

ACADEMIA farmakologia

CIEMNA STRONA WSPOMAGANIA

Dopalacze powodują nieodwracalne zmiany w mózgu, zwiększają skłonność do zapadania na choroby Parkinsona czy Alzheimerera. Mogą też wpływać na materiał genetyczny – mówi **prof. dr hab. Krystyna Gołębiewska** z Instytutu Farmakologii PAN.



JAKUB OSTALOWSKI

EFEKTY DZIAŁANIA DOPALACZY

ACADEMIA: Dopalaczami dość aktywnie w ostatnich latach zajmują się media. Szczególnie że co jakiś czas władze wypowiadają handlarzom nimi kolejną wojnę, w której zresztą przegrywają. Przeciętny człowiek coś zatem o tych substancjach słyszał, choć jego wiedza jest ograniczona do stwierdzenia, że prawdopodobnie są szkodliwe. Co jeszcze powinien wiedzieć?

KRYSTYNA GOŁĘBIEWSKA: Dopalacze, tak jak inne używki, pojawiły się na rynku dlatego, że człowiek lubi poprawiać sobie samopoczucie i reakcje psychofizyczne, wzmacniać swoje doznania czy też lepiej znajdować się w relacjach interpersonalnych. Ludzkość stosowała tego rodzaju substancje niemal od zarania dziejów. W wielu kulturach szamani przygotowywali zmieniające świadomość mikstury ze składników roślinnych, których badanie przyniosło odkrycie takich substancji jak psylocybina z grzybów czy THC z marihuany.

Wiele współczesnych substancji psychoaktywnych powstało przy okazji poszukiwania nowych leków, zwłaszcza przeciwdepresyjnych. Dobrym przykładem

jest MDMA, czyli 3,4-metylenodioksymetamfetamina, stanowiąca główny składnik tabletek ecstasy, która została odkryta przez Alexandra Shulgina. On zresztą na początku nie zdawał sobie sprawy z psychodelicznych właściwości MDMA – dowiedział się o nich dopiero od swojego studenta.

Podobną historię ma LSD.

Tak. To wszystko działo się na przełomie lat 60. i 70. XX w. w Stanach Zjednoczonych, gdzie popularność zyskiwały kolejne substancje, nie tylko LSD, lecz także amfetamina. Ich producenci zaczęli podglądać warsztat farmakologów i chemików i próbować stworzyć nowe związki. Na bazie substancji stosowanych do modelowania różnych chorób psychicznych powstało wiele związków, które wykorzystano jako dopalacze.

Czym są substancje modelowe?

To substancje, które w farmakologii podaje się zwierzętom doświadczalnym, żeby wywołać u nich określony stan, np. depresję lub psychozę, i przetestować, czy nowo opracowane leki go łagodzą. Rozwój wiedzy i o związkach narzędziowych, i o substancjach zmieniających funkcjonowanie układu nerwowego został, niestety, wykorzystany przez producentów dopalaczy.

W poprzednim numerze rozmawialiśmy z farmakologiem, prof. Stanisławem Czuczwarem. Zwrócił on uwagę, że największym problemem w przypadku dopalaczy jest ich ogromna różnorodność – kiedy na ostry dyżur trafia ktoś, kto je zażył, można działać tylko objawowo, bo nie wiadomo, czym dokładnie się zatruł.

Tak, na rynku jest tak wiele tych substancji, że urzędowstwo nie nadąza za wprowadzaniem restrykcji. Żeby substancja trafiła na listę związków kontrolowanych, musi zostać dokładnie przebadana, trzeba opisać mechanizm jej działania na poziomie fizjologicznym, określić, na jakie narządy wpływa toksycznie itd. Nauka nie ma szans z producentami dopalaczy, bo na rynek wciąż trafiają nowe związki. O ich działaniu możemy wnioskować tylko na podstawie zachowania zatrutej osoby, ale to za mało, żeby stwierdzić, na które dokładnie struktury mózgu i szlaki metaboliczne dana substancja oddziałuje.

Nasze badania służą nie tylko wpisywaniu środków na listę substancji kontrolowanych. MDMA stała się obecnie substancją narzędziową, wykorzystywaną w badaniach procesów neurodegeneracji w mózgu. A nasze społeczeństwo się starzeje i coraz częściej pojawiają się schorzenia związane z uszkodzeniem neuronów, takie jak choroby Alzheimera czy Parkinsona.

Taki sam objaw może być powodowany różnymi mechanizmami.

Oczywiście. W związku z tym robi się badania na zwierzętach, analizuje się zachodzące w mózgu zmiany

**Prof. dr hab.
Krystyna
Gołębiowska**

jest w Zakładzie Farmakologii IF PAN w Krakowie kierownikiem Zespołu II, który zajmuje się wpływem na organizm człowieka nowych substancji psychoaktywnych (NSP). Od 2014 r. realizuje w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki zaplanowany na trzy lata projekt „Dopalacze – efekty w ośrodkowym układzie nerwowym i neurotoksyczność”.

ngolemb@cyf-kr.edu.pl



neurochemiczne. W naszym zespole prowadzimy badania pochodnych amfetaminy, na przykład właśnie MDMA. Ona jest bardzo popularna, bo działa pobudzająco i przeciwdepresyjnie, ułatwia kontakty międzyludzkie, będąc tzw. empatogendem.

Różni się w działaniu od amfetaminy?

Tak. I jest przy tym bardzo niebezpieczna. Amfetamina działa na neurony dopaminowe, powoduje wzrost uwalniania dopaminy, która jest naturalnym przekaźnikiem obecnym w mózgu. Pośrednio wpływa też na inne struktury, do których docierają szlaki nerwowe wychodzące ze struktur dopaminowych. Związki amfetaminopodobne niejako naśladują działanie dopaminy. Ale powodują, że uwalniają się jej dużo większe ilości niż normalnie, a efekt tego działania jest lawinowy, ponieważ pobudzane są kolejne struktury mózgu. MDMA pobudza też neurony serotoninowe, co powoduje, że ta lawinowa reakcja coraz bardziej się rozszerza. MDMA wchodząca w skład tabletek ekstazy znajduje się w wykazie substancji kontrolowanych i z tego względu jest trudno dostępna. Dlatego producenci dopalaczy dodają do tabletek ekstazy inne składniki.

kiedy powstał Internet, który ułatwił handel i obrót dopalaczami, zabezpieczone przez policję substancje zaczęły trafiać do laboratoriów farmakologicznych.

Trudno zrozumieć, że użytkownicy dopalaczy godzą się na wielkie ryzyko związane z ich zażywaniem.

Kiedyś w drodze do szkoły uczniowie kupowali drożdżówkę czy colę, a potem – kiedy pojawiły się odpowiednie sklepy – zaczęli w nich kupować dopalacze. Dobrze więc, że obecnie handel nimi jest zabroniony. Sprzedaż co prawda przeniosła się w ogromnej części do Internetu, ale tam dla młodzieży są one trudniej dostępne, bo trzeba mieć konto w banku lub kartę kredytową, trzeba podać adres do wysyłki, a więc rodzicom łatwiej to skontrolować.

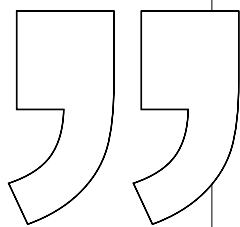
Czy substancje psychoaktywne działają inaczej na młodzież niż na dorosłych?

Wiele substancji psychoaktywnych działa inaczej na mózg dojrzewający, a inaczej na dojrzały. W mózgu dojrzewającym pewne mechanizmy nie są jeszcze do końca wykształcone bądź się zmieniają. Jeżeli w takim okresie mózg będzie poddany działaniu neurotoksyny, to zajdą w nim zmiany nieodwracalne. Potwierdziły to prowadzone przez nas badania na modelach zwierzęcych. Odkryliśmy, że jeśli niektóre substancje wchodzące w skład dopalaczy pada się młodocianym szczeniom, to nie tylko zmienia to ich zachowanie, ale powoduje też długotrwałe uszkodzenia materiału genetycznego obserwowane w okresie dorosłości. Mało ludzi zdaje sobie sprawę z tego, że nie da się odwrócić zmian neurodegeneracyjnych, które już wystąpiły. Osoby, które w wieku młodzieńczym zażywały substancje psychoaktywne, mogą być także bardziej podatne na uzależnienie od tych substancji, nawet po przyjęciu niewielkich dawek.

Czy uszkodzenia materiału genetycznego mogą przenosić się na potomstwo?

Tego nie wiemy na pewno, ale zmiany wywołane dopalaczami u rodziców mogą u dzieci sprzyjać powstawaniu skłonności do występowania pewnych schorzeń. Nie robiono takich badań w przypadku ekstazy, ale wiadomo, że zwykła kofeina nadużywana w czasie ciąży powoduje zmianę wrażliwości receptorów adenozytowych. Adenozyna to substancja endogenna, który moduluje działanie innych klasycznych neuroprzekaźników mózgowych, takich jak np. dopamina. Tu mamy do czynienia z reakcją kaskadową, gdzie zmiana wrażliwości jednego typu receptora prowadzi w rezultacie do zmian w całym mózgu.

Trzeba tutaj zaznaczyć, że w przeciwieństwie do dopalaczy kofeina generalnie uznawana jest za substancję o korzystnych właściwościach, ponieważ blokuje depresyjne działanie adenozyliny, dzięki czemu człowiek jest mniej senny, jest aktywniejszy, lepiej myśli. Zresztą



Młodzi ludzie zwykle nie wiedzą o negatywnym działaniu dopalaczy. Ważna jest edukacja, bo zakazy zwykle przynoszą odwrotny skutek

Skąd one się biorą?

Myszę, że chemicy pracujący na usługach przestępców uzyskują nowe substancje metodą prób i błędów. Działają na takiej zasadzie, że próbują zmieniać grupy funkcyjne w cząsteczkach, w różny sposób ingerują w ich strukturę chemiczną. Nikt nie bada tak uzyskanych substancji, a ich użytkownicy stają się królikami doświadczalnymi. Faktyczne działanie takich substancji możemy poznać dopiero wtedy, gdy uda się je dużym wysiłkiem zidentyfikować. Tym zajmuje się toksykologia sądowa. Na podstawie informacji zaczerpniętych z tej dziedziny nauki badacze próbują określić właściwości i mechanizm działania nowych związków.

Gdyby składniki dopalaczy nie były tak szkodliwe dla społeczeństwa, świat naukowy dawno przestałby się nimi interesować. Kiedy dokładnie poznano działanie popularnych w latach 70. substancji psychoaktywnych takich jak MDMA czy LSD, badania nad nimi ustały, bo niewiele nowego pozostało do odkrycia. Dopiero

EFEKTY DZIAŁANIA DOPALACZY



WWW.GRUGFREEVA.ORG

MDMA była do pewnego momentu głównym składnikiem ecstasy. Teraz – kiedy jest dobrze znana – producenci dopalaczy dodają do niej inne substancje. Niestety, tabletki nadal są kolorowe i ozdobione różnymi znaczkami. Wyglądają jak niegroźne cukierki

z tego powodu zaczęto czystą kofeinę dodawać do tabletek ecstasy. Wówczas działanie kofeiny polegające na wyłączenie układu hamującego w mózgu nakładało się na działanie MDMA. Badania na zwierzętach wskazują, że taka mieszanka substancji psychoaktywnych jest dla mózgu bardzo niebezpieczna.

Czy po takim masowym wyrzucie neuroprzebieżników okres powrotu do normalności jest wydłużony?

Silna symulacja neuronów powoduje wyrzut neuroprzebieżników i w pewnym momencie może ich po prostu zabraknąć, bo komórki nie nadążają z syntezą nowych. Po pobudzeniu spowodowanym dopalaczami następuje więc niedobór np. dopaminy lub serotoniny, co odbija się negatywnie na nastroju i zaburza funkcjonowanie człowieka.

Poza tym masowy wyrzut neuroprzebieżników następujący w wyniku pobudzenia przez dopalacze powoduje powstanie stresu oksydacyjnego, pojawiają się wolne rodniki uszkadzające DNA i inne struktury komórkowe. Długofalowym rezultatem takich uszkodzeń mogą być schorzenia neurodegeneracyjne, np. demencja, depresja, choroba Parkinsona albo Alzheimer.

Czy prowadzono w tym zakresie badania kliniczne u ludzi?

Badania kliniczne opierają się głównie na przypadkach kazuistycznych. W literaturze naukowej opisywane są przypadki, które wykryto w danym szpitalu. Natomiast badania podstawowe opierają się na wynikach uzyskanych w modelach zwierzęcych. Przykładowo w naszym zespole badaliśmy mefedron, który jest syntetyczną pochodną katynonu, alkaloidu wytwarzanego naturalnie przez roślinę – czuwaliczkę jadalną (*Catha edulis*). Mefedron w swoim działaniu przypomina amfetaminę. Po delegalizacji mefedronu na rynku dopalaczowym pojawiły się jego chemiczne analogi. Różniły się one w zasadzie jedynie położeniem podstawników w czą-

steczce. Syntetyczne katynony są substancjami niezwykle toksycznymi. Prowadzone przez nas badania na modelach zwierzęcych wykazały, że nawet jednorazowe podanie tych związków powoduje degradację neuronalnego DNA.

Czy ryzyko zatrucia zależy tylko od rodzaju substancji, czy także od dawki?

Jak powiedział Paracelsus, ojciec toksykologii i medycyny nowożytnej, „wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną” – wszystko zależy od dawki. Trucizną może się okazać przyjęta w zbyt dużych ilościach nawet czysta woda. Niestety, użytkownik dopalaczy nigdy nie wie jaką dawkę i co zażywa. Niektóre substancje, np. LSD, powodują zjawisko tolerancji: mówiąc potocznie, organizm potrzebuje coraz większych dawek, aby uzyskać ten sam efekt. Obecnie dostępne związki naśladujące LSD działają w bardzo małych dawkach i dlatego bardzo łatwo je przedawkować i spowodować śmierć.

Jednak użytkownicy pewnie myślą, że większa dawka da lepsze efekty. Czy można tym zatruciom jakoś zaradzić?

Prof. Jolanta Zawilska z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi zajmuje się popularyzacją wiedzy na temat dopalaczy. Wydała też broszurę na temat dopalaczy z myślą o młodzieży szkolnej. Młodzi ludzie znają tzw. pozytywne skutki dopalaczy, ale zwykle nie wiedzą o ich negatywnym działaniu. Jedyne, co możemy zrobić, to edukować społeczeństwo, bo zakazy zwykle przynoszą odwrotny skutek. Oczywiście środkami prawnymi można ograniczać czy też utrudniać dostęp do dopalaczy, ale to nie powstrzyma osób, które koniecznie chcą z nich korzystać. Warto więc młodym ludziom uświadomić, jak wielką szkodę wyrządzają swojemu organizmowi.

Z PROF. KRYSZCYNĄ GOŁEMBIOWSKĄ
ROZMAWIAŁA AGNIESZKA KLOCH