
AMPHETAMINE AND ACUTE INTOXICATIONS

Olimpiada AtmazhovaMedical University Pleven, Bulgaria, Department of Pharmacology and Toxicology
oli-stancheva@yandex.ru**Evgenia Barzashka**Medical University Pleven, Bulgaria, Department of Pharmacology and Toxicology
byrzashka@abv.bg**Katerina Stefanova**Medical University Pleven, Bulgaria, Department of Pharmacology and Toxicology
stefanova_tox@abv.bg

Abstract: Amphetamine (α -metilfeniletilamin.) - a stimulant of the central nervous system, a derivative of phenylethylamine. The mechanism of action is based on an increased the release of neurotransmitters, particularly dopamine and norepinephrine and, to a lesser degree serotonin.

Amphetamine is a recreational psychoactive substance which can lead to addiction. The turnover amphetamine is limited and controlled by international and national law.

Formation of psychological an addiction to amphetamine is connected with the functioning of dopaminergic neurons in the tegmentum area and nucleus accumbens.

The question of the existence of physical dependence to amphetamine is ambiguous. The sudden stop preparation after prolonged use (over several days in high doses) causes fatigue, sleepiness, hunger and depression to such an extent expressed that there is a real risk of suicide.

Presents a clinical case of acute exogenous intoxication with amphetamines in a patient of 32 years who has a long abuse of drugs, including heroin, conducting specialized treatment. The patient developed acute myocardial infarction and ended fatal.

Keywords: amphetamine, poisoning, addiction.

АМФЕТАМИН И ОСТРИ ИНТОКСИКАЦИИ**Олимпиада Аتماжова**Медицински Университет – Плевен, Катедра «Фармакология и токсикология»
oli-stancheva@yandex.ru**Евгения Бързашка**Медицински Университет – Плевен, Катедра «Фармакология и токсикология»
byrzashka@abv.bg**Катерина Стефанова**Медицински Университет – Плевен, Катедра «Фармакология и токсикология»
stefanova_tox@abv.bg

Абстракт: Амфетаминът (α -metilfeniletilamin.) - стимулант на централната нервна система, производно на фенилетиламин. Механизмът на действие се основава на увеличеното освобождаването на невротрансмитери, в частност допамин и норепинефрин, и в по-малка степен серотонин.

Амфетамин е рекреационно психоактивно вещество, което може да доведе до зависимост. Оборътът на амфетамин е ограничен и се контролира от международното и националното законодателство.

Формиране на психическата зависимост към амфетамините е свързана с действието на допаминергичните неврони в областта на tegmentum area и nucleus accumbens.

Въпросът за наличието на физическа зависимост към амфетамин нееднозначен. Внезапното спиране на препаратите след продължителна употреба (в продължение на няколко дни във високи дози) причинява умора, сънливост, глад и депресия до такава степен изразена, че е налице реален риск от самоубийство.

Представяме клиничен случай на остра екзогенна интоксикация с амфетамин при пациент на 32г, който е с дългогодишна злоупотреба на наркотици, в това число и хероин, провеждащ специализирано лечение. Пациента разви остър миокарден инфаркт и завърши с летален изход.

Ключови думи: амфетамин, отравяне, зависимост.

УВОД

Европа е важен регион на местоназначение за трафика на контролирани вещества, като наред с това има и ограничено значение като транзитен пункт за трафика на наркотици към други региони. Латинска Америка, Западна Азия и Северна Африка са важни региони на производство на наркотиците, които се внасят незаконно в Европа. Освен това Европа е регион, където се осъществява производство на синтетични наркотици както за местна употреба така и за износ в други региони.²⁴

Амфетаминът винаги е бил разпространен в Европа и се произвежда за износ, основно за Близкия и Далечния изток. Налице са данни за производство на амфетамин в Белгия и Нидерландия, както и в Полша и балтийските държави и в по-малка степен в Германия.²⁵

Амфетаминът (ALPHA-METIL-FENIL-ETIL-AMIN)²⁶ - стимулант на централната нервна система, действайки чрез увеличено освобождаване на невротрансмитери, Той е рекреационно психоактивно вещество, което може да доведе до зависимост.

През 2013 г. държавите — членки на ЕС, докладваха за 34 000 конфискации на амфетамини, възлизащи на 6,7 т от наркотика. Повече от половината от общото конфискувано количество амфетамини е докладвано от Германия, Нидерландия и Обединеното Кралство.²⁴

Тенденциите по отношение както на броя на конфискациите на амфетамин, така и на конфискуваните количества от 2002 г. насам са възходящи. Приблизително 1,6 млн. хора (на възраст между 15 и 64 години) са употребявали амфетамини през последната година. 12 мл. европейци на възраст между 15 и 64 г. или 3,5% са употребявали амфетамини някога през живота си.²⁴

Около 7 % от пациентите, постъпили на специализирано лечение за употреба на наркотици в Европа през 2013 г., са посочили амфетамините като основен наркотик. Това се равнява на 29 000 пациенти, от които 12 000 са постъпили на лечение за първи път през живота си.²⁴

ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ

За първи път амфетамин е синтезиран през 18 януари 1887г. като рацемична смес в Германия от румънски химик Lazar Edeleano и е кръстен "phenylisopropylamine".

През 20 г. на 20 век се използва като заместител на ефедрин при лечението на астма, а през 1929 г. са открити и психоактивни свойства на амфетамин от американски биохимик Gordon Alles.²⁸

През 1932 г., компанията Smith, Kline & French (сега GlaxoSmithKline) започна продажба на амфетамин като деконгестант под търговското име «*Benzedrine*». През 1937г Американската медицинска асоциация за първи път одобря продажба на амфетамин като таблетки. По време на Втората световна война, амфетамините са широко използвани от американските и британските войници. Това води до значително увеличаване на употребата на наркотици в следвоенните години.^{27,28}

През 1959 г. за първи път е докладван случай на интравенозно приложение на амфетамин - "Фенамин", а през 1963 г се започва незаконното производство на "speed" след заповед, за изтегляне от пазара на ампули с амфетамин и неговите производни, на главният прокурор на Калифорния.²⁷

През 1970 г. в САЩ амфетамините са въведени в списъка на контролираните вещества, а през 1971 г. е приета Международната конвенция за психотропните вещества (Convention on Psychotropic Substances), където амфетамините са включени в Списък II на забранените вещества.²⁷

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

При нормална работа на допаминергичните синапси, отделянето на допамин в синаптичната цепка се осъществява чрез екзоцитоза на везикулите, съдържащи допамин. След което се осъществява обратното захващане на допамин в клетката: DAT (допаминов транспортер), предвижва допамин от синаптичната

²⁴ EMCDDA, *Европейски доклад за наркотиците «Тенденции и развития»*, 2014, ISBN: 978-92-9168-689-6

²⁵ EMCDDA, *Amphetamine: a European Union perspective in the global context*. — Lisbon: EMCDDA, 2011, ISBN 978-92-9168-491-5.

²⁶ Greene SL, Kerr F, Braitberg G "Review article: amphetamines and related drugs of abuse". (October 2008). Emerg. Med. Australas. PMID 18973636.

²⁷ Flomenbaum, Goldfrank et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th Edition. — McGraw Hill, 2006. — С. 1119. — 2170 с. — ISBN 0071437630.

²⁸ Nicolas Rasmussen *America's First Amphetamine Epidemic 1929–1971* // Am J Public Health. — 2008. — Т. 98, № 6. — С. 974-985.

цепка в цитоплазмата и VMAT (везикуларния моноаминен транспортер) – от цитоплазмата във везикулата.²⁹²⁷

При проникването на амфетамин в клетката транспортърите започват да действат в обратна посока, движейки допамин от везикулите в цитоплазмата и в синаптичната цепка. В резултат, концентрацията на допамин в синаптичната цепнатина се повишава, въпреки че нормалния (везикуларния) механизъм за освобождаване на нейромедиаторите намалява. Наблюдават се централни и периферни ефекти.²⁹

1. Централни ефекти: подобряване на настроението, усилване на вниманието и способността за концентрация, появата на чувство за увереност и комфорт, повишаване на двигателната активност и говора, намаляване на сънливостта и апетита, повишаване на работоспособността, появата на чувство за тревожност, безсъние, тремор, паника и психоза.³⁰³¹

2. Периферни ефекти – от стимулиране на симпатиковата нервна система: тахикардия, повишаване на артериалното налягане, мидриаза, изпотяване, хипертермия, втрисане, сухота в устата.³⁰³¹

МЕТАБОЛИЗИРАНЕ

Основния път на метаболизиране е дезаминиране на амфетамина до получаване на неактивен метаболит, фенилацетон (P2P), който след това се окислява до бензойна киселина и се отделя като хипурова киселина или претърпява конюгиране с глюкуронова киселина и се отделя като глюкуронид.³²³³

Независимо от факта, че голяма част от амфетамина се отделя непроменена, амфетаминът също претърпява фаза I на метаболизиране и фаза II метаболизиране (конюгация). Фаза I на метаболизиране се катализира от две ензимни системи: цитохром P450 (включително CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2) и флавин-съдържаща монооксигеназа. Освен това, амфетамина претърпява хидроксилане с образуване на норелефедрин и пара-хидроксиамфетамин съответно, които след това частично се хидроксилират до пара-хидроксинорелефедрин. Норелефедрин пара-хидроксиамфетамин и пра-хидроксинорелефедрина са активни метаболити. По време на фаза II на метаболизирането метаболитите, хидроксилирани по ароматния пръстен също са подложени на конюгирането с образуване на глюкурониди.³²³³

При нормални условия рацемичен амфетамин се отделя като: 16-28% хипурова киселина, 4% бензоилглюкоронид, 2-4% пара-хидроксиамфетамин, 2% норелефедрин, <1% фенилацетон и < 0.5% като пара-хидроксинорелефедрин.³³

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациент на 32г., който постъпва за първи път в Клиниката по Клинична Токсикология към УМБАЛ «Д-р Г. Странски» ЕАД гр. Плевен с диагноза: Tentamen suicidi. Intoxicatio per inhalationem et per os cum amphetamino et medicamentosa cum Ko-lipril, Neodipin. Cardiopatia toxica.

От анамнеза: към 23:30ч. със суицидна цел е приел неустановено количество Амфетамини и неизвестно количество неустановени таблетки. Към 04:00ч. след като видял, че не е постигнал целта си, изпил още около 50 таблетки КО-Липрил и Неодипин – над 50 табл. Повърнал еднократно кафеникава материя с цвят на «Кока-кола». Появило се замаяване, световъртеж, невъзможност за прав стоеж, болка и стягане в гърдите. Към 7:00ч е транспортиран до Спешно-приемно отделение при УМБАЛ «Д-р Г. Странски». След консултация се хоспитализира в Клиника по Клинична Токсикология за лечение.

Не споделя повода за суицида. Пациента съобщава, че от 9 клас приема наркотици, като преди време е бил на Хероин, по повод на което е провеждал лечение в комуна.

От допълнителни анамнестични данни е приел «една голяма бучка» амфетамини. Няма данни относно пребиваването на пациента и социалните му контакти през последните 10 – 12ч.

Минали заболявания: счупване на долната челюст – оперативно лечение с пластика.

²⁹ Bertram G. Katzung. *Basic & clinical pharmacology*. 12th edition. — McGraw-Hill Medical, 2010. — С. 576-577. — 1200 с. — ISBN 9780071764018.

³⁰ Hamid Ghodse. *Drugs and Addictive Behaviour. A Guide to Treatment*. 3rd Edition. — Cambridge University Press, 2002. — С. 113-117. — 501 с. — ISBN 0511058446.

³¹ WHO. *Amphetamines. Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence*. 2004. — С. 93-96. — 250 с. — ISBN 9241562358.

³² Thomas L. Lemke, David A. Williams et al. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 6th Edition. — Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. — С. 644. — 1377 с. — ISBN 978-0781768795.

³³ Steven B. Karch, MD, FFLM. *Drug Abuse Handbook*, Second Edition. — CRC Press, 2006. — С. 170. — 1288 с. — ISBN 978-0849316906.

Обективен статус: състояние - увредено. Съзнание - контактен, грубо ориентиран, разхвърлени движения на крайници, неспокоен, психо-моторно възбуден. Зеници - мидриаза, запазена фотореакция. Хабитус - нормостеничен. Кожа и видими лигавици – розови, обилно изпотен, множество татуировки по тялото и пирсинг на езика. Запазен тургор и еластичност. Мускулен тонус – повишен.

Дихателна система: симетричен гръден кош, ДЧ - 20 инсп/мин, везикуларно дишане без хрипова находка.

Сърдечно съдова система: тахиритмична СД, глухи СТ, СЧ – 100 уд/мин, АН – 60/20 – 80/40 mmHg.

Храносмилателна система: корем над нивото на гръдния кош, с меко-еластични стени, не болезнен палпаторно, запазена перисталтика. Черен дроб и слезка - не се палпират увеличени.

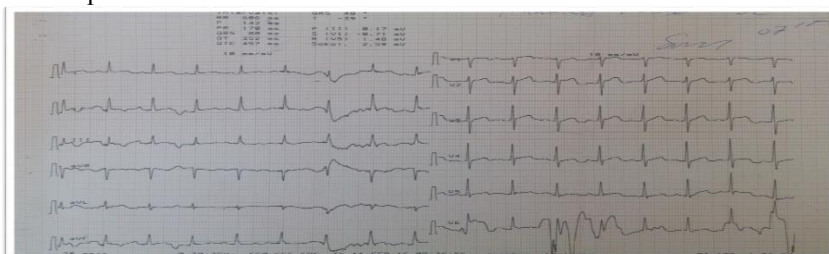
Отделителна система: сукусио реналис – отрицателен, наличие на чуждо тяло в пениса – парафин.

Опорно двигателен апарат: с правилно развита костна и мускулна системи. Множество порезни рани по дясна предмишница.

Лабораторни изследвания: гранична левкоцитоза – $11,7 \times 10^9$ /л, **ALAT: 49 U/L**; **ASAT: 31.1 U/L**; **GGT: 159 U/L**; **Урея: 11.1 mmol/l**, **Креатинин: 185 mmol/l**; **Креатинфосфокиназа - 805 U/L**; **Креатинфосфокиназа - MB: 35.8 U/L**, Тропонин: 0,014 mcg/L₂

КАС: метаболитна ацидоза. ТЕСТ за наркотици 6 показателя – лента: **амфетамини – „+“** положителен.

Инструментални изследвания: ЕКГ при постъпването – тахиритмична сърдечна дейност, синусов ритъм, без данни за остра исхемия.



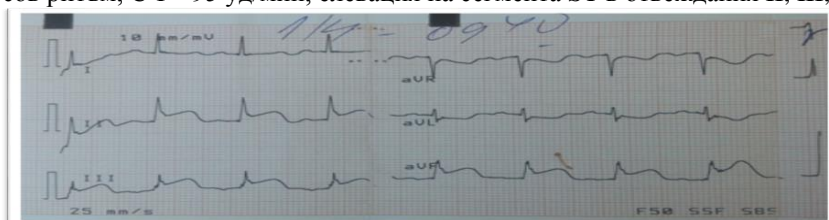
Терапия:

1. Направена стомашна промивка с медицински въглен – без следи от таблетки в промивните води
2. Започната алкална форсирана диуреза
3. Органопротективна терапия
4. Симптоматично лечение – Dорамин
5. Корекционно – заместителна терапия

Ход на заболяването:

Въпреки провежданата терапия състоянието на пациента се влоши, ретростерналната болка се увеличи. Опит за катетеризация на пикочен мехур бе неуспешен поради наличието на чуждо тяло, притискащо уретрата. Наложено е урологична намеса за поставяне на уретрален катетър с метален водач.

1ч 30 мин след хоспитализацията, поради засилване на субективните оплаквания и персистиране на нестабилни хемодинамични показатели се включи Dорамин към терапията и направено повторно ЕКГ: синусов ритъм, СЧ – 95 уд/мин, елевация на сегмента ST в отвеждания II, III, aVF, V5-6.



Консултиран с кардиолог, насочен за спешна хоспитализация в СБАЛК по кардиология. В СБАЛК по кардиология – остър миокарден инфаркт с ST-елевация на ДСЛК при тромбоза в проксимален сегмент на RCA и оклузия на PL, третирани с тромбаспирация и PCI с имплантация на медикамент излъчващ стент на RCA. Нарушение на сърдечната проводимост – AV блок III ст. Идиовентрикуларен ритъм.

Въпреки проведените инвазивни и терапевтични мероприятия 24 часа след суицидния опит пациента екзетира.

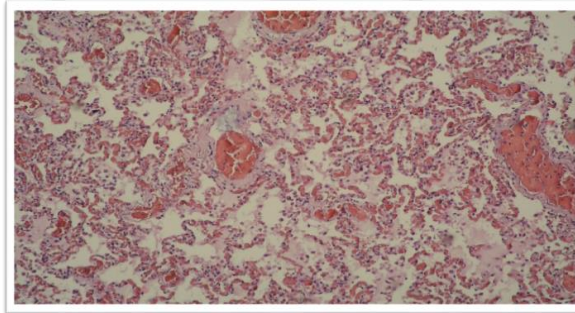
От аутопсия:

1. Дихателна система

Макроскопска находка: Паренхимът е розово белезникав с мрамориран вид от пръснати тъмно сивочервени участъци. При срез и натиск изтича умерено количество пенеста розова, отчасти

тъмночервена течност. Трахеята и бронхите са със сиворозова мукоза, покрита с оскъдно количество слюзест налеп. Плевралните листи са с пръснати субплеврални точковидни кръвоизливи.

Хистологично изследване:



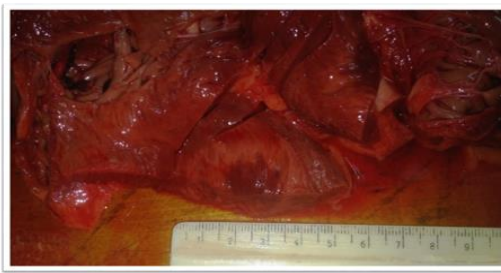
Бял дроб с цианоза, белодробен оток, непълни ателектази, изява на шок, ХЕ, ув. 100

Закл.: Белите дробове са с картина на ненапълно развил се алвеоларен оток и непълна картина на шокан бял дроб.

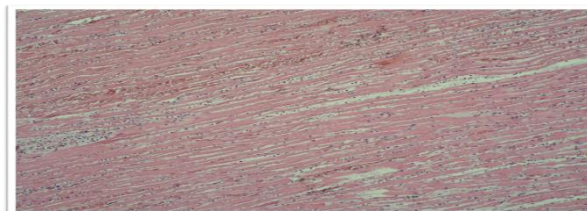
Сърдечно-съдова система

Макроскопско описание: перикардната торбичка е с точковидни кръвоизливи. Сърцето е с дилатирани размери на лявата камера, чийто папиларен релеф е набелязан. **В задната стена на лявата камера се намери неправилен участък с тъмночервен цвят и бледа периферия с размери 40x45 мм.**

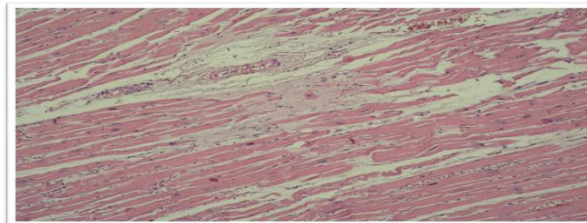
Аортата е с пръснати фиброзни плаки.



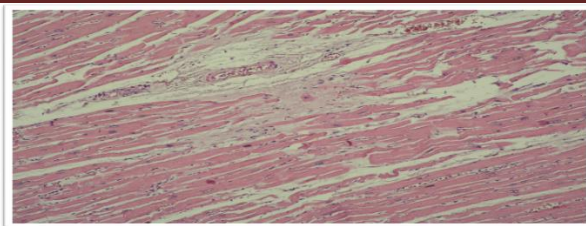
Хистологично изследване:



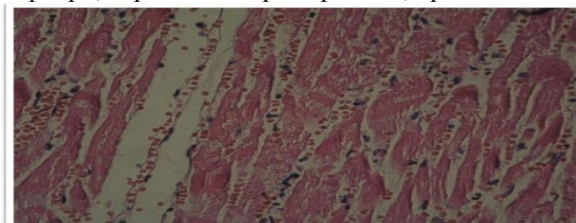
Миокард и пресен миокарден инфаркт в некротичен стадий с насложена цианоза, поради настъпилата късна реперфузия, ХЕ, ув. 100



Миокард с артериални микротромби, ХЕ, ув. 100



Миокард с вълнисти миофибри, израз на камерна аритмия, дребноогнищна фиброза, ХЕ, ув. 100



Миокард с контрактурни ивици, получени поради увеличено ниво на катехоламини, косвени данни за употреба на психостимуланти, ХЕ, ув. 400

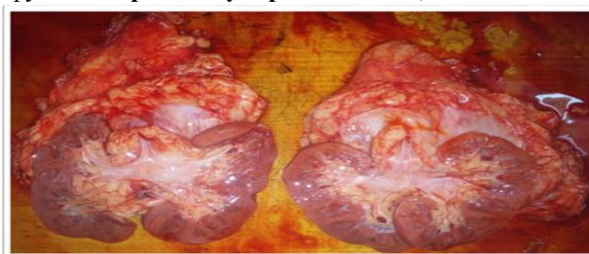
Закл.: При секцията на сърцето се потвърди **наличието на пресен миокарден инфаркт в некротичен стадий, с реперфузионни промени** /хеморагично пропиване/, които са терапевтично обусловени, вълнисти миофибри, субендотелна фиброза.

1. Храносмилателна система

Макроскопско описание: Стомахът е с разширен обем, съдържа слузесто и **кръвенисто съдържимо**, мукозата му е с пръснати множество **ерозии и кръвонасядания**, предимно по **малката кривина и във фундусната част**. Дуоденумът е с хиперемизирана мукоза. Тънките и дебелия черва са със съдържимо с черен цвят. Черният дроб е с **леко увеличени размери**, леко намалена консистенция, цветът му е кафявочервен с жълтеникав оттенък.

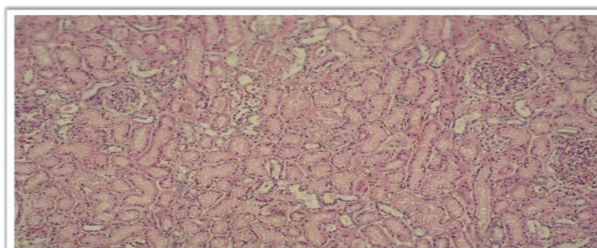
Хистологично изследване: Стомах – хроничен гастрит с лека атрофия, ерозии. Дуоденум – хроничен катарален дуоденит. Черен дроб – цианоза, дифузна микровезикуларна стеатоза, сателитен портален хепатит. Панкреас – фокална липоматоза, начална автолиза.

Закл.: Черният дроб е с дифузна **микровезикуларна стеатоза**, която е с токсична генеза.

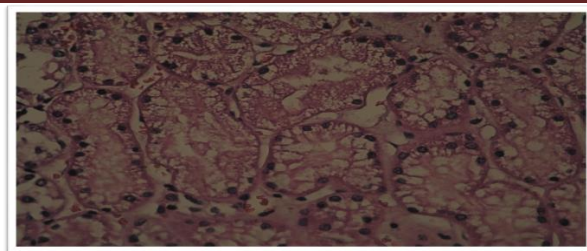


3. Отделителна система

Макроскопско описание: Бъбреците са със симетрични размери, 120x60 мм, декапсулират се лесно. Повърхността им е гладка, кафявочервена. **При срез кората е с набеязана стрираност, границата между кората и медулата е подчертана тъмноредна ивица**. Пиелокаликсната система е **леко разширена, мукозата е хиперемизирана** и гладка. **Хистологично изследване:** Бъбречен паренхим с разпространена вакуолна дегенерация на тубули, фокална и непълна тубулонекроза, изява на остра бъбречна недостатъчност.



ув 100, ХЕ



ув 400, ХЕ

Закл.: Бъбреците са със застоен и непълна хистологична картина на остра бъбречна недостатъчност, представена от непълна тубулонекроза. Изразена цианоза, предимно в медула, хроничен пиелит.

1. Централна нервна система

Макроскопско описание: Мозъчните гънки са добре оформени и набъбнали, а браздите са стеснени. При срез границата между сивото и бялото вещество е подчертана.

Хистологично изследване: Мозък – перивазален и перичелуларен оток, цианоза, ствол с перивазални кръвоизливи, оскъдно перивазални сидерофаги, лептоменинги с цианоза.

Закл.: Мозъкът е с данни за **оток** и малки перивазални кръвоизливи.

ОБСЪЖДАНЕ

Касае се за млад мъж (32г), който е с анамнестични данни за дългогодишна употреба на амфетамини и др. психоактивни вещества включително - хероин, като за първи път е опитал наркотични вещества на 16г възраст. Пациента е развил тежка наркотична зависимост, по повод на което лекуван в специализирано заведение.

Бързото развитие и тежестта на клиничната картина се обуславя от приема на голямо количество амфетамини. Приема на обявеното огромно количество АСЕ – инхибитор, тиазинов диуретик и Са – антагонист е противоречив, т.к не корелира с клиничната изява, нямаше следи от таблетки в повърнатите матери, в промивните води и при аутопсия не се откриха следи в стомаха и червата. Смърта настъпи в следствие на неовладян кардиогенен шок, развила се в последствие ОБН, мозъчен оток и белодробни промени. Поставената приемна диагноза корелира с аутопсионните промени характерни за амфетаминова интоксикация.

ИЗВОДИ

За добрата прогноза при лечението на амфетаминовите интоксикации основно значение имат навременното и коректно диагностично уточняване и адекватните терапевтични стратегии. Стремежът на терапевтичния екип трябва да бъде насочен към балансираното съчетаване на биологични с психосоциални интервенции.

За контрол на увеличаващата се употребата на амфетамини от решаващо значение са стриктното мониториране на продажбите и разпространението на наркотични вещества от държавни и граждански организации, както и активна социална дейност сред рисковите групи и най-вече ученици.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] EMCDDA, «Тенденции и развития», 2014, ISBN: 978-92-9168-689-6
- [2] EMCDDA, *Amphetamine: a European Union perspective in the global context*. — Lisbon: EMCDDA, 2011, ISBN 978-92-9168-491-5.
- [3] Greene SL, Kerr F, Braitberg G "Review article: amphetamines and related drugs of abuse". (October 2008). *Emerg. Med. Australas*. PMID 18973636.
- [4] Flomenbaum, Goldfrank et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th Edition. — McGraw Hill, 2006. — С. 1119. — 2170 с. — ISBN 0071437630.
- [5] Nicolas Rasmussen *America's First Amphetamine Epidemic 1929–1971*, *Am J Public Health*, 2008, Т. 98, № 6. — С. 974-985.
- [6] Bertram G. Katzung. *Basic & clinical pharmacology*. 12th edition. — McGraw-Hill Medical, 2010. — С. 576-577. — 1200 с. — ISBN 9780071764018.
- [7] Hamid Ghodse. *Drugs and Addictive Behaviour. A Guide to Treatment*. 3rd Edition. — Cambridge University Press, 2002. — С. 113-117. — 501 с. — ISBN 0511058446.
- [8] WHO. *Amphetamines. Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence*. 2004. — С. 93-96. — 250 с. — ISBN 9241562358.

- [9] Thomas L. Lemke, David A. Williams et al. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 6th Edition. — Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. — C. 644. — 1377 c. — ISBN 978-0781768795.
- [10] Steven B. Karch, MD, FFLM. *Drug Abuse Handbook*, Second Edition. — CRC Press, 2006. — C. 170. — 1288 c. — ISBN 978-0849316906.