

## Az új szintetikus kábítószeres világméretű járványa

### 4. rész - Szintetikus depresszánsok

**Humli Viktória**

#### **Bevezetés**

Az új szintetikus kábítószeresről szóló sorozatunk negyedik részében a szintetikus depresszáns szerekekkel ismerkedünk meg. Az ide tartozó szerek fájdalomcsillapító, szorongásoldó és nyugtató hatással bírnak. 2021-re az új szintetikus kábítószeresek egyik legnagyobb csoportjává vált.

A gyógyszeres szerint a központi idegrendszeri depresszáns szerekekhez tartoznak az etanol, a barbiturátok és a benzodiazepinek (Gyires & Fürst, 2011). Valójában minden olyan szer ide sorolható, ami a központi idegrendszer aktivitását csökkenti. Egyes források a szedatívumokat és a major fájdalomcsillapítókat (opioidok) is idesorolják, így kémiai és hatás szempontjából is heterogén csoportról van szó. Az alkohol kivételével a klasszikus depresszánsokkal való első kapcsolat általában medicinális használat miatt keletkezik („prescribing drugs”) (Gyires & Fürst, 2011). Az új

szintetikus szerek főként a benzodiazepinek és az ópiátok hatását - nyugtató, fájdalomcsillapító hatás - hivatottak mímelni (Shafi et al., 2020). Elvonási tüneteik rendszerint az akut hatásokkal ellentétesek, egy úgynevezett aktivitás növekedés (rebound) mechanizmus figyelhető meg, ami azt jelenti, hogy az addig deprivált működések a hatás lecsengése után sokkal erőteljesebben jelennek meg, a szervezet úgynevezett bepótolja azt, amit „elvettek” tőle. A depresszáns szereket használók csoportjában előfordul keresztdependencia is, azaz a „gyógyszerfüggők” gyakran alkohol függők is (Gyires & Fürst, 2011).

#### **Szintetikus benzodiazepinek**

A klasszikus benzodiazepinek (BZD) 1960-tól vannak gyógyászati alkalmazásban, manapság pedig a leggyakrabban felírt drogok közé tartoznak, valamint igen jelentős a visszaélés a használatukban. Ennek okai, hogy segítik az alvást, elnyomják a stresszt, csökkentik a stimulánsok hatásait, más szerek elvonási tüneteinek kezelésére használják és képesek eufória szerű állapotot („high”) kiváltani. Opioidokkal kombinálva, képesek annak euforizáló hatását növelni (Jones et al., 2012).

Ami a hatásmechanizmust illeti, a benzodiazepinek a GABAA receptoron keresztül fejtik ki hatásukat, ami egy gátló receptor. Endogén ligandja a gamma-aminovajsav (GABA), ha ez aktiválja a receptort a gátló hatás kerül

## MAGYAR DROGFIGYELŐ

túlsúlyba. Maguk a benzodiazepinek nem versengenek a GABA-val a receptorért, saját kötőhellyel rendelkeznek a GABAA receptor  $\alpha$  alegységén, ám GABA hiányában - csak önmaguk - nem képesek aktiválni a GABAA receptor képezte ioncsatornát, így pozitív allosztérikus modulátoroknak nevezzük őket. (A barbiturátoknak is saját kötőhelyük van, de nagy koncentrációban önmaguk is képesek aktiválni a klorid csatornát.) (Gyires & Fürst, 2011).

Kémiai struktúrájukat tekintve jellemző egy héttagú gyűrűs szerkezet, amihez további benzol gyűrűk, triazol gyűrű és egyéb oldalláncok kapcsolódnak. 3 alcsoportra oszthatjuk őket: 1) 1,4-benzodiazepinek; 2) triazolobenzodiazepinek és 3) thienotriazolobenzodiazepinek. A lipidoldékonyságuk befolyásolja, hogy milyen gyorsan jutnak be a központi idegrendszerbe (a nagy lipidoldékonyságú gyorsabban), ez a hatás beállításának gyorsaságát is meghatározza. Nem meglepő módon a nagyobb lipidoldékonyságú szerek közül kerülnek ki a kábítószerként alkalmazott vegyületek.

A dizájner benzodiazepinek (DBZD, szintetikus benzodiazepinek) többnyire a fent leírt módon hatnak, de rendelkezhetnek kötőképességgel más receptorokhoz is, ami megnöveli az új szerek hatásszélességét. 2007-ben a phenazepam volt az első rekreációs használatra alkalmazott benzodiazepin, majd 2011-ben az etizolam követte. Ezek alapvetően medicinálisan alkalmazott

szerek voltak. 2012 óta vannak jelen az új szintetikus benzodiazepinek a drogpiacon. 2015-2018 között 14 DBZD volt a Kábítószer és Kábítószerfüggőség Európai Megfigyelőközpontja (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: EMCDDA) által figyelemmel kísért szerek között, 2021-ben pedig az EMCDDA megjelentetett egy külön kiadványt is az új szintetikus benzodiazepinekről (European Drug Report 2018: Trends and Developments; New Benzodiazepines in Europe – a Review). Ebből is láthatjuk, hogy a DBZD-ek jelentős hányadát teszik ki az új pszichoaktív szereknek. Besorolásuk a magyar jogrendben a P1, P2, P3 vagy P4 listákon történik a 66/2012. (IV. 2.) Korm. rendeletben.

A legtöbb DBZD gyógyszerjelölt vegyületek derivátuma (pl. clonazolam, deschloroetizolam, diclazepam, flubromazepam, meclonazepam és pyrazolam), ám ezek a szerek soha nem váltak gyógyszerekké. Előfordul, hogy regisztrált gyógyszerkészítmény előanyagait (prekursorait), vagy aktív metabolitjait árulják új pszichoaktív szerként, mint például a fonazepam és a nifoxipam (Katselou et al., 2017). Megjelenési formájuk sokféle lehet: tableta, kapszula, pellet, por, itatóspapír és akár folyadék is. Gyakran fordul elő, hogy hamisított ismert gyógyszerként (hamis alprazolam) árulják, ám ezek kis mennyiségben vagy egyáltalán nem tartalmazzák a „hamis vegyületet”, így a fogyasztó zsákbamacskát vesz, könnyen megtörténik a túladagolás és az intoxikáció. Maguk a „zsákbamacskák” a

## **MAGYAR DROGFIGYELŐ**

DBZD mellett tartalmazhatnak opioid származékot, vagy éppen szintetikus kannabinoidokat is, utóbbit „Pineapple Express” és „Purple Haze” néven árulták Új-Zélandon (Couch & Madhavaram, 2012).

A DBZD-ket már nem gyógyítási indokkal fogyasztják, de a használat oka összefügg az alapvető klinikai felhasználással. Altató és szorongásoldó hatásokkal rendelkeznek, így ezek is alkalmasak a stimulánsok hatását ellensúlyozni, illetve egyéb szerek elvonási tüneteit enyhíteni. A használók beszámoltak még görcsoldó, izomrelaxáns és amnéziát okozó hatásokról is (Zawilska & Wojcieszak, 2019). Annak ellenére, hogy a központi idegrendszer működésére és a légzésre jelentős depresszáns hatásuk van, a benzodiazepinek alkalmazása önmagukban ritkán halálos. Azonban a bejelentett mérgezési esetekben a DBZD-ket többnyire más pszichoaktív anyagokkal, például stimulánsokkal vagy opioidokkal kombinálva fogyasztották, melyeknél a légzés lelassulása még kifejezettebb és elhúzódóbb (Bäckberg et al., 2018; Zawilska & Wojcieszak, 2019). A DBZD mellékhatásai a következők lehetnek: nyugtató-hipnotikus toxidrom (jellemző mérgezési tünetek, pl. ataxia, homályos látás, kóma, zavartság, delírium, a központi idegrendszer funkcióinak romlása, hallucinációk, nystagmus, paresztéziák, szedáció, homályos beszéd és kábulat), de bizonyos esetekben atipikus tünetek is megjelennek, mint például izgatottság, és hipertermia. Zawilska és Wojcieszak 2019-es összefoglaló közleményében

megemlítette a DBZD-k alábbi káros hatásait is: fáradtság, gondolkodási zavar, szédülés, álmoság, letargia, amnézia, izomgyengeség, delírium, és rohamok. A DBZD-k hosszútávú alkalmazása a tolerancia és a függőség kialakulásához vezethet (Zawilska & Wojcieszak, 2019). A DBZD-k használatának hirtelen abbahagyását követhetik elvonási tünetek is, mint például szorongás, pánikrohamok, nyugtalanság, álmatlanság, rohamok és életveszélyes görcsök (Andersson & Kjellgren, 2017).

### **Szintetikus opioidok**

Az opioidok (opiátok, fél-szintetikus és szintetikus szerek gyűjtőneve) önmagukban nem ördögtől való szerek. Az ide tartozó vegyületek nagyon erős fájdalomcsillapítók, így leginkább a palliatív ellátásban alkalmazzák őket. Magyarországon is számos ilyen használnak, hogy fájdalom nélkül teljenek az utolsó órák-napok a végstádiumos rákbetegeknél és más nem gyógyítható betegség esetén is. Az opiátok a mák (*Papaver somniferum*) alkaloidjai, legismertebb képviselőik a morfin és a codein. A központi idegrendszerben és a bélrendszerben is megtalálhatóak saját receptoraik:  $\mu$  (mü),  $\kappa$  (kappa) és  $\delta$  (delta) opioid receptor-típust különböztetünk meg, melyeknek szubtypusai is elkülöníthetőek. A fél-szintetikus (pl. heroin) és a szintetikus (pl. fentanyl, naloxon) szerek szintén ezekhez a receptorokhoz kötnek, de hatásspektrumuk teljesen eltérő lehet. A

## MAGYAR DROGFIGYELŐ

hatásspektrumot pedig maguk az opioid receptorok határozzák meg, amikhez különböző mértékben képesek kötni, ahol serkentő vagy gátló szerként vannak jelen. Találunk köztük a morfinnál jóval erősebb fájdalomcsillapítót, de olyat is, aminek csak hasmenés elleni (obstipáló) vagy épp köhögés elleni hatása van. A dependencia kialakulásának szempontjából a  $\mu$ -receptornak kiemelt jelentősége van, az ezen a receptoron ható szerek kiváltanak még eufóriát, szedációt, fájdalomcsillapítást és légzésdepressziót is. A többi opioid receptor aktiválása nem képes eufóriát kiváltani, tehát a függőség kialakulása leginkább ehhez a receptorhoz köthető. Jelentős mellékhatások és az intoxikáció jelei a már említett légzésdepresszió, hányinger, hányás, székrekedés, mellkasmerevség, alacsony pulzus, eszméletvesztés és túhegy pupilla. Az opioidok hatásai gátolhatók - a mind három opioid receptoron tiszta antagonistá hatású - naloxonnal vagy naltrexonnal (Gyires & Fürst, 2011).

Az utóbbi években a médiában sokat lehetett találkozni az opioid krízis vagy opioid járvány kifejezéssel. A 90-es évek végén az USA-ban olyan szerek (Oxycontin, aminek a hatóanyaga az oxikodon) kerültek a patikák polcaira, melyek hatása a heroinéhoz volt hasonló. Közepes és erős fájdalmak csillapítására alkalmazták, orvosi javaslatra. A gyártó és a forgalmazók állítása szerint ezek a nyújtott hatástartamú szerek nem okoznak függőséget, így az átvért orvosok sokkal gyakrabban írták fel ezeket a szereket. Természetesen a

használók függővé váltak, így egyre nagyobb és nagyobb adagokra volt szükségük és végül ők maguk éltek vissza a vényre kapható szerekkel. Az orvosok és a betegek megtevéstése az erőszakos marketing által létrehozta az USA eddigi legnagyobb „járványát”, az opioid-függőséget. Néhány év alatt közel 200 000 amerikai halt meg túladagolásban. Az ezt követő szigorítások miatt a feketepiacon megjelent a fentanyl és sok más szintetikus, erős hatású opioid. 2009 és 2018 között 49 új szintetikus opioid jelent meg Európában, amiből 34 fentanylszármazék volt (EMCDDA, 2019). Az opioidok jelentős része nemzetközi kontroll alatt áll, de országonként előfordulnak eltérések. Armenian és munkatársai 2018-ban publikált összefoglaló közleményében megtalálhatjuk, hogy a carfentanyl az USA-ban 1988-óta szerepel a droglistán, ám az ENSZ 2019-ig nem vette fel. Ugyanez mondható el az újabb szerekről is, ami Amerikában már megtalálható a droglistákon (Schedule I-II), az az ENSZ esetében nem. Ilyen vegyületek a beta-hydroxythiofentanyl, butyryl fentanyl, thiafentanil, U-47700, furanyl fentanyl, és a 4-fluoroisobutyryl fentanyl. Az MT-45 kivételt képez, mert ebben az esetben az ENSZ lista tartalmazza és az USA jegyzékei pedig nem (Armenian et al., 2018). A hazai szabályozás szerint a 66/2012. (IV. 2.) Kormányrendelet K1 listája tartalmazza a legtöbb fentanylszármazékot, az MT-45 pedig a P1 jegyzéken szerepel (66/2012. (IV. 2.) Korm. Rendelet). A legnagyobb veszélyt a fogyasztókra itt is a szennyezett anyagok jelentik, ugyanis a heroin új szintetikus

## **MAGYAR DROGFIGYELŐ**

opioiddal kevert formája sokkal könnyebben elérhető és olcsóbb, mint a tiszta heroin, viszont hatása kiszámíthatatlan. Mindez az akut ellátásban is nehézséget jelent a kevert szerek által okozott mérgezések kezelése tekintetében.

### **GABA analógok**

Az ide tartozó szerek kicsit kakukktojások az új pszichoaktív szerek cikksorozatban. Legalább annyira tartoznak a disszociatív szerek közé, mint ide a depresszánsok (szedatívumok) kategóriájába.

Egyik legismertebb képviselőjük, a gamma-hidroxivajsav, vagyis a GHB. Ez közel sem új pszichoaktív szer, de szót kell ejtenünk róla. Agyunk GABA-erg gátló rendszerének agonistája, kezdetben altatószerként használták, de később elterjedt, mint „randi drog vagy diszkó drog” (Gina). A titkos laborokban gyártott prekursoraiból (pl. GBL, 1,4-BD) az emberi szervezet metabolikus folyamatai során képes GHB-t előállítani, így manapság gyakran ezeket emlegetik úgy, mint dizájner vagy szintetikus GHB (Brennan & Hout, 2014). A GHB származékai, a c-hidroxivaleriánsav (GHV) és a 4-amino-3-fenilvajsav (fenibut) szintén a GABA szerkezeti analógjai, ezek dizájner drogként váltak ismertté (Luethi & Liechti, 2020). Ezen szerek elsődleges farmakológiai célpontja a metabotróp GABAB receptor (Brennan & Hout, 2014).

A GHB csak nagyon kis terápiás spektrummal rendelkezik, ezért is szorult vissza az orvosi gyakorlatból.

Alkalmazásának előnyei csak szűk dózistartományban haladják meg a mellékhatásokat. A GHB és analógjainak mellékhatásai közé tartozik az alacsonyabb tudatszint, hipotermia, légzésdepresszió, lassú pulzus, gyomor-bélrendszeri zavarok, valamint előfordulnak nem szedatív hatások is, úgymint izgatottság, rohamok és izomgörcsök. Ezek többnyire rövid ideig állnak fent és GABAB gátló gyógyszerekkel kezelhetőek. A tolerancia hamar kialakul. A rendszeres és tartós használat hirtelen abbahagyása életveszélyes elvonási szindrómát válthat ki a szerhasználókban, ennek során izgatottság, szorongás, zavartság, tájékozódási zavar, paranoia, agresszió, álmatlanság, hallási és látási hallucinációk, remegés, izzadás, magas vérnyomás és magas pulzus manifesztálódhat (Brennan & Hout, 2014; Busardo & Jones, 2014).

Általában önmagában fogyasztják, de opioidokkal együtt fogyasztva nő a GHB depresszív hatása, valamint úgy tűnik, hogy a stimulánsok nem gátolják a GHB toxicitását (KNUDSEN et al., 2010).

### **Összefoglalás**

A legtöbb dizájner drogosztály farmakológiai és toxikológiai profilja hasonló a kapcsolódó hagyományos drogokéhoz. Ezeket a szintetikus szereket gyakran más anyagokkal kombinálva alkalmazzák, így akadályozva van az egyes anyagok klinikai toxicitásának pontos felismerése. Az opioid receptorok serkentése az

## MAGYAR DROGFIGYELŐ

opioidok fő farmakológiai hatásait közvetítik, a GABAA és a GABAB receptoroké pedig a dizájnerez benzodiazepinek és a GHB analógok hatásait. A nyugtatók - beleértve a szintetikus opioidokat és a GHB analógokat - fogyasztása a légzés leállításának kockázatát jelenti, különösen akkor, ha más depresszánsokkal, például alkohollal és benzodiazepinekkel együtt alkalmazzák őket. Az újabb és újabb dizájnerez szerek megjelenése folyamatosan követi a felvevő piac igényeit és a törvények általi szabályozást.

### Irodalom

66/2012. (IV. 2.) Korm. rendelet a kábítószerrel és pszichotróp anyagokkal, valamint az új pszichoaktív anyagokkal végezhető tevékenységekről, valamint ezen anyagok jegyzékre vételéről és jegyzékeinek módosításáról - Hatályos Jogszabályok Gyűjteménye. (n.d.). Retrieved October 18, 2021, from <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1200066.kor>

Andersson, M., & Kjellgren, A. (2017). The slippery slope of flubromazolam: Experiences of a novel psychoactive benzodiazepine as discussed on a Swedish online forum: [Http://Dx.Doi.Org/10.1177/1455072517706304](http://Dx.Doi.Org/10.1177/1455072517706304), 34(3), 217–229. <https://doi.org/10.1177/1455072517706304>

Armenian, P., Vo, K. T., Barr-Walker, J., & Lynch, K. L. (2018). Fentanyl, fentanyl

analog and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*, 134, 121–132. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHAR.2017.10.016>

Bäckberg, M., Bergstrand, M. P., Beck, O., & Helander, A. (2018). Occurrence and time course of NPS benzodiazepines in Sweden – results from intoxication cases in the STRIDA project. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1506130>, 57(3), 203–212. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1506130>

Brennan, R., & Hout, M. C. van. (2014). Gamma-Hydroxybutyrate (GHB): A Scoping Review of Pharmacology, Toxicology, Motives for Use, and User Groups. [Http://Dx.Doi.Org/10.1080/02791072.2014.921746](http://Dx.Doi.Org/10.1080/02791072.2014.921746), 46(3), 243–251. <https://doi.org/10.1080/02791072.2014.921746>

Busardo, F., & Jones, A. (2014). GHB Pharmacology and Toxicology: Acute Intoxication, Concentrations in Blood and Urine in Forensic Cases and Treatment of the Withdrawal Syndrome. *Current Neuropharmacology*, 13(1), 47–70. <https://doi.org/10.2174/1570159X1366141210215423>

Couch, R. A. F., & Madhavaram, H. (2012). Phenazepam and cannabinomimetics sold as herbal highs in New Zealand. *Drug Testing and Analysis*, 4(6), 409–414. <https://doi.org/10.1002/DTA.349>

## MAGYAR DROGFIGYELŐ

European Drug Report 2018: Trends and Developments | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu). (n.d.). Retrieved October 4, 2021, from [https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2018\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2018_en)

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2019). European Drug Report Trends and Developments. <https://doi.org/10.2810/576732>

Gyires, K., & Fürst, Zs. (2011). A farmakológia alapjai (2. kiadás). Medicina Könyvkiadó Zrt.

Jones, J. D., Mogali, S., & Comer, S. D. (2012). Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug and Alcohol Dependence*, 125(1-2), 8-18. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2012.07.004>

Katselou, M., Papoutsis, I., Nikolaou, P., Spiliopoulou, C., & Athanaselis, S. (2017). Metabolites replace the parent drug in the drug arena. The cases of fozepam and nifoxipam. *Forensic Toxicology*, 35(1), 1. <https://doi.org/10.1007/S11419-016-0338-5>

KNUDSEN, K., JONSSON, U., & ABRAHAMSSON, J. (2010). Twenty-three deaths with  $\gamma$ -hydroxybutyrate overdose in western Sweden between 2000 and 2007. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 54(8), 987-992.

<https://doi.org/10.1111/J.1399-6576.2010.02278.X>

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

New benzodiazepines in Europe - a review | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu). (n.d.). Retrieved October 4, 2021, from [https://www.emcdda.europa.eu/publications/technical-reports/new-benzodiazepines-europe-review\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/technical-reports/new-benzodiazepines-europe-review_en)

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

Zawilska, J., & Wojcieszak, J. (2019). An expanding world of new psychoactive substances-designer benzodiazepines. *Neurotoxicology*, 73, 8-16. <https://doi.org/10.1016/J.NEURO.2019.02.015>