]

Badania wykazały także zmiany nastroju i afektu. Istnieją doniesienia o subiektywnych odczuciach euforycznego nastroju związanych ze stanem odurzenia,[79,80] ale doniesienia o użytkownikach doświadczających negatywnych zmian nastroju są bardziej powszechne i bardziej typowe dla odurzenia kannabinoidami syntetycznymi niż konopiami indyjskimi.[66] W większości przeglądanych badań najczęściej zgłaszano lęk ,[36 79,80,81,115,119,120,122,123], na drugim miejscu plasowało się rozdrażnienie.[80,116] Odnotowano również przypadki nieadekwatnego lub niekontrolowanego śmiechu,[36,79] gniewu i smutku,[80] afekt niedostosowany lub stępiony.[81] Kilka osób zgłaszało pojawianie się myśli samobójczych.[81,82,124,125] Inne problemy związane z używaniem syntetycznych kannabinoidów obejmują myślenie paranoidalne, drażliwość, wybuchowość, skłonność do bójek,[80,116,123] dezorganizację myślenia,[118,122] lęk i ataki paniki,[80,116,123] depresję i myśli samobójcze.[82,105,125] Zmiany sensoryczne i percepcyjne obejmują myślenie paranoidalne,[79,80,82,90,118,119,122] urojenia[81,82,90,117,123] oraz halucynacje słuchowe i wzrokowe.[79,81,90,119–121,126]

Używanie kannabinoidów syntetycznych wiąże się z wystąpieniem psychozy, a psychoza w połączeniu z używaniem kannabinoidów syntetycznych wiąże się z większym pobudzeniem niż można by się spodziewać po zażyciu wyłącznie konopi indyjskich.[36,44,123,127] Niektórzy twierdzili również, że istnieje większe ryzyko wystąpienia psychozy po użyciu kannabinoidów syntetycznych niż po zażyciu konopi indyjskich. Wynika to z połączenia czynników, które mogą obejmować nieobecność kannabidiolu (CBD), produktu naturalnie występującego w konopiach indyjskich, który ma właściwości przeciwpsychotyczne.[123] Wpływ braku CBD opisano w odniesieniu do naturalnych konopi indyjskich o niskiej zawartości kannabidiolu, takich jak skunk.[128]

Istnieją doniesienia o ostrej przejściowej psychozie związanej z używaniem kannabinoidów syntetycznych,[50,83,120] jak również o możliwości wystąpienia psychozy u niektórych osób, która utrzymuje się przez kilka tygodni po ostrym odurzeniu.[81,122-124] Istnieją pewne dowody na to, że kannabinoidy syntetyczne mogą przyspieszyć pojawienie się psychozy u osób z podatnością,[36,44,50,117,118,123] w tym osób, u których choroba ta występowała wcześniej. [81,82,117-120,123,124]

Istnieją również dowody na pojawienie się psychozy u osób zdrowych bez wcześniejszych objawów choroby. Zostanie to omówione w punkcie 13.13 dotyczącym szkodliwych następstw związanych z przewlekłym używaniem kannabinoidów syntetycznych.

13.11.2.2. Efekty fizjologiczne

13.11.2.2.1. Sercowo-naczyniowe

Pomimo podobieństwa do THC zawartego w konopiach indyjskich, odnotowano, że kannabinoidy syntetyczne dwu- lub trzykrotnie częściej wiążą się z efektami sympatykomimetycznymi, takimi jak tachykardia czy nadciśnienie.[44,45,129]

W obserwacjach klinicznych i opisach serii przypadków odnotowano szereg problemów ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym bradykardię, bóle w klatce piersiowej i niedokrwienie mięśnia sercowego.[36,56,126,130] Odnotowano także przypadki zawału mięśnia sercowego u zdrowych nastolatków, chociaż informacja ta ma ograniczone zastosowanie kliniczne z powodu braku potwierdzenia.[114] Istnieje jedna obserwacja kliniczna incydentu naczyniowego (udar mózgu) związanego z używaniem syntetycznego kannabinoidu – K2.[131]

13.11.2.2.2. Neurologiczne

Odnotowano również pewne następstwa neurologiczne oraz wpływ na układ mięśniowy używania kannabinoidów syntetycznych, w tym drżenie,[115,116,121] drętwienie,[80,115,121] mrowienie,[121] zawroty głowy połączone z utratą równowagi[79] oraz zawroty głowy wywołane nagłym spadkiem ciśnienia krwi.[79,126] Odnotowano również bladość,[116,121] szumy uszne,[79] nadmierna potliwość,[115] diaforezę[119] oraz brak reakcji na bodźce.[44]

Wśród 1898 przypadków zatruć kannabinoidami syntetycznymi odnotowanych w amerykańskim National Poison Data System (krajowy system danych toksykologicznych) w okresie od stycznia do października 2010, opisane są 52 przypadki napadów drgawkowych; większość z nich (43) była pojedynczymi, jednorazowymi zdarzeniami, jednakże u dwóch pacjentów odnotowano stan padaczkowy. Większość z 1898 pacjentów miała minimalne objawy, ale w badaniu zidentyfikowano 34 przypadki, w których wystąpiły zagrażające życiu efekty ekspozycji na narkotyk, a ponad połowa z nich dotyczyła napadów padaczkowych.[76]

Chociaż napady padaczkowe lub drgawki związane z używaniem (naturalnych) konopi indyjskich wydają się być nietypowe, odnotowano kilka przypadków napadów drgawkowych związanych z używaniem kannabinoidów syntetycznych. Obejmują one obserwację kliniczną pacjenta, który został przyjęty do szpitala z napadami padaczkowymi po spożyciu dużej ilości proszku zawierającego kannabinoidy syntetyczne i alkoholu oraz opis drgawek uogólnionych występujących po używaniu kannabinoidów syntetycznych.[132-136] Inne odnotowane działanie niepożądane to hipokaliemia.[4]

13.11.2.2.3. Wpływ na układ trawienny i nerki

Wpływ kannabinoidów syntetycznych na układ trawienny obejmuje nudności[79,119] i wymioty.[79,115,121] Odnotowano również przypadki ostrego uszkodzenia nerek (AKI) związanego z używaniem kannabinoidów syntetycznych.[89,137,138] Opis serii przypadków obejmuje cztery epizody ostrego uszkodzenia nerek przebiegającego ze skąpomoczem, związanych z używaniem kannabinoidów syntetycznych przez dotychczas zdrowych mężczyzn. Stosowanie co najmniej jednego związku XLR-11, którym jest 1-(5-fluoropentylo)-1H-indol-3-ylo) (2,2,3,3-tetrametylocyklopropylo)metanon, było związane z ostrym uszkodzeniem nerek.[140]

13.11.2.2.4. Inne

W obserwacjach klinicznych opisano kserostomię, hiperglikemię i hipokaliemię.[31,36,45] W niewielkiej liczbie przypadków odnotowano oczopląs, nastrzyki spojówkowe* i rozszerzenie źrenic.[31,36] Odnotowano również utratę wzroku i mowy.[106]

13.11.2.3. Zgłaszanie się na leczenie ostrego zatrucia

Mimo, iż zapytania dotyczące używania kannabinoidów syntetycznych kierowane do brytyjskiego systemu TOXBASE® zajęły 17 miejsce na liście wszystkich substancji psychoaktywnych, zauważono, że liczba wejść do bazy TOXBASE® pod tym względem w latach 2012/13 wzrosła siedmiokrotnie w porównaniu z rokiem poprzednim.[141]

* Nastrzyki spojówkowe polegają na wtłoczeniu płynu do spojówki; są powszechne przy klasterowych bólach głowy, sprawiając, że oko wydaje się być obrzęknięte i zaczerwienione.

W USA wzrost używania kannabinoidów syntetycznych był odzwierciedlony wzrostem częstości występowania problemów zdrowotnych związanych z używaniem narkotyku. Według danych American Association of Poison Control Centers (*Amerykańskie Stowarzyszenie Centrów Kontroli ds. Trucizn*) odnotowano wzrost z 53 zgłoszeń związanych z używaniem K2 w 2009 r. do 2500 zgłoszeń w 2010 r.[142] Wśród 1898 przypadków ekspozycji na kannabinoidy syntetyczne zgłoszonych do amerykańskiego National Poison Data System (krajowy system danych toksykologicznych) w okresie od stycznia do października 2010 r. wiek i płeć pacjentów odzwierciedlały dane typowych użytkowników kannabinoidów syntetycznych (średnia wieku – 20 lat, 74% to mężczyźni). Większość zgłoszonych przypadków była ostra; 3,25% było przewlekłych, 3% było zaostrzeń przewlekłego przebiegu, a 5% nieznanych. Większość zgłoszonych przypadków miała samoograniczające się objawy. Tylko 7,3% objawowych przypadków ekspozycji na narkotyk zostało zakodowanych przez specjalistę ds. zatruć jako potencjalnie zagrażające życiu. Najczęściej zgłaszanymi następstwami kardiologicznymi były tachykardia (37,7%), nadciśnienie (8,1%), ból w klatce piersiowej (4,7%), omdlenia (2,1%), niedociśnienie (1,3%) i bradykardia (1,3%). Zgłaszane działanie na ośrodkowy układ nerwowy obejmowało: pobudzenie/drażliwość (23,4%), senność/apatyczność (13,5%), dezorientację (12%), halucynacje lub urojenia (9,4%), zawroty głowy (7,3%) i depresję oddechową (> 1%). Jak wspomniano wcześniej, napady padaczkowe odnotowano w 3,8% przypadków. Ogólnie, chociaż większość przypadków wykazywała minimalne objawy, w badaniu zidentyfikowano 34 przypadki, w których wystąpiły zagrażające życiu efekty ekspozycji na narkotyk; ponad połowa to były napady padaczkowe.[76]

Obserwacje kliniczne 21 pacjentów przyjmowanych na oddział ratunkowy w okresie od listopada 2011 r. do października 2012 r., u których potwierdzono laboratoryjnie używanie kannabinoidów syntetycznych, przedstawiają zasadniczo podobne wyniki. Najczęstszymi objawami klinicznymi były tachykardia (12 przypadków), nudności/wymioty (11), senność (9) i hiperglikemia (9). Rzadziej występowały objawy hipokaliemii (4), omdlenia (4), duszność (3), zachowania agresywne (3), amnezja (2), diplopia (2) i napady drgawkowe (2). Stan ostrej psychozy u jednego pacjenta utrzymywał się przez pięć dni. U jednego pacjenta z cukrzycą wystąpiła znacząca hiperglikemia.[51]

Retrospektywna analiza przypadków pacjentów zgłaszających się na oddziały ratunkowe w okresie trzech miesięcy, gdzie głównym powodem było używanie kannabinoidów syntetycznych przed pojawieniem się w szpitalu, ujawniła, że większość takich pacjentów może zostać wypisana po stosunkowo krótkim okresie obserwacji (średnio 2,8 godziny).[105]

Australijskie badanie pacjentów hospitalizowanych na oddziałach psychiatrycznych w okresie od stycznia do kwietnia 2013 r. z powodu problemów związanych z używaniem kannabinoidów syntetycznych wykazało, że stanowią one 13% wszystkich przyjęć na tych oddziałach (17 pacjentów z 21 przyjęć). W przypadku czterech pacjentów była to pierwsza hospitalizacja, doświadczali nowych objawów psychotycznych; u 9 pacjentów stwierdzono nawrót wcześniejszych zaburzeń. Objawy obejmowały objawy psychotyczne, objawy afektywne oraz intensywne myśli/zachowania samobójcze. Średnia długość pobytu na oddziale wynosiła 8,5 dnia, przy czym czas występowania objawów był znacznie dłuższy u osób z objawami psychotycznymi (13,1 dni w porównaniu z 4,4 dnia).[143]

13.11.3. Ostry zespół abstynencyjny

Informacje na temat zespołu abstynencyjnego znajdują się w punkcie 3.14.

13.12. Postępowanie w przypadku ostrych szkodliwych następstw

13.12.1. Rozpoznanie i ocena

Wykrycie kannabinoidów syntetycznych za pomocą testów na obecność fitokannabinoidu delta-9-transtetrahydrokannabinolu (THC) nie jest możliwe. Chociaż opracowano techniki laboratoryjne do wykrywania niektórych związków,[92,144–146] nie ma obecnie ogólnodostępnych testów. Ponadto w składzie tej samej mieszaniny lub produktu można znaleźć więcej niż jeden syntetyczny kannabinoid, a regularne pojawianie się nowych związków stanowi kolejne wyzwanie.

Dlatego zaleca się, aby lekarze opierali się na swoich umiejętnościach klinicznych w celu stwierdzenia faktu zażycia kannabinoidów syntetycznych. Obejmuje to w szczególności przeprowadzenie wywiadu dotyczącego kannabinoidów syntetycznych, w przypadku efektów fizjologicznych, takich jak nastrzyk spojówkowy oraz wysokiego stopnia podejrzenia w kontekście niewyjaśnionego pogorszenia stanu pacjenta pomimo ujemnego posiewu moczu.[122]

13.12.2. Postępowanie kliniczne w przypadku ostrego zatrucia

Objawy zatrucia kannabinoidami syntetycznymi mogą być samoograniczające i ustępować samoistnie.[66,76] Obserwacje kliniczne oddziałów ratunkowych sugerują, że nawodnienie i monitorowanie mogą być wystarczające w przypadku pacjentów z lekkim lub umiarkowanym stopniem zatrucia.[45,116,118,120,147] W przypadku pacjentów z objawami lęku, paniki i pobudzenia skuteczne może być stosowanie benzodiazepin.[45,82,90,116] Leki przeciwpsychotyczne mogą być wskazane w przypadku niektórych pacjentów, zwłaszcza tych, którzy wykazują objawy pobudzenia lub agresji, pacjentów z wywiadem zaburzeń psychotycznych oraz w przypadku, gdy objawy psychotyczne nie ustępują samoistnie ani w wyniku leczenia objawowego.[81,82,123,124]

Postępowanie w przypadku zatrucia kannabinoidami syntetycznymi ma charakter leczenia objawowego i wspomagającego, ponieważ nie istnieje żadne antidotum.[89] Leczenie wspomagające zależy od specyfiki przypadku danego pacjenta. Opisanych zostało tylko kilka konkretnych interwencji, takich jak dożylne zastosowanie benzodiazepin w leczeniu napadów drgawkowych i monitorowanie stanu psychicznego w przypadku psychozy związanej z używaniem kannabinoidów syntetycznych.[44]

Dziewięciomiesięczne badanie National Poison Data System przeprowadzone w 2010 r. wykazało, że większość z odnotowanych 1898 osób zażywających kannabinoidy syntetyczne miała objawy samoograniczające się i była leczona jedynie objawowo. Badanie wykazało również, że najczęstszą interwencją wśród pacjentów używających jednego narkotyku było podawanie dożylne płynów (25,3%), a następnie podanie benzodiazepin (16%), tlenoterapia (5,8%) i podanie leków przeciwwymiotnych (4,7%). Czas trwania efektu klinicznego oceniano w 907 przypadkach. Wśród nich efekt kliniczny trwał mniej niż 8 godzin w 78,4% przypadków, od 8 do 24 godzin w 16,6% i ponad 24 godziny w 4,9% przypadków.[76]

W celu uzyskania aktualnych wskazówek dotyczących postępowania w przypadku ostrego zatrucia kannabinoidami syntetycznymi zaleca się zwrócenie się o informacje do Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej (National Poisons Information Service - NPIS), w szczególności za pośrednictwem 24-godzinnego serwisu telefonicznego NPIS oraz bazy danych o truciznach TOXBASE®:

http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/S-Products/Synthetic-Cannabinoid-Receptor- Agonists/

Zaleca się zarejestrowanie odpowiednich klinicystów i oddziałów w celu skorzystania z tych usług.

Osoby spoza Wielkiej Brytanii powinny zapoznać się z lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

13.13. Szkodliwe następstwa związane z przewlekłym używaniem

13.13.1. Uzależnienie

W ankiecie internetowej przeprowadzonej pośród 168 osób używających kannabinoidy syntetyczne, grupa respondentów spełniła kryteria klasyfikacji zaburzeń DMS-IV dotyczące nadużywania (37%) i uzależnienia (12%). Najczęściej odnotowanym kryterium nadużycia było używanie (dopalacza "Spice") w niebezpiecznej sytuacji (27%). Najczęściej zgłaszanymi kryteriami uzależnienia były niezdolność do zmniejszenia lub zaprzestania używania kannabinoidów syntetycznych (38%), doświadczanie objawów tolerancji (36%), używania przez dłuższe okresy niż pierwotnie zamierzano (22%) i zakłócanie innych działań (18%). Objawy odstawienia występujące po zaprzestaniu używania kannabinoidów syntetycznych były rzadko zgłaszane i przeważały wśród osób często używających. Najczęściej zgłaszanymi objawami odstawienia były bóle głowy (15%), lęk/nerwowość (15%), kaszel (15%), bezsenność/zaburzenia snu (14%), gniew/drażliwość (13%), niecierpliwość (11%), trudności z koncentracją (9%), niepokój (9%), nudności (7%) i depresja (6%).[79]

Niektóre raporty opisują objawy odstawienia po długotrwałym używaniu,[115,122] a wstępne raporty sugerują, że przewlekłe używanie kannabinoidów syntetycznych może powodować wytworzenie tolerancji organizmu na tę substancję.[66] Na przykład Zimmerman i wsp. przedstawili obserwację kliniczną osoby, która zaczęła wdychać 1g kannabinoidów syntetycznych dziennie i w wyniku wytworzenia tolerancji gwałtownie zwiększyła dawkę do 3g dziennie.[115]

Syntetyczne kannabinoidy mogą mieć większy potencjał uzależniający niż konopie indyjskie, ze względu na szybsze wytwarzanie tolerancji.[115,148] Obserwacja kliniczna osoby używającej syntetycznych kannabinoidów przez osiem miesięcy wskazuje na potencjalny zespół odstawienia charakteryzujący się głodem narkotykowym, koszmarami nocnymi, intensywnymi potami, nudnościami, drżeniem, nadciśnieniem tętniczym i tachykardią.[115]

13.13.2. Inne szkodliwe następstwa wynikające z przewlekłego używania

Długoterminowe następstwa używania kannabinoidów syntetycznych nie są znane. Chociaż nie są dostępne żadne dane doświadczalne, oczekuje się, że kannabinoidy syntetyczne, jako związki lipofilne mają dużą objętość dystrybucji. Jest zatem możliwe, że przewlekłe

używanie tych substancji może prowadzić do kumulacji związków macierzystych i/lub ich metabolitów w tkance tłuszczowej organizmu.[5] Istnieją również spekulacje, że niektóre z tych substancji, a zwłaszcza aminoalkiloindole zawierające grupy naftylowe, mogą być rakotwórcze.[149]

Mogą również wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego. Jedna obserwacja kliniczna sugeruje, że częste nawykowe palenie kannabinoidów syntetycznych może powodować wystąpienie zespołu niepowściągliwych wymiotów po kannabinoidach (CHS), wywołanego za pośrednictwem receptorów kannabinoidowych.[150] Odnotowano także kserostomię[31,79] i kwasicę.[31,36,45] W jednej z obserwacji klinicznych zdiagnozowano nacieki płucne wywołane przewlekłym używaniem kannabinoidów syntetycznych.[151]

Wśród osób często używających odnotowano również psychozę. Jedno z badań opisuje nowo rozpoznaną psychozę u wcześniej zdrowych młodych mężczyzn.[81] W serii przypadków odnotowano 10 pacjentów przyjętych w związku z używaniem kannabinoidów syntetycznych, z których żaden wcześniej nie miał psychozy. Wszyscy pacjenci zgłaszali więcej niż jednokrotne palenie syntetycznych kannabinoidów (od czterech razy przez okres trzech tygodni do codziennego używania przez półtora roku). Objawy psychotyczne pojawiały się w różnym czasie –już po czwartym zażyciu albo po ponad rocznym okresie używania.

Przypadki te charakteryzowały paranoiczne urojenia, urojenia ksobne i zdezorganizowany, splątany stan psychiczny. Zauważono, choć w zmiennym stopniu nasilenia, otępiały wyraz twarzy utrzymujący się często przez kilka tygodni od ostatniego zażycia kannabinoidów syntetycznych. Usposobienie pacjentów określono jako ogólnie obojętne, przy większości pacjentów zgłaszających silne objawy depresji, a w 40% - myśli samobójcze. Hospitalizacja trwała zwykle 6-10 dni. Chociaż u większości pacjentów objawy psychotyczne ustępowały, u 30% z nich odnotowano trwałą psychozę podczas 8-miesięcznej obserwacji.[81]

Trzech pacjentów, którzy zgłosili się do oddziału ratunkowego z uporczywą psychozą, która nie ustąpiła w ciągu 24-48 godzin, wymagało co najmniej dwóch tygodni hospitalizacji. Dwóch pacjentów było leczonych haloperidolem a jeden risperidonem. Chociaż stan pacjentów poprawił się, u żadnego z nich objawy nie ustąpiły całkowicie i przy wypisie przepisano leki.[82]

13.14. Postępowanie w przypadku wystąpienia szkodliwych następstw związanych z przewlekłym używaniem

13.14.1. Postępowanie w przypadku uzależnienia i przewlekłego używania

W badaniu Global Drug Survey przeprowadzonym w 2011 r. zbadano zapotrzebowanie na leczenie pośród 2513 używających SK, w tym 980 osób, które używały ich w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Badanie wykazało, iż 7% tych osób chciałoby używać mniejszej ilości kannabinoidów syntetycznych w nadchodzącym roku, a 1,8% chciałoby otrzymać pomoc w ograniczeniu lub zaprzestaniu używania. Wśród osób, które używały kannabinoidy syntetyczne w ciągu ostatniego miesiąca, osoby, które zgłosiły chęć ograniczenia używania SK używały je przez znacznie więcej dni (średnio 6 dni w zeszłym miesiącu) niż osoby, które również używały kannabinoidy syntetyczne w poprzednim miesiącu (średnio 2 dni).

Podobnie osoby, które zgłosiły używanie w ciągu ostatniego miesiąca oraz które zgłosiły chęć otrzymania pomocy w zakresie ograniczenia lub zaprzestania używania, używały kannabinoidy syntetyczne przez znacznie więcej dni (średnio 27 dni w ciągu ostatnich 30 dni) niż inne osoby używające je w poprzednim miesiącu (średnio 2 dni).

13.14.1.1. Interwencje psychospołeczne

Patrz Rozdział 2 o interwencjach psychospołecznych.

13.14.1.2. Interwencje farmakologiczne

Objawy zaburzeń psychopatologicznych związanych z nadużywaniem kannabinoidów syntetycznych można łagodzić za pomocą benzodiazepin i leków przeciwpsychotycznych, a w przypadku wsółistniejącej depresji lekami przeciwdepresyjnymi.[110] W przypadku zaburzeń psychotycznych związanych z przewlekłym nadużywaniem kannabinoidów syntetycznych, można argumentować, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (LPPII) może być podejściem racjonalnym. Rzeczywiście, w porównaniu z lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji, w przypadku LPPII istnieje mniejsze ryzyko zwiększenia głodu,[152] są one też silniejszymi antagonistami receptorów 5-HT2A.[153] W przypadkach ostrego odurzenia kannabinoidami syntetycznymi sugeruje się wykonanie badania EKG, ponieważ u osób nadużywających mogą wystąpić wymioty i związana z nimi hipokalemia.[154]

13.14.1.3. Opieka i wsparcie po pobycie w instytucji zamkniętej

Patrz Rozdział 2 o interwencjach psychospołecznych.

13.15 Redukcja szkód i bezpieczeństwo publiczne

Badanie dotyczące wyników badań analitycznych i objawów udokumentowanych przez policję lub lekarzy, którzy pobierali próbki krwi od kierowców podejrzanych o bycie pod wpływem kannabinoidów syntetycznych, wskazało, że używanie kannabinoidów syntetycznych może prowadzić do zaburzeń podobnych do typowych zaburzeń funkcjonowania spowodowanych używaniem konopi indyjskich. Obejmuje to działanie ogólnouspokajające kannabinoidów syntetycznych i zaburzeń funkcji motorycznych niezbędnych do utrzymywania właściwego toru jazdy.[155]

Badanie kierowców wykazało, że policjanci lub funkcjonariusze DRE (ang. drug recognition expert - eksperci ds. rozpoznawania narkotyków) zgłosili, że kierowcy podejrzani o używanie syntetycznych kannabinoidów byli bardziej splątani i zdezorientowani oraz brali udział w większej ilości wypadków samochodowych niż ci podejrzewani o stosowanie naturalnych konopi indyjskich. Funkcjonariusze DRE odnotowali znacznie więcej stanów splątania (6/10) lub dezorientacji (5/10) w grupie używających „Spice" w porównaniu do grupy używającej marihuanę (0/25). Drżenie było objawem dotykającym znacznie większej liczby osób używających marihuanę (25/25) w porównaniu z osobami używającymi „Spice" (8/13).[156]

Piśmiennictwo

1 Winstock AR, Barratt MJ. Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend.* 2013;131(1-3):106-11. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.12.011.

2 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). *Further Consideration of the Synthetic Cannabinoids*. ACMD, October 2012. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119042/synthetic-cannabinoids-2012.pdf.

3 Dargan PI, Hudson S, Ramsey J, Wood DM. The impact of changes in UK classification of the synthetic cannabinoid receptor agonists in 'Spice'. *Int J Drug Policy*. Lipiec 2011;22(4):274-7. doi: 10.1016/j.drugpo.2011.02.006.

4 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Synthetic Cannabinoids in Europe* (auktyalizacja z dn. 28.05.2013) (seria Perspectives on Drugs). EMCDDA, 2013. http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids.

5 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *Synthetic Cannabinoids in Herbal Products*. UNODC, 2011.http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf (dostęp: 10 grudnia 2013).

6 Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci.* 21 września 2011;5:60. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00060.

7 Hudson S, Ramsey J. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids. *Drug Test Anal.* 2011;3:466-78.

8 Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett.* 2010;197:157-62.

9 Loeffler G, Hurst D, Penn A, Yung K. Spice, bath salts, and the U.S. military: the emergence of synthetic cannabinoid receptor agonists and cathinones in the U.S. Armed Forces. *Mil Med.* wrzesień 2012;177(9):1041-8.

10 Hudson S, Ramsey J, King L, Timbers S, Maynard S, Dargan PI, Wood DM. Use of high resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in 'herbal high' products. *J Anal Toxicol*. czerwiec 2010;34(5):252-60.

11 Huffman JW, Padgett LW. Recent developments in the medicinal chemistry of cannabinomimetic indoles, pyrroles and indenes. *Curr Med Chem.* 2005;12:1395-411.

12 D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. Sierpień 2004;29(8):1558-72.

13 Zuardi AW, Crippa JA, HallakJE, Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol,a cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res*. Kwiecień 2006;39(4):421-9.

14 Morgan CJ, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav.* Wrzesień 2013;38(9):2433-6. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.03.011.

15 Papanti D, Orsolini L, Francesconi G, Schifano F.'Noids' in a nutshell: everything you (don't) want to know about synthetic cannabimimetics. *Adv Dual Diagnosis*. 2014;7(3):1-13.

16 Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH. Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol Interv.* 2011;11:36-51.

17 Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton DR. Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett.* 1994;4:563-6.

18 De Brabanter N, Deventer K, Stove V, Van Eenoo P. Synthetic cannabinoids: general considerations. *P Belg Roy Acad Med*. 2013;2:209-25.

19 Wiley JL, Marusich JA, Huffman JW. Moving around the molecule: relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids. *Life Sci*. 27 lutego 2014;97(1):55–63. doi: 10.1016/j.lfs.2013.09.011.

20 Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology*. 2011;61(3):364-81.

21 Wells DL, Ott CA. The new marijuana. Ann Pharmacotherapy. 2011;45(3):414-17.

22 Yip L, Dart RC. Is there something more about synthetic cannabinoids? *Forensic Toxicol.*, 2014;32(2):340–1.

23 Fisar Z. Inhibition of monoamine oxidase activity by cannabinoids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* Czerwiec 2010;381(6):563-72. doi: 10.1007/s00210-010-0517-6.

24 Griffiths P, Sedefov R, Gallegos A, Lopez D. How globalization and market innovation challenge how we

think about and respond to drug use: ‘Spice’, a case study. *Addiction.* 2010;105:951-3.

25 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *EMCDDA–Europol 2012 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA*. Publications Office of the European Union, 2013.

26 Lewin AH, Seltzman HH, Carroll FI, Mascarella SW, Reddy PA. Emergence and properties of spice and bath salts: a medicinal chemistry perspective. *Life Sci* 27 lutego 2014;97(1):9–19. doi: 10.1016/j. lfs.2013.09.026.

27 Carroll FI, Lewin AH, Mascarella SW, Seltzman HH, Reddy PA. Designer drugs: a medicinal chemistry perspective. *Ann NY Acad Sci.* 2012;1248:18-38.

28 Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. Identification and quantitative analyses of two cannabimimetic phenylacetylindoles, JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles, JWH-081, JWH-015, JWH-200 and JWH-073, as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicol.* 2011;29:25-37.

29 Huffman J. Cannabimimetic indoles, pyrroles, and indenes: structure–activity relationships and receptor interactions. W: Reggio PH, ed. *The Cannabinoid Receptors*, s. 49–94. Humana Press, 2009.

30 Huffman JW, Mabon R, Wu MJ, Lu J, Hart R, Hurst DP, Reggio PH, Wiley JL, Martin BR. 3-indolyl1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB(1) cannabinoid receptor. *Bioorg Med Chem.* 2003;11:539-49.

31 Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N. ‘Spice’ and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom*. Maj 2009;44(5):832-7. doi: 10.1002/jms.1558.

32 Weissman A, Milne GM, Melvin LS Jr. Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982;223:516-23.

33 Devane WA, Breuer A, Sheskin T, Järbe TU, Eisen MS, Mechoulam R. A novel probe for the cannabinoid receptor. *J Med Chem*. 29 maja 1992;35(11):2065–9.

34 Gottardo R, Chiarini A, Dal Prà I, Seri C, Rimondo C, Serpelloni G, Armato U, Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *J Mass Spectrom.* Styczeń 2012;47(1):141-6. doi: 10.1002/jms.2036.

35 Hutter M, Broecker S, Kneisel S, Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in ‘herbal mixtures’ using LC-MS/MS techniques. J Mass Spectrom. Styczeń 2012;47(1):54-65. doi: 10.1002/ jms.2026.

36 Schneir AB, Cullen J, Ly BT. ‘Spice’ girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med.* Marzec 2011;40(3):296-9. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.10.014.

37 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cannabinoids and ‘Spice’ drug profile. http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabi- noids (dostęp: 11 grudnia 2013).

38 Choi H, Heo S, Choe S, Yang W, Park Y, Kim E, Chung H, Lee J. Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS. *Anal Bioanal Chem*. Maj 2013;405(12):3937-44. doi: 10.1007/s00216-012-6560-z.

39 Światowa Organizacja Zdrowia (WHO). JWH-018. Critical Review Report Agenda Poz. 4.5. Expert Committee on Drug Dependence Thirty-Sixth Meeting, Geneva, 16–20 czerwca 2014.

40 Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, i wsp. Changes in the prevalence of synthetic cannabinoids and cathinone derivatives in Japan until early 2012. *Forensic Toxicol.* 2013; 31:44-53.

41 Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci Int.* 2010;198:31-8.

42 Zuba D, Byrska B, Maciow M. Comparison of ‘herbal highs’ composition. *Anal Bioanal Chem.* 2011;400:119-26.

43 Dresen S, Ferreirós N, Pütz M, Westphal F, Zimmermann R, Auwärter V. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. J Mass Spectrom. Październik 2010;45(10):1186-94. doi: 10.1002/jms.1811.

44 Simmons J, Cookman L, Kang C, Skinner C. Three cases of‘spice’ exposure. *Clin Toxicol.* 2011;49:431– 3.

45 Simmons JR, Skinner CG, Williams J, Kang CS, Schwartz MD, Wills BK. Intoxication from smoking ‘Spice’. *Ann Emerg Med.* 2011;57:187-8.

46 Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 03.12.2012;39(2):234-43. doi: 10,1016/j.pnpbp.2012.04.017

47 Papanti D, Schifano F, Botteon G, Bertossi F, Mannix J, Vidoni D, Impagnatiello M, Pascolo-Fabrici E, Bonavigo T. ‘Spiceophrenia’: a systematic overview of ‘spice’-related psychopathological issues and a case

report. *Hum Psychopharmacol.* Lipiec 2013;28(4):379-89. doi: 10.1002/hup.2312.

48 DrugScope. DrugScope latest street drug survey highlights risks of new designer drugs for young people, 25 listopada 2013. http://www.drugscope.org.uk/Media/Press+office/pressreleases/DrugScope+latest+street+drug+survey+highlights+risks+of+new+designer+drugs+for+young+people.htm (dostęp: 6 grudnia 2013).

49 Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, Luebbecke M, Wiggermann M, Ernst L, Beuerle T. Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int.* 2009;191:58-63.

50 Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction*. Marzec 2013;108(3):534-44. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04078.x.

51 Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Intoxications by synthetic cannabinoids – current trends. (Abstrakty z Międzynarodowego Kongresu 2011 EAPCC - International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, 24–27 maja 2011, Dubrovnik, Chorwacja.) *Clin Toxicol.* 2011;49(3).

52 Ginsburg BC, McMahon LR, Sanchez JJ, Javors MA. Purity of synthetic cannabinoids sold online for recreational use. *J Anal Toxicol*. styczeń-luty 2012;36(1):66-8. doi: 10.1093/jat/bkr018.

53 Hillebrand J, Olszewski D, Sedefov R. Legal highs on the Internet. *Subst Use Misuse*. 2010;45:330-40.

54 Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Analyses of second-generation 'legal highs' in the UK: initial findings. *Drug Testing Analysis*. 2010;2:377-82.

55 Brandt SD, Sumnall HR, Measham, F, Cole J. Second generation mephedrone: the confusing case of NRG-1. *BMJ*. 2010;341:c3564.

56 Davies S, Wood DM, Smith G, Button J, Ramsey J, Archer R, i wsp. Purchasing 'legal highs' on the Internet – is there consistency in what you get? *QJM*. 2010;103:489-93.

57 Ramsey J, Dargan PI, Smyllie M, Davies S, Button J, Holt DW, i wsp. Buying 'legal' recreational drugs does not mean that you are not breaking the law. *QJM*. 2010;103:777-83.

58 Ogata J, Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. DNA sequence analyses of blended herbal products including synthetic cannabinoids as designer drugs. *Forensic Sci Int.* 2013;227(1–3):33–41.

59 Park Y, Lee C, Lee H, Pyo J, Jo J, Lee J, Choi H, Kim S, Hong RS, Park Y, Hwang BY, Choe S, Jung JH. Identification of a new synthetic cannabinoid in a herbal mixture: 1-butyl-3-(2-ethoxybenzoyl) indole. *Forensic Toxicol.* 2013;31:187-96.

60 Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. URB-754: a new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products. *Forensic Sci Int.* 2013;227(1–3):21-32.

61 Uchiyama N, Shimokawa Y, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. Two new synthetic cannabinoids, AM-2201 benzimidazole analog (FUBIMINA) and (4-methylpiperazin1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone (MEPIRAPIM), and three phenethylamine derivatives, 25H-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog, 25B-NBOMe, and 2C-N-NBOMe, identified in illegal products. *Forensic Toxicol.* 2014;32(1):105-15.

62 Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. Two new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabimimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ADBICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative a-PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products. *Forensic Toxicol.* 2013;31:223-40.

63 Lonati D, Buscaglia E, Papa P, Valli A, Coccini T, Giampreti A, Petrolini VM, Vecchio S, Serpelloni G, Locatelli CA. MAM-2201 (analytically confirmed) intoxication after 'Synthacaine' consumption. *Ann Emerg Med.* Grudzień 2014;64(6):629-32. doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.01.007.

64 Wurita A, Hasegawa K, Minakata K, Watanabe K, Suzuki O. A large amount of new designer drug diphenidine coexisting with a synthetic cannabinoid 5-fluoro-AB-PINACA found in a dubious herbal product. *Forensic Toxicol.* 2014;32(2):331-7.

65 Ashton JC. Synthetic cannabinoids as drugs of abuse. *Curr Drug Abuse Rev*. 2012;5(2):158–68.

66 Castellanos D, Thornton G. Synthetic cannabinoid use: recognition and management. *J Psychiatr Pract.* Marzec 2012;18(2):86-93. doi: 10.1097/01.pra.0000413274.09305.9c.

67 HM Inspectorate of Prisons. *HM Chief Inspector of Prisons for England and Wales: Annual Report 2013–14*.

68 Psychonaut Web Mapping Research Group. *Psychonaut Web Mapping Project: Final Report*. Institute of Psychiatry, King's College London, 2010.

69 Johnson LA, Johnson RL, Portier RB. Current 'legal highs'. *J Emerg Med*. Czerwiec 2013;44(6):1108-15. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.09.147.

70 Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). *Benzofurans: A Review of the Evidence of Use and Harm*. ACMD, listopad 2013.

71 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Understanding the Spice Phenomenon*. EMCDDA, 2009.

72 Smith K, Flatley J, red. *Drug Misuse Declared: Findings from the 2010/11 British Crime Survey. England and Wales* (biuletyn statystyczny brytyjskiego Home Office). Home Office, 2011.

73 Clinical Committee of the Government Delegation for the National Plan on Drugs. *Emerging Drugs* (Report nr 6 Klinicznej Komisji. Ministerstwo Zdrowia, Madryt, 2011.

74 Hu X, Primack BA, Barnett TE, Cook RL. College students and use of K2: an emerging drug of abuse in young persons. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2011;06:16-19.

75 Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. *Monitoring the Future: National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings, 2012*. Institute for Social Research, the University of Michigan, 2013. http://www.monitoringthefuture.org//pressreleases/13drugpr_complete.pdf (dostęp: 19 grudnia 2013).

76 Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, Al-Jumaan M, Bronstein AC, Heard KJ. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med.* 2012;60:435-8.

77 Forrester M, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31:1006-11.

78 Barratt MJ, Cakic V, Lenton S. Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev.* Marzec 2013;32(2):141-6. doi: 10.1111/j.1465-3362.2012.00519.x.

79 Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend*. 01.01.2012;120(1–3):238-41. doi: 10.1016/j. drugalcdep.2011.07.011.

80 Castellanos D, Singh S, Thornton G, Avila M, Moreno A. Synthetic cannabinoid use: a case series of adolescents. *J Adolesc Health.* 2011;49(4):347-9.

81 Hurst D, Loeffler G, McLay R. Synthetic cannabinoid agonist induced psychosis a case series. APA - plakat. Naval Medical Centre, San Diego, 2011. http://www.ncis.navy.mil/PI/CRP/Documents/ Spice%20APA%20poster.pdf. (Abstrakt z *Am J Psychiatry.* Październik 2011;168(10):1119. doi: 10.1176/ appi.ajp.2011.11010176.)

82 Van Der Veer N, Friday J. Persistent psychosis following the use of Spice. *Schizophrenia Res.* 2011;130:285-6.

83 Peglow S, BuchnerJ, Briscoe G. Synthetic cannabinoid induced psychosis in a previously nonpsychotic patient. *Am J Addict*. 2012;21:287-8.

84 Tung CK, Chiang TP, Lam M. Acute mental disturbance caused by synthetic cannabinoid: a potential emerging substance of abuse in Hong Kong. *East Asian Arch Psychiatry*. 2012;22(1):31-3.

85 Chan WL, Wood DM, Hudson S, Dargan PI. Acute psychosis associated with recreational use of benzofuran 6-(2 aminopropyl)benzofuran (6-APB) and cannabis. *J Med Toxicol*. wrzesień 2013;9(3):278–81. doi: 10.1007/s13181-013-0306-y.

86 Thornton SL, Lo J, Clark RF, Wu AH, Gerona RR. Simultaneous detection of multiple designer drugs in serum, urine, and CSF in a patient with prolonged psychosis. *Clin Toxicol (Phila)*. Grudzień 2012;50(10):1165-8. doi: 10.3109/15563650.2012.744996.

87 Brents LK, Prather PL. The K2/Spice phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Drug Metab Rev.* Luty 2014;46(1):72–85. doi: 10.3109/03602532.2013.839700.

88 Schifano F, Corazza O, Deluca P, i wsp.: Psychoactive drug or mystical incense? Overview of the online available information on spice products. *Int J Cult Ment Health.* 2009;2:137-44.

89 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use multiple states, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 15 lutego 2013;62(6):93–8.

90 Bebarta VS, Ramirez S, Varney SM. Spice: a new 'legal' herbal mixture abused by young active duty military personnel. *Subst Abus.* 2012;33:191-4.

91 Schifano F, Deluca P, Baldacchino A, Peltoniemi T, Scherbaum N, Torrens M, et al. Drugs on the web; the Psychonaut 2002 EU project. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30:640-6.

92 Teske J, Weller JP, Fieguth A, Rothämel T, Schulz Y, Tröger HD. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl) methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010;878:2659-63.

93 93 Kleinschmidt K, Forrester MB. A comparison of ingested versus inhaled synthetic cannabinoids. *Clin Toxicol.* 2011;49(6):530-1.

94 Shanks KG, Dahn T,Terrell AR. Detection of JWH-018 and JWH-073 by UPLC–MS-MS in postmortem whole

blood casework. *J Analytical Toxicol.* 2012;36:145-52.

95 Saito T, Namera A, Miura N, Ohta S, Shota Miyazaki S, Osawa M, Inokuchi S.A fatal case of MAM-2201 poisoning. *Forensic Toxicol.* 2013;31:333-7.

96 Kronstrand R, Roman M, Andersson M, Eklund A. Toxicological findings of synthetic cannabinoids in recreational users. J Analytical Toxicol. 2013;37(8):534-41.

97 Schaefer N, Peters B, Bregel D, Kneisel S, Auwärter V, Schmidt PH, Ewald AH. A fatal case involving several synthetic cannabinoids. *Toxichem Krimtech.* 2013;80 (wydanie specjalne):248.

98 Behonick G, Shanks KG, Firchau DJ, Mathur G, Lynch CF, Nashelsky M, Jaskierny DJ, Meroueh C. Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22. *J Anal Toxicol.* Październik 2014;38(8):559-62. doi: 10.1093/jat/bku048.

99 Savasman CM, Peterson DC, Pietak BR, Dudley MH, Clinton Frazee III C, Garg U. Two fatalities due to the use of synthetic cannabinoids alone. W: *Proceedings of the 66th Annual Scientific Meeting of the American Academy of Forensic Sciences, Seattle, WA 17–22 lutego, 2014*, s. 316. Publication Printers, 2014.

100 Corkery J, Claridge H, Loi B, Goodair C, Schifano F. *NPSAD Annual Report 2013-Drug-Related Deaths in the UK: Styczeń-grudzień 2012*. National Programme on Substance Abuse Deaths (NPSAD), 2014.

101 Elliott S, Evans J. A 3-year review of new psychoactive substances in casework. *Forensic Sci Int.* 2014;243:55-60.

102 Wikstrom M, Thelander G, Dahlgren M, Kronstrand R. An accidental fatal intoxication with methoxetamine. *J Analytic Toxicol*. 2013;37(1):43-6.

103 Rosenbaum CD, Scalzo AJ, Long C, Weber J, Jenkins A, Lopez G, Ragone S. K2 and spice abusers: a case series of clinical and laboratory findings. Prace zaprezentowane podczas amerykańskiego kongresu klinicznej toksykologi NACCT (North American Congress of Clinical Toxicology), 21–26 Września 2011 w Washington DC.

104 Patton AL, Chimalakonda KC, Moran CL, McCain KR, Radominska-Pandya A, James LP, Kokes C, Moran JH. K2 toxicity: fatal case of psychiatric complications following AM2201 exposure. *J Forensic Sci.* Listopad 2013;58(6):1676-80. doi: 10.1111/1556-4029.12216.

105 Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med.*Luty 2013;44(2):360–6. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.07.061.

106 Westerbergh J, Hulten P. Novel synthetic cannabinoids, CRA13, JWH-015, JWH-081 and JWH-210 – detected in a case series. (Abstrakty z Międzynarodowego Kongresu 2011 EAPCC - International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, 24–27 maja 2011, Dubrovnik, Chorwacja.) *Clin Toxicol*. 2011;49(3):199.

107 Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Auwarter V. New drugs of abuse: acute intoxication by smoking herbal products containing synthetic cannabinoids. (Abstrakty z Międzynarodowego Kongresu 2011 EAPCC - International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, 24–27 maja 2011, Dubrovnik, Chorwacja.) *Clin Toxicol.* 2011;49(3):199.

108 Compton DR, Johnson MR, Melvin LS, Martin BR. Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents. *J Pharmacol Exp Ther.* Styczeń 1992;260(1):201-9.

109 D'Ambra TE, Estep KG, Bell MR, Eissenstat MA, Josef KA, Ward SJ, Haycock DA, Baizman ER, Casiano FM, Beglin NC, et al. Conformationally restrained analogues of pravadoline: nanomolar potent, enantioselective, (aminoalkyl)indole agonists of the cannabinoid receptor. *J Med Chem.* 1992;35(1):124-35.

110 Spaderna M, Addy P, D'Souza DC. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology*. 2013;228(4):525-40.

111 Winstock AR, Barratt MJ. The 12-month prevalence and nature of adverse experiences resulting in emergency medical presentations associated with the use of synthetic cannabinoid products. *Hum Psychopharmacol*. Lipiec 2013;28(4):390-3. doi: 10.1002/hup.2292.

112 Freeman MJ, Rose DZ, Myers MA, Gooch CL, Bozeman AC, Burgin WS. Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana 'spice'. *Neurology.* 2013;81(24):2090-3.

113 Freeman WD, Jacksonville FL, Louh IK. Spice encephalopathy, 2014. Neurology website, http:// www.neurology.org/content/81/24/2090/reply/ (dostęp: 5 lutego 2014).

114 Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1622–7.

115 Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of 'Spice Gold'. *Dtsch Arztebl Int*. Czerwiec 2009;106(27):464–7. doi: 10.3238/arztebl.2009.0464.

116 Banerji S, Deutsch CM, Bronstein AC. Spice ain't so nice. *Clin Toxicol.* 2010;48:632 (abstrakt 137).

http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/15563650.2010.493290 (dostęp: 15 listopada 2013).

117 Every-Palmer S. Warning: legal synthetic cannabinoid receptor agonists such as JWH-018 may precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction*. 2010;105:1959-60.

118 Johnson LA, Johnson RL, Alfonzo C. Spice: a legal marijuana equivalent. *Mil Med.* 2011;176:718-20.

119 Benford DM, Caplan JP. Psychiatric sequelae of spice, K2, and synthetic cannabinoid receptor agonists. *Psychosomatics*. 2011;52:295.

120 Vearrier D, Osterhoudt KC. A teenager with agitation: higher than she should have climbed. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26:462-5.

121 Donnelly MT. Health Advisory: K2 Synthetic Marijuana Use Among Teenagers and Young Adults in Missouri. Missouri Department of Health and Senior Services, 5 marca 2010. http://health.mo.gov/emergencies/ert/alertsadvisories/pdf/HAd3-5-2010.pdf (dostęp: 15 listopada 2013).

122 Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend.* 2011;117:152-7.

123 Müller H, Sperling W, Köhrmann M, i wsp. The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. *Schizophr Res.* 2010;118:309-10.

124 Pierre JM. Cannabis, synthetic cannabinoids, and psychosis risk: what the evidence says. *Curr Psychiatr.* 2011;10:49-58.

125 Thomas S, Bliss S, Malik M. Suicidal ideation and self-harm following K2 use. *J Okla State Med Assoc.* listopad 2012;105(11):430-3.

126 Young AC, Schwarz E, Medina G, Obafemi A, Feng SY, Kane C, Kleinschmidt K. Cardiotoxicity associated with the synthetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation. *Am J Emerg Med.* Wrzesień 2012;30(7):1320.e5–7. doi: 10.1016/j.ajem.2011.05.013.

127 Brakoulias V. Products containing synthetic cannabinoids and psychosis. *Aust NZ J Psychiatry.*2012 Mar;46(3):281–2. doi: 10.1177/0004867411433974.

128 Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study. *Br J Psychiatry*. Październik 2010;197(4):285-90. doi: 10.1192/bjp.bp.110.077503.

129 Forrester MB, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers. *J Addict Dis*. 2011;30:351-8.

130 Canning J, Ruha A, Pierce R, Torrey M, Reinhart S. Severe GI distress after smoking JWH-018. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48:618.

131 Yen M, Berger RE, Roberts J, Ganetsky M. Middle cerebral artery stroke associated with use of synthetic cannabinoid K2. Clin Toxicol. 2012;50(7):673-4.

132 Lapoint J, Nelson LS. Synthetic cannabinoids: the newest, almost illicit drug of abuse. Emerg Med. 2011;43(2):26-8.

133 Ng SK, Brust JC, Hauser WA, Susser M. Illicit drug use and the risk of new-onset seizures. *Am J Epidemiol.* 1990;132:47-57.

134 Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42:1266-72.

135 Keeler MH, Reifler CB. Grand mal convulsions subsequent to marijuana use. Case report. *Dis Nerv Syst.* 1967;28:474-5.

136 Schneir A, Baumbacher T. Convulsions as a complication of synthetic cannabinoid use. *Clin Toxicol.* 2011;49(6):526.

137 137 Seifert SA, Brazwell EM, Smeltzer C, Gibb J, Logan BK. Seizure and acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use. *Clin Toxicol.* 2013;51(7):667.

138 Kazory A, Aiyer R. Synthetic marijuana and acute kidney injury: an unforeseen association. *Clin Kidney J.* 2013;6(3):330–3.

139 Bhanushali GK, Jain G, Fatima H, Leisch LJ, Thornley-Brown D. AKI associated with synthetic cannabinoids: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol.* Kwiecień 2013;8(4):523–6.doi:10.2215/CJN.05690612.

140 Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Kid Int.* 2012;81:442–8.

141 National Poisons Information Service (NPIS). *Annual Report 2012/13*. NPIS, 2013.

142 American Association of Poison Control Centers (AAPCC). *Fake Marijuana Spurs More Than 2,500 Calls to U.S. Poison Centers This Year Alone*. AAPCC, 2010.

143 Glue P, Al-Shaqsi S, Hancock D, Gale C, Strong B, Schep L. Hospitalisation associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *NZ Med J.* 2013;126(1377):18–22.

144 Sobolevsky T, Prasolov I, Rodchenkov G. Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-

administration urine. *Forensic Sci Int*. 2010;200:141–7.

145 Emerson B, Durham B, Gidden J, Lay JO Jr. Gas chromatography–mass spectrometry of JWH-018 metabolites in urine samples with direct comparison to analytical standards. *Forensic Sci Int*. 10 czerwca 2013;229(1–3):1–6. doi: 10.1016/j.forsciint.2013.03.006.

146 Lovett DP, Yanes EG, Herbelin TW, Knoerzer TA, Levisky JA. Structure elucidation and identification of a common metabolite for naphthoylindole-based synthetic cannabinoids using LC-TOF and comparison to a synthetic reference standard. *Forensic Sci Int.* 10 marca 2013;226(1–3):81–7. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.12.012.

147 Rodgman C, Kinzie E, Leimbach E. Bad mojo: use of the new marijuana substitute leads to more and more ED visits for acute psychosis. *Am J Emerg Med*. 2011;29:232.

148 Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Mackie K. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist. *Br J Pharmacol*. 2010;160(3):585-93.

149 Lin CY, Wheelock AM, Morin D, Baldwin RM, Lee MG, Taff A, Plopper C, Buckpitt A, Rohde A. Toxicity and metabolism of methylnaphthalenes: comparison with naphthalene and 1-nitronaphthalene. *Toxicology*. 16 czerwca 2009;260(1–3):16–27. doi: 10.1016/j.tox.2009.03.002.

150 Hopkins CY, Gilchrist BL. A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids. *J Emerg Med.* 2013;45(4):544-6.

151 Alhadi S, Tiwari A, Vohra R, Gerona R, Acharya J, Bilello K. High times, low sats: diffuse pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *J Med Toxicol.* 2013;9(2):199-206.

152 Alvarez Y, Pérez-Mañá C, Torrens M, Farré M. Antipsychotic drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis J Subst Abuse Treat. Lipiec 2013;45(1):1-10. doi: 10.1016/j.jsat.2012.12.013.

153 Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*. luty 2002;47(1):27-38.

154 Monte AA, Bronstein AC, Dahze JC, Heard KJ, Hoppe JA, Hoyte CO, Iwanicki JL, Lavonas EJ. Supplementary appendix to an outbreak of exposure to a novel synthetic cannabinoid. *New Engl J Medicine*. 2014;370(4):389–90. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMc1313655/suppl_ file/nejmc1313655_appendix.pdf.

155 Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ('Spice'): a case series. *Int J Legal Med*.Styczeń 2014;128(1):59– 64. doi: 10.1007/s00414-013-0864-1.

156 Chase PB. Signs of synthetic cannabinoid vs. marijuana intoxication as determined by police drug recognition experts. *Clin Toxicol.* 2013;51(7):667.

Załącznik

Interakcje „narkotyków klubowych” z lekami stosowanymi w leczeniu zakażenia wirusem HIV

Istnieją obawy dotyczące wpływu narkotyków używanych przez osoby zakażone wirusem HIV na leki antyretrowirusowe z powodu problemów związanych z przestrzeganiem schematów stosowania leku oraz poważnymi interakcjami narkotyków z lekami (Tabela A1).[1,2] Opublikowano studia przypadków dotyczące poważnych problemów związanych z interakcjami między substancjami[3] prowadzącymi nawet do śmierci.[4] Badania wykazały także działanie immunosupresyjne substancji.[5-7] Rekreacyjne używanie narkotyków konsekwentnie wiązało się z niższym wskaźnikiem przyjmowania leków na HIV,[8,9] przy szczególnie niskich poziomach tego wskaźnika wśród osób zażywających wiele rodzajów narkotyków.[10] Istnieją dowody zależności na linii dawka-reakcja pomiędzy używaniem pewnych narkotyków a przestrzeganiem schematu stosowania leków, które sugerują, że niekontrolowane lub intensywne używanie może mieć szczególnie szkodliwy wpływ na przestrzeganie schematu stosowania leku,[11] jednakże wymaga to przeprowadzenia dalszych badań.

Głównym problemem jest interakcja GHB/GBL z lekami przeciwwirusowymi u pacjentów zakażonych wirusem HIV.[1] Romanelli i wsp. twierdzą, że pacjenci zakażeni wirusem HIV, którzy zażywają GHB/GBL, muszą zostać ostrzeżeni o potencjalnych zagrożeniach związanych z interakcją narkotyku z inhibitorami proteazy (zwłaszcza rytonawirem). Wynika to z faktu, że klirens GHB zależy częściowo od systemowego utleniania, a częściowo od metabolizmu pierwszego przejścia w układzie CYP450. W przypadku opisanym przez Romanelli i wsp. hamowanie systemu CYP450 przez rytonawir może wyjaśniać nadmierną reakcję pacjenta na GHB. Ukazuje to potencjalne niepożądane efekty, które mogą wystąpić, gdy narkotyki klubowe, takie jak MDMA i GHB, są podawane jednocześnie z lekami antyretrowirusowymi, prawdopodobnie z efawirenzem.[1]

Zalecono również ostrożne stosowanie GHB/GBL przez pacjentów zakażonych wirusem HIV, u których występują schorzenia w szczególności z inhibitorami proteazy o właściwościach hamujących CYP450[2] i predysponujące do wystąpienia drgawek lub infekcje oportunistyczne, które mogą obniżyć próg drgawkowy (np. toksoplazmoza, kryptokokalne zapalenie opon mózgowych), ponieważ GHB/GBL może doprowadzić do wystąpienia napadów przypominających atak padaczkowy. Używanie GHB/GBL może również prowadzić do wystąpienia silnych nudności, wymiotów i podrażnienia przewodu pokarmowego, które będą niekorzystnie wpływać na wchłanianie leków antyretrowirusowych.[2] Istnieją również obawy dotyczące zażywania leków na HIV w stanie nietrzeźwości, zwłaszcza podczas długotrwałych ciągów.[2]

Stosowanie ketaminy potęguje ogólne problemy z przestrzeganiem schematów leczenia przeciwretrowirusowego, a wpływ narkotyku na układ sercowo-naczyniowy może być szkodliwy u pacjentów z chorobami serca lub zaburzeniami lipidowymi. Jako substrat układu CYP450 (w szczególności 3A4 i 2B6) ketamina może wchodzić w interakcje z

niektórymi lekami antyretrowirusowymi, w szczególności z inhibitorami proteazy i lekami wspomagającymi (rytonawirem i kobicystatem), które charakteryzują się właściwościami hamującymi CYP3A4 i CYP2B6.[2] Z drugiej strony, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), takie jak efawirenz i newirapina są induktorami CYP3A4 i 2B6 i prowadzą do zmniejszenia działania ketaminy. Może to prowadzić do wstrzyknięcia ketaminy w celu uniknięcia efektu pierwszego przejścia i utrzymania oczekiwanych efektów.

Piśmiennictwo

1 Antoniou T, Alice Lin-in Tseng A. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002;36:1598–613.

2 Romanelli F, Smith KM, Pomeroy C. Use of club drugs by HIV-seropositive and HIV-seronegative gay and bisexual men. *Topics HIV Med*. 2003;11(1):25-32.

3 Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med.* 1999;159:2221-4.

4 Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet*. 1998;352:1751-2.

5 ConnorTJ. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): a stressor on the immune system. *Immunology* 2004;111(4):357–67.

6 Pacifici R, Zuccaro P, Farre M, i wsp. Effects of repeated doses of MDMA ('ecstasy') on cell-mediated immune response in humans. *Life Sci.* 2001;69:2931-41.

7 Pacifici R, Zuccaro P, Hernandez LC, i wsp. Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine alone and in combination with ethanol on the immune system in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296:207-15.

8 Halkitis PN, Kutnick AH, Slater S. The social realities of adherence to protease inhibitor regimens: substance use, health care and psychological states. *J Health Psychol.* 2005;10:545-58.

9 Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, i wsp. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS*. 1999;13:1099-107.

10 Peretti-Watel P, Spire B, Lert F, Obadia Y, VESPA Group. Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-positive patients: Evidence from a large sample of French outpatients. *Drug Alcohol Depend*. 2006;82(suppl 1): S71–9.

11 Braithwaite RS, McGinnis KA, Conigliaro J, i wsp. A temporal and dose-response association between alcohol consumption and medication adherence among veterans in care. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29:1190-7

Tabela A1. *Prawdopodobieństwo interakcji narkotyku z lekiem (DDI ang. drug-drug interaction) pomiędzy powszechnie stosowanymi lekami antyretrowirusowymi (ARV) a narkotykami klubowymi/substancjami psychoaktywnymi.*

Lek antyretrowirusowy		GHB/GBL	Ketamina (i metoksetamina)	Podtlenek azotu	Metamfetamina	Mefedron	MDMA
	Metabolizm narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych	Efekt pierwszego przejścia - CYP2D6 i CYP3A4; utlenianie do kwasu bursztynowego	Efekt pierwszego przejścia CYP3A4 (główny), CYP2B6 (mniej istotny), and CYP2C9 (mniej istotny)	Tlenek azotu (N_2O) nie jest metabolizowany w tkankach ludzkich, ale ulega redukcji pod wpływem szczurzych i ludzkich bakterii jelitowych do azotu cząsteczkowego (N_2). Prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z ARV jest bardzo małe	Efekt pierwszego przejścia CYP2D6	Prawdopodobny udział CYP2D6 i CYP3A4 w efekcie pierwszego przejścia mefedronu; udział UDP-glukuronylotransferazy jako drogi eliminacji	Efekt pierwszego przejścia CYP2D6 i CYP3A4 (mniej istotny)
Efawirenz	Prawdopodobny mechanizm DDI	Efawirenz może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na GHB poprzez indukcję CYP3A4	Efawirenz może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na ketaminę poprzez indukcję CYP3A4 i CYP2B6 (ale może także hamować CYP2C9 i prowadzić do niewielkiego zwiększenia stężenia ketaminy)	Małe prawdopodobieństwo interakcji z lekami ARV	Brak	Efawirenz może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na mefedron przez indukcję CYP3A4 i UDP-glukuronylotransferazy	Brak lub bardzo niewielkie zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na MDMA przez indukcję CYP3A4
	Hipotetyczny wynik DDI	Zredukowane efekty działania GBL/GHB	Zredukowane efekty działania ketaminy		Brak	Zredukowane efekty działania mefedronu	Prawdopodobieństwo zredukowania efektów działania MDMA w małym stopniu
	Komentarze	Mało prawdopodobne, aby były znaczące	Prawdopodobieństwo mniejszej skuteczności ketaminy u osób, które ją sobie wstrzyknęły w celu zwiększenia efektu działania i uniknięcia efektu pierwszego przejścia		Wejście w interakcje jest mało prawdopodobne	Prawdopodobieństwo mniejszej skuteczności mefedronu u osób, które go sobie wstrzyknęły w celu zwiększenia efektu działania i uniknięcia efektu pierwszego przejścia	Mało prawdopodobne, aby były znaczące

Lek antyretrowiru-sowy		GHB/GBL	Ketamina (i metoksetamina)	Tlenek azotu	Metamfetamina	Mefedron	MDMA
Newirapina	Prawdopodobny mechanizm DDI	Newirapina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na GHB poprzez indukcję CYP3A4	Newirapina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na ketaminę przez indukcję CYP3A4 i CYP2B6		Brak	Newirapina może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na mefedron przez indukcję CYP3A4 i UDP-glukuronylotransferazy	Brak lub bardzo niewielkie zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na MDMA przez indukcję CYP3A4
	Teoretyczny wynik DDI	Zredukowane efekty działania GBL/GHB	Zredukowane efekty działania ketaminy		Brak	Zredukowane efekty działania mefedronu	Prawdopodobieństwo zredukowania efektów działania MDMA w małym stopniu
	Komentarze	Mało prawdopodobne, aby były znaczące	Prawdopodobieństwo mniejszej skuteczności ketaminy, u osób, które ją sobie wstrzyknęły w celu zwiększenia efektu działania i uniknięcia efektu pierwszego przejścia		Wejście w interakcje jest mało prawdopodobne	Prawdopodobieństwo mniejszej skuteczności mefedronu, u osób, które go sobie wstrzyknęły w celu zwiększenia efektu działania i uniknięcia efektu pierwszego przejścia	Mało prawdopodobne, aby były znaczące
Etrawiryna	Prawdopodobny mechanizm DDI	Etrawiryna może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na GHB poprzez indukcję CYP3A4	Etrawiryna może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na ketaminę poprzez indukcję CYP3A4 (ale może także hamować CYP2C9 i prowadzić do lekkiego zwiększenia poziomu ketaminy)		Brak	Etrawiryna może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na mefedron przez indukcję CYP3A4 i UDP-glukuronylotransferazy	Brak lub bardzo niewielkie zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na MDMA przez indukcję CYP3A4
	Hipotetyczny wynik DDI	Zredukowane efekty działania GBL/GHB	Prawdopodobnie zredukowane działania ketaminy (prawdopodobnie nie aż tak jak przypadku efrawirensu i newirapiny)		Brak	Zredukowane efekty działania mefedronu	Prawdopodobieństwo mniejszej skuteczności działania MDMA

Lek antyretrowi-rusowy		GHB/GBL	Ketamina (i metoksetamina)	Tlenek azotu	Metamfetamina	Mefedron	MDMA
	Komentarze	Mało prawdopodobne, aby były znaczące	Prawdopodobieństwo mniejszej skuteczności ketaminy, a u osób, które ją sobie wstrzyknęły celem zwiększenia efektu działania i uniknięcia efektu pierwszego przejścia – nieznany wpływ hamowania CYP2C9 w porównaniu do indukcji CYP3A4		Wejście w interakcje jest mało prawdopodobne	Istnieje możliwość, że mefedron będzie mniej skuteczny, a osoby badane mogą wstrzykiwać go w celu zwiększenia skuteczności i uniknięcia efektu pierwszego przejścia	Mało prawdopodobne, aby były znaczące
Atazanawir/ rytonawir	Prawdopodobny mechanizm DDI	Hamowanie CYP3A4 przez atazanawir, a przede wszystkim rytonawir może zwiększać ekspozycję organizmu na GBL/GHB, zwłaszcza w przypadku osób z wolno metabolizującym CYP2D6, u których mogą być wykorzystane alternatywne szlaki metaboliczne (tj. CYP3A4)	Hamowanie CYP3A4, CYP2B6 i CYP2C9 przez rytowir może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ketaminę		Wpływ atazanawiru oraz niskich dawek rytowiru na metabolizm CYP2D6 jest mało prawdopodobny. Jednakże, u osób z wolno metabolizującym CYP2D6 mogą zostać wykorzystane alternatywne szlaki metaboliczne (tj. CYP3A4), a ich działanie może zostać zahamowane przez atazanawir i rytonawir.	Hamowanie CYP3A4 przez atazanawir i przede wszystkim rytonawir może zwiększać ekspozycję organizmu na mefedron; rola indukcji UDP-glukuronylotransferazy (glukuronidacja metabolitu mefedronu) przez rytonawir nadal jest niejasna i jest ona równoważona przez hamowanie tego szlaku metabolicznego przez atazanawir	Hamowanie CYP3A4 przez atazanawir i przede wszystkim rytonawir może zwiększać ekspozycję organizmu na MDMA, zwłaszcza w przypadku osób z wolno metabolizującym CYP2D6, mogą być wykorzystane alternatywne szlaki metaboliczne (tj. CYP3A4)
	Hipotetyczny wynik DDI	Zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja i toksyczność narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych	Zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja i toksyczność narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych		Prawdopodobieństwo zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji i toksyczności narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych u osób z wolno metabolizującym CYP2D6	Zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja i toksyczność narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych	Prawdopodobieństwo zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji i toksyczności narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych

Lek antyretrowi-rusowy		GHB/GBL	Ketamina (i metoksetamina)	Tlenek azotu	Metamfetamina	Mefedron	MDMA
	Komentarze	Chociaż nie udowodniono tego klinicznie, osoby leczone inhibitorami proteazy wzmacnianymi przez podanie rytonawiru należy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z GBL/GHB	Chociaż nie udowodniono klinicznie, osoby leczone inhibitorem proteazy wzmacnianym przez podanie rytonawiru należy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z ketaminą		Znaczenie kliniczne jest niejasne	Chociaż nie udowodniono tego klinicznie, osoby leczone inhibitorami proteazy wzmacnianymi przez podanie rytonawiru należy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z mefedronem	Chociaż nie udowodniono tego klinicznie, osoby leczone inhibitorami proteazy wzmacnianymi przez podanie rytonawiru należy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z MDMA
Darunawir/ rytonawir	Prawdopodobny mechanizm DDI	Hamowanie CYP3A4 przez rytonawir może zwiększać ekspozycję organizmu na GBL/GHB, zwłaszcza w przypadku osób z wolno metabolizującym CYP2D6, mogą być wykorzystane alternatywne szlaki metaboliczne (tj. CYP3A4)	Hamowanie CYP3A4, CYP2B6 i CYP2C9 przez rytonawir może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ketaminę		Wpływ niskich dawek rytonawiru na metabolizm CYP2D6 jest mało prawdopodobny. Jednakże, u osób z wolno metabolizującym CYP2D6 mogą być wykorzystane alternatywne szlaki metaboliczne (tj. CYP3A4), a ich aktywność może zostać zahamowane przez rytonawir.	Hamowanie CYP3A4 przez atazanawir może zwiększać ekspozycję organizmu na mefedron; rola indukcji UDP-glukuronylotransferazy (glukuronidacja metabolitu mefedronu) przez rytnawir nadal jest niejasna	Hamowanie CYP3A4 przez rytonawir może zwiększać ekspozycję organizmu na MDMA, zwłaszcza w przypadku osób z wolno metabolizującym CYP2D6, mogą być wykorzystane alternatywne szlaki metaboliczne (tj. CYP3A4)
	Hipotetyczny wynik DDI	Zwiększonana ogólnoustrojowa ekspozycja i toksyczność narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych	Zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja i toksyczność narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych		Prawdopodobieństwo zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji i toksyczności narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych u osób z wolno metabolizującym CYP2D6	Zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja i toksyczność narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych	Prawdopodobieństwo zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji i toksyczności narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych

Lek antyretrowi-rusowy		GHB/GBL	Ketamina (i metoksetamina)	Tlenek azotu	Metamfetamina	Mefedron	MDMA
	Komentarze	Chociaż nie udowodniono tego klinicznie, osoby leczone inhibitorami proteazy wzmacnianymi przez podanie rytonawiru należy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z GBL/GHB	Chociaż nie udowodniono tego klinicznie, osoby leczone inhibitorami proteazy wzmacnianymi przez podanie rytonawirunależy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z ketaminą		Znaczenie kliniczne jest niejasne	Chociaż nie udowodniono tego klinicznie, osoby leczone inhibitorami proteazy wzmacnianymi przez podanie rytonawiru należy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z mefedronem	Chociaż nie udowodniono tego klinicznie, osoby leczone inhibitorami proteazy wzmacnianymi przez podanie rytonawiru należy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z MDMA
Elwitegrawir/ kobicystat	Prawdopodobny mechanizm DDI	Hamowanie CYP2D6 i CYP3A4 przez kobicystat może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na GBL/GHB	Hamowanie CYP3A4 i CYP2B6 (łagodne) przez kobicystat może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ketaminę		Hamowanie CYP2D6 przez kobicystat może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na metamfetaminę	Hamowanie CYP2D6 i CYP3A4 przez kobicystat może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na mefedron	Hamowanie CYP2D6 i CYP3A4 przez kobicystat może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na MDMA
	Hipotetyczny wynik DDI	Zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja i toksyczność narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych	Zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja i toksyczność narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych		Zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja i toksyczność narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych	Zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja i toksyczność narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych	Zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja i toksyczność narkotyków klubowych/substancji psychoaktywnych
	Komentarze	Chociaż nie udowodniono tego klinicznie, osoby leczone kobicystatem** należy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z GBL/GHB	Chociaż nie udowodniono tego klinicznie, osoby leczone kobicystatem** należy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z ketaminą		Chociaż nie udowodniono tego klinicznie, osoby leczone kobicystatem** należy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z metamfetaminą	Chociaż nie udowodniono tego klinicznie, osoby leczone kobicystatem** należy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z mefedronem	Chociaż nie udowodniono tego klinicznie, osoby leczone kobicystatem** należy ostrzec o możliwości wystąpienia interakcji z MDMA

Uwaga: Leki klasy NRTI - nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, rylpiwiryna (nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy), raltegrawir i dolutegawir (inhibitory integazy) oraz marawirok (agonista receptora CCR5) nie zostały umieszczone w tabeli, ponieważ istnieje małe prawdopodobieństwo zajścia interakcji między lekiem a narkotykiem klubowym/substancją psychoaktywną.
**"Kobicystat może być stosowany jako lek wzmacniający działanie elwitegrawiru (inhibitora integrazy) oraz atazanawiru i durunawiru (inhibitorów proteazy)