

# Amfetamin i srodni spojevi

---

**Zorc, Branka; Grga, Divna**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 1998, 54, 381 - 388**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:415741>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-15**



*Repository / Repozitorij:*

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



## Amfetamin i srodni spojevi

BRANKA ZORC i DIVNA GRGA

*Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

### Uvod

Amfetamin i srodni spojevi su jaki psihostimulansi koji utječu na mentalne sposobnosti i ponašanje čovjeka (1). Djeluju vrlo slično kokainu pa se često zlorabe kao droga. U terapijske svrhe smiju se rabiti samo ograničeno jer su izrazito toksični i uzrokuju značajne nuspojave.

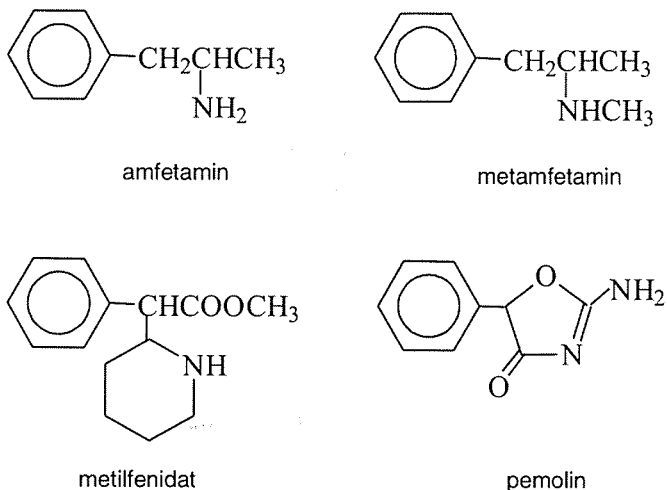
U amfetamine ubrajamo racemični amfetamin i farmakološki aktivniji stereoizomer dekstroamfetamin, metamfetamin, metilfenidat, fenfluramin, pemolin, fentermin, fenmetrazin i druge kemijski i farmakološki srodne spojeve. Amfetamin je prvi put sintetiziran krajem 1880-tih godina, ali se nije upotrebljavao u medicini sve do 30-tih godina ovog stoljeća, kada je potvrđeno da povećava krvni tlak, širi bronhije i stimulira SŽS. Kako se još nije znalo za sve loše posljedice primjene amfetamina, upotrebljavan je za liječenje bolesti kao što su narkolepsija (pretjerano dnevno spavanje), shizofrenija, zastoj rada srca, hipotenzija, ozljede glave, radijacijska bolest, morska bolest, ovisnost o morfinu, kofeinu i nikotinu i druge bolesti. Za drugog svjetskog rata upotrebljavao se za povećanje izdržljivosti i borbenosti vojnika u bitkama. Zlouporaba amfetamina započela je sredinom stoljeća, prvo u studenata i profesionalnih vozača, zatim kao pomoć pri mršavljenju, u sportaša i napokon u široj populaciji.

### *Kemijska svojstva*

Kemijski naziv za amfetamin je 1-fenil-2-aminopropan. To je tekućina visokog vrelišta ( $t_v$  200–203 °C), mirisa na amine, slabo topljiva u vodi, a topljiva u alkoholu i kiselinama (2). Adsorbira ugljični dioksid iz zraka pri čemu tvori hlapljive karbonate. Amfetamin se najčešće primjenjuje u obliku soli (sulfat, fosfat, aspartat, adipat, saharat, tanat i tartarat). Kemijska struktura amfetamina i njegovih najvažnijih strukturnih analoga dana je na Slici 1.

### *Farmakokinetika*

Amfetamin se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta (3). Otporan je na djelovanje monoaminooksidaze pa se djelomice izlučuje nepromijenjen



Slika 1: Kemijska struktura amfetamina i srodnih spojeva

uz deaminirane i hidroksilirane metabolite. Povećanjem kiselosti urina povećava se i eliminacija amfetamina.

### Farmakološki učinci

Amfetamini pripadaju skupini posrednih simpatomimetika, tj. agonista kateholamina (1, 4). Njihov učinak na centralni i periferni živčani sustav rezultat je otpuštanja noradrenalina i dopamina iz presinaptičkih završetaka živaca. Farmakološki učinci amfetamina zavise o dozi i načinu primjene. Učinci se mogu svrstati u dvije skupine: na učinke niskih i srednjih doza (5–50 mg racemičnog amfetamina, odnosno 2,5–20 mg dekstroamfetamina), uglavnom uzetih oralno i učinke visokih doza (više od 100 mg racemičnog, odnosno više od 50 mg dekstroamfetamina), često uzetih intravenski. Pri peroralnoj primjeni niskih doza amfetamini uzrokuju povećanje krvnog tlaka, smanjenje rada srca, relaksaciju bronhija i brojne druge učinke slične stresu. U SZS-u izazivaju psihomotoričku stimulaciju koja dovodi do budnosti, euforije, uzbuđenja, smanjenog umora, boljeg raspoloženja, smanjenog apetita, povećanja razgovorljivosti i motoričkih aktivnosti, osjećaja moći i povećane energije. Kod primjene srednjih doza (20–50 mg) javljaju se dodatni učinci: pojačano disanje, blagi tremor, uznemirenost, još veće povećanje motoričkih aktivnosti i nesanica. Zbog biološke potrebe za snom, nakon prekida uzimanja amfetamina osoba zapada u duboki san, a povratak u normalni ritam spavanja može trajati tjednima. Slično tome euforija i stimulacija zamjenjuju se depresijom i umorom. U osoba koje stalno rabe visoke doze amfetamina

javlja se karakteristično ponašanje koje uključuje ponavljanje besmislenih radnji, nagli nastup agresivnosti, paranoju i tešku anoreksiju. Može se razviti amfetaminska psihoza koja se praktički ne razlikuje od akutnog napada shizofrenije. U tim slučajevima nužna je hospitalizacija. Mogući su još neki štetni učinci kao što su oštećenja kože i infekcije koje nastaju zbog djelovanja droge, slabe ishrane, oskudnog sna ili zbog uporabe nesterilnih igala za *i.v.* primjenu. Većina ovisnika pokazuje progresivno pogoršanje društvenih odnosa i neizvršavanje obiteljskih i radnih obveza.

### *Mehanizam djelovanja*

Svi učinci amfetamina u SZS-u uzrokovani su otpuštanjem kateholamina (prvenstveno dopamina) iz završetaka presinaptičkih živaca (5). Psihostimulativno djelovanje posljedica je stimulacije dopaminskih receptora u mezolimbickom sustavu. Karakteristično ponašanje sa stalnim ponavljanjem besmislenih radnji uslijed velikih doza, uključuje dopaminske neurone kaudatne jezgre i putamena bazalnih ganglija. Učinci koji dovode do agresivnosti su kompleksni, a njihova neuroanatomska lokacija još nije poznata. Anoreksični učinak amfetamina vezan je za lateralni hipotalamus i serotoninske neurone. Učinci amfetamina na srce, krvni tlak i bronhije uzrokovani su otpuštanjem noradrenalina u perifernom živčanom sustavu.

### *Tolerancija i ovisnost*

Budući da amfetamin izaziva psihomotoričku stimulaciju i osjećaj ugone mogući je razvoj psihičke ovisnosti (1). Ovisnost se lako razvija i u ljudi i kod eksperimentalnih životinja. Razvoj ovisnosti slijedi klasični model po kojem »pozitivna nagrada« vodi do ponovne uporabe droge. Tolerancija se razvija brzo i povezana je s disforijom, sedacijom i željom za drogom. Da bi spriječio takvo stanje, ovisnik uzima sve veće doze, čime se stvara začarani krug uzimanja droge i slabljenja željenih učinaka.

### *Toksičnost*

Toksične doze amfetamina nisu strogo utvrđene (1). Snažna reakcija može nastati i pri niskim dozama od 20–30 mg. S druge strane, čak i osobe u kojih se nije razvila tolerancija mogu preživjeti doze od 400–500 mg. Ovisnici u kojih se razvila tolerancija mogu izdržati još veće doze. Ipak, veće doze u pravilu završavaju letalno. Izraz »brzo ubijanje« (speed kills) ne odnosi se samo na izravne fatalne učinke pojedinačne doze amfetamina, već i na brzo pogoršanje mentalnog i fizičkog stanja ovisnika.

Kod životinja stalno davanje amfetamina uzrokuje kronični manjak dopamina i tirozin hidroksilaze, enzima potrebnog za sintezu dopamina. Zbog toga neuroni koji otpuštaju dopamin gube osjetljivost na endogeni dopamin pa se umanjuje prirodni odgovor na osjećaj ugone. Tako se može objasniti

činjenica da se ovisnici o amfetaminu i kokainu mogu osjećati ugodno jedino uporabom droge jer prirodna kemijska aktivnost nije učinkovita.

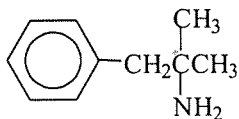
Terapija pri trovanju amfetaminima je simptomatska i uključuje pražnjenje i ispiranje želuca, primjenu aktivnog ugljena, acidotika (zbog bržeg izlučivanja u kiselom urinu), diazepama (kontrola stimulacije SŽS i konvulzija), klorpromazina (ukoliko je došlo do pojave halucinacija) i blokatora alfa-adrenergičkih receptora kako bi se snizio krvni tlak.

### *Uporaba i zlouporaba*

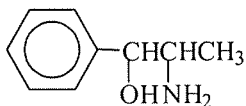
Medicinska uporaba amfetamina danas je ograničena zbog značajnih nuspojava (anksioznost, nesanica, razdražljivost, ponašanje kao u stresnoj situaciji, izazivanje navike) (1). Rijetko se primjenjuju i to kod narkolepsije, poremećaja smanjene koncentracije i hiperaktivnosti (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) te u terapiji pretilosti.

Simptomi ADHD uključuju nepažljivost, nemarnost, impulzivnost i hiperaktivnost što ima za posljedicu opće smanjeno funkcioniranje osoba na svim poljima (škola, obitelj, vršnjaci). Ta bolest pogađa 6% školske djece i često prethodi kriminalu i zlouporabi droge i alkohola. Farmakoterapija uglavnom uključuje metilfenidat i pemolin. Metilfenidat djeluje brzo i kratko, a primjenjuje se ujutro i u podne (smanjenje koncentracije noću omogućava normalan san). Pemolin djeluje sporije, slabije i duže pa se rabi jedanput na dan. Terapija se uglavnom prekida kad dijete dođe u pubertet zbog negativnog djelovanja amfetamina na rast i veće sklonosti adolescenata drogama.

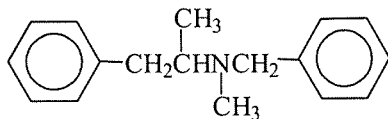
Primjena amfetaminskih anoreksika je sporna zbog nuspojava, razvoja ovisnosti i tolerancije. Kao anoreksici upotrebljavaju se sljedeći derivati: fentermin, fenilpropanolamin, benzfetamin, dietilpropion, fendimetrazin, mazindol i kombinacija dekstroamfetamina i amfetamina (Slika 2). Znanstvena istraživanja na tom području imaju za cilj pronaći strukturne analoge s izraženim anoreksičnim djelovanjem, a bez izazivanja navike. Trenutno su na tržištu tri nova lijeka, fenfluramin, fluoksetin i sertralin, koji su kemijski srodni amfetaminu, ali ne djeluju putem dopaminergičkog, već putem serotonergičkog sustava (Slika 3). Naime, amfetamin ispoljava anoreksično djelovanje povećanjem neurotransmisije dopamina u lateralnom talamusu. Posljedica je takvog djelovanja aktivacija serotoninskih neurona koji uzrokuju sitost. Spomenuti novi lijekovi preskaču korak vezan za dopamin i tako eliminiraju utjecaj dopamina na ponašanje (sklonost drogi, ovisnost). U kombinaciji s dopaminergičkim anoreksicima (npr. fenfluramin i fentermin) dovode do gubitka tjelesne mase iznad vrijednosti koje se mogu postići najboljim programom ishrane i tjelovježbom, uz vrlo malu opasnost od razvitka ovisnosti. Pri terapiji pretilosti valja imati na umu da je to progresivan, kronični poremećaj, koji se najčešće može samo ublažiti, a rijetko potpuno ukloniti. Bilo kakva farmakološka terapija ili akupunktura moraju se kombinirati s odgovornim ponašanjem koje uključuje dijetu i tjelovježbu.



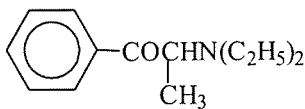
fentermin



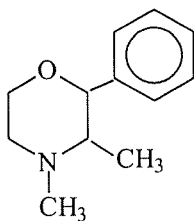
fenilpropanolamin



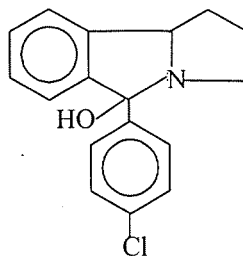
benzfetamin



dietilpropion

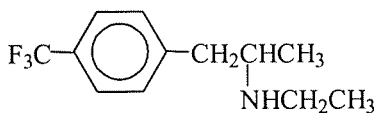


fendimetrazin

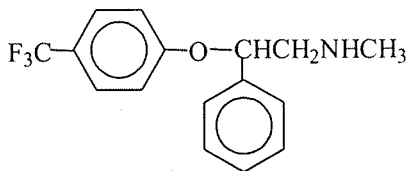


mazindol

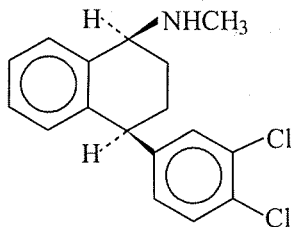
Slika 2: Anoreksici koji djeluju putem dopaminergičkog sustava



fenfluramin



fluoksetin



sertralin

Slika 3: Anoreksici koji djeluju putem serotonergičkog sustava

Amfetamin i njegovi strukturni analozi zlorabe se kao droge. Najjača droga među njima je metamfetamin. Zbog jednostavne kemijske strukture i lako dostupnih sirovina lako se sintetizira u ilegalnim laboratorijima pa su na crnom tržištu prisutne velike količine relativno jeftine droge. Može se primjenjivati peroralno i intravenski. U posljednje vrijeme se javlja kao *ice* koji služi za pušenje, slično kao i kokainski *crack*. Taj oblik droge danas se sve više širi jer pušenje, za razliku od *i.v.* primjene, uklanja mogućnost infekcije, lako vidljive tragove (dokaze) uporabe droge, osjećaj krivnje i dojam »teške ovisnosti« koja se poistovjećuje s *i.v.* primjenom. Takvo viđenje stvarnosti ne odgovara istini o njegovom farmakološkom djelovanju i toksičnosti. Učinci metamfetamina vrlo su slični učincima kokaina i često se od njih ne mogu razlikovati. Zbog dugotrajnog smanjenja dopamina i serotonina u mozgu ponavljanje visokih doza metamfetamina povezano je s nasiljem, paranoičnom psihozom, te poremećajem sna i seksualne funkcije. Nastale promjene su ireverzibilne, a kemijski učinci mogu trajati više od jedne godine nakon primjene. Smrtni slučajevi posljedica su kardijalne toksičnosti i plućnih edema.

Uporabom amfetamina mogu se postići bolji športski rezultati, kada je potrebno u kratkom vremenu izraziti mnogo energije, unatoč činjenici da se smanjuje spretnost i fine motoričke vještine. Zbog toga se amfetamini zlorabe kao doping u športu.

### *Terapija ovisnosti o amfetaminima*

Terapija ovisnosti o amfetaminima slična je terapiji ovisnosti o kokainu, a uključuje dijagnozu, apstinenciju, psihoterapiju i primjenu psihofarmaka. Prevencija je još važnija od terapije, a provodi se kontinuiranom edukacijom u obitelji i školi.

### **Sažetak**

Amfetamin i srodni spojevi snažni su psihostimulansi i posredni simpatomimetici. Njihov učinak na centralni i periferni živčani sustav rezultat je otpuštanja kateholamina (noradrenalina, adrenalina i dopamina) iz završetaka presinaptičkih živaca. Kod peroralne primjene niskih doza amfetamini uzrokuju povećanje krvnog tlaka, smanjenje rada srca, relaksaciju bronhija i brojne druge učinke slične stresu. U SZS-u izazivaju psihomotoričku stimulaciju koja dovodi do budnosti, euforije, uzbuđenja, smanjenog umora, boljeg raspoloženja, smanjenog apetita, povećanja razgovorljivosti i motoričkih aktivnosti, osjećaja moći i povećane energije. Kod primjene srednjih doza javljaju se dodatni učinci: pojačano disanje, blagi tremor, uznemirenost, još veće povećanje motoričkih aktivnosti i nesanica. Nakon euforije i stimulacije slijedi depresija i umor. Kod osoba koje stalno koriste visoke doze amfetamina javlja se karakteristično ponašanje koje uključuje ponavljanje besmislenih radnji, nagli nastup agresivnosti, paranoju i tešku anoreksiju. Može se razvi-

ti amfetaminska psihoza. Mogući su još neki štetni učinci kao što su oštećenja kože i infekcije koje nastaju zbog djelovanja droge, slabe ishrane, oskudnog sna ili zbog uporabe nesterilnih igala za *i.v.* primjenu. Većina ovisnika pokazuje progresivno pogoršanje društvenih odnosa i neizvršavanje obiteljskih i radnih obaveza.

Toksične doze amfetamina nisu strogo definirane. Ovisnici kod kojih se razvila tolerancija mogu izdržati i doze veće od 500 mg.

Medicinska uporaba amfetamina danas je ograničena zbog značajnih nuspojava. Rijetko se primjenjuju i to kod narkolepsije, poremećaja smanjene koncentracije i hiperaktivnosti (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) te u terapiji pretilosti. U terapiji ADHD rabe se metilfenidat i pemolin, a kao anoreksici fentermin, fenilpropanolamin, benzfetamin, dietilpropion, fendimetrazin, mazindol i kombinacija dekstroamfetamina i amfetamina.

Terapija ovisnosti o amfetaminima slična je terapiji ovisnosti o kokainu, a uključuje dijagnozu, apstinenciju, psihoterapiju i primjenu psihofarmaka. Prevencija je još važnija od terapije, a provodi se kontinuiranom edukacijom u obitelji i školi.

## Amphetamine and relating compounds

by B. Zorc and D. Grga

*Summary* – Amphetamine, its more potent active stereoisomer dextroamphetamine, methamphetamine and related compounds (methylphenidate, fenfluramine, pemoline, and others) compose a group of drugs that exert psychostimulant effects closely resembling those of cocaine. They are classified pharmacologically as indirectly acting catecholamine agonists, which exerts all their central and peripheral effects by causing the release of catecholamines (noradrenaline, adrenaline, and dopamine) from presynaptic storage sites in nerve terminals.

At low oral doses, all of the amphetamines induce a significant increase in blood pressure, reduce of heart rate, a relaxation of bronchial muscle, and a variety of other stress responses. In the CNS, amphetamine is a potent psychomotor stimulant, producing increased alertness, euphoria, excitement, wakefulness, a reduced sense of fatigue, loss of appetite, mood elevation, increased motor and speech activity, and a feeling of power.

The toxic dose of amphetamine varies widely. Severe reactions can occur from low doses (20 to 30 mg). On the other hand, persons who do not have tolerance have survived doses of 400 to 500 mg. Even larger doses are tolerated by chronic users. The management of amphetamines overdose involves supportive and symptomatic therapy. In severe overdosage the stomach should be emptied. The use of activated charcoal, diazepam, chlorpromazine, and an alpha-adrenoceptor blocking agent is recommended. Measures to remove the drug from the body involve also forced acid diuresis.

Today the medical use of amphetamines is very restricted. It includes treatment of narcolepsy, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and treatment of obesity.



ADHD is treated by two drugs: methylphenidate and pemoline. In the obesity treatment following drugs may be used: phentermine, phenylpropanolamine, benzphetamine, diethylpropion, phendimetrazine, mazindol and dextroamphetamine/amphetamine combination, together with behavior modification, diet correction, and exercise. Side effects, addiction and the rapid development of tolerance have always been considered impediments to their use. Three new drugs structurally related to amphetamine (fenfluramine, fluoxetine and sertraline) act to serotonin rather than dopamine neurotransmission. The combined use of dopaminergic and serotonergic agents may lead to another area in the pharmacological treatment of obesity.

Like other stimulants amphetamines are subject to compulsive abuse. Treatment of amphetamines abuse includes diagnosis, abstinence, prevention of relapse, psychotherapy, and psychoactive drugs.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia)

#### Literatura – References

1. *R. M. Julien*, A Primer of Drug Action, 7th ed., W. H. Freeman and Company, New York, 1996.
2. The Merck Index, 11th Edition (Ur. S. Budavari), Merck & Co., Inc., Rahway, 1989.
3. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition (Ur. J. E. F. Reynolds), The Pharmaceutical Press, London, 1993.
4. *E. Mutschler, H. Derendorf*, Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
5. *L. H. Gold, M. A. Gold, G. F. Koob*, Neurochemical Mechanisms Involved in Behavioral Effects of Amphetamines and Related Designer Drugs, u Pharmacology and Toxicology of Amphetamine and Related Designer Drugs (Ur. K. Asqhar, E. DeSouza), National Institute on Drug Abuse, Rockville, 1989.

Primljeno: 24. VII. 1998.