

# Izazovi i mogućnosti u primjeni amfetamina

---

Cetina, Nera

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:545805>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Nera Cetina**

# **Izazovi i mogućnosti u primjeni amfetamina**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za Farmakologiju pod stručnim prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach Rojecky na strpljenju i svim stručnim savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala svima koji su bili uz mene kroz sve lijepe i teške trenutke mog studiranja.*

*Idi, Katji i Luciji, na nezaboravnim uspomenu s putovanja.*

*Lari, Maji i Zrinki, za svu motivaciju, smijeh, suze i sjećanja koja ću pamtiti cijeli život.*

*Mojoj obitelji, što su bili tu za mene kada je bilo najteže.*

*Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima, hvala vam na beskrajnoj ljubavi i podršci koju ste mi pružili sve ove godine, bez vas ne bih bila ovdje gdje sam danas.*

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....  | 1  |
| 1.1 Amfetamini kroz povijest.....   | 1  |
| 1.2 Terapijska primjena amfetamina.....   | 2  |
| 1.2.1 Terapijska primjena amfetamina u liječenju ADHD-a.....  | 2  |
| 1.2.2 Terapijska primjena u liječenju narkolepsije.....   | 4  |
| 1.2.3 Terapijska primjena u liječenju pretilosti.....   | 5  |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME.....   | 6  |
| 3. MATERIJALI I METODE.....   | 7  |
| 4. RASPRAVA.....  | 8  |
| 4.1. Farmakokinetička svojstva amfetamina.....  | 8  |
| 4.2. Farmakodinamika i mehanizam djelovanja amfetamina.....   | 10 |
| 4.3. Farmakološki efekti.....   | 11 |
| 4.4. Farmaceutski oblici dostupni na tržištu.....   | 12 |
| 4.4.1. Farmaceutski oblici trenutnog oslobađanja.....   | 13 |
| 4.4.2. Farmaceutski oblici produljenog oslobađanja.....   | 14 |
| 4.4.2.1. Miješane soli amfetamina produljenog oslobađanja, MAS-ER (Mixed amphetamine salts extended-release; ADDERALL XR®).....   | 14 |
| 4.4.2.2. Lisdksamfetamin (LDX; VYVANSE®).....   | 15 |
| 4.4.2.3. Oralna suspenzija amfetamina produljenog oslobađanja (AMP EROS; DYANAVEL XR®).....                                       | 16 |
| 4.4.2.4. Oralna raspadljiva tableta amfetamina produljenog oslobađanja (AMP XR-ODT; ADZENYS XR-ODT®).....                         | 17 |
| 4.4.2.5. Oralna suspenzija amfetamina produljenog djelovanja (AMP XR-OS; ADZENYS ER®).....  | 18 |
| 4.4.2.6. Formulacija miješanih soli amfetamina produljenog oslobađanja sa trostrukim peletama (triple-bead MAS-ER; MYDAYIS®)..... | 18 |
| 4.5. Molekularni mehanizmi ovisnosti amfetamina.....  | 19 |
| 4.6. Zloupotreba amfetamina.....  | 21 |
| 5. ZAKLJUČAK.....   | 24 |
| 6. LITERATURA.....  | 25 |
| 7. SAŽETAK/SUMMARY.....   | 29 |

## 1.Uvod

### 1.1 Amfetamini kroz povijest

Povijest amfetamina započinje još davne 1885. godine kada je japanski kemičar Nagayoshi Nagai po prvi puta izolirao efedrin iz kositernice (*Ephedra vulgaris*). Kako je efedrin pokazao iznimna svojstva u liječenju astme, a bilo ga je teško izolirati u velikim količinama iz biljke, znanstvenici su tražili način da proizvedu sličan sintetski derivat i to je naposljetku, 1933. godine, uspjelo G.A.Allesu te je nakon toga racemat  $\alpha$ -metilfenetilamina registriran pod zaštićenim nazivom Benzedrine® od strane farmaceutske kompanije Smith, Kline and French. Osim za astmu, lijek je bio u primjeni za terapiju narkolepsije, blage depresije, te za niz drugih poremećaja (Heal i sur., 2013).

Nekoliko godina poslije, prilikom održavanja Olimpijskih igara 1936. u Berlinu, američki atletičari su ostvarili sjajne rezultate upravo zahvaljujući Benzedrinu®, te je njemački doktor Fritz Hauschild po uzoru na njega sintetizirao metamfetamin pod zaštićenim nazivom Pervitin®. I Pervitin® i Benzedrine® pokazali su se kao moćna oružja za vrijeme Drugog svjetskog rata, gdje su ih koristili piloti kao stimulanse za pojačanje izdržljivosti u teškim uvjetima. Amfetamini su pojačavali agresivnost i samopouzdanje kod vojnika te su ih tako pomicali iznad granica njihovih uobičajenih sposobnosti, no dugotrajni ishod nekontroliranog korištenja amfetamina se ignorirao u korist uspjeha koji su vojnici postizali u vojnim akcijama (Morelli i Tognotti, 2021).

Posljedice njihove uporabe pokazale su se tek u razdoblju nakon rata kada su na vidjelo došle ozbiljne nuspojave i velik broj ovisnika za koja nisu postojala terapijska rješenja. Ipak su još neko vrijeme amfetamini bili prisutni kao lijekovi na recept i na crnom tržištu sve do 70-ih godina prošlog stoljeća kada su uvršteni u UN-ovu konvenciju o psihotropnim supstancijama te su danas smatrani drogama velike toksičnosti i visokog potencijala za razvoj ovisnosti. Prema navedenoj konvenciji, amfetamin i metamfetamin su klasificirani kao supstancije čiji potencijal za stvaranje ovisnosti predstavlja značajan rizik za javno zdravstvo i koje imaju malen do srednje djelotvoran terapijski učinak ([www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu); Morelli i Tognotti, 2021).

Metamfetamin je derivat amfetamina i djeluje kao psihostimulans koji stvara slične učinke kao i amfetamin. Zbog svog snažnog potencijala za razvijanje ovisnosti te značajne

neurotoksičnosti, on se danas rijetko koristi u terapijske svrhe te je lijek Desoxyn® jedina formulacija registrirana od strane Američke agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) koja je indicirana u liječenju ADHD-a i pretilosti kod odraslih i kod djece. Desoxyn® sadrži posebno upozorenje koje naglašava da je potrebna procjena rizika i koristi u njegovoj primjeni te da se radi o lijeku koji ima velik potencijal za zloupotrebu. ([www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov))

Već od njegovog otkrića, bilježila su se razna svojstva amfetamina pa je tako primijećeno da primjena amfetamina uzrokuje gubitak tjelesne težine, iako sam mehanizam koji je uključivao smanjen unos hrane u to vrijeme nije bio poznat. Bradley je još 1937. prvi uočio da lijek Bensedrine ima koristan učinak kod djece s bihevioralnim problemima, te da njegova primjena na tjednoj bazi poboljšava njihove performanse u školi. Ta su saznanja dovela i do danas najznačajnije primjene amfetamina u terapijske svrhe, a to je liječenje poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (engl. attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) (Heal i sur., 2013).

## **1.2 Terapijska primjena amfetamina**

### **1.2.1. Terapijska primjena amfetamina u liječenju ADHD-a**

ADHD jedan je od najmanje dijagnosticiranih i liječenih poremećaja, pogotovo kod odraslih osoba. Samo postavljanje dijagnoze je veoma kompleksno, a kada i do nje dođe, manje od jedne trećine pacijenata dobiva odgovarajuću terapiju. Istraživanja su pokazala da kod ADHD-a dolazi do smanjenja funkcije monoamina (noradrenalina i dopamina) u prefrontalnom korteksu i subkortikalnim regijama, uključujući i striatum (Heal i sur., 2013), što posljedično dovodi do poremećaja u koncentraciji, nemogućnosti planiranja te impulzivnosti. Pokazalo se da amfetamini značajno povećavaju koncentraciju dopamina i noradrenalina u tim regijama. Točan mehanizam nije u potpunosti poznat, no pretpostavlja se da amfetamini djeluju na inverziju dopaminskog transportera (DAT) te tako uzrokuju efluks dopamina iz presinaptičkog neurona u sinapsu. Uz to, inhibiraju i metabolizam kateholamina preko COMT (katehol-O-metiltransferaze), što dovodi do poboljšanja simptoma ADHD-a (Castels i sur., 2018).

Iako je učinkovitost amfetamina u liječenju ADHD-a dokazana, njihova uporaba u Europi nije zaživjela kao u SAD-u, gdje se puno češće propisuju za ovu indikaciju. Razloga za to je mnogo, no tiču se primarno drugačijeg pristupa liječenju ove bolesti zabrinutosti vezano za primjenu u pedijatrijskoj populaciji zbog mogućeg razvoja ovisnosti (Heal i sur., 2013).

Problemi koji postoje u regulaciji drugih psihostimulansa koji se koriste u liječenju ove bolesti nalazimo i u Republici Hrvatskoj. Naime, metilfenidat (ne-amfetaminski psihostimulans) je u Hrvatskoj registriran kao Concerta® i Mefeda®. U kolovozu 2022. Godine Hrvatska ljekarnička komora izdala je dopis u kojem je izrečena odredba o propisivanju metilfenidata na poseban recept. Poseban recept je vrsta neponovljivog recepta na koji se propisuju lijekovi koji sadrže opojne droge ili psihotropne tvari te kod kojih postoji mogućnost od zloupotrebe. Takav propis donesen je upravo zbog toga da bi se povećala razina kontrole i smanjila moguća zloupotreba metilfenidata. U Hrvatskoj amfetamini nisu niti registrirani kao terapija za liječenje ADHD-a ([www.hljk.hr](http://www.hljk.hr), [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Naime, postoji niz problema uslijed nedostatka kliničkih studija koje ispituju učinak amfetamina u liječenju ADHD-a, iz razloga što sam broj studija nije velik, te djelotvornost nije ispitana na velikom uzorku i tijekom dužeg perioda. Nadalje, sam dizajn studija koje koriste placebo može biti problematičan upravo iz razloga što pacijenti mogu „subjektivno“ prepoznati jesu li primili terapiju ili ne (Castels i sur., 2019). U studijama gdje je i primijećen terapijski učinak, također se javio i problem adherencije pacijenata kroz dulji vremenski period korištenja, prijavljena su česta odustajanja od terapije kod pacijenata u tinejdžerskoj dobijer su dobivali dojam pretjerane „kontrole“ kada su pod terapijom. Sve to otežava ispitivanja učinkovitosti i potencijala ovisnosti amfetamina u liječenju ADHD-a, što je posebno važno za njihovu kroničnu primjenu (Heal i sur., 2013).

Kako bi se smanjila mogućnost zlouporabe i rizik od razvoja ovisnosti pri dugotrajnom korištenju amfetamina u terapiji ADHD-a, razvijeni su različiti oblici modificiranog oslobađanja. Također, značajno je da terapijski učinak formulacija s trenutnim oslobađanjem traje u rasponu 4-6 sati, što u praksi znači češće doziranje kroz dan, pa su se i iz tog razloga razvili oblici produljenog oslobađanja čiji učinak traje i do 12 sati nakon jedne doze. Da bi neka supstancija imala adiktivni potencijal, potrebno je da u kratkom vremenu postigne visoku koncentraciju u mozgu, odnosno da ostvari snažan osjećaj ugođe uslijed stimulacije centara nagrade u srednjem mozgu (Heal i sur., 2013).

Lisdeksamfetamin dimesilat (LDX) je prvi prolijek registriran za liječenje ADHD-a kod različitih dobnih skupina u SAD-u, Kanadi, Brazilu i Australiji te u nekim europskim zemljama (Njemačka, Velika Britanija, Španjolska, Portugal, Finska, Norveška, Švedska, Nizozemska, Poljska, Austrija) ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). U toj formulaciji je aktivna supstancija u obliku prolijeka koji čine kompleks d-amfetamina s l-lizinom, koji se nakon apsorpcije hidrolizira u eritrocitima te se na taj način oslobađa aktivni d-amfetamin (Ermer i sur. 2016). LDX je pokazao dobre rezultate u terapiji ADHD-au odraslih i djece, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se odredila dugoročna učinkovitost i sigurnost.

Iako se upotreba amfetamina u liječenju ove bolesti iz godine u godinu povećava, još uvijek ih se propisuje s posebnim oprezom, pogotovo kod djece, te najčešće u slučajevima kada nefarmakološkim pristupima bolest nije moguće regulirati.

### **1.2.2. Terapijska primjena u liječenju narkolepsije**

Narkolepsija je bolest hipotalamusa koju karakteriziraju iznenadni periodi pretjerane pospanosti tijekom dana te niz drugih simptoma, kao što su ometan noćni san, pojava halucinacija povezana sa snom, paraliza sna i katapleksija. Iako bolest nije česta (prevalencija 25-50 osoba na 100000), ne postoji jasna etiologija, a izazovi u liječenju su brojni s obzirom na prirodu bolesti i utjecaj koji ona ostavlja na kvalitetu života pacijenata (Basetti i sur., 2021). Farmakološki pristup liječenja narkolepsije temelji se na poboljšanju simptoma i to ponajprije dnevne pospanosti te katapleksije. Najčešće se koriste kombinacije lijekova kako bi se pokrili različiti simptomi. Amfetamini su jedna od linija za liječenje pretjerane dnevne pospanosti, upravo zbog poticanja budnosti (Gauffin i sur., 2021). Prema radnoj skupini Američkog udruženja za medicinu spavanja, preporuka za d-amfetamin u liječenju narkolepsije označena je kao „uvjetna“, odnosno zahtjeva da kliničar procijeni uporabu lijeka s obzirom na pacijentove potrebe i moguću korist primjene lijeka. Tu se svakako uzima u obzir to što se amfetamini nalaze na popisu zabranjenih supstancija FDA s visokim potencijalom za razvoj ovisnosti, te velikim rizikom zlouporabe. Također se iz animalnih studija vidi i negativan utjecaj na fetalni razvoj, no nema dovoljno podataka iz studija na ljudima (Maski i sur., 2021). Sve to dovodi do potrebe procjene rizika primjene i koristi liječenja amfetaminima, pa se prednost u liječenju narkolepsije ipak daje drugim lijekovima, kao što suvmodafinil, pitolisant, natrijev oksibat te solriamfetol koji su i jedini lijekovi



registrirani od strane Europske agencije za lijekove (engl., European Medicine Agency, EMA) za liječenje narkolepsije (Pellitteri i sur., 2021).

### **1.2.3. Terapijska primjena u liječenju pretilosti**

Pretilost je bolest koju karakterizira visok indeks tjelesne mase, a uzrokovana je pretjeranim kalorijskim unosom te nedovoljnim gubitkom istih. Smatra se jednim od visoko rizičnih faktora za nastanak brojnih komorbiditeta, kao što su dijabetes tip II, hipertenzija, koronarna arterijska bolest i srčani udar. Danas se pretilost smatra kroničnom bolešću te se u njezinom liječenju koriste različite metode, koje uključuju modifikaciju prehrane, uvođenje fizičke aktivnosti, promjenu životnog stila te u krajnjem slučaju farmakoterapiju i kirurški zahvat. Primjena farmakoterapije u liječenju pretilosti se smatra diskutabilnom iz razloga što je korist primjene mala u odnosu na ostale metode liječenja, a rizik od nuspojava je značajan, te se takav tip liječenja uvodi u kratkoročnom periodu, pod strogim nadzorom liječnika (Stăcescu i sur., 2019).

Amfetamini su se po prvi put kao anoreksici počeli koristiti u 30-im godinama prošlog stoljeća, kada se su i našli u široj upotrebi, a gubitak apetita smatrao se popratnom nuspojavom, koja se kasnije pokazala kao bitan terapijski učinak i jedna od mogućih revolucionarnih metoda u liječenju pretilosti. Mehanizam se može objasniti stimuliranjem otpuštanja noradrenalina, stimulacijom dopaminskih receptora te inhibicijom ponovne pohrane dopamina. Sve navedeno dovodi do smanjenja aktivnosti centra za regulaciju sitosti/gladiu hipotalamusu i posljedičnog gubitka tjelesne mase kroz smanjenje ukupnog adipoznog tkiva. Kroz godine su brojni derivati amfetamina bili u terapiji pretilosti, no mnogi su bili povučeni od strane regulatornih agencija za lijekove upravo zbog ozbiljnih kardiovaskularnih nuspojava, poput plućne hipertenzije, hemoragičnog srčanog udara, valvularnih srčanih lezija i sl. Danas u upotrebi još nalazimo fentermin, amfepramon, benzfetamin i fendimetrazin u kratkoročnom liječenju uz niskokaloričnu dijetu te povećanu fizičku aktivnost. Kombinacija fentermin-topiramata odobrena je u dugotrajnijem liječenju, uz sve prethodno navedene nefarmakološke mjere (Stăcescu i sur., 2019).

Problem uporabe derivata amfetamina u ovoj indikaciji proizlazi prvenstveno iz činjenice što nedostaje studija kroz duži period koje bi pokazale djelotvornost, kao i sigurnost primjene, s velikim naglaskom na moguće kardiovaskularne rizike.

## 2. Obrazloženje teme

Iako su amfetamini kroz povijest pokazali potencijal u liječenju različitih bolesti, zbog psihostimulativnog djelovanja, razvoja ovisnosti te rizika od zlouporabe, spadaju u skupinu kontroverznih lijekova. U nedostatku odgovarajućih opcija za liječenje određenih bolesti, poglavito ADHD-a koji je danas sve veći javno zdravstveni problem, amfetamini se i dalje koriste i predstavljaju najuspješniju terapijsku opciju u toj indikaciji. Brojni su izazovi u njihovoj primjeni, upravo zbog toga što je ADHD bolest koja se dijagnosticira već u ranoj dobi, zbog čega treba balansirati rizike/koristi primjene i smanjiti rizike zlouporabe i razvoja ovisnosti. Nedostaje studija na velikom uzorku pacijenata koje bi pratile učinkovitost i sigurnost primjene amfetamina kroz duži vremenski period. Informacije dobivene na temelju takvih studija dale bi potpuniji uvid u prednosti i nedostatke primjene amfetamina i omogućile njihovu širu primjenu.

Tema ovog rada je pregledom dostupne znanstvene literature prikazati upotrebu amfetamina kroz povijest, s naglaskom na trenutno odobrene indikacije i farmaceutske oblike. Opisat će se i farmakološke karakteristike amfetamina te mogući mehanizmi u pozadini razvoja ovisnosti. Razvojem novih terapijskih sustava za primjenu amfetamina, farmaceutska industrija je ponudila rješenja za smanjenje potencijala zlouporabe i razvoja ovisnosti te bolju adherenciju na terapiju.

### 3. Materijali i metode

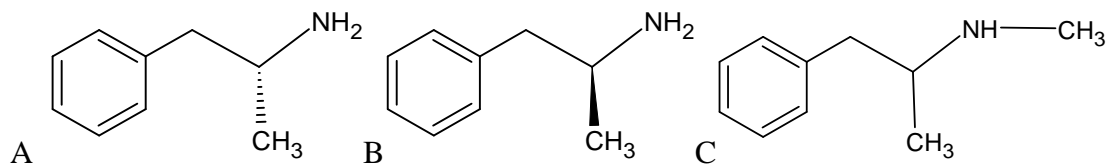
Za potrebe izrade ovog diplomskog rada proučavana je dostupna znanstvena i stručna literatura dobivena pretraživanjem bibliografskih baza podataka kao što su Pubmed i ScienceDirect. Također su pregledane i mrežne stranice Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Hrvatske ljekarničke komore (HLJK), Američke agencije za hranu i lijekove, Europske agencije za lijekove, Europskog centra za nadzor droga i ovisnosti o drogama (engl., European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA).

U navedenim bazama podataka pretraživane su sljedeće ključne riječi i njihove kombinacije: *amphetamine, metamphetamine, addiction, drug dependence, ADHD, narcolepsy, obesity, stimulants, drug abuse, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmaceutical dosage forms, mechanism of action.*

## 4. Rasprava

### 4.1. Farmakokinetička svojstva amfetamina

Amfetamin je po kemijskom sastavu  $\alpha$ -metilfenetilamin i dolazi kao racemična smjesa. Struktura d-amfetamina i l-amfetamina, te metamfetamina je prikazana na slici 1.



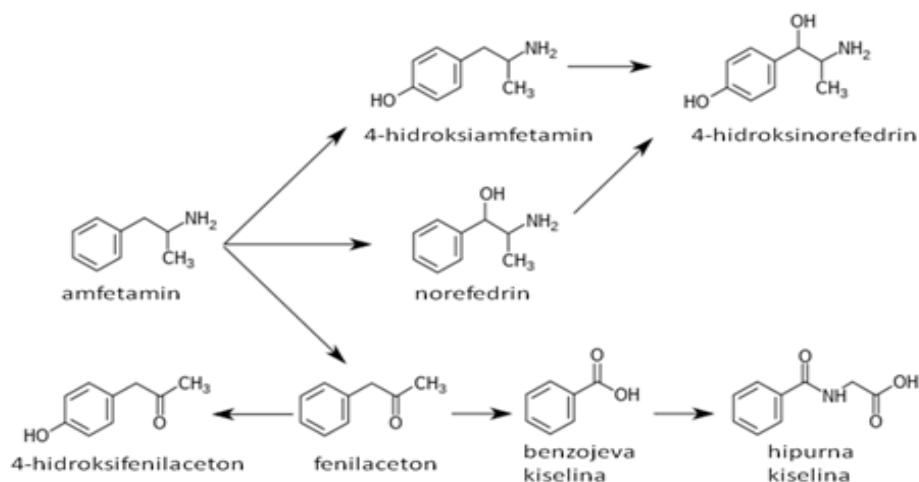
Slika 1. Struktura amfetamina: A (d-amfetamin), B (l-amfetamin), C (metamfetamin)

Amfetamini se većinom primjenjuju oralnim putem, no postoje i iznimke poput metamfetamina koji se mogu uzimati i intravenozno te inhalacijskim putem (poznat i kao „ice“) ili ušmrkavanjem (poznat kao „speed“). Oralna bioraspoloživost amfetamina varira ovisno o pH gastrointestinalnog trakta. Amfetamin se kao slaba baza, pKa vrijednost 9,9 dobro apsorbira u crijevima i svoj koncentracijski pik dosegne 1-3 sata nakon oralnog uzimanja, te 15 minuta nakon intravenske primjene, a površina ispod krivulje (AUC) i maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) su proporcionalni primijenjenoj dozi. Ne postoji značajna razlika u  $C_{max}$  i  $T_{max}$  između racemične smjese amfetamina i pojedinačnih izomera. Specifično je njihovo nisko vezanje za proteine plazme (<20 %), što u konačnici rezultira velikim volumenom distribucije. Procjenjuje se da ovisnici o amfetaminima imaju povećan volumen distribucije, do 6,1 L/kg, u usporedbi s prosjekom koji je u rasponu od 3,5 do 4,6 L/kg. I vrijeme polueliminacije je kod ovisnika u usporedbi s ne-ovisnicima prilikom primijenjene doze od 25 mg značajno dulje ( $21,8 \pm 1,4$  sati nasuprot  $13,9 \pm 3,4$  sati u lužnatom urinu), što ukazuje na razvoj tolerancije. Amfetamini podliježu i hepatskoj i renalnoj eliminaciji, a prilikom reakcija biotransformacije značajan udio od primijenjene doze ostaje nepromijenjen. Za razliku od amfetamina, prolijek lisdeksamfetamin nije osjetljiv na pH gastrointestinalnog trakta tijekom apsorpcije. Nakon apsorpcije u sistemsku cirkulaciju odmah kreće njegova biotransformacija u crvenim krvnim zrnima u d-amfetamin putem hidrolize, te je poluvrijeme njegove eliminacije manje od jednog sata (De laTorre i sur., 2004, [www.drugbank.com](http://www.drugbank.com)).

Metabolizam amfetamina preko bubrega ovisi o pH i protoku urina. Kod normalnih pH vrijednosti, 30 do 40 % doze se eliminira nepromijenjeno, a 50 % kao alfa-hidroksiamfetamin ili kao neaktivni metabolit hipurne kiseline. S obzirom da je amfetamin slaba baza s pKa vrijednosti 9,9, pojačano se izlučuje u kiselom urinu gdje je njegova topljivost povećana. Poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) amfetamina ovisi o izomeru, za d-amfetamin ono iznosi 9-11 sati dok za l-amfetamin poluvrijeme eliminacije je 11-14 sati. Poluvrijeme eliminacije prosječno se povećava za 7 sati za svaku jedinicu povećane pH vrijednosti, no odstupanja nisu toliko značajna u fiziološkim uvjetima ako pacijent ne uzima istovremeno kisele ili lužnate tvari (npr. iz hrane). Prolijek lisdeksamfetamin se gotovo potpuno eliminira preko urina, s 42 % doze eliminirano kao amfetamin, 25 % kao hipurna kiselina i 2 % kao čisti lisdeksamfetamin. Njegova eliminacija nije toliko ovisna o pH urina te mu je  $t_{1/2}$  ispod jednog sata (Childress i sur., 2019).

Amfetamini se metaboliziraju u jetri, preko CYP2D6 enzima. Reakcije biotransformacije kojima podliježu su aromatska i alifatska hidroksilacija te N-dealkilacija. Pritom nastaju sljedeći metaboliti: 4-hidroksiamfetamin, 4-hidroksinorefedrin, norefedrin, hipurna kiselina, benzojeva kiselina, fenilaceton te hidroksifenilaceton, no najveći dio molekule ostaje nepromijenjen.

Poznati metabolizam i produkti metabolizma amfetamina prikazani su na slici 2.

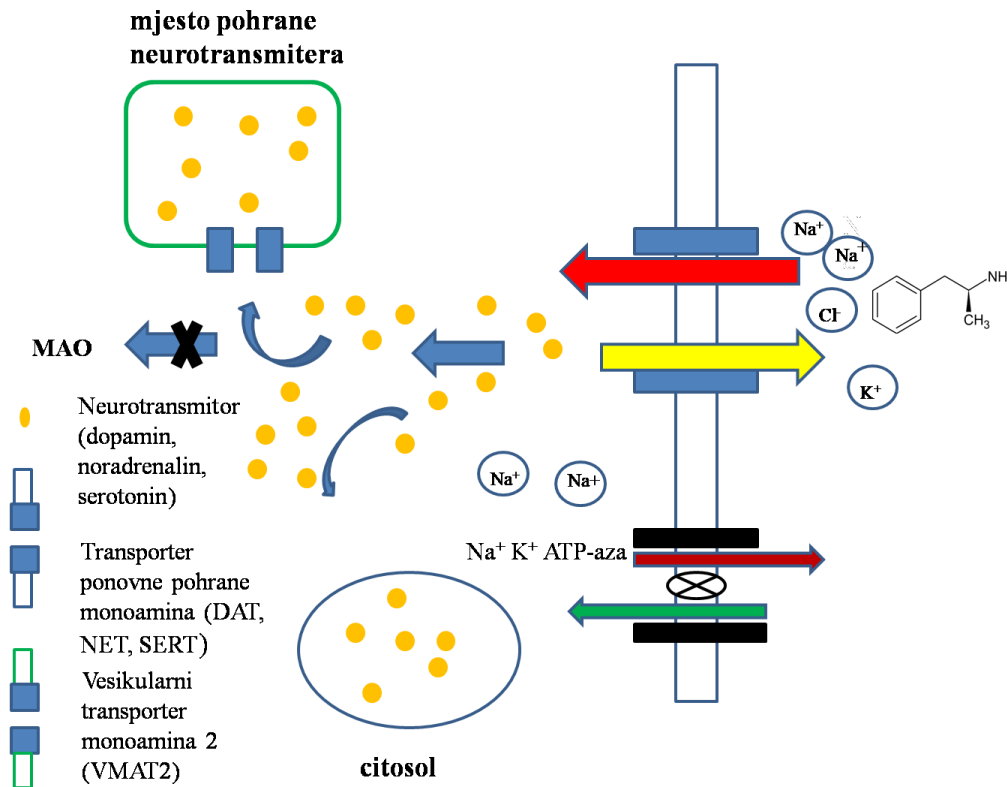


Slika 2. Metabolički put razgradnje amfetamina nakon primjene u ljudi (preuzeto i prilagođeno s [www.commonswikimedia.org](http://www.commonswikimedia.org); Santagati i sur., 2002.)

## 4.2. Farmakodinamika i mehanizam djelovanja amfetamina

Amfetamini su indirektni agonisti monoamina, koji otpuštaju dopamin, noradrenalin i serotonin iz presinaptičkih završetaka u središnjem živčanom sustavu i na periferiji (De la Torre i sur., 2004). Na slici 3 je shematski prikaz farmakološkog mehanizma djelovanja amfetamina. Jedna molekula amfetamina veže se na mjesto dva  $\text{Na}^+$  i jednog  $\text{Cl}^-$  iona na molekuli prijenosnog proteina za monoamine na membrani presinaptičkog završetka neurona te se takav kompleks molekula aktivno transportira u presinaptički završetak. Energija za ovaj aktivni transport dolazi od koncentracijskog gradijenta iona natrija, s time da se veća koncentracija  $\text{Na}^+$  nalazi izvan sinaptičkog završetka, a manja unutar. Koncentracijski gradijent  $\text{Na}^+$  održava  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-aza koja pumpa dva iona  $\text{Na}^+$  izvan stanice, a u stanicu ulazi jedan  $\text{K}^+$  ion. U citosolu se nalazi novo sintetizirani monoamin pohranjen u vezikulama iz kojih se otpušta procesom egzocitoze uslijed blage depolarizacije presinaptičke stanice. Iako je koncentracija monoaminskih neurotransmitora u citosolu presinaptičkog završetka kontrolirana preko njihove sinteze, otpuštanja, ponovne pohrane i razgradnje (inaktivacije enzimima), smatra se da je pohrana monoamina u vezikularne granule značajan proces reguliranja njihove citosolne koncentracije. Translokacija monoamina iz citosola u vezikule se odvija preko vezikularnog transportera monoamina 1 (engl., vesicular monoamine transporter 2, VMAT 2). S obzirom da se amfetamini natječu s endogenim monoaminima za transport u aksonske završetke preko NET (transporter noradrenalina), DAT (transporter dopamina) te SERT (transporter serotonina), što je veća koncentracija amfetamina prisutna u sinapsi, to se više molekula amfetamina u odnosu na molekule monoamina prenosi preko transportera. Kada se amfetamin nađe unutar presinaptičkog završetka, istisne monoamine iz citosola te, s obzirom da sam ima afinitet i prema VMAT2 (Teng i sur., 1998), zaustavlja translokaciju monoamina u intraneuronalne vezikule za pohranu. Posljedično se mijenja i smjer djelovanja transportera ponovne pohrane koji postaje reverzan, odnosno umjesto da pumpa neurotransmitere iz sinapse u aksonski završetak, sada propušta neurotransmitere iz neurona u sinapsu. Ovaj proces naziva se reverzni ili retro-transport (Robertson i sur., 2009). Osim djelovanjem na VMAT2, amfetamini mogu aktivirati i TAAR1 (engl., trace amine associated receptor 1) koji je intracelularni receptor povezan s G-proteinom. Vezanje na TAAR1 aktivira protein kinazu A (PKA) i protein kinazu C (PKC) koje fosforiliraju DAT te tako smanjuju njegovu aktivaciju i uzrokuju njegovo povlačenje s membrane. Sve to posljedično dovodi do povećane razine neurotransmitora prisutnih u sinapsi, najviše

dopamina i noradrenalina, i u konačnici do njihovih jačih učinaka u sinapsi (postsinaptički i presinaptički) (Heal i sur., 2013., Plumber i sur., 2021).



Slika 3. Shematski prikaz mehanizma djelovanja amfetamina (prilagođeno prema Heal i sur., 2013.)

### 4.3. Farmakološki učinci

Amfetamini su jaki stimulansi koji uzrokuju budnost, povećanu energiju, smanjenje umora i apetita te izraženo samopouzdanje, također podižu raspoloženje i izazivaju euforiju. U velikim dozama mogu izazvati konvulzije, stereotipne pokrete i psihozu. Umor i anksioznost karakteristični su nakon završetka trajanja glavnih simptoma te oni duže traju ako se uzimaju veće doze ili velik broj doza za redom. Kod dugotrajnog korištenja može se javiti takozvana „amfetaminska psihoza“ koju karakteriziraju psihotične reakcije, halucinacije i paranoja. Pod utjecajem noradrenalina dolazi do stimulacije simpatikusa, što dovodi do povećanja vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, midrijaze, tremora, pojačanog znojenja, stiskanja čeljusti, suhih usta te nemira.

Postoje animalne studije koje govore o neurokemijskim i morfološkim promjenama u dopaminskim i serotonskim neuronima prilikom kronične primjene amfetamina i derivata, a iste su promjene primijećene i na rendgenskim slikama mozga kod ljudi (De la Torre i sur., 2004.).

Primijećene su razlike u mehanizmima neurotoksičnosti, primjerice amfetamin i metamfetamin primarno djeluju na dopaminske i serotoninske receptore, dok su derivati poput metilendioksimetamfetamina (MDMA ili ecstasy) i fenfluramina primarno usmjereni na serotonski disbalans.

#### **4.4. Farmaceutski oblici dostupni na tržištu**

Na tržištu su dostupne različite soli amfetamina i farmaceutski oblici za primjenu (Tablica 1) u ljudi kako bi se smanjio rizik zlouporabe i namjerna ili slučajna predoziranja.



**Tablica 1.** Pregled registriranih formulacija od strane FDA-a (Heal i sur., 2013, Childress i sur., 2019.)

| Produkt                                  | Sol                     | Formulacija                    | Farmaceutski oblik           | Trgovačko ime® |
|--|-------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|
| d-amfetamin                              | sulfati                 | otopina                        | oralna otopina               | Procentra      |
|  |                         | produženog oslobađanja         | oralna suspenzija            | Generičko      |
|  |                         | trenutnog oslobađanja          | kapsula                      | Dexedrine      |
|  |                         | trenutnog oslobađanja          | tableta                      | Zenedi         |
| Miješane soli amfetamina 3:1 d:l izomeri | saharat/aspartat/sulfat | trenutnog oslobađanja          | tableta                      | Aderall        |
|  |                         | produljenog oslobađanja        | oralno raspadljiva tableta   | Adzenys        |
|  |                         | produljenog oslobađanja        | oralna suspenzija            | Adzenys ER     |
|  |                         | produljenog oslobađanja        | oblik trostrukih peleta      | Mydayis        |
|  |                         | produljenog oslobađanja        | kapsula                      | Aderall XR     |
| Miješane soli amfetamina 1:1 d:l izomeri | sulfat                  | trenutnog oslobađanja          | tableta                      | Evekeo         |
|  |                         | trenutnog oslobađanja          | oralno raspadljiva tableta   | Evekeo ODT     |
| Smjesa d i l izomera u omjeru 3:2:1      | -                       | Tekuća, produženog oslobađanja | Oralna suspenzija            | Dyanavel XR    |
| Lisdeksamfetamin                         | dimesilat               | prolijek                       | kapsula, tableta za žvakanje | Vynanse        |

#### 4.4.1. Farmaceutski oblici trenutnog oslobađanja

Amfetamini su se kroz povijest do danas koristili u različitim farmaceutskim oblicima. U počecima su to većinom bili oblici trenutnog oslobađanja lijeka u obliku različitih soli. Većina njih danas nije više prisutna na tržištu jer su ih zamijenili novi oblici, prvenstveno produljenog oslobađanja. Racemični amfetamini, koji se danas većinom više ne koriste dolazili su u obliku soli fosfata ili sulfata. Evekeo® i Evekeo ODT® (oralno raspadljiva tableta) racemati su amfetamina u obliku sulfata koji sadrže d i l oblik u omjeru 1:1 te su još u upotrebi. Lijekovi s d-amfetaminom, od kojih su neki danas još dostupni na tržištu, i to kao sulfatne soli u oblicima s trenutnim oslobađanjem (Dexedrin® slika 4, Zenedi®), zatim kao tekući oblici sulfatnih soli kao što je Procentra®, te generički lijekovi koji sadrže sulfatne soli d-amfetamina i produženog su oslobađanja. D-amfetamin postojao je prije na tržištu u obliku soli taninske kiseline, također trenutnog oslobađanja. Jedan od najpoznatijih lijekova amfetamina s trenutnim oslobađanjem dostupan na američkom tržištu i poznat pod nazivom Adderall®, dolazi u obliku miješanih soli amfetamina, saharata, aspartata i sulfata u kojem je omjer d i l izomera 3:1 (Heal i sur., 2013, [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)).



Slika 4. Kapsule Dexedrina® u različitim dozama, preuzeto s <https://commons.wikimedia.org>

#### 4.4.2. Farmaceutski oblici produljenog oslobađanja

S obzirom na prirodu bolesti ADHD-a, te potrebe za čestim doziranjem, razvila se potreba za inovacijama u formulacijama te novim terapijskim sustavima. Oblici s trenutnim oslobađanjem zahtijevali su doziranje više puta dnevno, što je otežavalo reguliranje terapije. Pacijenti s ADHD-om imaju izražene simptome, poput nedostatka pažnje, smetenosti i

deficita radne memorije, zbog čega je često doziranje tijekom dana bilo loše prihvaćeno i dovelo do neadherencije prema terapiji. Još jedan razlog za razvijanje formulacija koje bi osigurale jednodnevno doziranje su bila djeca kod kojih bi takav model omogućavao potpun roditeljski nadzor prilikom uzimanja koji bi se odvijao u jutarnjim satima. Također, oblici produljenog oslobađanja smanjili su mogućnost zlouporabe amfetamina, učinivši ih težim za primjenu intravenskim putem, pušenjem ili inhaliranjem (Heal i sur., 2013).

Sedam formulacija amfetamina produljenog oslobađanja registrirano je u zadnja dva desetljeća od strane FDA, a u nastavku su kratko opisane njihove farmaceutske i farmakološke značajke.

#### **4.4.2.1. Miješane soli amfetamina produljenog oslobađanja**

MAS-ER (engl., mixed amphetamine salts extended-release; poznata pod trgovačkim nazivom ADDERALL XR®) je prva formulacija koja se primjenjivala jedanput na dan i tako je mogla zamijeniti formulaciju trenutnog oslobađanja koja se primjenjivala dva puta dnevno. Sastoji se od racemične smjese d-amfetamina i l-amfetamina u omjeru 3:1 ugrađene u SODAS® (engl., spheroidal oral drug absorption system) platformu sustava za isporuku lijeka. To je posebna vrsta višeslojnog sustava oslobađanja lijeka koji omogućuje oslobađanje lijeka u pulsevima s točno određenim vremenskim intervalima (Moodley i sur., 2012). Svaka kapsula sadrži dva tipa peleta, 50 % su pelete s trenutnim oslobađanjem, a 50 % su s produljenim oslobađanjem (Slika 5). Jedna doza od 20 mg MAS-ER-a se pokazala ekvivalentom obliku trenutnog oslobađanja miješanih soli amfetamina od 10 mg dva puta dnevno u razmaku od 4 sata. Na tržištu su dostupne doze od 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg i 30 mg. Kapsule se mogu progutati cijele ili se uzeti sa žlicom gustog jabučnog soka ako pacijent ima problema s gutanjem.

Bioraspoloživost ostaje nepromijenjena na prazan želudac, a s visoko kaloričnim obrokom jedna doza MAS-ER-a od 30 mg pokazala se ekvivalentom istoj dozi primijenjenoj u stanju gladovanja za d- i l-amfetamin, s time da je  $T_{max}$  produljen za 2,5 sata za d-amfetamin i 2,7 sati za l-amfetamin kod uzimanja lijeka s visoko kaloričnim obrokom. Usporedbe između djece, adolescenata i odraslih pokazale su da AUC i  $C_{max}$  padaju s povećanjem tjelesne mase. Nakon normaliziranja doze i tjelesne težine, djeca su imala 30 % manju sistemska izloženost nego odrasli. Dodatno, sistemska izloženost amfetaminu je bila 20 % do 30 % veća kod žena

nego u muškaraca, međutim ta razlika se smanjila nakon prilagodbe doze prema tjelesnoj težini (Childress i sur., 2019).

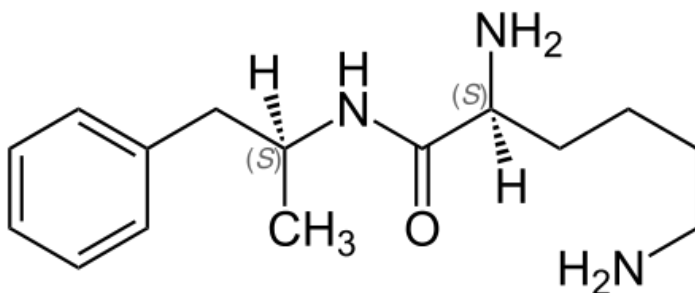


Slika 5. Aderall XR, preuzeto s <https://commons.wikimedia.org>

#### 4.4.2.2. Lisdeksamfetamin

Lisdeksamfetamin (LDX; VYVANSE®) je prolijek amfetamina, kompleks amfetamina i l-lizina, koji se nakon primjene i brze apsorpcije u sistemsku cirkulaciju enzimski razgrađuje u eritrocitima na d-amfetamin i l-lizin. Lisdeksamfetamin (Slika 6) dolazi u obliku kapsule koja se može progutati cijela ili sadržaj pomiješati u jogurt, vodu ili sok od naranče, zatim dolazi kao tableta za žvakanje, koja olakšava uzimanje pacijentima s problemom gutanja. Postoje u dozama od 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg i 60 mg, a kapsule postoje i u dozi od 70 mg. Kod zdravih dobrovoljaca u uvjetima bez hrane,  $T_{max}$  je kod doze od 70 mg postignut za 1 sat dok je kod d-amfetamina postignut za 3,8 sati. Poluvrijeme eliminacije je bilo oko pola sata za LDX i 9,7 sati za d-amfetamin. AUC i  $C_{max}$  ostaju isti prilikom primjene s hranom i bez nje, no  $T_{max}$  se prolongira za jedan sat uz hranu.

Iako su i AUC i  $C_{max}$  bili veći kod djece s ADHD-om nego kod zdravih odraslih osoba, razlike nisu primijećene kod prilagodbe doze prema tjelesnoj težini za doze od 30 mg do 70 mg. Pojedinačna doza MAS-ER-a od 30 mg, u usporedbi s pojedinačnom dozom LDX od 70 mg pokazala je veći AUC i  $C_{max}$ , smanjeni  $T_{max}$  i manju varijabilnost unutar ispitanika na primarne farmakokinetičke parametre. Za tablete lisdeksamfetamina za žvakanje u dozi od 60 mg primijećen je sličan  $T_{max}$  kao kod kapsula,  $T_{max}$  je postignut nakon sat vremena za lisdeksamfetamin i nakon 4 sata za d-amfetamin. Također je  $T_{max}$  produljen za 2 sata u stanju sitosti. U usporedbi s kapsulom,  $C_{max}$  i AUC kod žvakaćih tableta su bili u prosjeku 15 % niži za istu dozu lisdeksamfetamina, ali su slični za d-amfetamin (Childress i sur., 2019).



Slika 6. Struktura lisdeksamfetamina, preuzeto s <https://commons.wikimedia.org>

#### 4.4.2.3. Oralna suspenzija amfetamina produljenog oslobađanja

Oralna suspenzija amfetamina produljenog oslobađanja, poznata kao AMP EROS (trgovački naziv DYANAVEL XR®) je prva razvijena formulacija amfetamina u tekućem obliku. Ona sadrži smjesu soli saharat/aspartat/sulfat d- i l-amfetamina u omjeru 3:2:1 te dolazi u obliku suspenzije pakirano u bočicama od 464 ml, koncentracije 2,5 mg/ml. Farmakokinetički profil AMP EROS pokazao je sljedeće:  $C_{max}$  postiže se u prosjeku nakon 4 sata i za d-amfetamin te l-amfetamin jer se lijek postupno oslobađa, a poluvrijeme eliminacije je 12,4 sata za d-amfetamin, odnosno 15,1 sat za l-amfetamin kod zdravih odraslih ispitanika koje su primile dozu od 18,8 mg. Kod djece je poluvrijeme eliminacije 10,6 sati, odnosno 12,5 sati nakon primijenjene doze od 10 mg. Hrana ne utječe na bioraspoloživost kod odraslih osoba, ali produljuje  $T_{max}$  za jedan sat (Childress i sur., 2019).

#### 4.4.2.4. Oralna raspadljiva tableta amfetamina produljenog oslobađanja

Oralna raspadljiva tableta amfetamina produljenog oslobađanja (poznata kao AMP XR-ODT, trgovački naziv ADZENYS XR-ODT®) je prva formulacija amfetamina produljenog oslobađanja u obliku oralno raspadljive tablete koja sadrži smjesu soli d- i l-amfetamina u omjeru 3:1. Ovaj oblik napravljen je pomoću tehnologije kationsko izmjenjivačke smole. Soli amfetamina se otapaju u prisutnosti izmjenjivačke smole i pozitivno nabijeni amfetamini se izmjenjuju s  $Na^+$  ionima u smoli kako bi formirali stabilne mikročestice amfetamina. Te mikročestice zatim budu jednim dijelom obložene, a jednim dijelom ostanu neobložene te su zatim formulirane i komprimirane u oralno raspadljive tablete. Neobložene čestice oslobađaju 50 % amfetamina brzinom trenutnog oslobađanja, dok obložene čestice oslobađaju 50 %

čestica amfetamina kroz duže vrijeme. Oralno raspadljiva tableta dostupna je u dozama od 3,1 mg, 6,3 mg, 9,4 mg, 12,5 mg, 15,7 mg i 18,8 mg. Vršnu koncentraciju dostiže između petog i šestog sata nakon pojedinačne doze od 18,8 mg kod zdravih odraslih osoba i kod djece s ADHD-om u uvjetima bez hrane. Ista doza može se usporediti s farmakokinetičkim profilom pojedinačne doze od 30 mg MAS-ER-a u uvjetima bez hrane, jer su AUC i  $C_{max}$  ekvivalentni, no izloženost lijeku je u prvih 5 sati je 17 %, odnosno 15% manji za d- i l-amfetamin. Nema značajnog utjecaja hrane bez obzira na prolongiranje  $T_{max}$  za 2 sata kod d- i 2,5 sata kod l-amfetamina. Također postoje i in vitro rezultati koji pokazuju povećano oslobađanje amfetamina iz XR formulacije u prisutnosti 40 % alkohola, ali nije primijećen „dose dumping“ niti povećano izlaganje d- i l-amfetamina pri administraciji pojedinačne doze AMP XR-ODT i različitih koncentracija alkohola (između 4-40%) kod zdravih odraslih osoba (Childress i sur., 2019).

#### **4.4.2.5. Oralna suspenzija amfetamina produljenog djelovanja**

Oralna suspenzija amfetamina produljenog djelovanja (AMP XR-OS, trgovački naziv ADZENYS ER®) formulacija je slična AMP XR-ODT, s time da su mikročestice kod ove formulacije resuspendirane u otopini matriksa sokusom naranče koja dolazi u bocama od 450 ml, u koncentraciji od 1,25 mg/ml amfetamina. Također je i farmakokinetički profil sličan onom u AMP XR-ODT. Nakon primjene doze od 18,8 mg, i odrasli i djeca u uvjetima bez hrane dosežu vršnu koncentraciju za d- i l-amfetamin između petog i šestog sata, a  $t_{1/2}$  za odrasle iznosi 11,4 sata i 14,1 sati za d- odnosno l-amfetamin, dok za djecu iznosi 12,7 sati i 15,3 sata. Pojedinačna doza AMP XR-OS od 15 ml smatra se ekvivalentnom 30mg dozi MAS-ER kod zdravih odraslih osoba u uvjetima bez hrane. Kod uvjeta s hranom dolazi do smanjenja  $C_{max}$  za 11 %, a AUC-a za 3%.  $T_{max}$  se kod tih uvjeta produljio za pola sata u slučaju d-amfetamina te za sat vremena u slučaju l-amfetamina. (Childress i sur., 2019.)

#### **4.4.2.6. Formulacija miješanih soli amfetamina produljenog oslobađanja s trostrukim peletama**

Posljednji oblik s produljenim oslobađanjem koji je registriran od strane FDA je formulacija s trostrukim peletama koja sadrži smjesu soli d- i l-amfetamina u omjeru 3:1 (triple-bead MAS-ER; trgovački naziv MYDAYIS®). Naziv potječe od koncepta trostrukih peleta: onih s

trenutnim oslobađanjem, peleta sodgođenim oslobađanjem koji otpuštaju amfetamin pri pH 5,5 i pelete s odgođenim oslobađanjem koji otpuštaju amfetamin na pH 7. Prva dvije vrste peleta slične su formulaciji MAS-ER. Trostrukim peletama MAS-ER u dozi od 37,5 mg ekvivalent je MAS-ER doziranom u obliku od 25 mg u kombinaciji s MAS-IR od 12,5 mg primijenjenom 8 sati kasnije. Registriran je samo za starije od 13 godina, iako postoje studije i kod djece. Vršna koncentracija doseže se nakon 7 do 8 sati,  $t_{1/2}$  iznosi 10,1-11,4 sat za d-amfetamin te 12,5 -13,6 sati za l-amfetamin.

Nakon prilagođene doze, formulacija s trostrukim peletama MAS-ER pokazala je  $C_{max}$  i AUC vrijednosti od 21 do 31% veće za d- i l-amfetamin kod adolescenata u usporedbi s odraslim osobama, iz čega se može zaključiti da tjelesna masa ima značajni utjecaj na farmakokinetičke parametre. Međutim, nisu utvrđene značajne razlike između sistemske bioraspoloživosti kod muškaraca i žena.

Na tržištu postoje doze od 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg i 50 mg. Lijek se može uzimati gutanjem cijele kapsule ili se sadržaj kapsule pomiješa s jabučnim kašastim sokom u slučaju da pacijent ima problema s gutanjem. Uzimanje lijeka na način da se pomiješa s jabučnim kašastim sokom smatra se ekvivalentom uzimanja cijele kapsule u stanju uzimanja s hranom. Iako visoko kalorični obrok nema značajan utjecaj na izloženost d- i l-amfetamina, uzevši u obzir 11 do 13% povećanje  $C_{max}$  te prosječno 20% povećanje AUC-a,  $T_{max}$  se produljuje za 5 sati, što je najveći primijećeni pomak  $T_{max}$  od svih formulacija produljenog oslobađanja. In vitro istraživanja pokazuju povećanje oslobađanja amfetamina u prisutnosti 20 i 40% alkohola, no još nema in vivo studija koje bi potvrdile isto (Childress i sur., 2019).

Postoje formulacije koje su trenutno u procesu registracije, a one uključuju: AMO ER TAB (tablete amfetamina produženog oslobađanja), CTx 1302 (trostruko oslobađanje lijeka iz multi-jezgrene formulacije d-amfetamina), d-ATS (transdermalni flaster d-amfetamina).

Pregledom FDA baze lijekova, lijek Xelstrym® transdermalni flaster d-amfetamina (4,5 mg/9 h; 9 mg/9 h, 13,5 mg/9 h, 18 mg/9 h) odobren je 2022. godine od strane FDA-a za primjenu u djece starije od 6 godina i odraslih ([www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)).

#### **4.5. Molekularni mehanizmi razvoja ovisnosti**

Amfetamini su kao i ostatak stimulansa, supstancije koje imaju veliki potencijal za razvoj ovisnosti, s dobro ispitanim mehanizmima u podlozi. Mehanizam kojim se ovisnost može objasniti proizlazi iz neurokemijskog disbalansa. Naime, većina supstancija koje izazivaju

ovisnost povećavaju izvanstaničnu koncentraciju dopamina u nukleusu akumbensu te u medijalnom prefrontalnom korteksu. Amfetamini to čine tako što povećavaju izlazak dopamina iz završetaka presinaptičkih neurona u izvanstanični prostor. Primijećeno je da akutno uzimanje amfetamina dovodi do indukcije fosforilacije proteina CREB (engl., cAMP response element binding protein) te ekspresije takozvanih ranih gena (engl., immediate early genes, IEG), kao što je c-fos. Smatra se da upravo IEG geni imaju ulogu u neurokemijskim promjenama koje prate funkcionalne promjene u različitim regijama mozga. Kronično uzimanje amfetamina inducira transkripcijski faktor delta FosB koji utječe na promjene u mozgu, a dovode do poremećaja neuralne plastičnosti (Lindgren i sur., 2018).

Nedvojbeno je da osjećaj užitka koji nastaje prilikom uzimanja amfetamina može dovesti do pretjeranog korištenja supstancije, čak i u slučaju korištenja soli amfetamina u terapijske svrhe, i to u prilagođenim, nižim dozama od onih koje se zloupotrebljavaju isključivo radi pozitivnih učinaka amfetamina na raspoloženje i druge funkcije. Zato i postoje ograničenja za njihovu uporabu te se nalaze u UN-ovoj konvenciji o psihotropnim supstancijama prema kojoj amfetamin i metamfetamin označavaju supstancije čiji potencijal za stvaranje ovisnosti predstavlja značajan rizik za javno zdravstvo, a imaju malen do srednje djelotvoran terapijski učinak ([www.emcdda.europa.eu/](http://www.emcdda.europa.eu/), 2010; Morelli i Tognotti, 2021).

Ovisnici o psihostimulansima i drugim drogama uzimaju te supstancije u dozama puno većim od onih koje se koriste u terapijske svrhe. Također, kako bi postigli željeni učinak, pri kojem što veća koncentracija droge treba ući što brže u središnji živčani sustav, ovisnici se koriste putevima primjene koje su puno opasnije od oralnog, a to su najčešće pušenje, ušmrkavanje ili intravenska primjena. Primijećeno je da metamfetamin u usporedbi s kokainom ulazi u mozak sporije i da su njegovi farmakološki učinci odgođeni 10-15 minuta u odnosu na kokain. Iako d-amfetamin nije istraživao u ovom kontekstu, može se zaključiti iz njegovih farmakokinetičkih parametara da bi njegovi učinci bili produljeni u odnosu na učinke metamfetamina.

Bez obzira na to, i dalje su zbog potencijala za zlouporabu i izazivanje ovisnosti pod povećanim praćenjem. Zlouporaba oralnih terapijskih oblika amfetamina na način da se otapaju tablete kao bi se supstancija primijenila intravenski, često kao dodatak drugim sredstvima zlouporabe, primjer je opisan u literaturi. Ovisnici otapaju tablete ili sadržaje kapsula kako bi ekstrahirali aktivnu supstanciju koja se potom ukoncentrira i takva se onda koristi za intravensku primjenu. Zato je farmaceutska industrija radila na razvoju novih formulacija koje sprječavaju takvu zloupotrebu. Postoji nekoliko formulacija koje su se



pojavile na tržištu u posljednje vrijeme smanjenom mogućnosti zlouporabe, a primjeri su prije spomenuti Aderall XR® te prolijek lisdeksamfetamin koji upravo zbog razlika u formulaciji koje utječu na brzinu oslobađanja aktivne tvari smanjuju doživljaj „užitka“ i druge stimulirajuće učinke svojstvene amfetaminima (Heal i sur., 2013).

Iz studija na životinjama, a i ljudima, može se zaključiti da je d-amfetamin potentniji od l-amfetamina u poticanju oslobađanju dopamina u mezolimbickom dijelu mozga. Iako se l-amfetamin smatra manje potentnim, postoje studije koje govore da i jedan i drugi izomer mogu povećati striatalni efluks dopamina čak 5000% više u odnosu na bazalne vrijednosti. To je čak 5 do 10 puta jače od učinaka koji imaju klasični inhibitori ponovne pohrane dopamina, kao što je bupropion, lijek koji se primjenjuje u liječenju depresije te nikotinske ovisnosti (Heal i sur. 2013).

U različitim studijama ispitivani su učinci lisdeksamfetamina s d-amfetaminom (oralnim i intravenski primijenjenim) i u oba slučaja pokazalo se da je lisdeksamfetamin manje potentan na DQRS skali (engl., Drug Rating Questionnaire) koja opisuje „drug liking“, no bez obzira na to zadržava jednake subjektivne učinke kao i d-amfetamin (Jasinski i Krishnan, 2009a, 2009b).

#### **4.6. Zlouporaba amfetamina**

Istraživanja posljedica zlouporabe amfetamina najviše su provedena u Sjedinjenim Američkim Državama i Australiji, državama u kojima je zlouporaba amfetamina, posebice metamfetamina uzrokovala značajne javnozdravstvene posljedice.

Opisan je niz nuspojava uz koje se veže primjena amfetamina u terapijske svrhe, među kojima su i anoreksija, nesanica te glavobolja, no zlouporaba može dovesti do mnogo većeg spektra negativnih posljedica, kao što su psihoza, kardiovaskularni i cerebrovaskularni problemi, ovisnost, psihološki problemi, zarazne bolesti te naposljetku i smrt (Darke i drugi., 2008). Psihoza uzrokovana amfetaminima je kratkotrajna, ali uzrokuje deluzije i halucinacije koje su slične paranoidnoj shizofreniji. Može trajati i danima te u nekim slučajevima zahtijevati hospitalizaciju. Psihoza nije definitivna posljedica uporabe amfetamina, no šansa za njezino pojavljivanje povećava se s pretjeranim konzumiranjem droge.

Primjena amfetamina u višim dozama od terapijskih može dovesti do tremora, anksioznosti, vrtoglavica, razdražljivosti, zbunjenosti, agresije te već spomenute psihoze. Često je takav tip

uzimanja u takozvanom „binge-u“ te to dovodi do posljedičnog „spuštanja“ koje može trajati od nekoliko sati do nekoliko dana, a karakteriziraju ga depresija, umor i poteškoće sa spavanjem. Ne može se točno odrediti poveznica između zloupotrebe amfetamina i psihijatrijskih simptoma s obzirom da simptomi mogu biti i od prije prisutni kod ovisnika te biti uzrokovani drugim stanjima, kao što su infekcija HIV-om ili uzimanjem više vrsta droga. No pokazalo se da zloupotreba amfetamina može dovesti do pogoršanja već prisutnih psihijatrijskih simptoma. Studija na švedskim zatvoreniciima (Hakansson i sur., 2009) ukazala je da su ovisnici o amfetaminima ti koji su češće pokazivali takve simptome u usporedbi s ovisnicima o heroinu ili kokainu.

Sama ovisnost koju amfetamini uzrokuju je specifična, budući da sindrom apstinencije uključuje simptome koji imaju sličnosti s intoksikacijom, poput hiperuzbuđenosti ili agitacije. Ostali simptomi mogu varirati od zamora, hipersomnije koju slijedi produžena insomnija te promjene raspoloženja od disforije do kliničke depresije. Kod ovisnika o metamfetaminu postoje dokazi o kognitivnim deficitima poput poteškoća u epizodnom pamćenju, izvršnim funkcijama, brzini procesuiranja informacija i poteškoćama u motoričkim funkcijama, jeziku i vizualno-konstruktivnim sposobnostima.

Kaye i suradnici su u preglednom radu iz 2007. godine saželi rezultate za akutnu i kroničnu kardiovaskularnu patologiju povezanu s uzimanjem amfetamina. Najčešće akutne kardiovaskularne nuspojave su povećanje srčanog ritma i krvnog tlaka, koje s vremenom jenjavaju bez dodatnih posljedica. No, kada je u pitanju kronična upotreba, može doći i do ozbiljnih, čak i fatalnih kardiovaskularnih događaja. Postoji povećan rizik za razvoj bolesti poput angine pektoris, ishemije miokarda te infarkta. Cerebrovaskularni problemi su također poznati kod uzimanja psihostimulansa. Javlja se povećan rizik od ishemijskog i hemoragičnog moždanog udara te povećan rizik od smrti u tim slučajevima (Darke i suradnici, 2008). Nije moguće u potpunosti odrediti rizik kardiovaskularnog događaja samo na temelju doze i dužine/frekvencije uzimanja, jer postoje i drugi faktori koje potencijalno treba uzeti u obzir. Pokazalo se da veće razine rizičnog spolnog ponašanja među amfetaminskim ovisnicima mogu dovesti do povećanog rizika za HIV i spolno prenosive bolesti. Infektivne bolesti poput hepatitisa B ili C te HIV-a češće su među ovisnicima koji koriste igle nego među općom populacijom ili ovisnicima koji ne koriste igle (Mathers i sur., 2008., Wiessing i sur., 2008). Studije na razini Europe nisu dale jednoznačne rezultate, u nekima nije nađena razlika između amfetaminskih ovisnika koji su koristili igle i ostalih ovisnika koji također koriste igle, no u nekima se pokazalo da amfetaminski ovisnici koji koriste igle imaju ipak manju prevalenciju

infektivnih bolesti i spolno rizičnog ponašanja u odnosu na heroinske ovisnike ([www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu)).

Postoji malo konkretnih podataka o smrtima izravno povezanim s primjenom amfetamina, usprkos tome što se amfetamini i srodni spojevi desetljećima zloupotrebljavaju i koriste kao droge. Stoga su potrebne daljnje studije s praćenjem ne samo akutnih, već i odgođenih posljedica akutne i kronične primjene amfetamina, kako bi se procijenio rizik od najčešćih komorbiditeta i mortaliteta. Procjena mortaliteta otežana je zbog kombinirane uporabe droga.

Uzimanje stimulansa učestala je pojava na razini svjetske populacije, posebice uporaba raste među studentskom populacijom, upravo za poboljšanje kognitivnih sposobnosti i funkcija. S obzirom da su amfetamini registrirani za liječenje ADHD-a, mogu se nabaviti ne samo na „crnom“ tržištu, već i kao lijekovi na recept. Studenti medicine smatraju se posebno rizičnom skupinom zbog visokog stresa koji proživljavaju tijekom studija te kasnije u sklopu specijalizacije i karijere u tom području. Lakša dostupnost koju zdravstveni radnici imaju pri nabavi lijekova s amfetaminima povećava rizik od njihove neracionalne primjene, zlouporabe te akutnih i kroničnih posljedica primjene (Plumber i sur., 2021).

Pripravke koji sadrže miješane soli amfetamina ili d-amfetamina indicirane za liječenje ADHD-a, studenti najčešće koriste za povećanje akademskih uspjeha, za održavanje budnosti tijekom dužeg vremena, te čak i za zabavu. Oni koji ih koriste imaju malo razumijevanja o štetnim učincima koji amfetamini mogu prouzrokovati. Weyandt i sur. (2018) pokazali su da uzimanje soli amfetamina (Aderall®) dovodi do smanjenih markera kognitivnih performansi te da se smanjuje kapacitet radne memorije. Najznačajnije promjene primijećene su u emocionalnom odgovoru sudionika u istraživanju. Ilieva i suradnici (2013) istraživali su subjektivne i objektivne učinke amfetamina na kognitivne sposobnosti kod zdravih odraslih osoba i nisu uočili značajan pozitivan učinak amfetamina na epizodičnu i radnu memoriju, inhibitornu kontrolu, kreativnost ili uspjeh u ispunjavanju obrazovnih ciljeva. Ipak, ispitanici su prijavili osjećaj kognitivnog poboljšanja, što je moguće posljedica placebo efekta. S druge strane, Smith i Farah napravili su pregled studija koje istražuju neurokognitivne učinke psihostimulansa koji se koriste u terapijske svrhe na zdravim odraslim osobama i zaključili su da i amfetamin i metilfenidat dovode do postizanja boljih rezultata u određenim segmentima, dok su u nekima poput stop-signal zadataka, kognitivnoj fleksibilnosti, „trail-making“ i „reversal learning“ zadacima pogoršavali izvedbe. Zaključno, dok određene studije pokazuju da zdrave osobe bez ADHD-a uzimanjem stimulansa mogu imati male do umjerene

kognitivne benefite u području radne memorije, inhibicijskog odgovora, brzine procesiranja i odgođene memorije, druge studije govore o štetnim učincima na druge sfere kognitivnog funkcioniranja. Temeljem nedosljednih rezultata provedenih studija, potrebno je dodatno istražiti utjecaj amfetamina na ostale aspekte poput pozornosti, mogućnosti donošenja odluka, verbalne elokventnosti i planiranja (Weyandt i sur., 2018).

## 5. Zaključak

Amfetamini su nakon otkrića našli svoju primjenu u terapiji astme, narkolepsije i depresije, a tijekom Drugog svjetskog rata korišteni su kao psihostimulansi. Ubrzo se spoznao i negativni učinak njihove primjene te je u 70-im godinama prošlog stoljeća uvedena stroga kontrola upotrebe amfetamina i njihovih derivata.

Međutim temeljem rezultata kliničkih studija koji govore u prilog njihove koristi u liječenju bolesti kao što su ADHD, narkolepsija i pretilost, amfetamini se i danas koriste kao lijekovi. Budući da spadaju u skupinu psihostimulansa, postoji mogućnost zlorabotrebte lijekova od strane ovisnika o drogama i razvoja ovisnosti kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji amfetaminima. Kako bi se smanjio rizik zlorabotrebte i razvoja ovisnosti, ukazala se potreba za razvojem novih farmaceutskih oblika. Tako je farmaceutska industrija razvila lijekove bazirane na terapijskim sustavima s produljenim oslobađanjem te koristi različite soli amfetamina s poboljšanim farmakološkim profilom.

Bez obzira na pozitivne učinke primjene amfetamina u terapijske svrhe, treba imati na umu i one negativne, kao što su potencijal razvoja ovisnosti uslijed dugotrajne primjene, te ozbiljnih kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i psihičkih nuspojava. Dosadašnja istraživanja rađena su na manjem broju ispitanika, uglavnom zdravih odraslih osoba, u kraćem vremenskom periodu, što nameće potrebu za daljnjim istraživanjima koja bi uključila kroničnu primjenu amfetamina te procjenjivala akutnu i odgođenu korist te rizike primjene, posebice one od razvoja ovisnosti i kardiovaskularnih te psihičkih komplikacija, s naglaskom na dječju i adolescentsku populaciju.

## 6. Literatura

Adderall XR, Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021303s026lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021303s026lbl.pdf), pristupljeno 9.09.22.

Amfetamin: upotreba, interakcije, mehanizam djelovanja, dostupno na <https://go.drugbank.com/drugs/DB00182>, pristupljeno 11.07.22.

Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol*, 2021., 28(9), 2815–2830.

Baza lijekova u Republici Hrvatskoj, dostupno na <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>, pristupljeno 6.05.22.

Cstells X, Blanco-Silvente L, Cunill R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8(8), CD007813. Childress AC, Komolova M, Sallee FR. An update on the pharmacokinetic considerations in the treatment of ADHD with long-acting methylphenidate and amphetamine formulations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019., 15(11), 937–974.

Darke S, Kaye S, Mcketin R and Doflou J. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev*, 2008., 27(3), 253–262.

de la Torre R, Farre M, Navarro M, Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S. Clinical Pharmacokinetics of Amphetamine and Related Substances. *Clin Pharmacokin*, 2004., 43(3), 157–185.

Desoxyn. Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/005378s028lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/005378s028lbl.pdf), pristupljeno 14.11.22.

Dexedrine. Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/017078s0421bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/017078s0421bl.pdf), pristupljeno 9.09.22.

Ermer JC, Pennick M, Frick G. Lisdexamfetamine Dimesylate: Prodrug Delivery, Amphetamine Exposure and Duration of Efficacy. *Clin Drug Investig*, 2016., 36(5), 341–356.

Evekeo. Sažetak opisa svojstava, dostupno na [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/209905s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209905s0001bl.pdf), pristupljeno 22.10.22.

Gauffin H, Fast T, Komkova A, Berntsson S, Boström I, Landtblom AM. Narcolepsy treatment in Sweden: An observational study. *Acta Neurol Scand*, 2021., 145(2), 185–192.

Hakansson A, Schlyter F and Berglund M. Characteristics of Primary Amphetamine Users in Sweden: A Criminal Justice Population Examined with the Addiction Severity Index. *Eur Addict Res*, 2008., 15(1), 10–18.

Heal DJ, Smith SL, Gosden J and Nutt DJ. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*, 2013. 27(6), 479–496.

Ilieva, I, Boland, J, Farah, MJ. Objective and subjective cognitive enhancing effects of mixed amphetamine salts in healthy people. *Neuropharmacology*, 2013., 64, 496–505.

Jasinski DR and Krishnan S. Human pharmacology of intravenous lisdexamphetamine dimesylate: Abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol*, 2009a, 23(4), 410–418.

Jasinski DR and Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamphetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *J Psychopharmacol*, 2009b, 23(4), 419–427.

Kaye S, McKetin R, Douflou J, Darke S. Methamphetamine and cardiovascular pathology: a review of the evidence. *Addiction*, 2007., 102(8), 1204–1211.

List of nationally authorised medicinal products, active substance(s): lisdexamfetamine. (2020)., preuzeto s [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/lisdexamfetamine-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00010289/202002\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/lisdexamfetamine-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00010289/202002_en.pdf)., pristupljeno 4.09.2022.

Lindgren E, Gray K, Miller G, et al. Food addiction: A common neurobiological mechanism with drug abuse. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018., 23(5), 811-836.

Mariotti, K, Rossato, L, Fröhlich, P and Limberger, R. Amphetamine-Type Medicines: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicological Aspects. *Curr Clin Pharmacol*, 2013., 8(4), 350–357.

Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Robert Auger R, Rowley JA, Hashmi SD and Watson NF. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*, 2021., 17(9), 1881-1893.

Mathers B, Degenhart L, Phillips B, Wiessing L, Hickman M, Strathdee SA, Wodak A, Panda S, Tyndall M, Toufik A, Mattick RP and 2007 Reference Group to the UN on HIV and Injecting Drug Use. The global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*, 2008., 372 (9651), 1733-1745.

Metabolički put amfetamina, 2013., [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amph\\_pathway.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amph_pathway.svg), pristupljeno 11.07.2022.

Moodley K, Pillay V, Choonara YE, du Toit LC, Ndesendo VM, Kumar P, Cooppan S, Bawa P. Oral drug delivery systems comprising altered geometric configurations for controlled drug delivery. *Int J Mol Sci*, 2011., 13(1), 18-43.

Morelli M, Tognotti E. Brief history of the medical and non-medical use of amphetamine-like psychostimulants. *Exp Neurol*, 2021., 342, 113754.

Način propisivanja i izdavanja lijekova Concerta i Mefeda, 2022., <https://www.hljk.hr>, pristupljeno 30.08.2022.

Pellitteri G, Biase SD, Valente M and Gigli GL. How treatable is narcolepsy with current pharmacotherapy and what does the future hold? *Expert Opin Pharmacother*, 2021., 1–4.



Plumber N, Majeed M, Ziff S, Thomas SE, Bolla SR, Gorantla VR. Stimulant Usage by Medical Students for Cognitive Enhancement: A Systematic Review. *Cureus*, 2021., 13(5), e15163.

Problem upotrebe amfetamina i metamfetamina u Europi, 2010, dostupno na [https://www.emcdda.europa.eu/publications/selected-issues/problem-amphetamine\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/selected-issues/problem-amphetamine_en), pristupljeno 13. 08.2022.

Robertson SD, Matthies HJ and Galli A. A closer look at amphetamine-induced reverse transport and trafficking of the dopamine and norepinephrine transporters. *Mol Neurobiol*, 2009., 39(2), 73–80.

Santagati NA, Ferrara G, Marrazzo A, Ronsisvalle G: Simultaneous determination of amphetamine and one of its metabolites by HPLC with electrochemical detection. *J Pharm Biomed Anal*, 2002., 30(2), 247–255.

Smith, ME, Farah, MJ. Are prescription stimulants “smart pills”? *Psychol Bull*, 2011., 137, 717–741.

Stăcescu Ș, Hancu G, Podar D, Todea Ș, Tero-Vescan A. A Historical Overview Upon the Use of Amphetamine Derivative in the Treatment of Obesity. *J Pharm Care*, 2019., 7(3), 75-82.

Wiessing L, Van De Laar MJ, Donoghoe MC, Guarita B, Klempova D and Griffiths P. HIV among injecting drug users in Europe: increasing trends in the East. *Eurosurveillance*, 2008., 13 (50).

Weyandt LL, White TL, Gudmundsdottir BG, Nitenson AZ, Rathkey ES, De Leon KA, Bjorn SA. Neurocognitive, Autonomic, and Mood Effects of Adderall: A Pilot Study of Healthy College Students. *Pharmacy*, 2018., 6(3), 58.

## 7. Sažetak

U ovom diplomskom radu prikazan je povijesni pregled upotrebe amfetamina od njihovog otkrića pa sve do danas. Nakon otkrića, širu primjenu su našli za vrijeme 2. Svjetskog rata kada su primjenjivani vojnicima kao psihostimulansi. Zbog potencijala zlorababe i rizika za razvoj ovisnosti, danas je njihova primjena strogo regulirana.

Bez obzira na rizike, oni su našli svoju primjenu u liječenju ADHD-a, narkolepsije i pretilosti. Amfetamin je po kemijskom sastavu  $\alpha$ -metilfenetilamin, a dolazi kao racemična smjesa. Dokazano je da d-amfetamin ima veću farmakološku aktivnost od l-amfetamina. Općenito amfetamini pokazuju brzu apsorpciju i dosežu maksimalnu koncentraciju u krvi nakon 1-3 sata pri oralnoj primjeni, a poluvrijeme eliminacije iznosi 9-11 sati. Da bi se smanjila učestalnost doziranja lijeka i povećavala adherencija na terapiju, posebno kod djece, razvijeni su novi terapijski sustavi s produljenim oslobađanjem lijeka te prolijek lisdeksamfetamin, kompleks d-amfetamina i l-lizina koji se razgrađuje u eritrocitima i oslobađa aktivnu komponentu d-amfetamina. Novi terapijski sustavi s produljenim oslobađanjem također su razvijeni da bi smanjili mogućnost zlorababe koja je bila više izražena kod oblika s trenutnim oslobađanjem.

Iako amfetamini imaju svoje pozitivne učinke, njihova zlorababa može dovesti do razvoja ovisnosti te ozbiljnih kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i psihičkih nuspojava.

Dosadašnja istraživanja rađena su na manjem broju ispitanika, uglavnom zdravih odraslih osoba, u kraćem vremenskom periodu, te se nameće potreba za daljnjim istraživanjima koja bi uključila kroničnu primjenu te procjenjivala akutnu i odgođenu korist i rizike primjene, posebice one od razvoja ovisnosti i kardiovaskularnih te psihičkih komplikacija, s naglaskom na dječju i adolescentsku populaciju.

## 7. Summary

This diploma thesis presents a historic review of amphetamine use from discovery until today. After their discovery, they found wider usage during World War II when they were given to soldiers as psychostimulants. The knowledge about amphetamine abuse potential has been recognized in the late 1940s. Therefore, a more strict regulatory control has been implemented in prescription and use.

Nevertheless, amphetamines have been used in treatment of ADHD, narcolepsy and obesity. Amphetamine is an  $\alpha$ -methylphenethylamine and comes in the form of racemic mixture. It was confirmed that d-amphetamine shows higher pharmacological activity than l-amphetamine. Pharmacokinetic studies show their fast absorption with maximal blood concentration after 1-3 hours in oral application, with half-life of 9-11 hours. In order to decrease frequency of drug application and increase adherence, especially in child population, new therapeutic systems have been developed with prolonged release and a prodrug lisdexamphetamine, complex of d-amphetamine and l-lysine, which converts to the active d-amphetamine component in red blood cells. New therapeutic systems with prolonged release have also been developed to decrease abuse potential which occurred at immediate release dosage forms.

Although amphetamines show positive therapeutic effects, their recreational abuse can cause addiction and lead to serious cardiovascular, cerebrovascular and psychiatric side effects.

Clinical studies have been performed on limited number of subjects so far, mainly on healthy volunteers and in shorter period of time. Therefore, there is a need for larger studies that would include populations with chronic amphetamine therapy and that would enable conclusions of acute and delayed usage and risks of application like development of addiction, cardiovascular and psychiatric complications, especially in children and adolescent population.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za Farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## Izazovi i mogućnosti u primjeni amfetamina

### Nera Cetina

#### SAŽETAK

U ovom diplomskom radu prikazan je povijesni pregled upotrebe amfetamina od njihovog otkrića pa sve do danas. Nakon njihovog otkrića, širu primjenu su našli za vrijeme 2. Svjetskog rata kada su davani primjenjivani vojnicima kao psihostimulansi. Zbog potencijala zlorabice i rizika za razvoj ovisnosti, danas je njihova primjena strogo regulirana. Krajem četrdesetih godina prošlog stoljeća došlo je do spoznaja o potencijalu amfetamina za razvijanje ovisnosti. Iz tog razloga uvedena je stroga regulativa propisivanja i njihove upotrebe.

Bez obzira na sve to, rizike, oni su našli svoju primjenu u liječenju ADHD-a, narkolepsije i pretilosti. Amfetamin je po kemijskom sastavu  $\alpha$ -metilfenetilamini, a dolazi kao racemična smjesa. Dokazano je da d-amfetamin ima veću farmakološku aktivnost od l-amfetamina. Općenito amfetamini pokazuju brzu apsorpciju i dosežu maksimalnu koncentraciju lijeka u krvi nakon 1-3 sata pri oralnoj primjeni, a poluvrijeme eliminacije iznosi 9-11 sati. Da bi se smanjila učestalost doziranja lijeka i povećavala adherencija na terapiju, posebno kod djece, razvijeni su novi terapijski sustavi s produljenim oslobađanjem lijeka te prolijek lisdeksamfetamin, kompleks d-amfetamina i l-lizina koji se razgrađuje u eritrocitima i oslobađa aktivnu komponentu d-amfetamina. Novi terapijski sustavi s produljenim oslobađanjem također su razvijeni da bi smanjili mogućnost zlorabice koja je bila više izražena kod oblika s trenutnim oslobađanjem.

Iako amfetamini imaju svoje pozitivne učinke, njihova zlorabica može dovesti do razvoja ovisnosti te ozbiljnih kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i psihičkih nuspojava.

Dosadašnja istraživanja rađena su na manjem broju ispitanika, uglavnom zdravih odraslih osoba, u kraćem vremenskom periodu, te se nameće potreba za daljnjim istraživanjima koja bi uključila kroničnu primjenu lijeka s amfetaminima te procjenjivala akutnu i odgođenu korist i rizike primjene, posebice one od razvoja ovisnosti i kardiovaskularnih te psihičkih komplikacija, s naglaskom na dječju i adolescentsku populaciju.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 37 stranica, 6 grafičkih prikaza, 1 tablicu i 37 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: amfetamini, ovisnost, ADHD, narkolepsija, pretilost, stimulansi, farmakokinetika, farmakodinamika, farmaceutski oblici

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach - Rojcky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach - Rojcky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta  
**Dr. sc. Željka Vanić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: studeni 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Challenges and opportunities in amphetamine use

**Nera Cetina**

#### SUMMARY

This Bachelor's Thesis presents a historic review of amphetamine use from discovery until today. After their discovery, they found wider usage during World War II when they were given to soldiers as psychostimulants. The knowledge about amphetamine abuse potential has been recognized in the late 1940s. Therefore, a more strict regulatory control has been implemented in prescription and use.

Nevertheless, amphetamines have been used in treatment of ADHD, narcolepsy and obesity. Amphetamine is an  $\alpha$ -methylphenethylamine and comes in the form of racemic mixture. It was confirmed that d-amphetamine shows higher pharmacological activity than l-amphetamine. Pharmacokinetic studies show their fast absorption with maximal blood concentration after 1-3 hours in oral application, with half-life of 9-11 hours. In order to decrease frequency of drug application and increase adherence, especially in child population, new therapeutic systems have been developed with prolonged release and a prodrug lisdexamphetamine, complex of d-amphetamine and l-lysine, which converts to the active d-amphetamine component in red blood cells. New therapeutic systems with prolonged release have also been developed to decrease abuse potential which occurred at immediate release dosage forms.

Although amphetamines show positive therapeutic effects, their recreational abuse can cause addiction and lead to serious cardiovascular, cerebrovascular and psychiatric side effects.

Clinical studies have been performed on limited number of subjects so far, mainly on healthy volunteers and in shorter period of time. Therefore, there is a need for larger studies that would include populations with chronic amphetamine therapy and that would enable conclusions of acute and delayed usage and risks of application like development of addiction, cardiovascular and psychiatric complications, especially in children and adolescent population.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 37 pages, 6 figures, 1 tables and 37 references. Original is in Croatian language.

Keywords: amphetamine, metamphetamine, addiction, ADHD, narcolepsy, obesity, stimulants, drug abuse, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmaceutical dosage forms, mechanism of action

Mentor: **Lidija Bach - Rojecky, Ph.D. Full Professor** University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach - Rojecky, Ph.D. Full Professor** University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Željka Vanić, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: November 2022.

