

n-metil 3,4-metilendioksi-amfetamin „ekstazi“ – biohemijski, farmakološki i toksički efekti

**Živorad Maličević, Milica Ninković, Ivana Vasiljević, Vesna Selaković,
Marina Jovanović**

Vojnomedicinska akademija, Institut za medicinska istraživanja, Beograd

K l j u č n e r e č i : n-metil 3,4-metilendioksiamfetamin; poremećaji izazvani supstancama; halucinogeni.

Key words : n-methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine; substance-related disorders; hallucinogenes.

„Ekstazi“ je rasprostranjen i popularan naziv za derivat amfetamina, n-metil 3,4-metilendioksi-amfetamin, čiji je akronim MDMA. U poslednjih dvadeset godina ovo jedinjenje je postalo veoma popularno kao narkotik među narkomanima i u širim slojevima omladine željne zabave. Pod imenom „ekstazi“ na ilegalnom tržištu se prodaju gotovo svi derivati izvedeni iz amfetamina, ali u ovom radu biće izneti podaci samo za MDMA.

Slično amfetaminu i MDMA je sintetska supstancija koja ne postoji u prirodi. Sintetisan je i patentiran u Merckovoj laboratoriji 1914. godine (1) sa namerom da se koristi kao sredstvo za suzbijanje apetita. Nikada nije bio registrovan u te svrhe zbog obilja uzgrednih neželjenih dejstava koja su ga diskvalifikovala kao lek. Dugo vremena MDMA je bio zaboravljen da bi se interes za njega obnovio 1953. godine kada ga je armija SAD, u potrazi za „drogom istine“ testirala, kao i mnoge druge psihoaktivne supstancije (2). Efekti leka na psihi nisu ostali nezapaženi i bilo je pokušaja da se koristi kao psihoterapijsko sredstvo. Terapijska efikasnost mu je bila slaba tako da je odbačen, ali tokom sedamdesetih godina XX veka, kada je narkomanija počela da poprima planetarne razmere, reaktivirana je i njegova zloupotreba.

Struktura

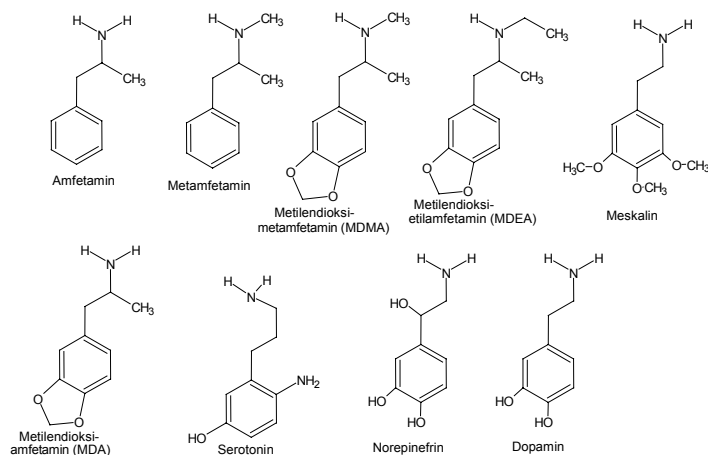
Sa aspekta hemijske strukture „ekstazi“ se od amfetamina i metamfetamina razlikuje u jednom važnom detalju, a to je metilendioksi grupa (-O-CH₂-O-) vezana na poziciji 3 i 4 aromatskog prstena, čime je prsten supstituisan (3). Ovo

čini da struktura „ekstazija“ odgovara strukturi halucinogene meskalina (slika 1). Usled strukturne sličnosti sa amfetaminom, ali i sa meskalinom (fentil-aminski tip halucinogena), ovaj sintetski derivat ima psihofarmakološke efekte koji su mešavina amfetaminskih i meskalinskih. Psihoaktivni učinci „ekstazija“ kod čoveka su pretežno psihostimulativni, praćeni halucinogenim efektima.

„Ekstazi“ je sintetski izveden iz metamfetamina (MDA), ali pored njega postoji više sintetisanih derivata amfetamina, poput metilendioksietilamfetamina (MDEA) i para-metoksiamfetamina (PMA). Cela ova grupa jedinjenja naziva se dizajnovanim drogama („designer drugs“) jer u prirodi ne postoje, a sintetišu se u zabranjenim laboratorijama isključivo za nemedicinsku upotrebu (4). „Sintetičari“ ovih droga se trude da podese hemijsku strukturu ovih jedinjenja kako bi dobili optimalnu mešavinu psihostimulativnih i halucinogenih efekata. Strukturna sličnost dizajnovanih droga i neurotransmitera adrenalina, dopamina i njihovih metabolita je takva da je lako zaključiti da su mnogi njihovi efekti rezultat interakcije sa neurotransmitterskim strukturama i mehanizmima (slika 1).

Proizvodnja i trgovina MDMA

Najviše se tajno sintetiše u zapadnoj Evropi, posebno u Belgiji i Holandiji. Prema izveštajima Američkog izvršnog biroa za kontrolu narkotika iz februara 2004. godine, iz ove dve zemlje potiče 80% MDMA koji se potroši u svetu. To je primarno rezultat veće dostupnosti prekursorskih sup-



Sl. 1 – Hemijska struktura „ekstazija“ (n-metil 3,4-metilendioksi-amfetamina) i drugih dizajnovanih droga i njihova strukturalna sličnost sa monoaminskim neurotransmiterima i halucinogenim meskalinom.

stancija za amfetamin i MDMA u ovim zemljama koje predstavljaju velika tranzitna saobraćajna čvorišta u svet-skim razmerama, te je olakšan i ilegalni protok.

Borba protiv proizvodnje MDMA pokazuje uspeh samo kada se vrši striktna kontrola prekursorskih komponenti neophodnih za sintezu dizajnovanih droga. U SAD se unutar firmi koje proizvode, distribuišu, uvoze i izvoze hemijske komponente koje mogu da posluže za sintezu narkotika, uz rigoroznu kontrolu njihovog utroška, vrši i stroga kontrola svih zahteva za njihovu nabavku. Ovaj stav su u vidu rezolucije usvojile UN, koje su obavezale svoje članice da vrše kontrolu hemikalija koje mogu poslužiti za proizvodnju narkotika, kao i industrijskih grana koje sa njima rade. Kako se u ilegalnoj trgovini narkoticima obrće ogroman novac, droga nažalost nalazi način kako da stigne do potrošača, u čemu posreduju različite mreže kriminalnih organizacija.

Najveće tržište za „ekstazi“ su SAD. Moćne internacionalne mafijaške organizacije uspevaju da na američko, ali i sva druga tržišta, isporuče potrebne količine „ekstazija“. Obim trgovine se iz godine u godinu povećava, a na to ukazuju i podaci o zapleni „ekstazija“. U SAD je 1993. godine zaplenjeno 174 000 tableta, 1998. preko milion, 2000. godine više od 3 miliona, a 2001. godine preko 5,5 miliona. Da bi se sagledao obim trgovine potrebno je prosečnu cenu MDMA, koja iznosi od 5 do 17 \$ po dozi pomnožiti sa 22 miliona koliko je Interpol procenio da je u 1999. godini proizvedeno samo u Evropi.

Oblici preparata i način primene

Kao i drugi amini, MDMA može da postoji u obliku slobodne baze ili da gradi soli sa različitim kiselinama. Nasuprot amfetaminu, koji se može naći u obliku slobodne baze i kao isparljiv može se inhalirati, MDMA ima višu tačku ključanja, te je u takvom obliku nepodesan za inhalaciju. Ima onih koji ga u vidu praha ušmrkavaju, što je ređi slučaj. Kako su soli MDMA veoma rastvorljive u vodi i dobro se resorbuju

posle peroralne primene, najčešći način upotrebe je u vidu tableta, dok je intravenska primena mnogo manje rasprostranjena. Na „ulici“ se „ekstazi“ nudi u formi tableta koje su različitih oblika i boja, sa raznovrsnim utisnutim znacima i simbolima (slika 2). Policija i institucije za borbu protiv narkomanije poseduju i vode kataloge tableta „ekstazija“ gde se, uz registrovanje forme i oblika, vrši analiza sastava i beleži mesto gde je otkriven. Na pojedinim Internet sajtovima broj različitih tableta koje se označavaju kao „ekstazi“ već premašuje 1 200. „Ekstazi“ je najpopularnije ime za MDMA, ali u žargonu ulice ima veliki broj imena kao što su: Adam, Eva, Kristal, Deks, Dekadens, Pasulj, Pilula ljubavi, Esens, EBBomba, X, XTC, Jutarnji udarac, Disko kolačić, Zagrljaj itd.

Analiza sadržaja tableta koje se distribuišu pod imenom „ekstazija“ pokazuje veliku varijabilnost kako po količini aktivne supstancije, tako i po sastavu (5, 6). U pojedinim uzorcima MDMA potpuno nedostaje, a umesto njega nalaze se MDA, PMA, MDEA, efedrin, kofein. Najčešće se u tabletama nalazi jedna aktivna supstancija, u najvećem broju slučajeva MDMA, a količina varira od 50 do 150 mg aktivne supstancije (5).

Često se koristi u klubovima i diskotekama gde se celu noć igra pa je zovu i klubskom drogom. Posebno je omiljena kod ljubitelja „rave“ i „tehno“ muzike gde je postala gotovo simbol. Na žalost, sve više se koristi na privatnim sedeljicama, u srednjim školama i fakultetima (7). Pojedinačne doze se razlikuju, a količina koju korisnik u toku seanse uzima obično je jedna do dve tablete (8, 9). Opisani su i slučajevi gde je količina uzetih tableta znatno veća i obično se ekscesivno uzimanje dešava u kombinaciji sa drugim narkoticima, često u cilju suicida (10, 11).

Farmakokinetika

Lako se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i posle 2 časa od oralnog uzimanja dostiže maksimum koncentracije u plazmi. „Ekstazi“ lako prelazi u različita tkiva gde se



Sl. 2 – Različiti oblici tableta „ekstazija“ koje se ilegalno prodaju.

vezuje za belančevine. Usled toga koncentracija u plazmi nije naročito visoka. Doza od 75 mg daje u plazmi koncentraciju od 130 ng/l (12).

Razgradnja „ekstazija“ vrši se u jetri gde glavnu ulogu ima enzim debriskvin hidrolaza (CYP2D6), jedan od citohrom P450 enzima (13, 14). Metabolizam MDMA uključuje demetilaciju i prevođenje u MDA, a dalja demetilacija posredovana CYP2D6 daje 3,4-dihidroamfetamin ili 3,4-dihidrometamfetamin koji se podvrgavaju glukuronaciji i sulfatnoj konjugaciji i kao takvi se putem urina eliminišu iz organizma (12–14). U metaboličkoj razgradnji MDMA uz CYP2D6 učestvuju i drugi enzimi, te usled genskog polimorfizma (nejednake ekspresije) metabolizam MDMA kod ljudi varira. Na osnovu ovoga pretpostavilo se da bi to mogao biti uzrok akutne intoksikacije (serotoninskog sindroma) i smrti pri upotrebi MDMA kod onih osoba gde je ekspresija smanjena (15). Ova pretpostavka nije potvrđena (16), jer je kapacitet demetilacije i kod normalnih jedinki ograničen, usled čega dolazi do deponovanja MDMA u tkivima. Svako novo uzimanje uz otpuštanje iz tkiva već deponovanog MDMA, dovodi do velikog skoka koncentracije u krvi i jačeg ispoljavanja toksičkih efekata (13, 17).

Eliminacija MDMA iz organizma je usporena i poluživot u krvi iznosi oko 8 časova (12, 13). Kako je za eliminaciju 95% unetog MDMA organizmu potrebno 40 časova, a pri metaboličkoj razgradnji nastaju i metaboliti koji su poput MDA aktivniji od samog MDMA, kod korisnika se mogu ispoljavati efekti MDMA i 2 dana posle uzimanja.

Farmakodinamika

Veliki broj pretkliničkih i kliničkih ispitivanja ukazao je da MDMA, kao i mnogi drugi amfetaminski derivati, posle unošenja u organizam izaziva brzo oslobađanje monoaminskih neurotransmitera (serotonina, norepinefrina i dopamina). Uticaj ovih sintetskih droga na pražnjenje pojedinih transmitterskih depoa je različit i neselektivan, jer u nejednakom stepenu deluju gotovo po svima. Efekti MDMA

zavise od stepena aktivacije pojedinih transmitterskih sistema (18, 19). Amfetamin i metamfetamin naj snažnije utiču na dopaminske neurone, ali prazne i norepinefrinske, a u manjoj meri i serotoninske. Za MDMA je karakteristično da kod životinja brzo, iz presinaptičkih terminala, oslobađa serotonin i vezujući se za njega onemogućava njegovo preuzimanje, tako da u mozgu nastaje značajan pad nivoa serotonina i 5-hidroksiindolsirćetne kiseline, kao i pad aktivnosti triptofan hidroksilaze koja učestvuje u metaboličkom obrtu serotonina (20–22). Sličan, ali značajno slabiji efekat MDMA ispoljava i prema dopaminu i acetilholinu.

Stereo struktura MDMA i drugih analoga ima uticaja na biološke efekte ovih jedinjenja (23, 24). Rezultati istraživanja pokazuju da R(–) izomeri imaju češće halucinogeni efekat sličan meskalinu ili LSD-u, dok S(+) izomeri više pokazuju efekte slične amfetaminu (25). MDMA i druge dizajnovane droge su u najvećem broju slučajeva prozvedene kao racemska smeša (3).

Akutni biohemijski i farmakološki efekti kod životinja

Akutni efekti MDMA na serotoninergički sistem ispitivani su intenzivno na različitim životinjskim vrstama: miševima, pacovima, zamorcima, psima, pilićima, golubovima, majmunima. Rezultati mnogobrojnih ispitivanja pokazali su da toksički efekti MDMA zavise od primenjene doze, načina i režima davanja, a uz to su od značaja dob, pol i vrsta (26–29).

U ispitivanjima na životinjama uobičajeno se primenjuje doza MDMA od 10 do 20 mg/kg *sc* koja izaziva masivno oslobađanje serotonina iz presinaptičkih vezikula, što je praćeno brzim padom njegovog nivoa usled blokiranog preuzimanja (30). Poremećaj funkcionisanja serotoninergičke transmisije izaziva različite poremećaje u ponašanju koji se kod životinja manifestuju porastom telesne temperature koja zavisi od temperature ambijenta, pojavom hiperkinezije i akutnog serotoninskog sindroma (31–34). Akutni serotonin-

ski sindrom uključuje pojačanu lokomociju, talasasto kretanje glave praćeno naizмениčnim pokretanjem prednjih šapa koje su u abdukciji, nakostrešenom dlakom, profuznim znojenjem, ataksijom i, u zavisnosti od primenjene doze, konvulzijama i smrću (35). Pokazano je da postoji senzibilizacija posle ponovljenih manjih doza MDMA, te serotonin-ski akutni sindrom u takvim slučajevima duže traje i snažnije se ispoljava (36).

Akutni farmakološki efekti kod ljudi

Mehanizam delovanja MDMA se kod ljudi ne razlikuje u odnosu na one utvrđene kod životinja. Kad su kontrolisana ispitivanja u pitanju, između životinja i ljudi jedina prava razlika je u veličini doze. Uobičajena pojedinačna doza kod ljudi je 50–150 mg ili 1–2 mg/kg dok je kod životinja 10–40 mg/kg (5, 30). Zavisno od doze i načina primene efekti MDMA kod ljudi mogu biti akutni i hronični. Efekti pojedinačne doze koja se uzima od prilike do prilike, tzv. rekreaciono korišćenje, ne razlikuju se u većoj meri od onih koje izazivaju druge amfetaminu slične supstance (37–39).

Primena MDMA izaziva značajno povećanje budnosti, razvija osećanje snage i izdržljivosti, smanjuje osećaj zamora i pospanosti. Uz pomenute efekte, razvija se osećaj pozitivnih emocija, euforije i poboljšanja percepcije. Usled povećanja ekstrovertnosti pojačava se osećaj društvenosti i komunikativnosti, smanjuje se osećaj otuđenosti, agresivnosti, straha, opsesivno-kompulsivnog ponašanja, pojačava se osećaj bezbrižnosti i relaksacije, pojačava se percepcija zvuka, boje i dodira, ali sve to uz umerenu do izraženu depersonalizaciju. Pod uticajem „ekstazija“ ljudi postaju tolerantiji prema tuđem mišljenju i stavovima, oseća se bliskost i srdačnost sa potpuno nepoznatim osobama (3, 4, 8, 37–39). Postoji dosta činjenica koje ukazuju da MDMA deluje pozitivno na potenciju i libido, međutim za ovu tvrdnju nema dovoljno eksperimentalnih dokaza. Kada su ljudi u pitanju, uživaoci kažu da se usled pomenutih empatičkih efekata razvija izuzetno prijatan osećaj pripadanja i bliskosti što potencira pojačanu želju i za seksualnim kontaktima i odnosima (2).

Zbog empatičkih osobina, sredinom sedamdesetih godina prošlog veka, farmaceut Alexander Shulgin je pokušao da „ekstazi“ uvede kao pomoćnu psihoterapiju kod osoba koje imaju poremećaje komunikacije sa sredinom (1, 2). Ovi pokušaji su propali, ali se ne zna pouzdano zašto. Kako nije bilo izveštaja o lošim rezultatima, verovatno se prestalo sa ispitivanjima jer je u međuvremenu „ekstazi“ dospelo na listu zabranjenih supstancija (3).

Slično amfetaminu i drugim njegovim derivatima i MDMA ima čitav niz neželjenih efekata, čak i kada se koristi rekreacijski. Povećavajući budnost i snagu, MDMA povećava unutrašnju napetost koja se između ostalog ogleda u povećanju mišićnog tonusa. Usled povećanja tonusa mastikatorne muskulature dolazi do nesvesnog grčenja vilica i škrgutanja zubima. Tonus celokupne muskulature je povećan, kao i pokretljivost. Ukoliko se ne igra, primetno je nep-

rekidno drmanje nogu. Hod postaje nesiguran (ataksičan) i u mišićima se javljaju bolovi koji mogu potrajati i nekoliko dana posle upotrebe MDMA (40). „Ekstazi“ deluje direktno na termoregulacijski centar, te uz povećanje lokomocije dovodi do porasta telesne temperature i profuznog znojenja (10), do porasta krvnog pritiska i do pojave ubrzanog rada srca (12, 39).

Uz pojačanu budnost i hiperaktivnost mentalna koncentracija opada, a pažnja se, u smislu uobičajenog fokusiranja, teško usredsređuje na određen predmet razmišljanja (41). Nastaje laka ili umerena depersonalizacija (javlja se bestelesnost, telo se ne oseća kao vlastito), halucinacije, razvija se insomnija, zamućenost, vertigo, amnezija, opadanje libida, pojačava se anksioznost, agitiranost, agresivnost i opsesivno ponašanje (6, 7, 38, 39). Ponašanje postaje nesmotreno, pa čak i bizarno. Često dolazi do nastanka paničkog stanja, delirijuma i, neretko, do psihotičkih epizoda koje prestaju kada se MDMA metabolički preradi (42–44). Sporiya metabolička eliminacija MDMA uslovljava da se 2–3 dana posle uzimanja oseća pojačan zamor, nedostatak apetita, depresija, otežana mentalna koncentracija i anksioznost (38). U pokušaju da savladaju neželjene ili pojačaju željene efekte MDMA, uživaoci često koriste različita sredstva poput psihofarmaka, alkohola, LSD, ketamina, marihuane, kokaina, prirodnih i sintetskih opijata. Ima mišljenja da osim zakasnelih i veoma mladih adolascenata, koji mogu da koriste samo MDMA, svi ostali su u većini slučajeva oni koji koriste svaki narkotik koji im se nađe pri ruci (3).

Toksički efekti

O toksičnosti MDMA postoje kontroverzni stavovi kojima doprinosi i neujednačena epidemiološka metodologija. U našoj zemlji nema pouzdanih podataka o korišćenju „ekstazija“, dok u SAD 11% studenata ga je koristilo ili ga koristi (45). Srazmerno broju uživalaca, MDMA nije tako toksičan. Neki smatraju da je manje toksičan od aspirina (2). Međutim, pažljivije posmatranje ukazuje da toksički efekti MDMA nisu bezopasni. U SAD 2,9–3,6 uživalaca na 10 000 korišćenja završi u centru hitne pomoći, dok je u Australiji taj broj čak 11 (46). Podaci ukazuju da je pre upotrebe „ekstazija“ od strane ljubitelja techno-pop muzike („rave“) u SAD jedva bila po neka fatalna komplikacija usled korišćenja MDMA i MDA i pored njihove velike zloupotrebe. Zbog toga se smatra da ove supstance mogu izazvati smrtni ishod tako što pogoršavaju već postojeća oboljenja kao što su astma, ateroskleroza ili idiopatska kardiomiopatija, ili, menjajući ponašanje, smanjuju uračunljivost osobe te dovode do zadesnih smrti u različitim situacijama (vožnja, učešće u saobraćaju, tuča...) (47).

Srazmerno čestoj upotrebi MDMA stopa smrtnosti je niska. U Velikoj Britaniji stopa smrtnosti kod 420 000 uživalaca MDMA u toku 1996. godine je procenjena na 0,2–5,3 slučaja na 10 000 korišćenja (48), što je znatno manje kada se uporedi sa 81,5 na 10 000 korišćenja heroina (49). Pažljiva analiza 113 smrtnih slučajeva u Engleskoj i Velsu,

za koje je optužen MDMA, u periodu 1993–1999. godine, pokazala je da je u 50% slučajeva bila prisutna i neka druga supstancija. U istom periodu zabeležena su po 263 smrtna slučaja izazvana amfetaminom, odnosno kokainom. Posmatrano sa ovoga aspekta zloupotreba MDMA je mnogo manje opasna od drugih rekreacijskih droga, a posebno od opijata.

Preko 50% umrlih usled upotrebe rekreacijskih droga je mlađe od 20 godina, što ukazuje na nizak nivo znanja o opasnosti od upotrebe ovih sredstava i na potrebu upoznavanja sa neželjenim posledicama i njihovim efikasnim zbrinjavanjem (49–51).

Podaci o navodno neznatnoj toksičnosti MDMA se moraju procenjivati sa puno opreza. Narastajuća, skoro ekspanzijska zloupotreba „ekstazija“, ukazuje na činjenicu da isuviše veliki broj mladih ljudi na ovaj način osećuje zdravlje. U dane vikenda, posebno noću od 22 do 9 sati ujutru, kada diskoteke i noćni klubovi rade, često se u centre hitne pomoći javljaju mladi sa neželjenim i toksičkim efektima MDMA. Ta stanja većinom ostaju neprepoznata, što ukazuje i na nedovoljnu edukaciju medicinskih radnika. Problem je tim veći što izražene toksičke reakcije, pa i smrt, mogu nastupiti nakon umerenih doza MDMA, a da nema pomenutih komorbidnih činilaca (52).

Najčešće toksičke komplikacije MDMA su: hipertermija, hiponatremija, hepatotoksičnost i psihički poremećaji.

Hipertermija kao toksički efekat. Najčešći neželjeni efekat MDMA koji dovodi do brzog smrtnog ishoda je fulminantna hipertermija, gde temperatura tela može biti i preko 44 °C, praćena diseminovanom intravaskularnom koagulacijom, rabdomiolizom, akutnim multiplim otkazivanjem organa (jetre, bubrega, srca) (53–55). Mali broj uživalaca preživi temperaturu preko 42 °C, za većinu je ona smrtonosna (56), a sama reakcija liči na ozbiljan toplotni šok, malignu hipertermiju, serotoniniski sindrom ili neuroleptički maligni sindrom (57–59). U pogledu simptoma i kliničke slike, fulminantna hipertermija je istovetna bilo da je izazvana MDMA, amfetaminom, metamfetaminom ili MDA. Akutni serotoniniski sindrom i neuroleptički maligni sindrom su rezultat učinka psihofarmaka. Serotoniniski sindrom izazivaju serotoninergički lekovi, sami ili u kombinaciji sa inhibitorima monoaminooksidaze, dok je neuroleptički maligni sindrom rezultat učinka dopaminergičkih neuroleptika. Oba ova sindroma imaju neke zajedničke simptome kao što su hipertermija, hipertenzija, tahikardija, tahipneja, konfuzija i porast aktivnosti kreatin kinaze u krvi (59). Serotoniniski sindrom se, nasuprot neuroleptičkom sindromu, brzo razvija, praćen je konfuzijom, agitiranošću, hiperrefleksijom, hiperaktivnošću, mioklonusom, drhtanjem, nistagmusom i tremorom. Neuroleptički maligni sindrom sporo nastaje, praćen je rigidnošću, bradikinezijom ili stuporom i nestabilnim autonomnim reakcijama (57–59). Zajednički simptomi ova dva sindroma su prisutni u slučajevima intoksikacije MDMA i MDA, te je radi adekvatne terapije potrebno utvrditi koji je u pitanju, budući da se razlikuju u dejstvu.

U kliničkoj praksi zabeleženi su mnogi slučajevi interakcije MDMA i psihofarmaka i neuroleptika jer uživaoci „ek-

stazija“ često kombinuju ova sredstva pojačavajući osnovno dejstvo ili pokušavajući da izbegnu neželjena dejstva, što povećava mogućnost razvoja ozbiljnih komplikacija.

Cerebralna toksičnost. Zabeleženi su nagli hipertenzivni efekti MDMA koji su prouzrokovali cerebralne, subarahnoidne i retinske hemoragije (60, 61). Pravi mehanizmi nastanka ovih poremećaja nisu najjasniji, budući da sem pojačane lokomocije nema drugih činilaca koji bi doveli do hipertermičkog efekta, te ostaje pretpostavka o idiosinkraziji na intoksikaciju.

Kada je u pitanju toksičnost MDMA na samo moždano tkivo, najveću opasnost predstavlja nastanak hiponatremije. Usled direktnog delovanja na centar za termoregulaciju i nereguliranog igranja, uživaoci MDMA se znoje, gubeći preko znorna veliku količinu natrijuma, a boreći se sa hipertermijom piju povećanu količinu tečnosti, ne nadoknađujući natrijum. Sa druge strane, može nastati i poremećaj u sekreciji antidiuretčkog hormona koji vrši retenciju vode na nivou bubrega (62). Sve ovo dovodi do pada koncentracije natrijuma u krvi, što ima za posledicu da voda prelazi u ekstraćelijski i intersticijski prostor. Ovakva dinamika kretanja tečnosti ima određene posledice koje se na nivou mozga, usled poremećenog elektrolitnog balansa, ogledaju u nastanku epileptičkih pražnjenja. Usled edema moždane mase iznad šatora malog mozga, dolazi do pritiska moždanog stabla u nivou velikog ovalnog otvora, što može izazvati oštećenje i prestanak rada respiracijskih i kardiovaskularnih centara. Nažalost, mnogi ovakvi slučajevi su već zabeleženi u kliničkoj praksi, a porast broja osoba sa epileptičkim poremećajima je i mogući rezultat delovanja MDMA (63–67).

Hepatotoksičnost. Najčešće se toksično delovanje MDMA manifestuje oštećenjem jetre. Klinička slika ovoga oštećenja varira od znakova umerenog oštećenja praćenog žuticom do fulminantnih oblika akutne žute atrofije jetre, gde čak ni transplantacija jetre ne pomaže (68–71). Precizan mehanizam hepatotoksičnosti MDMA nije utvrđen. Smatralo se da je posredi alergijska reakcija, sekundarna posledica hipertermije ili delovanje kontaminacijskih supstancija (30, 47, 50, 53), ali je najverovatnije oštećenje povezano sa oštećenjem oksidoredukcijske odbrane (33, 72–74). Metabolizam MDMA u jetri je povezan sa enzimima citohroma P450, gde se kao intermedijatori produkuju slobodni radikali koji narušavaju antioksidacijsku odbranu, posebno trošeći i oslobađajući glutation. U takvim uslovima nastaje oksidoredukcijski stres koji za posledicu ima lančanu reakciju lipidne peroksidacije ćelijskih mebrana, čime se one oštećuju i omogućavaju masivni ulazak jona kalcijuma u ćelije, što izaziva njihovu smrt.

Klinička slika oštećenja jetre od strane MDMA, zavisno od stepena oštećenja, varira od veoma blage koja imitira „lak“ hepatitis, do teških oblika gde su enzimi jetre jako povišeni, žutica veoma izražena, a simptomatologija veoma brojna. Klinička slika, laboratorijske analize, kao i patohistološki nalazi ukazuju na akutni hepatitis, pri čemu nema jednog jedinog znaka intoksikacije sa MDMA. Kako oboleli retko priznaju da su upotrebljavali MDMA, a i mnogi lekari

na to ne sumnjaju, preporučeno je da se kod svake mlade osobe sa akutnim hepatitisom, gde nema jasne pozitivne epidemiološke i radne anamneze, mora isključiti „ekstazi“ kao uzrok oboljenja (3). Znaci akutnog hepatitisa kod uživalaca MDMA se povlače i, posle nekoliko meseci, dolazi do trajnog ozdravljenja, ali kod hroničnih korisnika ataci hepatitisa se obnavljaju (68, 69). U pojedinim slučajevima posle uvodne simptomatologije može nastati i fulminantni oblik hepatitisa koji se obično završava smrtnim ishodom, gde ni transplantacija nije od koristi (70, 71). Neki umereniji oblici fulminantnog hepatitisa mogu preći u hroničnu fazu sa posledičnom cirozom jetre.

Psihopatološke komplikacije intoksikacije MDMA. Dva se psihička stanja ističu kao izuzetno teška pri delovanju MDMA: ataci panike i toksičke psihoze (42–44). Kako nedostaju kontrolisane kliničke studije, do podataka se dolazi na osnovu iskaza samih uživalaca što ih čini često nevalidnim. U kontrolisanim kliničkim studijama MDMA jasno smanjuje anksioznost, ali u jednoj studiji ispitanica je pokazivala dozno zavisno povećanje anksioznosti (75). Ataci panike kod uživalaca MDMA se javljaju kod osoba koje su i ranije imale slične epizode, uz često prisutnu pozitivnu porodičnu anamnezu (43, 76). Ataci panike se javljaju u prvim časovima po uzimanju MDMA i smatra se da im doprinose nestabilnost autonomnog sistema, što MDMA pospešuje. U kontrolisanim ispitivanjima samo je jednom izazvana psihotička reakcija sa MDEA koja je nastala kao rezultat protokolske greške. Droga je ispitaniku data neposredno pre nego što je krenuo da spava (77). Mnoge druge studije nisu uspele da pokažu da je MDMA *per se* psihotomimetičan, već da se psihotičke reakcije javlju kod osoba koje su i pre

upotrebe droge imale pozitivnu psihijatrijsku i porodičnu anamnezu (78). Nadalje se smatra da uzimanje marihuane precipitira nastanak psihotičkih reakcija kod uživalaca MDMA (41).

U mnogim studijama kod uživalaca MDMA je zabeleženo oštećenje kognitivnih funkcija, posebno na testovima memorije, ali pažljiva analiza je pokazala da se najčešće oštećenja javlju kod onih koji uz MDMA koriste marihuanu, alkohol i opijatne narkotike (37, 38, 40, 41).

Zaključak

Navedeni podaci ukazuju da „ekstazi“ nije, kako se to posebno među omladinom smatra, laka, bezopasna i zabavna droga. Obilje neželjenih psihičkih, neuroloških, hepatičkih, bubrežnih, kardiovaskularnih i drugih toksičkih efekata pokazuje samo da oni nisu dobro procenjeni, a najopasnije je što se dešavaju pri upotrebi uobičajenih prosečnih doza ove droge.

Uživaoci u većini slučajeva prelaze preko neželjenih efekata MDMA i veoma lako se vraćaju omiljenoj piluli, ali vremenom neželjeni efekti postaju naglašeniji. U pokušaju da savladaju depresivnost, anksioznost i bezrazložni zamor uživaoci „ekstazija“ obično posežu za alkoholom ili drugim težim narkoticima, čime posle privremenog „poboljšanja“ stanje postaje još teže, a put u tešku narkomaniju postaje sasvim izvestan.

Usled nepoznavanja stvarne toksičnosti „ekstazija“ zdravstveni radnici svih profila moraju uložiti napor i javnost upoznati sa stvarnim činjenicama, posebno mlade koji iz neznanja i pomodarstva koriste „ekstazi“.

L I T E R A T U R A

1. *Shulgin AT.* The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18(4): 291–304.
2. *Saunders N.* E is for Ecstasy. London: Nicholas Saunders; 1993.
3. *Kalant H.* The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001; 165(7): 917–28.
4. *Climko RP, Roehrich H, Sweeney DR, Al-Razi J.* Ecstasy: a review of MDMA and MDA. *Int J Psychiatry Med* 1986-87; 16(4): 359–72.
5. *Sondermann N, Kovar KA.* Screening experiments of ecstasy street samples using near infrared spectroscopy. *Forensic Sci Int* 1999; 106(3): 147–56.
6. *Sherlock K, Wolff K, Hay AW, Conner M.* Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department. *J Acid Emerg Med* 1999; 16(3): 194–7.
7. *Siegel RK.* MDMA. Nonmedical use and intoxication. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18(4): 349–54.
8. MDMA (Ecstasy) fast facts. Questions and Answers. Available from: <http://www.usdoj.gov/ndic/pubs3/3494>
9. *Parrott AC, Lasky J.* Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 139(3): 261–8.
10. *Dar KJ, McBrien ME.* MDMA induced hyperthermia: report of a fatality and review of current therapy. *Intensive Care Med* 1996; 22(9): 995–6.
11. *Walubo A, Seger D.* Fatal multi-organ failure after suicidal overdose with MDMA, 'ecstasy': case report and review of the literature. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18(2): 119–25.
12. *Mas M, Farre M, de la Torre R, Roset PN, Ortuno J, Segura J, et al.* Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290(1): 136–45.

13. *de la Torre R, Farre M, Ortuno J, Mas M, Brenneisen R, Roset PN, et al.* Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(2): 104–9.
14. *Kreth K, Kovar K, Schwab M, Zanger UM.* Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "Ecstasy"-related designer drugs. *Biochem Pharmacol* 2000; 59(12): 1563–71.
15. *Tucker GT, Lennard MS, Ellis SW, Woods HF, Cho AK, Lin LY, et al.* The demethylenation of methylenedioxyamphetamine ("ecstasy") by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6). *Biochem Pharmacol* 1994; 47(7): 1151–6.
16. *O'Donohoe A, O'Flynn K, Shields K, Hawi Z, Gill M.* MDMA toxicity: no evidence for a major influence of metabolic genotyp at CYP2D6. *Addiction Biol* 1998; 3(3): 309–14.
17. *de la Torre R, Farre M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, et al.* Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit* 2004; 26(2): 137–44.
18. *Gibb JW, Hanson GR, Johnson M.* Neurochemical mechanisms of toxicity. In: *Cho A, Segal D*, editors. *Amphetamine and its analogs: neuropsychopharmacol, toxicology and abuse*. New York: Academic Press; 1994. p. 289–96.
19. *McCann UD, Ricaurte GA.* Amphetamine neurotoxicity: accomplishments and remaining challenges. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27(8): 821–6.
20. *Stone DM, Stahl DC, Hanson GR, Gibb JW.* The effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoaminergic systems in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1986; 128(1–2): 41–8.
21. *Huether G, Zhou D, Ruther E.* Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, "ecstasy") and its congeners. *J Neural Transm* 1997; 104(8–9): 771–94.
22. *Iravani MM, Asari D, Patel J, Wiczorek WJ, Kruk ZL.* Direct effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) on serotonin or dopamine release and uptake in the caudate putamen, nucleus accumbens, substantia nigra pars reticulata, and the dorsal raphe nucleus slices. *Synapse* 2000; 36(4): 275–85.
23. *Johnson M, Letter AA, Merchant K, Hanson GR, Gibb JW.* Effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine isomers on central serotonergic, dopaminergic and nigral neurotensin systems of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244(3): 977–82.
24. *Fitzgerald RL, Blanke RV, Rosecrans JA, Glennon RA.* Stereochemistry of the metabolism of MDMA to MDA. *Life Sci* 1989; 45(4): 295–301.
25. *Baker LE, Taylor MM.* Assessment of the MDA and MDMA optical isomers in a stimulant-hallucinogen discrimination. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 57(4): 737–48.
26. *Stone DM, Hanson GR, Gibb JW.* Differences in the central serotonergic effects of methylenedioxyamphetamine (MDMA) in mice and rats. *Neuropharmacology* 1987; 26(11): 1657–61.
27. *Ricaurte GA, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW.* Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate: importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res* 1988; 446(1): 165–8.
28. *Slikker W Jr.* Principles of developmental neurotoxicology. *Neurotoxicology* 1994; 15(1): 11–6.
29. *Reneman L, Booij J, de Bruin K, Reitsma JB, de Wolff FA, Gunning WB, et al.* Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet* 2001; 358(9296): 1864–9.
30. *Lyles J, Cadet JL.* Methylenedioxyamphetamine (MDMA, Ecstasy) neurotoxicity: cellular and molecular mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 42(2): : 155–68.
31. *Gordon CJ, Watkinson WP, O'Callaghan JP, Miller DB.* Effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine on autonomic thermoregulatory responses of the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 38(2): 339–44.
32. *Dafters RI.* Effect of ambient temperature on hyperthermia and hyperkinesia induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA or "ecstasy") in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 114(3): 505–8.
33. *Ninković M, Maličević Ž, Selaković V, Simić I, Vasiljević I.* N-methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine-induced hepatotoxicity in rats: oxidative stress after acute and chronic administration. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(2): 125–31.
34. *Brown PL, Kiyatkin EA.* Brain hyperthermia induced by MDMA (ecstasy): modulation by environmental conditions. *Eur J Neurosci* 2004; 20(1): 51–8.
35. *Green AR, Cross AJ, Goodwin GM.* Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 119(3): : 247–60.
36. *Spanos LJ, Yamamoto BK.* Acute and subchronic effects of methylenedioxyamphetamine [(+/-)MDMA] on locomotion and serotonin syndrome behavior in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32(4): 835–40.
37. *Cohen RS.* Subjective reports on the effects of the MDMA ('ecstasy') experience in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19(7): 1137–45.

38. *Peroutka SJ, Newman H, Harris H*. Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology* 1988; 1(4): 273–7.
39. *Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M, Huber T*. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("ecstasy") in MDMA-naive healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19(4): 241–51.
40. *Liester MB, Grob CS, Bravo GL, Walsh RN*. Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180(6): 345–52; discussion 353–4.
41. *McGuire PK, Cope H, Fahy TA*. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy'). *Br J Psychiatry* 1994; 165(3): 391–5.
42. *Pallanti S, Mazzi D*. MDMA (Ecstasy) precipitation of panic disorder. *Biol Psychiatry* 1992; 32(1): 91–5.
43. *Schifano F*. Potential human neurotoxicity of MDMA ('Ecstasy'): subjective self-reports, evidence from an Italian drug addiction centre and clinical case studies. *Neuropsychobiology* 2000; 42(1): 25–33.
44. *Williams H, Dratcu L, Taylor R, Roberts M, Oyefeso A*. "Saturday night fever": ecstasy related problems in a London accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 1998; 15(5): 322–6.
45. *Vastag B*. Ecstasy experts want realistic messages. *JAMA* 2001; 286(7): 777.
46. *Christophersen AS*. Amphetamine designer drugs – an overview and epidemiology. *Toxicol Lett* 2000; 112–3: 127–31.
47. *Dowling GP*. Human deaths and toxic reactions attributed to MDMA and MDEA. In: *Peroutka SJ*, editor. *Ecstasy: the clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*. Boston: Kluwer Academic Publishing; 1990. p. 63–75.
48. *Office for National Statistics, M (2000)*. ONS drug-related deaths database: first results for England and Wales, 1993–1997. *Health Stat Q* 2000; 5: 57–60.
49. *Gore SM*. Fatal uncertainty: death-rate from use of ecstasy or heroin. *Lancet* 1999; 354(9186): 1265–6.
50. *Greene SL, Dargan PI, O'connor N, Jones AL, Kerins M*. Multiple toxicity from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Am J Emerg Med* 2003; 21(2): 121–4.
51. *Emde K*. MDMA (Ecstasy) in the emergency department. *J Emerg Nurs* 2003; 29(5): 440–3.
52. *Henry JA*. Ecstasy and the dance of death. *BMJ* 1992; 305(6844): 5–6.
53. *Fidler S, Fagan E, Williams R, Dewhurst I, Cory CE*. Heatstroke and rhabdomyolysis presenting as fulminant hepatic failure. *Postgrad Med J* 1988; 64(748): 157–9.
54. *Screaton GR, Singer M, Cairns HS, Thrasher A, Sarner M, Cohen SL*. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA ("ecstasy") abuse. *Lancet* 1992; 339(8794): 677–8.
55. *Fahal IH, Sallomi DF, Yaqoob M, Bell GM*. Acute renal failure after ecstasy. *BMJ* 1992; 305(6844): 29.
56. *Logan AS, Stickle B, O'Keefe N, Hewitson H*. Survival following 'Ecstasy' ingestion with a peak temperature of 42 degrees C. *Anaesthesia* 1993; 48(11): 1017–8.
57. *Demirkiran M, Janković J, Dean JM*. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19(2): 157–64.
58. *Lane R, Baldwin D*. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17(3): 208–21.
59. *Gillman PK*. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999; 13(1): 100–9.
60. *Gledhill JA, Moore DF, Bell D, Henry JA*. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56(9): 1036–7.
61. *Manchanda S, Connolly MJ*. Cerebral infarction in association with Ecstasy abuse. *Postgrad Med J* 1993; 69(817): 874–5.
62. *Holden R, Jackson MA*. Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin over-secretion after "ecstasy" (3,4-MDMA). *Lancet* 1996; 347(9007): 1052.
63. *Holmes SB, Banerjee AK, Alexander WD*. Hyponatraemia and seizures after ecstasy use. *Postgrad Med J* 1999; 75(879): 32–3.
64. *Hartung TK, Schofield E, Short AI, Parr MJ, Henry JA*. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion. *QJM* 2002; 95(7): 431–7.
65. *Cherney DZ, Davids MR, Halperin ML*. Acute hyponatraemia and 'ecstasy': insights from a quantitative and integrative analysis. *QJM* 2002; 95(7): 475–83.
66. *Budisavljević MN, Stewart L, Sahn SA, Ploth DW*. Hyponatremia associated with 3,4-methylenedioxymethylamphetamine ("Ecstasy") abuse. *Am J Med Sci* 2003; 326(2): 89–93.
67. *Brvar M, Kozelj G, Osredkar J, Možina M, Gričar M, Bunc M*. Polydipsia as another mechanism of hyponatremia after 'ecstasy' (3,4 methyldioxymethamphetamine) ingestion. *Eur J Emerg Med* 2004; 11(5): 302–4.
68. *Dykhuisen RS, Brunt PW, Atkinson P, Simpson JG, Smith CC*. Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis. *Gut* 1995; 36(6): 939–41.
69. *Fidler H, Dhillon A, Gertner D, Burroughs A*. Chronic ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) abuse:

- a recurrent and unpredictable cause of severe acute hepatitis. *J Hepatol* 1996; 25(4): 563–6.
70. *Garbino J, Henry JA, Mentha G, Romand JA*. Ecstasy ingestion and fulminant hepatic failure: liver transplantation to be considered as a last therapeutic option. *Vet Hum Toxicol* 2001; 43(2): 99–102.
71. *Caballero F, Lopez-Navidad A, Cotorruelo J, Txoperena G*. Ecstasy-induced brain death and acute hepatocellular failure: multiorgan donor and liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74(4): 532–7.
72. *Hiramatsu M, Kumagai Y, Unger SE, Cho AK*. Metabolism of methylenedioxyamphetamine: formation of dihydroxyamphetamine and a quinone identified as its glutathione adduct. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254(2): 521–7.
73. *Carvalho M, Carvalho F, Remiao F, de Lourdes Pereira M, Pires-das-Neves R, de Lourdes Bastos M*. Effect of 3,4-methylenedioxyamphetamine ("ecstasy") on body temperature and liver antioxidant status in mice: influence of ambient temperature. *Arch Toxicol* 2002; 76(3): 166–72.
74. *Simić J*. The effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine on antioxidant status of various structures in the rat brain [thesis]. Beograd: Medicinski fakultet; 2003. (Serbian)
75. *Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX*. Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 154(2): 161–8.
76. *Nutt D, Lawson C*. Panic attacks. A neurochemical overview of models and mechanisms. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 165–78.
77. *Gouzoulis E, Borchardt D, Hermle L*. A case of toxic psychosis induced by 'eve' (3,4-methylene-dioxyethylamphetamine). *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(1): 75.
- Rad je primljen 30. IX 2004. god.