

uniknięcia konsekwencji prawnych wynikających z jej stosowania, (3) przeciwdziałania objawom zespołu odstawienia u osób uzależnionych.

Niebezpieczeństwa związane ze stosowaniem nowych substancji psychoaktywnych

Pomimo zaostżenia przepisów dotyczących posiadania, produkcji, przetwarzania i obrotu nowych związków psychoaktywnych, ich zażywanie w celach rekreacyjnych stale wzrasta. Związki te wywierają toksyczne działania nie tylko na OUN, ale również na układ sercowo-naczyniowy, przewód pokarmowy, nerki i mięśnie szkieletowe. Częste zażywanie wysokich dawek powoduje rozwój tolerancji, uzależnienie oraz zespół abstynencyjny. Może również wywołać ciężkie zaburzenia psychiczne i neurologiczne. Skład jakościowy i ilościowy produktu sprzedawanego jako „dopalacz” jest zmienny, co zwiększa ryzyko przedawkowania i działań toksycznych. Nigdy nie możemy mieć pewności, że „dopalacz” zadziała w takim sam sposób jak ten kupiony wcześniej, nawet wówczas, gdy jest to ta sama seria pochodząca z tego samego źródła. Przekonani, że „dopalacze” działają

słabiej od narkotyków, stosujemy wyższe dawki. Łączymy „dopalacze” z innymi związkami psychoaktywnymi. W produktach zawierających NPS wykryto obecność wielu leków, w tym m.in. kofeiny (w produktach o działaniu psychostymulującym zawartość kofeiny waha się w przedziale poniżej 2% do 96%), teobrominy, leków miejscowo znieczulających, głównie lidokainy (w mieszankach o działaniu psychostymulującym; lidokaina daje silne zdrętwienie dziąseł, co jest mylnie odbierane jako wskaźnik jakości kokainy i związków kokainopodobnych), fenfluraminy, metoklopramidu, czy zwiększającego potencję tadalafilu. W przypadku większości związków nie dysponujemy rzetelną wiedzą, opartą na wynikach badań naukowych i obserwacjach klinicznych, na temat ich właściwości farmakokinetycznych (wchłanianie, czas działania w zależności od drogi podania i dawki, metabolizm), spektrum działania farmakologicznego, toksyczności ostrej, toksyczności przewlekłej, interakcji z innymi lekami/substancjami odurzającymi. Fakty te w połączeniu z trudnościami w identyfikacji związków odpowiadają za to, że leczenie zatruc „dopalaczami” jest wyłącznie leczeniem objawowym i niestety w niektórych przypadkach nieskutecznym.

Prof. dr hab. Jolanta B. Zawilska, farmakolog, jest kierownikiem Zakładu Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i pracownikiem Instytutu Biologii Medycznej PAN w Łodzi. E-mail: jolanta.zawilska@umed.lodz.pl.



DOPALACZE – JAK TO DZIAŁA?

Krystyna Golembiowska (Kraków)



Dopalacze – definicje i regulacje prawne

EMCDDA (Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii) definiuje dopalacze lub tzw. nowe narkotyki jako pojęcie stosowane w odniesieniu do nieobjętych regulacjami substancji psychoaktywnych, których szczególnym przeznaczeniem jest naśladowanie działania narkotyków objętych kontrolą. Pojęcie to dotyczy szerokiej gamy substancji syntetycznych lub pochodzenia roślinnego, które są zazwyczaj sprzedawane za pośrednictwem Internetu lub w sklepach z akcesoriami narkotykowymi pod niewinną nazwą „mieszanki ziołowe”, „sole do kąpieleli” lub „nawóz do roślin”. Nowe substancje naśladują działanie konopi indyjskich, ekstazy czy kokainy, a ich opakowania sugerują, że są przeznaczone na rynek substancji rekreacyjnych. Termin „dopalacze” może więc być mylący i konsumenci mogą być nieświadomi tego, co spożywają. Czasami w preparatach

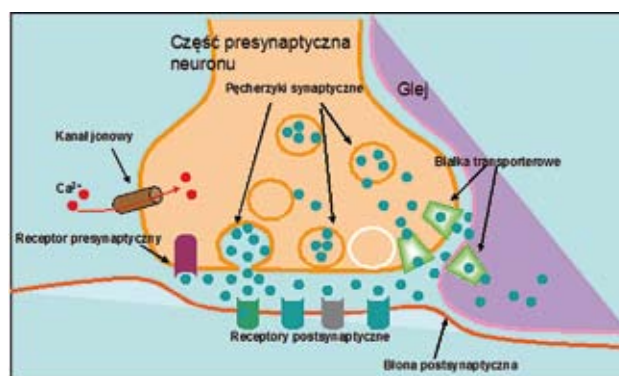
sprzedawanych jako „nawóz do roślin” stwierdzano obecność katynonów i piperazyn, pochodnych amfetaminy, syntetycznych kannabinoidów. Pojawianie się nowych i powszechnie dostępnych substancji psychoaktywnych przy braku informacji na temat zagrożeń związanych z ich używaniem spowodowało wprowadzanie zmian w ustawodawstwie. Jednakże zaostżenie przepisów antynarkotykowych zwiększyło ekspansję coraz to nowych związków naśladujących działanie znanych i podlegających kontroli substancji psychoaktywnych. Projekt „Europejska Sieć dotycząca Narkotyków Rekreacyjnych” (ang. *Recreational Drugs European Network*, ReDNet) jest wielośrodkowym badaniem naukowym mającym na celu podniesienie poziomu informacji dotyczących skutków działania nowych narkotyków rekreacyjnych oraz zrozumienie potencjalnych skutków zdrowotnych związanych z używaniem nowych substancji.

Podstawy neuroprzekaznictwa synaptycznego w mózgu

W ciągu ostatnich dwudziestu lat znacznie wzrosła wiedza dotycząca działania substancji psychoaktywnych i ich wpływu na zachowanie. Uległo także zmianie zrozumienie sposobu reakcji układu nerwowego na te substancje. Dopalacze działają na funkcje mózgowie zmieniając przekaznictwo synaptyczne. Uzyskany efekt zależy od rodzaju i stopnia pobudzenia lub zahamowania neuroprzekaznika mózgowego.

Neuroprzekazniki mózgowie dzielą się na trzy podstawowe kategorie: aminokwasowe, aminergiczne i peptydowe. Głównymi neuroprzekaznikami aminokwasowymi są kwas γ -aminomasłowy (GABA), glutaminian i glicyna; aminergiczne neuroprzekazniki stanowią dopamina (DA), noradrenalina (NA), serotonina (5-hydroksyindoloamina, 5-HT), acetylocholina (ACh). Wśród licznej grupy peptydowych neuroprzekazników występują enkefaliny, dynorfiny, neuropeptyd Y, substancja P i wiele innych. Neuroprzekazniki po syntezie ulegają procesom magazynowania (upakowania) w pęcherzykach synaptycznych. Pęcherzyki te uwalniają swoją zawartość do synapsy w zależnym od jonów Ca^{2+} procesie egzocytozy. Opróżniony pęcherzyk synaptyczny ulega endocytozie do zakończenia nerwowego i jest ponownie wypełniany przez neuroprzekaznik. Neuroprzekaznik uwolniony do szczeliny synaptycznej pobudza odpowiedni receptor w błonie neuronu postsynaptycznego i w ten sposób, na drodze chemicznej, przekazywany zostaje sygnał do kolejnego neuronu. Obecnie znanych jest ponad 100 różnych receptorów dla neuroprzekazników, ale dzielą się one na 2 główne klasy: receptory będące kanałami jonowymi, które po związaniu z neuroprzekaznikiem otwierają swój por w celu przepuszczenia odpowiedniego jonu (np. Cl^- , Na^+ zależnie od typu receptora) i receptory metabotropowe, które po pobudzeniu przez neuroprzekazniki odpowiadają aktywacją białek np. białek G. Skutkiem pobudzenia białek G jest aktywacja kanałów jonowych lub enzymów uruchamiających szlaki sygnału wewnątrzkomórkowego. Receptory występujące w błonie presynaptycznej neuronu i wrażliwe na neuroprzekaznik uwalniany z danego zakończenia nerwowego są tzw. autoreceptorami. Konsekwencją pobudzenia autoreceptora jest zahamowanie uwalniania neuroprzekaznika, co pozwala na samoregulację zakończenia presynaptycznego. Neuroprzekaznik który pobudził receptor postsynaptyczny jest usuwany z synapsy w procesie tzw. doneuronalnego pobierania zwrotnego za pomocą białek transporterowych. Po przedostaniu się do cytozolu, neuroprzekaznik

może być zdegradowany enzymatycznie lub spakowany z powrotem do pęcherzyków synaptycznych. Neuroprzekaznik może być także pobrany za pomocą białek transporterowych do otaczających synapsę komórek glejowych (głównie astrocytów), gdzie ulega degradacji lub przekształceniu enzymatycznemu (np. glutaminian do glutaminy). Procesy związane z przekazaniem sygnału w obrębie pojedynczej synapsy przedstawia Ryc. 1.



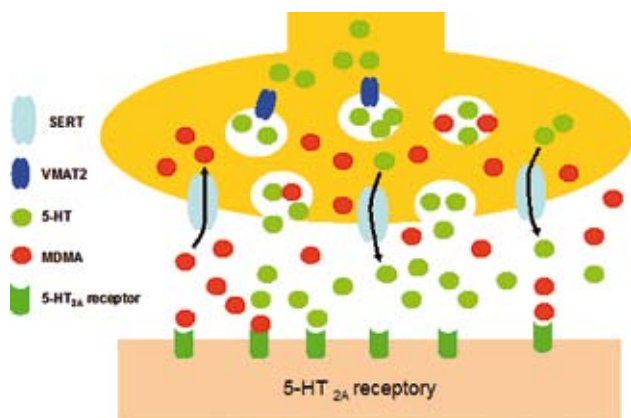
Ryc. 1. Mechanizm magazynowania, uwalniania i zwrotnego pobierania doneuronalnego i glejowego neuroprzekaznika w synapsach OUN.

Mechanizm działania psychostymulantów na przykładzie pochodnych amfetaminy

Amfetaminy, pochodne fenyloetyloaminy, charakteryzujące się potężnymi efektami stymulującymi w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i będące związkami silnie uzależniającymi są strukturalnie zbliżone do neuroprzekazników monoaminergicznych i występujących naturalnie związków halucynogennych, takich jak meskalina czy katynony. Najbardziej znane i stosowane rekreacyjnie są metylowe pochodne amfetaminy, metamfetamina (MET) i 3,4-metylenodioksymetametamina (MDMA). Jednorazowe użycie amfetamin przejawia się euforią, pobudzeniem, zmniejszeniem apetytu, hipertermią. Te tzw. ostre efekty amfetamin odgrywają istotną rolę w rozwoju uzależnienia i neurotoksyczności. Po wielokrotnym używaniu pochodnych amfetaminy obserwuje się w zachowaniu psychozy i zwiększoną agresywność.

Podstawowy mechanizm działania MET i MDMA polega na zwiększeniu uwalniania do szczeliny synaptycznej monoamin, DA i 5-HT z zakończeń nerwowych w OUN. Zwiększenie uwalniania DA i 5-HT jest wynikiem interakcji MET i MDMA z błonowymi białkami transporterowymi dla DA i 5-HT, odpowiednio DAT i SERT. MET i MDMA różnią się powinowactwem do transporterów, gdyż MET wykazuje większe powinowactwo do DAT, natomiast MDMA do SERT. Ta selektywność związana jest ze strukturą

chemiczną – macierzysty związek amfetamina posiada większe powinowactwo do DAT niż do SERT; obecność grupy metylowej w bocznym łańcuchu cząsteczki zwiększa powinowactwo MET do SERT podobnie jak ugrupowanie metylenodioksy w cząsteczce MDMA. Skutkiem różnicy w interakcji z transporterami błonowymi DAT i SERT jest silniejsze działanie MDMA na zakończenia serotoninowe niż na dopaminowe. Interakcja amfetamin z błonowymi transporterami powoduje zaburzenie ich funkcji w ten sposób, że pobieranie zwrotne DA lub 5-HT do zakończenia nerwowego jest uniemożliwione, a w dodatku transporter pracuje w odwrotnym kierunku i wyrzuca neuroprzebieżnik z cytozolu do synapsy oraz do przestrzeni okołosynaptycznej. Proces ten odbywa się bez udziału jonów Ca^{2+} , a więc nie ma charakteru uwalniania fizjologicznego drogą egzocytozy. Amfetaminy wykorzystują transporter do przedostania się do zakończenia nerwowego zamiast cząsteczki DA lub 5-HT, a będąc cząsteczkami wysoce lipofilnymi mogą także przenikać do cytozolu drogą dyfuzji, gdzie zaburzą funkcjonowanie transportera pęcherzykowego VMAT2. W ten sposób amfetaminy uniemożliwiają prawidłowe magazynowanie monoamin w pęcherzykach synaptycznych i zwiększają ich stężenie w cytozolu. To zjawisko ma istotne znaczenie w neurotoksyczności amfetamin. Ryc. 2 przedstawia synaptyczny mechanizm działania pochodnych amfetaminy na przykładzie MDMA.



Ryc. 2. Farmakologiczny mechanizm działania MDMA.

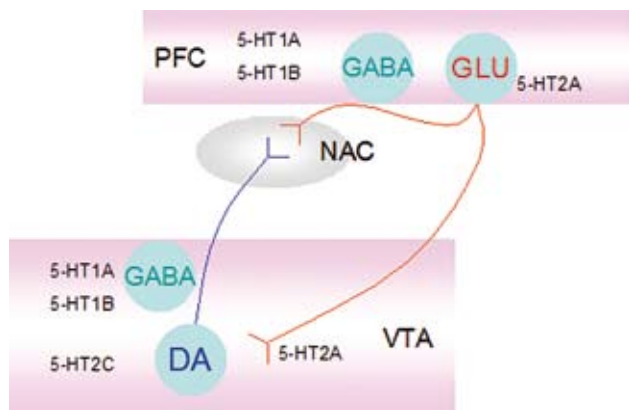
Pochodne amfetaminy poza wpływem na uwalnianie monoamin powodują także zaburzenia w neuroprzebieżnictwie pobudzającym. Mianowicie, pochodne amfetaminy zwiększają pozakomórkowy poziom glutamianu (GLU) w prążkowiu lub hipokampie i efekt ten może być skutkiem interakcji amfetamin z błonowym transporterem dla GLU. Sugerowany jest też inny mechanizm, zgodnie z którym wzrost poziomu GLU jest wynikiem zwiększonego uwalniania DA i pobudzenia przez nią postsynaptycznych

receptorów dopaminowych, bądź pobudzeniem receptorów 5-HT_{2A} przez serotoninę. Zwiększone uwalnianie GLU ma swoje konsekwencje w rozwoju uzależnienia oraz neurotoksyczności pochodnych amfetaminy.

Amfetaminy aktywują mezolimbiczny układ DA, który odpowiedzialny jest za nagradzające efekty związków uzależniających. Chroniczne stosowanie amfetamin prowadzi do zaburzenia równowagi w tym układzie, co jest podłożem pojawienia się anhedonii (utrata zdolności odczuwania przyjemności) i zwiększonej impulsywności w zachowaniu. U zwierząt laboratoryjnych obserwuje się znaczne pobudzenie motoryki i wykonywanie ruchów stereotypowych, co wynika ze zwiększonego uwalniania DA w podkorowych strukturach mózgowych. Liczne dowody kliniczne i modele zwierzęce wskazują na zaangażowanie kory prefrontalnej, wyspowej i obręczy w zaburzeniach funkcji kognitywnych oraz w zmianach plastyczności synaptycznej jako długotrwałego efektu stosowania amfetamin. Własności halucynogenne MDMA wiązane są z pobudzaniem przez tą pochodną amfetaminy receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} występujących w neuronach korowych, podobnie jak to czynią inne substancje halucynogenne, np. LSD.

Wielokrotne podawanie psychostymulantów powoduje rozwój tolerancji na te związki oraz sensytyzację, która jest warunkiem uzależnienia. W procesach tych istotną rolę pełni DA, zaś 5-HT, GABA i GLU pełnią rolę modulującą. Sensytyzacja ośrodkowych neuronów DA wspólna dla wszystkich związków wywołujących uzależnienie wynika z aktywacji układu nagrody. Zjawisko sensytyzacji po wielokrotnej ekspozycji na psychostymulant polega na zwiększonej odpowiedzi na ten związek, a zmiany neuroadaptacyjne w układzie mezolimbicznym warunkują uzależnienie. U zwierząt laboratoryjnych taką odpowiedzią jest nasilona aktywność motoryczna oraz zwiększony poziom DA w synapsie. W mechanizmie sensytyzacji po wielokrotnej ekspozycji na MDMA stwierdzono również udział neuronów glutaminianergicznych, które wysyłają swoje zakończenia nerwowe z kory prefrontalnej (PFC) do ciał komórkowych neuronów DA w obszarze brzusznej nakrywki (eng. VTA, *ventral tegmental area*) oraz do jądra półleżącego przegrody (łać. NAC, *nucleus accumbens*). Uwalniana przez MDMA serotonina pobudza receptory 5-HT_{2A} obecne na komórkach zawierających GLU w PFC oraz VTA i zwiększa poziom DA w układzie mezolimbicznym. Z kolei receptory 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} obecne na interneuronach GABA w PFC i VTA usuwają hamujący wpływ tego neuroprzebieżnika, co powoduje wzrost

uwalniania DA. Natomiast receptory 5-HT_{2C} występujące na neuronach GABA hamują neurony DA w VTA. Rolę receptorów serotoniny w pobudzeniu układu mezolimbicznego przedstawia Ryc. 3.



Ryc. 3. Regulacja uwalniania DA w układzie mezolimbicznym przez serotoninę.

Inne związki psychostymulujące, takie jak pochodne katynonu (mefedron) będące substratami dla transporterów DAT, SERT i NET (transporter dla noradrenaliny, NA) powodują uwalnianie monoamin w układzie mezolimbicznym w sposób podobny do MDMA. Z kolei substancje takie jak MDPV (3,4-metyleniodioksyferylowaleron) hamując wychwyt zwrotny NA i DA naśladują działanie kokainy. Mają one potencjał uzależniający ze względu na nasilenie przekazywania DA.

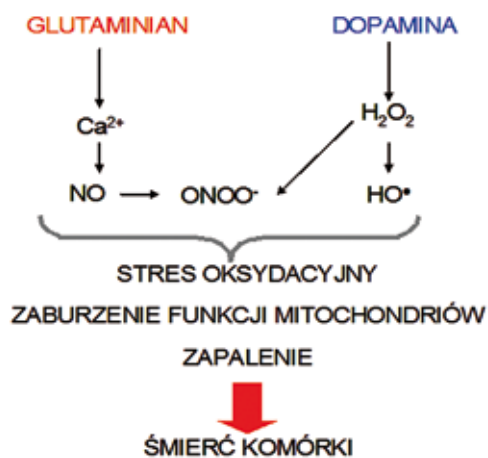
Mechanizm neurotoksyczności wywołanej przez MET i MDMA.

Konsekwencją długotrwałego używania MET lub MDMA jest neurotoksyczność. Przedklinicznymi dowodami toksyczności pochodnych amfetaminy jest obniżony poziom tzw. markerów neuronalnych. MET powoduje długotrwałe spadki aktywności i immunoreaktywności hydroksylazy tyrozynowej, enzymu odpowiedzialnego za syntezę DA, spadki DAT oraz zawartości DA w prążkowie. Stwierdzono utrzymywanie się tych zmian w neuronach dopaminowych do 4 lat po podaniu MET u naczelnych. MET uszkadza także neurony serotoniny, głównie w prążkowie, hipokampie i korze frontalnej u gryzoni. Z kolei MDMA uszkadza bardziej selektywnie neurony serotoniny, czego dowodem jest spadek aktywności hydroksylazy tryptofanu, SERT i zawartości mózgowej 5-HT u gryzoni i naczelnych. Uszkodzenia neuronów DA i 5-HT obserwowano także w badaniach klinicznych u osób uzależnionych od amfetamin. W badaniach obrazowania mózgu z zastosowaniem rezonansu magnetycznego stwierdzono spadek DAT

w prążkowie, który utrzymywał się do 3 lat okresu abstynencji u osób uzależnionych od MET. Zmiany DAT w prążkowie korelowały z zaburzeniami pamięci oraz zmniejszeniem objętości hipokampa. Z kolei spadek SERT korelował z agresywnością, zaburzeniem funkcji kognitywnych i zachowaniem impulsywnym u osób uzależnionych od MDMA. W profilu neurotoksyczności po MET i MDMA obserwowano nie tylko degenerację zakończeń neuronów DA i 5-HT, ale także degenerację aksonów i ciał komórkowych innych neuronów, zmiany komórek glejowych wskazujące na astrogliozę (wzrost GFAP jako markera astrogliozy) oraz aktywację mikrogleju. Te ostatnie objawy wskazują na rozwój reakcji zapalnej.

Toksyczność amfetamin wynika ze wzrostu wewnątrzkomórkowego poziomu DA, pozakomórkowego poziomu GLU i hipertermii. Molekularny mechanizm tej toksyczności polega na rozwoju stresu oksydacyjnego, ekscytotoksyczności i zaburzeniu funkcji mitochondriów. W modelach zwierzęcych wykazano gromadzenie się wolnych rodników oraz produktów peroksydacji lipidów, co prowadzi do stresu oksydacyjnego. Podobne efekty zostały zaobserwowane również w badaniach klinicznych u narkomanów. Akumulacja DA w cytozolu wskutek zaburzenia funkcji transporterów błonowych i pęcherzykowych oraz zahamowania metabolizmu monoamin z udziałem MAO przez pochodne amfetamin prowadzi do powstawania wolnych rodników tlenowych i azotowych oraz związków chinonowych. W przypadku MDMA, która zaburza głównie SERT, wolne rodniki mogą powstawać wskutek utleniania DA, która jest pobierana do neuronów serotoniny za pośrednictwem mało selektywnego SERT. W neuronach serotoniny DA ulega autooksydacji lub metabolizmowi z udziałem MAO, w wyniku czego dochodzi do powstawania nadtlenu wodoru jako substratu do reakcji Fentona. Z kolei ekscytotoksyczność wywołana nadmiernym wzrostem poziomu GLU i napływem jonów Ca²⁺ do neuronów przez kanały receptorów jonotropowych stymuluje produkcję wolnych rodników i tlenku azotu (NO). Wolne rodniki zaburzają funkcjonowanie retikulum endoplazmatycznego, mitochondriów i powodują rozpad białek cytoszkieletu (tau i spektryn), uszkodzenie DNA, nitrozylację białek. W konsekwencji dochodzi do śmierci komórek drogą apoptozy lub nekrozy. Ważnym czynnikiem zwiększającym neurotoksyczność pochodnych amfetamin jest hipertermia, której mechanizm nie został do końca wyjaśniony. Wzrost pozakomórkowego poziomu GLU aktywuje także procesy zapalne, które mają swój udział w uszkodzeniu różnych elementów komórkowych. W mózгах gryzoni i naczelnych

dochodzi do aktywacji mikrogleju oraz uwalniania cytokin prozapalnych po podaniu MET i MDMA. Astrocyty, pełniące ważną rolę w usuwaniu GLU z przestrzeni pozakomórkowej, mogą również uwalniać czynniki prozapalne potęgując stres oksydacyjny i uszkodzenia neuronów. Schematyczny przebieg mechanizmu neurotoksyczności pochodnych amfetamin jest przedstawiony na Ryc. 4.



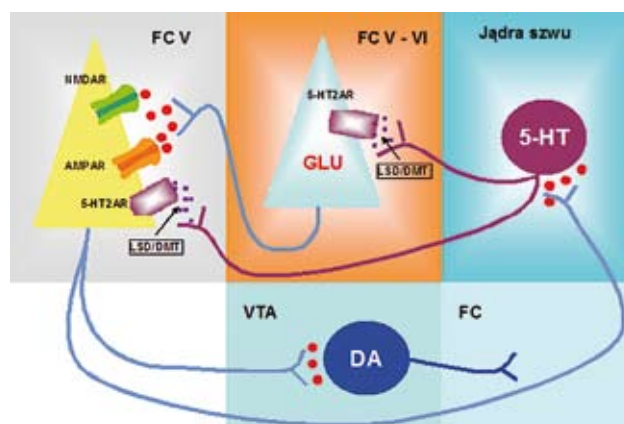
Ryc. 4. Mechanizm neurotoksyczności MDMA i MET.

Neurobiologiczny mechanizm działania substancji halucynogennych

Halucynogeny lub substancje psychodeliczne zmieniają potężnie percepcję, nastrój, wpływają na procesy kognitywne i stan świadomości wywołując halucynacje, ekstazę. Badania nad psychodelikami rozpoczęły się w latach 50. ubiegłego wieku z chwilą odkrycia klasycznego halucynogenu, dietyloamidu kwasu D-lizergowego, czyli LSD. Do tej grupy związków zaliczane są indoloaminy, np. LSD i psylocybina, fenyloetyloaminy, np. meskalina i DOI (2,5-dimetoksy-4-jodoamfetamina) oraz liczna grupa pochodnych tryptaminy, np. DMT (dimetylotryptamina), 5-MeO-DMT (5-metoksy-DMT), 5-MeO-MiPT, 5-MeO-DIPT, 4-HO-MiPT (4-Hydrokso-MiPT), DPT (dipropylotryptamina).

Działanie substancji halucynogennych związane jest z aktywacją receptorów serotoninowych 5-HT_{2A}, zlokalizowanych na komórkach piramidowych kory nowej. Pobudzenie tych receptorów w warstwie V-VI (FC V – VI) przez serotoninę uwalnianą z neuronów biegnących z jąder szwu prowadzi do zwiększonego uwalniania GLU z zakończeń w warstwie V kory (FC V). Receptory serotoninowe 5-HT_{2A} z lokalizacją korową mogą także regulować aktywność szlaków zstępujących glutaminianergicznych do jąder szwu oraz VTA. I tak, aktywacja korowych receptorów

5-HT_{2A} zwiększa uwalnianie 5-HT z zakończeń w FC i DA z zakończeń w układzie mezokortykalnym. Zwiększone uwalnianie GLU jest znoszone przez antagonistów nie tylko receptorów 5-HT_{2A}, ale też antagonistów receptorów AMPA, agonistów i allosterycznych modulatorów metabotropowych receptorów dla glutaminianu grupy 2 (mGluR2) oraz antagonistów podjednostki NR2B receptora NMDA. Wskazuje to na ścisłą interakcję pomiędzy serotoniną i GLU. Tak więc, działanie halucynogenne tej grupy związków wynika z nadmiernej stymulacji przekąźnictwa pobudzającego, głównie w korze mózgu. Pobudzenie układu mezokortykalnego i zwiększone uwalnianie DA może odpowiadać za potencjał uzależniający niektórych substancji halucynogennych. Ryc. 5 przedstawia neuronalny mechanizm działania halucynogenów.

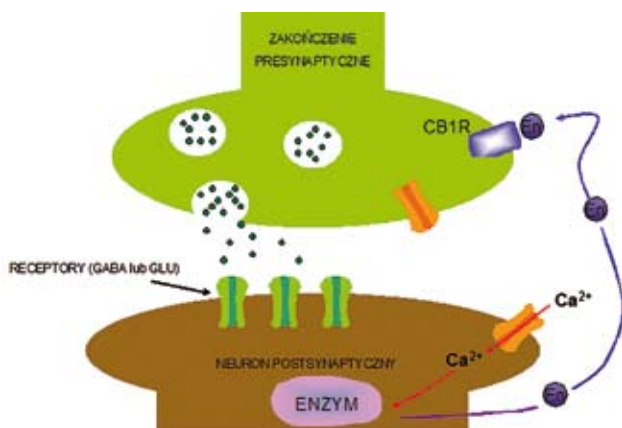


Ryc. 5. Neuronalny mechanizm działania substancji halucynogennych.

Działanie kannabinoidów w mózgu

Cannabis sativa czyli konopie indyjskie znane są od przynajmniej 4 000 lat jako substancje wywierające silne działanie na umysł. Obecnie stały się popularne jako środki stosowane w celach rekreacyjnych pod postacią haszyszu czy marihuany. Kannabinoidy mogą być wykorzystywane jako terapeutyki, ale są także potencjalnie szkodliwe. W niewielkich stężeniach kannabinoidy wywołują euforię, ale też uspokojenie i relaksację, zmniejszają ból, powodują gadatliwość, głód, zaburzą procesy kognitywne, w tym pamięć oraz zdolności psychomotoryczne. W dużych stężeniach powodują zmiany osobowości i halucynacje. Dlatego też kannabinoidy, stanowiąc trzecią ważną klasę związków stosowanych rekreacyjnie są poważnym problemem zdrowotnym na świecie. Aktywnym składnikiem konopi jest Δ⁹-tetrahydrokannabinol (THC), który wiąże się z receptorami błonowymi zlokalizowanymi głównie w korze

mózgowej, hipokampie i w szlakach bólowych. Związane z białkami G receptory CB1 występują głównie w mózgu, natomiast receptory CB2 mają lokalizację obwodową i są związane z układem immunologicznym. Odkrycie tych receptorów zainicjowało badania, których rezultatem było odkrycie endogennych agonistów, małych cząsteczek lipidowych endokannabinoidów: anandamidu oraz 2-arachidonyloglicerolu (2-AG). Sygnalizacja mózgowa za pośrednictwem endokannabinoidów różni się od sygnalizacji przez inne neuroprzekaźniki, gdyż odbywa się w odwrotnym kierunku (ang. *retrograde signalling*) – cząsteczka sygnałowa jest uwalniana z dendrytów części postsynaptycznej synapsy i działa na jej część presynaptyczną. Uwolnienie cząsteczki sygnałowej następuje pod wpływem otwarcia napięciowo-zależnych kanałów wapniowych i wniknięcia do neuronu znacznych ilości jonów Ca^{2+} . To powoduje syntezę endokannabinoidów, które nie podlegają magazynowaniu w pęcherzykach synaptycznych i powstają na żądanie. Ulegają szybkiej dyfuzji przez błonę komórkową i wiążą się z presynaptycznymi receptorami błonowymi otaczającymi komórki. Wynikiem pobudzenia receptora CB1 jest zahamowanie uwalniania z zakończeń presynaptycznych głównie GABA lub GLU. Czyli aktywność neuronu postsynaptycznego powoduje zahamowanie pobudzających lub hamujących zakończeń nerwowych. W korze mózgowej, prądkowiu oraz w hipokampie przeważa ekspresja receptorów CB1 w zakońzeniach neuronów GABA-ergicznymi. Mechanizm sygnalizacji synaptycznej za pomocą endokannabinoidów jest przedstawiony na Ryc. 6.



Ryc. 6. Mechanizm sygnalizacji za pomocą endokannabinoidów (En).

Po wniknięciu do komórki, anandamid ulega metabolizmowi z udziałem enzymu hydrolazy amidu kwasów tłuszczowych (FAAH), natomiast 2-AG jest rozkładany przez lipazy. Mechanizm pobierania zwrotnego endokannabinoidów nie został do końca

wyjaśniony, ale jest możliwe, że transporter błonowy dla endokannabinoidów bierze także udział w ich uwalnianiu. Endogenne kannabinoidy są produkowane i działają tylko w pewnych populacjach neuronów w celu zahamowania uwalniania neuroprzekaźników z zakończeń zawierających receptor CB1. Endokannabinoidy wydzielane z interneuronów GABA-ergicznymi w substancji szarej okółowodociągowej mogą mieć działanie analgetyczne, zaś pobudzając receptor CB1 na zakońzeniach neuronów zawierających GLU w hipokampie i korze prefrontalnej mogą działać neuroprotekcynie i przeciwłękowo. Endokannabinoidy aktywując receptor CB1 na zakońzeniach cholinergicznymi w hipokampie mogą zapobiegać zaburzeniom pamięci w chorobie Alzheimera, natomiast hamując uwalnianie GABA w gałce bladej oraz GLU z neuronów korowo-prądkowiy, mogą korzystnie wpływać na funkcje motoryczne w chorobie Parkinsona. Jednakże zahamowanie neuronów GABA-ergicznymi szlaku prądkowiy – substancja czarna będzie mieć niekorzystny efekt na lokomocję. Opisane powyżej w większości korzystne efekty endokannabinoidów wynikające z zahamowania ich degradacji tylko w miejscach zmienionych patologicznie, a więc na „żądanie” kontrastują z własnościami syntetycznych kannabinoidów lub przyjmowanych rekreacyjnie preparatów roślinnych (marihuana lub haszysz) zawierających często wysoką zawartość THC. Z powodu bezpośredniego pobudzania większości mózgowych receptorów CB1, głównie osłabienia hamowania GABA-ergicznego, związki te wywołują psychozy, drgawki i mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia schizofrenii wynikające ze zwiększonego uwalniania DA w prądkowiu. Podatność na rozwój psychoz po użyciu syntetycznych kannabinoidów posiadają osobnicy z polimorfizmem genu kodującego enzym zaangażowany w metabolizm DA, katecholo-O-metylotransferazę (COMT), co wykazano w badaniach populacyjnych. Zarówno u ludzi jak i u zwierząt laboratoryjnych obserwowano rozwój uzależnienia i tolerancji pod wpływem kannabinoidów pochodzenia roślinnego lub syntetycznych. Podobnie jak w przypadku innych narkotyków, w uzależnieniu od kannabinoidów istotną rolę odgrywa DA w układzie mezolimbicznym, której poziom znacznie rośnie, gdy zostaną zahamowane neuroiny GABA-ergiczne z ekspresją receptora CB1. Po długotrwałym stosowaniu kannabinoidów stwierdzono zmiany neurotoksyczne polegające na zmniejszeniu objętości hipokampa i ciała migdałowatego, co wiąże się z zaburzeniami pamięci lub rozwojem schizofrenii.

Podsumowanie

Dopalacze stosowane w celach rekreacyjnych działają na układ nerwowy w podobny sposób jak omówione w tym opracowaniu pochodne amfetaminy stymulujące układ dopaminowy i serotoninowy, związki halucynogenne pobudzające za

pośrednictwem receptora serotoninowego 5-HT_{2A} neurony glutaminianergiczne oraz kannabinoidy hamujące neurony GABA-ergiczne i zakończenia neuronów glutaminianergicznych. Rozwój uzależnienia od dopalaczy wiąże się z zaburzeniem uwalniania DA w układzie mezo limbicznym.

■ Dr hab. Krystyna Gołembowska, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie. E-mail: nfgolemb@cyf-kr.edu.pl.



ALKOHOLIZM I NEUROBIOLOGIA FARMAKOTERAPII ALKOHOLIZMU

Jerzy Vetulani (Kraków)



Alkohol jest teoretycznie substancją uzależniającą taką samą, jak inne narkotyki – u niektórych osób po wielokrotnym stosowaniu powoduje uzależnienie, czyli stan, w którym w niekontrolowany sposób poszukuje się i używa tej substancji. Z epidemiologicznego punktu widzenia siła działania uzależniającego alkoholu jest umiarkowana – spośród osób mających kontakt z alkoholem uzależnia się około 15%. Jest to mniej, niż w przypadku kokainy (17%), heroiny (23%) czy nikotyny (32%). Powodem, dla którego alkohol wyróżnia się spośród innych narkotyków, jest jego wyjątkowe miejsce w społeczeństwie kultury Zachodu (wliczając w to Rosję), tradycyjny pogląd, że korzyści ze spożywania go przeważają nad efektami negatywnymi, fakt, że jego sprzedaż i kupno są w naszej cywilizacji legalne (dla osób „dostatecznie dojrzałych” z punktu widzenia przepisów prawnych). W wyniku tego uzależnienie od alkoholu jest jednym z najpopularniejszych uzależnień od substancji w świecie zachodnim.

Używanie alkoholu jest bardzo zróżnicowane w różnych regionach świata, wahając się od poziomu prawie zerowego (poniżej 200 ml na osobę na rok) do ponad 15 litrów na osobę na rok. Te skrajnie wysokie poziomy konsumpcji dotyczą Federacji Rosyjskiej i państw Unii Europejskiej, zwłaszcza obszaru wschodniego, niższą roczną konsumpcję, 5–10 litrów na głowę obserwujemy w Australii i Ameryce Północnej oraz części Ameryki Łacińskiej, natomiast minimalne spożycie alkoholu odnotowuje się w krajach islamskich, zarówno Afryki, jak i Bliskiego Wschodu i Oceanii. Niezależnie od różnic regionalnych, wydaje się, że globalne spożycie alkoholu ma tendencję wzrostową.

Powodowane przez używanie alkoholu obniżenie zdrowotności społeczeństw jest proporcjonalnie do rozmiarów konsumpcji. Miarą tego obniżenia jest wskaźnik DALY (eng. *disability adjusted life-years*) – lata wyrwane z życia w wyniku niesprawności wywołanej nadużywaniem alkoholu w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców. Trzeba jednak zauważyć, że rozmiar strat nie pokrywa się dokładnie z rozmiarem konsumpcji, Największe szkody alkohol wywołuje w Argentynie i Chile, szkody w USA i Brazylii są podobne jak w znacznie intensywniej pijącej Rosji, a w Unii Europejskiej są stosunkowo niskie. Wiąże się to z tym, że na szkodliwość alkoholu wpływa nie tylko ilość, ale i styl jego picia.

W badaniach nad alkoholizmem używa się jednostek picia (BU – eng. *beverage units*) często określanych jako *drinki*. W tej terminologii w standardach amerykańskich jeden drink zawiera ok. 14 g etanolu, co odpowiada ok. 150 ml wina (10%), 350 ml piwa (4,0%), lub 35 ml wódki lub innego mocnego alkoholu (40%). W Polsce standardowy drink zawiera 10 g czystego alkoholu, i odpowiada temu 100 ml wina (zawartość alkoholu 10%) lub 200 ml piwa (5%) lub 25 g wódki (40% alkoholu). To, że polski drink jest o 30% mniejszy niż amerykański nie jest może aż tak nonsensowne, jak się wydaje, ponieważ polska „norma trzeźwości” – poziom alkoholu we krwi, powyżej którego prowadzenie samochodu staje się wykroczeniem jest o 75% niższa niż amerykańska (0,2‰ w porównaniu z 0,8‰)

Spożywanie alkoholu powoduje w krótkim czasie pojawienie się etanolu we krwi. Poziom alkoholu we krwi w Europie wyraża się w promilach. W zależności od płci i wagi (a w zasadzie od objętości wody