

# STIMULENTE

## 1. DEFINIȚII ȘI CLASIFICĂRI ALE STIMULENTELOR

### DEFINIȚII ALE PSIHOSTIMULENTELOR

Psihostimulentele produc senzații de alertă, stimulare, îmbunătățirea randamentului intelectual și de executare a sarcinilor manuale, senzații de energie, de diminuare a oboselii, a somnului, a senzației de foame. Se poate spune că produc o excitare sau o stimulare a sistemului nervos central. La animalele de laborator produc o creștere a activității locomotorii și apariția unor comportamente repetitive, denumite stereotipii. În plus, pot induce o creștere a temperaturii corpului (hipertermie). Toate psihostimulentele pot fi considerate substanțe de abuz și pot cauza dependență.

Toate stimulentele sunt întăritori pozitivi la animale și oameni, provoacă senzații de bine, iar unele substanțe, cum sunt amfetaminele, sunt clar euforizante.

În acest capitol trecem în revistă diferitele substanțe psihostimulente, între care se evidențiază amfetaminele și unii dintre derivații acestora (anorexigeni, droguri de design sau sinteză) și cofeina.

Cocaina, care de asemenea este un psihostimulent și are unele dintre efectele farmacologice ale amfetaminelor, va fi discutată separat. Nicotina este de asemenea o substanță psihostimulentă, care nu va fi discutată în acest manual.

Multe dintre psihostimulente au origini naturale și sunt extrase din plante.

În cazul derivaților amfetaminici, industria farmaceutică a dezvoltat din produsul natural inițial, efedrina, sute de substanțe de origine sintetică. Multe dintre ele nu au ajuns niciodată să fie comercializate.

După cum am mai menționat, deși majoritatea derivaților amfetaminici sunt psihostimulenți, unii dintre ai au o anumită asemănare cu structura chimică a mescalinei și produc efecte fundamental halucinogene.

Restricțiile impuse utilizării amfetaminelor la jumătatea anilor șaizeci au dus la apariția primelor laboratoare clandestine pentru sinteza acestor tipuri de substanțe și, ca o consecință sunt denumite droguri de sinteză sau *designer drugs*. În anii '70 se știa că există sute de astfel de laboratoare în Statele Unite ale Americii de Nord. Inițial produceau metamfetamină și amfetamină. Datorită faptului că aceste substanțe erau incluse pe listele de substanțe interzise, au început rapid producerea de derivați amfetaminici care nu apăreau pe liste, pentru a evita astfel acuzațiile de trafic de narcotice. Legislația a încadrat noii compuși ca și substanțe ilegale. Laboratoarele clandestine nu sintetizau doar amfetaminele ci produceau și alte substanțe.

Opioide de sinteză	Derivați ai fentanilului: - Alfa-metilfentanil ( <i>China White</i> ) - 3-metilfentanil Derivați ai petidinei: - 1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina (MPPP)
Derivați amfetaminici	Feniletilamine de sinteză - Metamfetamina (speed) - 2, 4, 5 – trimetoxiamfetamina (TMA – 2) - Para – metoxiamfetamina (PMA) - 4 – metil – 2, 5 – dimetoxiamfetamina (DOM, STP) - 3, 4 – metilenodioxiamfetamina (MDA, <i>pilula dragostei</i> ) - 3, 4 – metilenodioximetamfetamina (MDMA, <i>ecstasy</i> , <i>Adam</i> , <i>XTC</i> ) - 3, 4 – metilenodioxietilamfetamina (MDEA, <i>Eva</i> ) Alți derivați amfetaminici - Aminorex și 4 – metilaminorex - Metcatinona sau efedrona ( <i>cat</i> , <i>goob</i> )
Analogi ai fenciclidinei (Arlciclohexilamine)	Fenciclidina (PCP sau <i>praful îngerilor</i> ) Ketamina
Derivați ai metacualonei	Meclocuolona Nitrometacualona
Alte droguri	Gammahidroxibutirat (GHB sau <i>ecstasy lichid</i> )

Unul dintre fenomenele asociate sintezei clandestine este că uneori chimicienii au sintetizat substanțe complet noi plecând de la structura substanțelor cunoscute sau substanțe deja cunoscute dar foarte puțin studiate sau care nu au ajuns niciodată să fie testate sau comercializate pentru utilizarea la oameni. Acești compuși nu sunt supuși unui studiu sistematic cu privire la acțiunea pe care o exercită și/sau toxicitate, ajungând, în consecință la consumator direct din laborator. Acest fapt a provocat probleme de sănătate grave.

De exemplu, în cazul derivaților fentanilului (un opioid foarte puternic utilizat pentru anestezierea și tratamentul durerii intense), alfametilfentanilul și 3-metilfentanilul sunt mult mai puternice decât fentanilul sau heroina și au fost responsabili de multe decese din cauza supradozei.

Derivatul petidinei 1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina (MPPP) era sintetizat în amestec cu 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (MPTP). Această substanță este un neurotoxic puternic al neuronilor dopaminergici. În anii '80, mai mulți heroinomani care și-au injectat MPPP amestecat cu MPTP au dezvoltat rapid Parkinson ireversibil.

După cum s-a discutat, unele amfetamine sunt droguri de sinteză clandestine, din acest motiv în multe dintre ocaziile în care ne referim la drogurile de sinteză sau *designer drugs* vorbim doar despre acești derivați ai amfetaminelor și nu despre unele dintre drogurile

enumerare în tabelul de mai sus. Aceasta ar fi accepțiunea pe care o vom utiliza din acest moment în materialul de față.

În general, se recomandă utilizarea denumirii de sinteză în loc de *design*. Se pare că aceasta din urmă poate fi asimilată cu ceva atractiv, fapt pentru care nu se recomandă utilizarea în literatura științifică.

## CLASIFICAREA PSIHOSTIMULENTELOR

Psihostimulente includ în principal substanțele descrise în tabelul de mai jos. De fapt, în acest capitol sunt descrise doar amfetaminele cu derivații acesteia și cofeina.

În unele foruri este inclus MDMEA și derivații în așa-numitele *club drugs*, cu referire la consumul acestora în ambianțe muzicale. În acest grup sunt incluse și GHB, ketamina și Rohipnol (flunitrazepam).

Amfetamina și derivații acesteia	Amfetamine <ul style="list-style-type: none"><li>- Amfetamina</li><li>- Dextroamfetamina</li><li>- Metamfetamina (<i>speed, ice, crystal, crystal meth</i>)</li><li>- Efedrina (<i>ecstasy verde, herbal ecstasy</i>)</li><li>- Catinona și catina</li><li>- Metilfenidatul și Pemolina (utilizate pentru deficitul de atenție)</li><li>- Fenilpropanolamina (anorexigen, decongestionant nazal)</li><li>- Anorexigene: Fenfluramina, Dexfenfluramina, Fentermina, Fenproporex, Clobenzorex, Aminorex, Amfepramona (dietilpropion), Fenmetrazina, Mazindol.</li></ul>
Droguri de sinteză (sau <i>designer drugs</i> )	Amfetamine entactogene (derivați metilenodioxici) <ul style="list-style-type: none"><li>- 3,4-metilenodioxiamfetamina (MDA, <i>pilula dragostei</i>)</li><li>- 3,4-metilenodioximetamfetamina (MDMA, <i>ecstasy, Adam, XTC</i>)</li><li>- 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA sau MDE, <i>Eva</i>)</li><li>- N-metil-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2 butamina (MBDB)</li></ul> Amfetamine halucinogene (derivați metoxici) <ul style="list-style-type: none"><li>- 4-bromo-2,5-dimetoxiamfetamina (DOB)</li><li>- 4-metil-2,5-dimetoxiamfetamina (DOM, <i>serenity-tranquility-peace</i> sau STP)</li><li>- 2,4,5-trimetoxiamfetamina (TMA-2)</li><li>- Parametoxiamfetamina (PMA)</li></ul>
Metilxantine	Cofeina  Teobromina  Teofilina
Nicotina	
Cocaina	

## 2. DESCRIEREA AMFETAMINELOR ȘI DROGURILOR DE SINTEZĂ ȘI PROCESUL DE OBTINERE A ACESTORA

### 2.1. ORIGINEA ȘI SINTEZA AMFETAMINELOR ȘI DROGURILOR DE SINTEZĂ SAU DE DESIGN

Din punct de vedere chimic, amfetaminele sunt derivați ai feniletilaminei. Structura acestora prezintă o similitudine cu anumiți neurotransmițători endogeni (noradrenalina, dopamina și serotonina) și cu substanțe halucinogene cum ar fi mescalina. Nu este surprinzător faptul că acțiunea acestor derivați să fie la nivelul neurotransmițătorilor menționați iar efectele lor sunt de la psihostimulare la halucinații.

Unele amfetamine prezintă un fenomen de izomerie optică, adică prezintă două forme tridimensionale.

Între compușii izomerici se află amfetamina care este formată din doi izomeri, l-amfetamina sau (levoamfetamina) și d-amfetamina (sau dextroamfetamina), mai activă în ceea ce privește sistemul nervos central). MDMA se prezintă, de asemenea, cu doi izomeri S-MDMA (mai activă) și R-MDMA.

În scopul căutării medicamentelor pentru tratamentul pe cale orală pentru astm, oamenii de știință de la compania Lilly din Indianapolis conduși de Chen s-au interesat de planta *ma huang* (*Ephedra vulgaris*) utilizată în medicina tradițională chineză pentru terapia astmului. În 1923 au reușit să izoleze principiul activ din această plantă, efedrina, cu o structură chimică asemănătoare cu cea a noradrenalinei. A fost comercializată pentru tratamentul astmului. Plecând din acest moment a început o căutare a derivaților sintetici ai efedrinei, care s-a încheiat cu sinteza a aproape două milioane de compuși și comercializarea a douăzeci dintre aceștia.

În 1927, Gordon Alles a sintetizat amfetamina, a cărui nume corespunde structurii chimice: Alfa-Metil-Fenil-Etil-amină. Acesta a rezultat mai activ decât efedrina. În 1934 a fost sintetizată metamfetamina. Inițial, amfetamina a fost comercializată sub formă de inhalator nazal în Germania în 1930 și mai târziu, în 1932, în Statele Unite cu denumirea comercială de Bazedrin. Amfetamina a fost comercializată ca vasoconstrictor nazal pentru tratamentul congestiei nazale. Utilizarea acesteia a fost popularizată rapid și a fost evidențiată acțiunea acesteia asupra sistemului nervos central. De la administrarea intranasală s-a trecut la utilizarea pe cale orală. Au fost descoperite efectele euforizante ale acesteia, acțiunea asupra oboselii și somnului, îmbunătățirea randamentului intelectual și psihomotor. Au fost apreciate, de asemenea, primele semnale de alertă cu privire la capacitatea acestei substanțe de a crea abuz și dependență precum și cu privire la tabloul de intoxicație acută și apariția tabloului psihotic, între 1938-1939. Toate acestea au coincis cu cel de-al doilea război mondial.

La sfârșitul celui de-al doilea război mondial, au fost eliberate cantități enorme de amfetamină în scopuri medicale. În Japonia au fost promovate pentru vindecarea apatiei și redobândirea stării afective provocându-se astfel prima epidemie de abuz masiv de amfetamine. S-a calculat că în 1948 mai mult de 1% din populația japoneză era dependentă

de amfetamină. Epidemii similare s-au produs ca urmare a comercializării de femetrazină pentru suprimarea apetitului în țările scandinave la jumătatea anilor cincizeci.

În timpul anilor '70 în mediile hippie din San Francisco s-a început utilizarea metamfetaminei pe cale intravenoasă. În general se injecta fără a fi combinată dar uneori era amestecată cu heroină (*speed-ball*). Se consuma, de asemenea, pe cale nazală. La începutul anilor '90 era popularizată o formă cristalizată denumită *ice* care permite vaporizarea astfel încât era posibilă inhalarea pe cale pulmonară sau prin fumare.

Istoria drogurilor de sinteză a început în anii '60 când un grup de chimiști au sintetizat 3,4-metilenodioximetamfetamina sau MDMA. Aceasta fusese descoperită în 1912 și patentată în 1914 de compania Merck care căuta un vasoconstrictor, însă nu a fost comercializată niciodată. În anii '50, diverse trupe militare și armata nord-americană au experimentat și această substanță pentru posibila utilitate în război, constatându-se potențialul toxic al acesteia în cazul mai multor specii de animale. În anii '60 a început să fie utilizată ca drog psihoactiv iar în anii '70 au apărut primele studii cu privire la efectele acesteia. Redescoperitorul MDMA a fost chimistul Alexander Shulgin care a sintetizat sute de amfetamine și care a scris două cărți despre sinteza feniletilaminelor (PHIKAL) și indolaminelor (THIKAL).

Efectele MDMA s-au dovedit a fi diferite de alte amfetamine. Pe lângă faptul că acționează ca psihostimulent, produce o senzație de apropiere de ceilalți, o dorință crescută de contact cu ceilalți, o facilitare majoră a intimității, o empatie crescută.

Aceste efecte sunt denumite entactogene. Popularitatea substanței a ajuns în medii terapeutice iar la începutul anilor '80 s-a încercat aprofundarea acestor proprietăți empatogene în timpul ședințelor de psihoterapie. Creșterea utilizării acestei substanțe în anii '80 a făcut ca *Drug Enforcement Agency* (DEA) să o interzică în 1985 și să fie inclusă în listele de substanțe aflate sub control în 1986. *Drug Enforcement Agency* (DEA) este organismul antidrog al guvernului nordamerican. Listele de substanțe despre care se vorbește sunt cele înscrise în Convenția cu privire la Substanțele Psihotrope, promovată de către Organizația Națiunilor Unite. Această convenție reglementează condițiile de fabricare, vânzare și utilizare medicală a substanțelor psihotrope. Majoritatea țărilor au aderat la această normă.

Consumul prezent extins al drogurilor de sinteză (cunoscute sub denumirea de pastile) pe piața ilegală pare a fi început în 1985 sau 1986 în Ibiza. În 1987 consumul de ecstasy a fost asociat cu localurile cu muzică *acid*. Din acel moment consumul de ecstasy, de *Eva* sau de *pilula dragostei* a fost asociat cu petrecerile (*rave*, festivaluri tehno, *afters*) și muzica electronică cu ritm repetat (*acid*, *house*, *tehno*, *dance*). Sunt substanțe care se consumă la sfârșit de săptămână în medii festive și în compania prietenilor. La fel cum se întâmplă și în cazul altor droguri, este obișnuită utilizarea în aceeași sesiune a mai multor substanțe. Cel mai frecvent se consumă pastile împreună cu cannabis, alcool și tutun. Mai puțin frecvent se asociază cu cocaină, metamfetamină și mai rar cu halucinogene.

Drogurile de sinteză se prezintă de obicei sub formă de comprimate cu culori și simboluri evocatoare, care reproduc subiecte de actualitate sau mărci. Uneori se vând, de asemenea, sub formă de capsule. Se administrează pe cale orală prin înghițire, deși unii consumatori inhalează pulberea capsulelor. Forma farmaceutică în majoritatea cazurilor este adecvată.

Conținutul pastilelor nu este întotdeauna cel sperat. Adeseori consumatorul asociază diferitele culori, forme sau însemne ale pastilelor cu o substanță, care nu coincide întotdeauna. Conținutul acestora este variabil. Conținutul mediu de MDMA al unei pastile este de 75-100 mg. Uneori, pastilele pot conține amfetamine halucinogene sau derivați mai periculoși. De fapt, între 1999 și 2000, parametoxiamfetaminei i s-a atribuit proprietatea de a fi letală. De asemenea, au fost descrise intoxicații mortale cauzate de pastile ce conțineau dextrometorfan (un opioid utilizat ca antitusiv) în loc de amfetamine.

Metamfetamina se prezintă sub formă de pulbere pentru a fi inhalată (*speed inhalat*) sau sub formă de cristale pentru fumat (*ice* sau *crystal*).

Atât amfetamina cât și metamfetamina pot fi injectate pe cale intravenoasă. Uneori sunt combinate cu heroină.

Amfetamina și drogurile de sinteză sunt elaborate în laboratoare clandestine cu ajutorul precursorilor chimici. Majoritatea laboratoarelor se află în țări occidentale, mai ales în SUA și Olanda. De asemenea, au fost descoperite laboratoare în Spania. Se pare că consumul de amfetamine este în creștere în întreaga lume.

Se estimează că există 30 milioane de consumatori de amfetamine, ceea ce reprezintă 0,5% din populația mondială.

În consecință, amfetamina pleacă din țările de lumea întâi spre țările din lumea a treia, spre deosebire de majoritatea celorlalte droguri. De asemenea, este deosebit faptul că în fiecare zonă geografică este consumat un tip diferit de amfetamine. Astfel, în Europa Occidentală și Australia predomină consumul de ecstasy, în SUA metamfetamina dar crește consumul de ecstasy, în America de Sud amfetamina, în Orientul Mediu fenetilina, în centrul Africii amfetamina și pemolina, în sud-estul Asiei metamfetamina iar în vechea Uniune Sovietică, amfetamina și metcatinona.

Motivele aduse în explicarea popularității drogurilor de sinteză, pe lângă efectele pe care le au, sunt următoarele:

- Prezentarea atractivă și o formă adecvată
- Administrarea orală
- Prețul scăzut
- Credința generalizată că sunt droguri sigure

Industria farmaceutică a sintetizat mii de derivați amfetaminici în căutarea diferitelor indicații terapeutice. Amfetaminele au fost utilizate pentru:

- Tratamentul narcolepsiei (amfetamina)
- Tulburare cu deficit de atenție (metilfenidat, pemolină)
- Diminuarea apetitului sau anorexie (fenilpropanolamină, fenfluramină, fentermină, dexfenfluramină, fenmetrazină, mazindol sau fenproporex etc.)
- Vasoconstrictori pentru tratamentul rinitelor (fenilpropanolamină)

Derivații amfetaminici au fost utilizați pentru:

- Tratamentul depresiei (amineptin)
- Ca inhibitori ai MAO-B
- Pentru tratamentul bolii Parkinson (selegilina)
- Pentru tratamentul depresiei (tranilcipromina). De asemenea, trebuie să menționăm că unii derivați pot avea proprietăți halucinogene sau entactogene (sporesc empatia și contactul cu ceilalți)

De exemplu, consumul de fenfluramină și dexfenfluramină a fost asociat cu apariția leziunilor în valvele cardiace, sau administrarea de fenilpropanolamină ca anorexigen sau vasoconstrictor nazal pare a fi relaționată cu un risc major de hemoragii cerebrale, în special la femei. Deși se mențin pe piață unii derivați cum ar fi metilfenidatul, utilizat în tratamentul sindromului de deficit de atenție (hiperactivitate) și care pare a avea potențial scăzut de abuz.

În prezent, amfetaminele sunt clasificate în Lista II a Convenției Substanțelor Psihotrope (Viena, 21 februarie 1971). Drogurile *de design* clasificate în Lista I a convenției menționate, un loc rezervat pentru acele substanțe pe care Organizația Națiunilor Unite le consideră periculoase pentru sănătatea publică și care nu au o utilitate terapeutică recunoscută. Majoritatea amfetaminelor sunt interzise în sport fiind considerate substanțe dopante.

Majoritatea amfetaminelor comercializate au fost retrase de pe piață din cauza eficacității reduse în tratamentul obezității sau din cauză că provocau efecte nedorite grave, care nu justificau utilizarea lor.

## **2.2. BAZE BIOCHIMICE ȘI METABOLICE ALE AMFETAMINELOR ȘI DERIVAȚILOR ACESTORA. MECANISME DE ACȚIUNE**

Amfetaminele sunt clasificate ca simpatomimetice indirecte. Receptorii postsinaptici sunt receptorii neuronului următor. Neurotransmițătorii sunt însărcinați cu transmiterea impulsurilor sau ordinelor de la un neuron la altul. Un neuron îi eliberează (presinaptic) iar neuronul următor (sau postsinaptic) îi primește prin receptorii săi. Receptorii postsinaptici sunt cei care produc stimularea neuronului. Produc o eliberare de noradrenalină, dopamină și serotonină în spațiul sinaptic. Acești neurotransmițători se unesc cu receptorii postsinaptici și inițiază acțiunea farmacologică.

Serotonina, denumită și 5-hidroxitriptamină sau 5-HT este sintetizată prin transformarea triptofanului care provine din dietă. Se destructurează prin acțiunea monoaminooxidazei și cea a aldehido deshidrogenazei în principalul metabolit al său, 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA).

Neurotransmițătorul care s-a format se introduce în niște vezicule de depozitare situate în apropierea sinapsei (spațiul dintre neuroni). Când ajunge un impuls excitator, conținutul multora dintre aceste vezicule se eliberează în sinapsă și astfel se pot uni cu receptorii postsinaptici (ai neuronului adiacent) pentru a continua stimularea sau cu receptorii presinaptici (în același neuron care i-a eliberat și care reglează cantitatea de neurotransmițători care trebuie eliberată). Monoaminele eliberate de neuronul presinaptic

sunt majoritatea recuperate de o proteină care transportă monoamine, le preia din spațiul sinaptic și le transportă în interiorul celulei, proces cunoscut sub numele de recaptare. Din citoplasmă sunt introduse vezicule de depozitare prin alt sistem de transportare, astfel încât conținutul vezicular se varsă în citoplasmă și apoi este eliberat în sinapsă. Amfetaminele penetrează neuronul prin transportatorii din membrană menționați, astfel încât poate interfera în recaptare acționând în acest fel ca inhibitori ai acestora. În timp ce MDMA și derivații acestuia se unesc în principal cu transportatorii de serotonină, amfetaminele se unesc cu transportatorul de dopamină.

Amfetamina, metamfetamina și derivații exercită mai mult acțiuni dopaminergice decât adrenergice sau serotonergice (adică, eliberează mai mult dopamină decât noradrenalină sau serotonină), în timp ce drogurile de sinteză par a fi mai active în transmisia serotonergică și mai puțin în cea dopaminergică și adrenergică. În orice caz, nici una dintre ele nu este în totalitate selectivă.

În plus, MDMA inhibă activitatea enzimei triptofan hidroxilasa. Această enzimă reglează sinteza, disponibilitatea acestora face să se sintetizeze mai multă sau mai puțină serotonină din sinteza serotoninei. Astfel, deși MDMA provoacă o eliberare brutală de serotonină, se produce rapid o epuizare a rezervelor veziculare care se agravează prin diminuarea sintezei. Rezultatul este o creștere inițială a serotoninei însoțită de o diminuare după 2-4 ore care persistă timp de 24 de ore. Creșterea inițială produce efectele acute ale MDMA, atât plăcute (euforie, stare de bine) cât și neplăcute (creșterea presiunii arteriale sau a pulsului). Reducerea este însoțită de senzații de oboseală, epuizare, somn.

În plus, exercită o anumită activitate ca inhibitori ai monoamino oxidazei A (MAO-A). MDMA și derivații sunt, de asemenea, agoniști ai receptorilor alfa-2, receptori muscarinici M-1 și serotonergici 5-HT<sub>2</sub>.

Mecanismul de acțiune al amfetaminelor și drogurilor de sinteză pare să explice apariția unui fenomen de toleranță acută datorită reducerii neurotransmițătorilor disponibili. Astfel, la animalele de laborator, toleranța se observă după cea de-a doua doză. Această toleranță rapidă sau acută este denumită tahifilaxie.

La animale, consumul de amfetamine și cocaină este asociat cu apariția fenomenelor de sensibilizare, care se manifestă prin apariția convulsiilor în urma administrării repetate a dozelor care înainte nu produceau acest efect. Nu se cunoaște mecanismul implicat în acest fenomen dar se sugerează existența unei diminuări a sensibilității receptorilor dopaminergici presinaptici (D<sub>2</sub>) care este acompaniată de o creștere a eliberării de dopamină și de o mai mare sensibilitate a receptorilor dopaminergici postsinaptici (D<sub>1</sub>).

La oameni, amfetaminele pot produce tablouri de psihoză acută în urma administrării repetate. S-a afirmat că acest efect s-ar putea datora unui fenomen de sensibilizare.

Lucrări recente sugerează o diminuare a numărului de receptori de dopamină de tipul 2 (D<sub>2</sub>) la subiecții care consumă abuziv amfetamine.

### **3. FARMACOCINETICA ȘI FARMACODINAMICA**

Amfetaminele sunt baze slabe cu un pKa de 9.9.

Amfetaminele sunt substanțe liposolubile care trec ușor prin membranele celulare și traversează bariera hematoencefalică și placentă.

Sunt bine absorbite pe cale orală iar concentrațiile plasmatice maxime sunt obținute cu rapiditate, între 1 – 2 ore în urma administrării orale. Se metabolizează fundamental la nivelul ficatului.

Metamfetamina se metabolizează în procent de 20% în amfetamină iar MDMA se metabolizează în procent de 5 – 10% în MDA. Se elimină un procent considerabil prin urină sub formă nealterată. În prezența urinei alcaline se reduce eliminarea urinară iar dacă urina se acidifică crește eliminarea prin urină. Timpul de înjumătățire al amfetaminelor este de 12 ore iar al MDMA este între 8 și 9 ore.

MDMA, MDE, MDE și metamfetamina se metabolizează în parte prin isoenzima 2D6 a citocromului P-450 hepatic. Se cunoaște că în rasa caucaziană există între 5 și 10% indivizi care prezintă o deficiență completă a acestui sistem de metabolizare (metabolizatori lenți), fapt care ar putea cauza o creștere a concentrațiilor acestor compuși în cazul persoanelor respective.

Relevanța acestei caracteristici în cazurile de intoxicație nu este cunoscută. S-a sugerat existența unei cinetici neliniare pentru MDMA, adică concentrațiile plasmatice nu sunt proporționale cu doza administrată, existând o tendință de acumulare a dozelor crescute.

Principalii metaboliți ai MDMA sunt dihidroximetamfetamina (care are o structură de catecolamină și este asemănătoare cu cea a dopaminei) și hidroximetoximetamfetamina (principalul metabolit dar nu este activ) și MDA.

---

	<b>Amfetamina</b>	<b>Metamfetamina</b>	<b>MDMA</b>
<b>Absorbție</b>	Bază slabă (pKa 9.9). Absorbție orală bună T max: 2ore	Bază slabă (pKa 9.9). Absorbție orală bună T max: 2ore	Bază slabă (pKa 9.9). Absorbție orală bună T max: 2ore
<b>Distribuție (volum)</b>	3.2 – 5.6 L/kg		

<b>Metabolism</b>	Hepatic	Hepatic (CYP 2D6) Amfetamină (20%)	Hepatic (CYP 2D6) MDA (5 – 10%)
<b>Eliminare</b>	Urinară 30% nealterat Crește la acidifierea urinei (până la 70%)	Urinară 40% nealterat Crește la acidifierea urinei (până la 70%)	Urinară 20% nealterat Crește la acidifierea urinei (până la 70%)
<b>Timp de înjumătățire</b>	12 - 15 ore	10 - 12 ore	9 ore

---

***Principalele caracteristici farmacocinetice ale amfetaminei, metamfetaminei și MDMA.***

Efectele amfetaminei și drogurilor de sinteză (farmacodinamica) vor fi descrise în continuare.

## **4. EFECTE ASUPRA ORGANISMULUI ȘI COMPORTAMENTULUI ȘI REPERCURSIUNI ASUPRA TERȚILOR**

În continuare vor fi descrise principalele efecte induse de amfetamine, grupate pe subcapitole și sisteme. Așa cum se întâmplă la majoritatea drogurilor de abuz, unele dintre efectele farmacologice sunt clar efecte nedorite și pot fi în plus manifestări ale intoxicației.

### **4.1. EFECTE FARMACOLOGICE ȘI INTERACȚIUNI**

#### **EFECTE ASUPRA DISPOZIȚIEI ȘI COMPORTAMENTULUI**

Administrarea principalelor amfetamine (amfetamină, metamfetamină) produce efecte stimulente, cu senzație de bine, euforie, energie, reducerea oboselei și somnului, senzație de alertă, îmbunătățirea randamentului intelectual și psihomotor și diminuarea senzației de foame.

Amfetaminele în doze obișnuite nu produc schimbări în percepții, deși pot cauza tablouri psihotice.

Efectele sunt inițiate la o oră după administrare, sunt maxime între 1 și 3 ore și pot să persiste până la 8 - 12 ore. La dispariția efectelor plăcute poate exista o senzație de declin (*crash*), cu disforie, oboseală, depresie, decădere, iritabilitate, insomnie sau somnolență.

Aceste declinuri sunt mai intense în cazul în care consumul de amfetamine a fost crescut sau s-a consumat repetat. Este frecvent consumul compulsiv timp de 1 sau 2 zile, fapt care lasă individul într-o stare de extenuare fizică și mentală (declin). Aceasta poate dura câteva zile până la recuperare până la începerea unui alt consum compulsiv.

Drogurile de sinteză produc efecte psihostimulente pe lângă creșterea empatiei și alterări crescute ale percepțiilor.

Efectele, după o doză de 75 – 125 mg, sunt inițiate la 45 de minute după administrare, sunt maxime între 1 și 2 ore și pot persista până la 4 – 6 ore. Consumatorii declară inducerea unei stări emoționale pozitive, plăcute, care se caracterizează printr-o creștere a empatiei și a capacității de a relaționa cu ceilalți, o ușurință crescută în ceea ce privește comunicarea și relațiile interpersonale. Sunt așa-numitele efecte entactogene. Nu sunt substanțe afrodisiace. Efectele psihostimulente se manifestă prin creșterea energiei, euforiei și a locvacității și printr-o diminuare a somnului și apetitului. Se pare că nu îmbunătățesc randamentul și ar putea chiar să îl înrăutățească în doze crescute. În ceea ce privește efectele asupra percepțiilor, cel mai frecvent apare o anumită hipersensibilitate senzorială (foarte frecvent cea tactilă), alterări ale cromatismului vizual cu schimbări în intensitatea culorilor, modificări ale percepției subiective a timpului și o mai mare acuitate auditivă. Nu sunt substanțe halucinogene, deși există descrieri ale acestor efecte în unele cazuri. De asemenea, se observă, în urma consumului, o senzație de declin intens, a cărui severitate depinde de cantitatea consumată. Multe persoane rămân o săptămână întreagă în această stare de disforie până când ajung din nou să consume drogul, la sfârșitul săptămânii.

Unii dintre derivații menționați anterior, cum ar fi DOB, DOM, TMA-2 sau PMA produc în doze obișnuite efecte halucinogene.

## **EFACTE PERIFERICE ȘI ALTE EFACTE**

Produc stimularea sistemului nervos simpatic cu creșterea diametrului pupilar (midriază) care poate cauza vedere încețoșată și sensibilitate crescută la lumină, senzația de gură uscată, sudorație, tremor, tensiune mandibulară (trism), mișcări masticatorii sau bruxism (scrâșnirea dinților) și o creștere ușoară a temperaturii corporale. Cresc tensiunea arterială și frecvența cardiacă (palpitații sau tahicardie).

În cazul amfetaminei, creșterea inițială a presiunii arteriale este însoțită de un reflex care reduce frecvența cardiacă, care poate fi normal pentru scurt moment.

De asemenea, s-a menționat faptul că poate crește concentrațiile de prolactină, cortizol și ACTH. Se pare că în urma administrării unei doze unice de MDMA se poate produce o imunosuprimare reversibilă (înseamnă că în urma administrării unei doze unice de MDMA se recuperează spontan valorile normale în ziua următoare administrării drogului) dar nu se cunosc efectele sale în urma administrării repetate. Nu sunt clare efectele sale asupra sarcinii. Este menționată, de asemenea, o creștere a incidenței de malformații dar și în acest caz există date contradictorii. În orice caz, așa cum se întâmplă și în cazul celorlalte substanțe, nu se recomandă consumul în timpul sarcinii.

## INTERACȚIUNI FARMACOLOGICE

Există foarte puține studii cu privire la interacțiunile drogurilor de sinteză în pofida faptului că se consumă, de obicei, împreună cu alte droguri.

Amfetaminele pot întări efectele metilxantinelor și simpaticomimeticelor (de exemplu, unele vasoconstrictoare nazale). Diminuează efectele antihipertensivelor și betablocantelor. Combinarea sa cu antidepressive (inhibitori MAO, triciclice sau inhibitori selectivi ai receptării serotoninei) pot provoca crize hipertensive. Amfetaminele pot facilita apariția unui sindrom serotoninergic și se combină cu MDMA și derivați.

Având în vedere că se metabolizează în parte prin CYP 2D6, inhibitorii metabolici ai acestei enzime ar putea interfera cu metabolizarea acesteia. S-a menționat faptul că ritonavirul crește concentrațiile de MDMA. Alcoolul crește cu 10% concentrațiile sanguine de MDMA. Acidificarea urinei facilitează excreția urinară a amfetaminelor și drogurilor de sinteză.

Administrarea amfetaminei, metamfetaminei sau MDMA poate reduce senzația de intoxicație alcoolică și sedarea, dar modifică efectele otrăvitoare ale alcoolului asupra randamentului psihomotor și capacitatea de conducere a vehiculelor. Combinația poate crește comportamentele de risc și agresivitatea.

O doză unică de citalopram (inhibitor selectiv al recaptării serotoninei) pare a induce efectele psihologice și cardiovasculare ale MDMA. Există declarații ale subiecților care vorbesc despre o creștere a efectelor subiective ale MDMA în urma administrării de fluoxetină sau paroxetină, dar există și alții care explică contrariul. Ar putea crește riscul de apariție a sindromului serotoninergic. În unele forumuri de Internet ale consumatorilor de ecstasy se recomandă consumul de fluoxetină înainte de consumul de MDMA pentru reducerea neurotoxicității. Haloperidolul (antagonist D2) reduce efectele pozitive și mania induse de MDMA. Ketanserina (antagonist 5-HT2) reduce schimbările perceptuale ale MDMA.

### 4.2. EFECTE NEDORITE

Efectele nedorite fac parte din consecințele efectelor farmacologice.

Toți consumatorii explică faptul că pe lângă efectele dorite apar întotdeauna unele efecte neplăcute sau nedorite, care par a fi relaționate cu doza ingerată.

Acestea pot apărea în orice moment, fiind posibil ca doze bine tolerate într-o zi să nu fie la fel în ziua următoare și să provoace efecte indezirabile.

Trebuie să se țină cont de faptul că mulți dintre consumatori consumă în aceeași noapte mai multe pastile împreună cu alte substanțe. Uneori este dificilă identificarea cauzei toxicității. În general, efectele nedorite pot fi observate pe două niveluri:

- *La nivel cardiovascular.* Poate cauza hipertensiune arterială, tahicardie, aritmii grave, ischemie miocardică (angină) și infarct acut de miocard. Se asociază cu o creștere a incidenței de hipertensiune pulmonară. Se pot observa: dureri de cap, tremor, tensiune musculară și mandibulară, vertij, ataxie, distonii, convulsii și comă. Au fost descrise cazuri de hepatită toxică gravă cu necroză hepatică care poate conduce la necesitatea transplantului de ficat. În plus, au fost atribuite MDMA apariția anemiei aplazice,

retenția urinară secundară la stimularea alfa-adrenergică asupra fibrelor din colul vezical, afectarea uniunii temporomandibulare, eroziune dentară și durere miofacială. La nivel digestiv pot apare greață și vomă.

- *La nivel psihologic.* Poate apărea disforie, insomnie, iritabilitate, agitație, ostilitate și confuzie. În cazul amfetaminelor este frecventă apariția agresivității care se traduce prin comportamente de violență și risc. Tulburările psihiatrice includ anxietate, neliniște, idei delirante sau de referință de tip paranoid și halucinații.

Dintre efectele potențial letale menționăm: hemoragia subaracnoidă, hemoragia intracraniană, infarctul cerebral și tromboza venoasă cerebrală. Ca posibile mecanisme au fost implicate pe de o parte, hipertensiunea acută pe care le produce amfetamina și MDMA, posibila inflamare a vaselor craniene și, de asemenea, deshidratarea care apare adeseori la consumatorii de ecstasy și care ar putea produce tromboză cerebrală. Deshidratarea se produce datorită temperaturilor crescute din locurile obișnuite de consum și datorită consumului crescut de calorii care are loc la consumatori. În acest sens, se recomandă consumul abundent de apă pentru evitarea acestui efect nedorit. Totuși au fost descrise cazuri de edem cerebral și hiponatremie dilutională secundară unui sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH), în urma consumului de MDMA împreună cu cantități mari de apă. Se cunoaște că MDMA poate stimula secreția de hormon antidiuretic.

Alte modificări grave sunt *valurile de căldură*, sindromul neuroleptic malign (SNM) și sindromul serotonergic (SS). SS se produce printr-un exces de serotonină disponibil în SNC și se manifestă prin cel puțin trei din următoarele simptome: confuzie, febră, tremor, diaforeză, ataxie, hiperreflexie, mioclonii sau diaree.

### 4.3. NEUROTOXICITATE

Neurotoxicitatea indusă de substanțe se definește ca schimbare structurală sau funcțională nocivă cauzată de produse chimice, substanțe farmaceutice sau droguri în sistemul nervos central. În această abordare, neurotoxicitatea se referă la leziunile în axonii și terminațiile care conțin monoamine produse de derivați amfetaminici. Conform definiției, în urma expunerii la acești derivați și odată eliminați din organism, se observă modificări persistente la nivel neurochimic și neuronal.

La șobolani și maimuțe, administrarea de metamfetamină, MDMA, MDA și MDE produce modificări neuronale compatibile cu un efect neurotoxic. Schimbările includ o diminuare a serotoninei și metabolitului acesteia, acidul 5-hidroxiindolacetic (droguri de sinteză) sau a dopaminei (metamfetamina), reducerea locurilor de recaptare, inhibarea activității enzimelor implicate în sinteza neurotransmițătorului (tirosina hidroxilaza sau/și triptofan hidroxilaza) și modificări morfologice la nivelul neuronilor. Schimbările structurale la neuroni se observă la nivelul axonilor, și includ apariția de varicozități și o diminuare și sărăcire a acestora.

În cazul metamfetaminei se poate produce o oarecare regenerare a neuronilor dopaminergici afectați după 18 luni. De asemenea, s-a descris apariția morții neuronale prin apoptoză. Se poate produce datorită pierderii complete a acestor neuroni în cortexul frontal, hipocamp și striatii, la șobolani.

În urma unei doze neurotoxice de MDMA apar anumite schimbări, unele dintre ele acute și care se recuperează în 24 de ore și altele care apar ceva mai târziu și care se extind pe perioade lungi de timp și sunt considerate cronice.

După o săptămână se observă modificarea axonilor neuronilor serotonergici. Se inițiază apoi o regenerare care este maximă în 3-6 luni. Se formează noi ramificații ai axonilor scurți, care au un aspect anomal dar nu se regenerează axonii lungi nici măcar după șapte ani, în cazul maimuțelor. Aceste schimbări nu sunt însoțite de modificări comportamentale evidente la animale. Zonele anatomice afectate sunt neocortexul, hipocampusul, nucleul caudal, putamen și unii nuclei talamici.

Neurotoxicitatea se observă doar atunci când MDMA este administrat pe cale parenterală sau orală dar nu se produce în cazul în care MDMA este administrat direct (intracerebral) în zonele afectate. Acest fapt sugerează că substanța neurotoxică ar fi un metabolit al MDMA, serotonina sau dopamina. Hipertermia indusă de amfetamine pare a juca, de asemenea, un rol. Astfel, creșterea temperaturii ambientale crește toxicitatea și pentru a descrește se diminuează.

Mecanismul neurotoxicității MDMA, pe de altă parte similară cu cea indusă de fenfluramină și dexfenfluramină, nu este cunoscut. Au fost punctate diferite ipoteze însă ipoteza dopaminergică pare a fi cea mai plauzibilă. Se bazează pe următoarele evidențe:

- MDMA produce o eliberare acută de serotonină și dopamină care este urmată de o reducere a depozitelor neuronale de serotonină
- Serotonina eliberată de spațiul sinaptic activează receptorii serotoninici de tip 5HT<sub>2A-2C</sub>, rezultând din aceasta o diminuare a transmisiei de gamma-aminobutiric (GABA) și o creștere a sintezei și eliberării de dopamină
- Acumularea dopaminei face să poată fi transportată spre terminațiile serotonergice reduse. Dopamina poate fi deaminată de monoamino-oxidaza tip B (MAO-B) cu producerea de radicali liberi, care ar putea fi responsabili de peroxidarea lipidică și de destructurarea selectivă a terminațiilor serotonergice. De asemenea, s-a sugerat faptul că hipertermia indusă de MDMA poate fi în parte responsabilă de degenerarea axonilor

Neurotoxicitatea produsă de MDMA poate diminua prin administrarea anumitor substanțe, cum ar fi:

- inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (fluoxetina și citalopram)
- antagoniști ai receptorilor serotoninei de tip 5-HT<sub>2</sub> (ketanserina)
- facilitatori ai funcției *gabergică* (clormetiazol)
- antagoniști ai receptorilor N-metil-D-espartat (NMDA, dizociplina). Compuși separatori ai radicalilor liberi.

De asemenea, se poate reduce neurotoxicitatea prin administrarea substanțelor care evită hipertermia asociată administrării de MDMA, deoarece receptorii 5-HT<sub>2</sub> sunt implicați în aceasta (Schmidt și colab., 1990). Unele dintre substanțele menționate au, de asemenea, proprietăți hipotermice.

După cum am discutat, toxicitatea în general și neurotoxicitatea datorată MDMA și altor derivați amfetaminici pare a fi influențată de temperatura ambientală. Doza letală 50 (doză care a produs decesul la jumătate din animalele la care a fost administrată) diminuează

atunci când substanța este administrată la animale care se află în condiții de coabitare în comparație cu situația în care s administrează la animale izolate. Acest fenomen a fost denumit toxicitate prin agregare.

În toxicitatea prin agregare se consideră că animalele în aglomerație dispun de o capacitate mai mică de disipare a căldurii și pot prezenta hipertermie mai ușor în urma administrării de stimulente.

La animalele în stabulație la temperaturi joase sau la cele cărora li s-au administrat substanțe antitermice, sunt blocate parțial sau total efectele neurotoxice ale MDMA.

Aceste efecte neurotoxice, clar demonstrate la animale, reprezintă un motiv de preocupare intensă datorită posibilei transpuneri în cazul oamenilor. La animale, toxicitatea pe termen lung se induce printr-o doză unică de 20 mg/kg sau de 5 mg/kg de două ori pe zi timp de patru zile. Explorarea acestor doze pe oameni reprezintă un subiect de discuție. În timp ce după unii autori doza neurochimică la oameni este între 1, 4-5, 6 grame administrate în 4 zile (14 – 56 de pastile), alții sugerează că doar o singură doză de 1,4 mg/kg sau o pastilă de 100 de mg ar fi suficientă pentru a provoca toxicitatea.

Datele care să indice posibila neurotoxicitate la oameni sunt reduse. Se pare că persoanele consumatoare de MDMA prezintă o reducere a concentrației de 5-HIAA în lichidul cefalorahidian, o diminuare a transportatorilor responsabili cu recaptarea, un răspuns alterat la administrarea de agoniști serotonergici și concentrații mai scăzute de prolactină. Dacă modificările serotonergice produse de MDMA sunt foarte importante, ar fi logic să se aștepte modificări pe termen lung în unele dintre funcțiile regate de neuronii afectați, în special tulburări psihiatrice și modificări cognitive.

Există comunicări cu privire la o posibilă creștere a prezenței patologiei psihiatrice la consumatorii de ecstasy, tulburări psihice, însă datele sunt puține și nu în totalitate concludente. Au fost descrise depresii, tulburări psihotice, tulburări cognitive, episoade de bulimie, dificultăți în controlul impulsurilor, atacuri de panică și fobie socială.

De asemenea, consumul recreativ de ecstasy a fost asociat cu anumite deficite de memorie. Atunci când au fost comparate în diverse studii persoanele cu consum recreațional de ecstasy cu grupuri de control (subiecți neconsumatori) a fost întâlnită o relație între istoricul consumului de ecstasy și pierderea de memoriei imediate (evocarea cuvintelor, idei etc). Nu se cunoaște dacă aceste tulburări se pot îmbunătăți sau înrăutăți cu timpul, nici dacă sunt temporare sau definitive, nici dacă sunt reversibile sau ireversibile.

## 5. UTILIZARE ÎN SCOP TERAPEUTIC

Indicațiile terapeutice ale amfetaminelor sunt foarte limitate. Nu se recomandă pentru reducerea senzației de foame în tratamentul obezității.

Cele două indicații unice pentru consumul de amfetamine sunt tratamentul narcolepsiei și tratamentul deficitului de atenție la copii. La acești copii, substanța cea mai utilizată este metilfenidatul.

Deși MDMA a fost utilizat ca și coadjuvant în ședințele de psihoterapie, evidențele utilității clinice a acestora sunt reduse. Nu se cunoaște posibila utilitate a acestora deși neurotoxicitatea este un factor care limitează utilizarea în scop terapeutic.

## **6. TULBURĂRILE ÎN LEGĂTURĂ CU AMFETAMINELE (SAU CU SUBSTANȚE SIMILARE)**

DSM-IV-TR clasifică tulburările în legătură cu amfetaminele sau cu substanțele cu acțiune similară în două categorii: tulburările uzului de amfetamină (abuz și dependență) și tulburările induse de amfetamină.

*Tulburări în legătură cu amfetamina (sau cu substanțe similare) conform DSM-IV-TR:*

Tulburările uzului de amfetamină

- Dependența de amfetamină
- Abuzul de amfetamină

Tulburările induse de amfetamină

- Intoxicația cu amfetamină. De specificat dacă: Cu tulburări de percepție
- Abstinerea de amfetamină
- Delirium prin intoxicație cu amfetamină
- Tulburarea psihotică indusă de amfetamină, cu idei delirante. De specificat dacă: Cu debut în cursul intoxicației
- Tulburarea psihotică indusă de amfetamină, cu halucinații. De specificat dacă: Cu debut în cursul intoxicației
- Tulburare afectivă indusă de amfetamină. De specificat dacă: Cu debut în cursul intoxicației/Cu debut în cursul abstinentei
- Tulburarea anxioasă indusă de amfetamină. De specificat dacă: Cu debut în cursul intoxicației
- Disfuncția sexuală indusă de amfetamină. De specificat dacă: Cu debut în cursul intoxicației
- Tulburarea de somn indusă de amfetamină. De specificat dacă: Cu debut în cursul intoxicației/Cu debut în cursul abstinentei
- Tulburare în legătură cu amfetamina fără altă specificație

## 6.1. TULBURĂRILE UZULUI DE AMFETAMINĂ ABUZ ȘI DEPENDENȚĂ. ABSTINENȚĂ

Amfetaminele sunt întăritoare foarte puternice la animale și produc dependență fizică. Drogurile de sinteză sunt autoadministrare la animale dar sunt mai puțin întăritoare decât amfetaminele.

Inițial amfetaminele se consumă în doză unică și produc euforie și activarea sistemelor de recompensă (faza de inițiere). Atunci când crește consumul (faza de consolidare), apare toleranța care poate fi depășită prin creșterea dozei.

Poate fi inițiat consumul intravenos. În această etapă se inițiază deplețiunea dopaminei. Toleranța va crește și va fi inițiat consumul de tip *binge* pentru a putea menține euforia. Acest tip de consum care durează între 12 și 48 de ore se termină cu epuizarea subiectului, care va avea nevoie de câteva zile pentru recuperare. În această fază, nivelurile de dopamină sunt mult diminuate și probabil există tulburări neuronale. Criteriile generale descrise în DSM IV-TR sunt valide pentru amfetamine și drogurile de sinteză.

Abuzul reprezintă un consum mai puțin frecvent decât în cazul dependenței. Se observă lipsa îndeplinirii obligațiilor, un consum în situații de risc și pot apărea probleme legale, sociale și interpersonale din cauza acestui consum și a consecințelor sale. Sunt de asemenea aplicabile pentru amfetamine, criteriile generale de dependență din DSM IV-TR.

Dependența de amfetamine este însoțită de toleranță intensă, abstinanță și renunțarea la activitățile obișnuite. Apare foarte intens necesitatea irezistibilă de a consuma (*craving*). Este frecventă apariția tablourilor psihotice asociate consumului.

### *Criteriile DSM IV-TR pentru abstinanța de amfetamină*

- A. Încetarea (sau reducerea) uzului de amfetamină (sau de o substanță afină), uz care a fost excesiv și prelungit.
- B. Dispoziție disforică și două (sau mai multe) dintre următoarele modificări psihologice apărând în decurs de câteva ore sau zile după criteriul A:
  - (1) fatigabilitate;
  - (2) vise vii, neplăcute;
  - (3) insomnie sau hipersomnie;
  - (4) creșterea apetitului;
  - (5) lentoare sau agitație psihomotorie.
- C. Simptomele de la criteriul B cauzează o detresă sau deteriorare semnificativă clinic în funcționarea socială sau profesională sau în alte domenii importante de funcționare.
- D. Simptomele nu se datorează unei condiții medicale generale și nu sunt explicate mai bine de altă tulburare mentală.

Pentru drogurile de sinteză nu s-a putut defini un cadru de dependență. Unii consumatori de MDMA menționează o anumită autolimitare a consumului, argumentând că reiterarea consumului produce o diminuare a efectelor plăcute și o creștere a celor neplăcute. Aceasta

ar putea indica apariția toleranței pentru anumite efecte ale acestei substanțe. Nu s-a putut specifica nici tabloul unei dependențe fizice și nici apariția necesității irezistibile de consum (*craving*).

Așa cum se întâmplă și în cazul cocainei, nu există un tratament farmacologic specific pentru dependența de amfetamine.

Având în vedere că ar putea exista o diminuare a dopaminei în timpul abstenenței, au fost utilizați de la agonisti dopaminergici la antidepressive. Rezultatele sunt dezamăgitoare atât în cazul cocainei cât și în cazul amfetaminelor. Psihoterapia ar putea fi utilă.

Tulburările induse de amfetamine vor fi tratate simptomatic cu medicamente adecvate. Antipsihoticele pentru manifestări psihotice și anxioliticele pentru anxietate și angoasă.

## 6.2 TULBURĂRI INDUSE DE AMFETAMINE

Amfetaminele și alte substanțe cu acțiune similară pot induce următoarele tulburări psihiatrice.

Întreruperea bruscă a ingestiei de amfetamine (sau de cocaină) se caracterizează prin apariția diferitelor faze.

- *Faza inițială (crash)*. Începe la câteva ore după și durează până la 9 zile. Apare disforia, depresia, anergia, agitația, anxietatea, insomnia, hipersomnolența, hiperfagia și o intensă dorință de a consuma.
- *Faza intermediară sau de abstenență*. Apare între 1 și 10 săptămâni. Inițial se manifestă prin oboseală, lipsă de energie, anhedonie și depresie. Dorința de consum va scădea și dacă nu există o recădere, simptomele depresive se vor ameliora progresiv.
- *Faza a treia*. Este pe perioadă nedefinită, pot apărea episoade intense de *craving* relaționate de obicei cu semnale condiționate și care pot determina pacientul să recadă. La persoanele care au consumat doze crescute poate apărea ideea suicidară.

## INTOXICAȚIA CU AMFETAMINĂ ȘI DROGURI DE SINTEZĂ

*Criteriile de diagnostic DSM-IV-TR pentru intoxicația cu amfetamină:*

- A. Consum recent de amfetamină sau de o substanță afină (de ex. metilfenidat).
- B. Modificări psihologice sau comportamentale dezadaptative semnificative clinic (de exemplu, euforie sau aplatizare afectivă, modificare de sociabilitate, hipervigilantă, sensibilitate interpersonală, anxietate, tensiune sau furie, comportamente stereotipe, deteriorarea judecării sau deteriorarea funcționării sociale sau profesionale) care apar în cursul sau la scurt timp după uzul de amfetamină sau de o substanță afină.
- C. Două (sau mai multe) dintre următoarele apărând în cursul sau la scurt timp după uzul de amfetamină sau de o substanță afină:

- (1) tahicardie sau bradicardie;

- (2) dilatație pupilară;
- (3) creșterea sau scăderea presiunii sanguine;
- (4) transpirații sau frisoane;
- (5) greață sau vomă;
- (6) pierdere evidentă în greutate;
- (7) agitație sau lentoare psihomotorie;
- (8) scăderea forței musculare, depresie respiratorie, precordialgie sau aritmii cardiace;
- (9) confuzie, convulsii, dischinezii, distonii sau comă.

D. Simptomele nu se datorează unei condiții medicale generale și nu sunt explicate mai bine de altă tulburare mentală.

*De specificat dacă:*

**Cu perturbări de percepție.** Poate fi menționat când halucinații cu testarea realității intactă sau iluzii vizuale, auditive ori tactile survin în absența unui delirium. *Testarea realității intactă* înseamnă că persoana știe că halucinațiile sunt induse de substanță și nu reprezintă realitatea externă. Când halucinațiile survin în absența unei *testări a realității* intacte, trebuie luat în considerație diagnosticul de tulburare psihotică indusă de o substanță, cu halucinații.

Trebuie amintită posibilitatea de policonsum și, în consecință, de interacțiuni nedorite între droguri. Fiind vorba despre substanțe ilegale, consumatorul nu știe niciodată exact ce consumă. Au fost relatate cazuri de intoxicație gravă și chiar mortală prin ingerarea comprimatelor care conțineau alte substanțe în locul unui derivat entactogen, de exemplu PMA.

Doza obișnuită de amfetamină este de 5-20 mg. Doza letală este de 750 mg., deși au fost descrise cazuri de deces la doze mai mici decât aceasta. Doza conținută de o pastilă de MDMA oscilează între 50-100 mg. Dozele toxice sau potențial mortale nu sunt stabilite.

Există relatări de decese în urma ingestiei de 1 până la 15 comprimate. Efectele toxice cresc în prezența alcoolului. MDMA și derivații, prin acțiunea lor serotonergică pot interacționa cu alte substanțe care au această activitate și pot produce un sindrom sertonergic.

Semnele cele mai comune de intoxicație se datorează suprastimulării simpatică cu creșterea presiunii arteriale, tahicardie sau bradicardie, midriază, sudorație, senzație de gură uscată, greață și vomă. În plus, prezintă hipertermie, tremor, contracții și mișcări anormale ale mandibulei, tensiune musculară, bruxism și nistagmus orizontal.

Cele mai frecvente sunt tulburările psihiatrice, cum ar fi agitația, neliniștea, agresivitatea, anxietatea, atacul de panică, insomnia, comportamentul stereotipal, halucinațiile, psihoza de tip paranoid și delirul. A fost descris, de asemenea, sindromul neuroleptic malign.

Valurile de căldură se caracterizează printr-o creștere a temperaturii corporale însoțite de tahicardie și se poate complica cu hipertensiune și colaps cardiocirculator, convulsii, hemoragie cerebrală, dezvoltarea unei coagulări intravasculare diseminate, rabdomioliză și insuficiență renală acută care poate conduce la deces în câteva ore, constituind astfel o urgență vitală. Mecanismul de producere poate fi atribuit următorilor factori: efectelor directe ale unei substanțe asupra centului hipotalamic care reglează temperatura și

contextului relaționat cu consumul. Fiind luate în localuri cu temperatură ambientală crescută, realizându-se un exercițiu intens (dans) și transpirând mult, se produce o deshidratare. În plus, prețul băuturilor în acest tip de localuri reduce mai mult ingestia de lichide. În consecință, se recomandă ca în discotecă să alterneze tipurile de muzică în scopul facilitării odihnei și consumului de lichide, care să dispună de spații bine ventilate pentru a se putea răcori și care să instaleze surse de apă potabilă gratuit. La șobolani a fost descrisă așa-numita *toxicitate prin agregare* (doza letală diminuează dacă animalele sunt închise în cușcă în grupuri în comparație cu situația în care sunt închise câte unul în cușcă). O posibilă explicație este dată de efectele hipertermice ale acesteia, mai mult dificultății de disipare a căldurii în contextul de grup. S-a sugerat existența acestui fenomen la oameni între factorii menționați anterior.

Antecedentele de consum de pastile sunt orientate asupra substanței specifice. Consumul de alte droguri este comun la acești pacienți. Evaluarea inițială trebuie să includă o evaluare a semnelor vitale și o investigație clinică completă. Trebuie să se determine temperatura corporală. În funcție de simptome se practică ECG și analizele de sânge (inclusiv creatinfosfocinaza, enzime hepatice și ioni) și altele de urină.

Prezența amfetaminei și/sau a derivaților în urină poate orienta diagnosticul de intoxicație cu amfetamină, dar mulți dintre derivați nu sunt detectabili cu probele obișnuite.

În cazul în care există letargie sau afecțiuni neurologice, poate fi necesară o tomografie cerebrală computerizată pentru a verifica hemoragia cerebrală.

Cocaina produce un tablou clinic similar dar cu durată mai mică decât în cazul amfetaminelor (până la 24 de ore). De asemenea, prezintă simptome similare de abținere de sedative și ingestie de doze reduse de halucinogene. Sunt semne de severitate: prezența hipertermiei, aritmii, convulsii și afecțiuni neurologice.

Tratamentul necesită măsuri generale de sprijin în funcție de simptomatologie. În cazul în care consumul pe cale orală este recent (< 2 ore) se angajează măsuri generale de decontaminare digestivă pentru evitarea absorbției (administrarea de cărbune activ).

Obiectivul imediat este reducerea hiperactivității simpatice și controlarea simptomatologiei psihiatrice, în special a agitației, anxietății și psihozei. Agenții de preferat sunt benzodiazepinele. De exemplu:

- Diazepamul oral sau sublingual (10-20 mg) sau intravenos lent (10 mg)
- Alprazolamul sublingual (0,5 – 1 mg)
- Midazolamul (7,5 – 10 mg i.m.)

Uneori sunt suficiente pentru a controla pacientul și pentru a aduce la normal semnele vitale. Dacă nu se reduce simptomatologia psihiatrică, pot fi administrate cu precauție antipsihotice (haloperidol), considerându-se că reduc pragul convulsiv, modifică reglarea temperaturii și provoacă hipotensiune și distonii.

Dacă nu sunt controlate semnele cardiovasculare pot fi administrate pentru aritmii medicamente beta-blocante (dar pot produce vasoconstricție coronariană) și fentolamină, nitroprusiat, nifedipină sau catapril, pentru hipertensiune.

Tratamentul hipertermiei necesită o răcire rapidă a pacientului și controlul agitației. Rabdomioliza necesită tratament specific cu hidratare, suport cardiovascular și chiar hemodializă.

Nu trebuie utilizată diureza acidă forțată pentru creșterea eliminării amfetaminei. Terapia simptomatică descrisă este suficientă și mai puțin riscantă. Această tehnică poate crește precipitarea mioglobinei prin rabdomioliză și creșterea problemelor renale.

Tratamentul intoxicației cu amfetamine și droguri de sinteză constă în liniștirea pacientului și administrarea terapiei simptomtice, în general benzodiazepine pentru anxietate sau panică și antipsihotice în cazul simptomelor psihotice grave.

### **DELIRIUM PRIN INTOXICAȚIE CU AMFETAMINE**

Apare la persoanele cu consum în doze crescute sau continuu. Este vorba, conform DSM IV TR, despre o perturbare a conștienței (de exemplu, reducerea clarității conștienței ambianței) cu reducerea capacității de a focaliza, susține sau deplasa atenția. Există o modificare în cunoaștere (cum ar fi deficitul de memorie, dezorientarea, perturbarea limbajului) sau dezvoltarea unei perturbări de percepție, care nu este explicată mai bine de o demență preexistentă, stabilizată sau evolutivă. Perturbarea se dezvoltă în decursul unei scurte perioade de timp (de regulă, în câteva ore sau zile) și tinde să fluctueze în cursul zilei. Manifestările se produc în cursul unei intoxicații sau la puțin timp după abținerea (DSM IV TR).

### **TULBURAREA PSIHOTICĂ INDUSĂ DE AMFETAMINE**

Tulburările psihotice induse de intoxicația cu amfetamine și cocaină sunt similare din punct de vedere clinic. Ideile delirante de persecuție pot apare rapid, la scurt timp după consumul de amfetamină sau de simpaticomimetice cu acțiune similară. Halucinarea de insecte sau de viermi mergând pe sau sub tegumente (furnicături) poate duce la zgâriere (cu unghiile proprii) și la excoriații cutanate întinse. Această tulburare nu este frecventă. Poate apare o anxietate marcată, labilitate emoțională, depersonalizare și amnezie ulterioare episodului. În mod normal tulburarea remite o dată cu dispariția substanței din organism, de obicei într-o zi, dar adeseori durează câteva zile. S-a raportat că substanțe ca amfetaminele, phencyclidina și cocaina pot evoca stări psihotice temporare care uneori pot persista timp de săptămâni sau chiar mai mult, în pofida suprimării agentului cauzal și al tratamentului cu neuroleptice. Inițial, aceste cazuri pot fi dificil de diferențiat de tulburările psihotice neinduse de o substanță.

Există multe asemănări între psihoza indusă de amfetamine și cocaină și schizofrenia paranoidă. Există o serie de simptome care permit de multe ori diferențierea.

În psihoza indusă de amfetamine predomină halucinațiile vizuale, există un afect adecvat, hiperactivitate, hipersexualitate, confuzie și incoerență și o evidență de tulburare a gândirii.

Uneori nu este posibilă această diferențiere iar rezolvarea în câteva zile de la psihoza amfetaminică va sprijini diagnosticul. Prezența amfetaminelor sau a drogurilor de sinteză în urină sau în alte fluide orientează etiologia. În DSM IV TR se specifică faptul că

simptomele psihotice trebuie să apară în timpul sau în luna următoare unei intoxicații cu amfetamine sau abstinentei de substanță.

Tratamentul se bazează pe administrarea de antipsihotice în câteva zile (haloperidol).

### **TULBURAREA AFECTIVĂ INDUSĂ DE AMFETAMINĂ**

Diagnosticul este stabilit ca urmare a inițierii în timpul intoxicației sau în timpul abstinentei. DSM IV TR le include într-un capitol dedicat substanțelor și este necesar ca tulburarea să apară într-o perioadă de timp de o lună de la intoxicație sau abțință.

În timpul intoxicației se asociază cu o stare afectivă intensă, expansivă sau iritabilă și cu apariția stărilor maniacale sau mixte. În timpul abstinentei predomină cu starea depresivă sau cu o diminuare notabilă a interesului sau plăcerii în general în legătură cu orice activitate.

### **TULBURAREA ANXIOASĂ INDUSĂ DE AMFETAMINĂ**

Diagnosticul este stabilit ca urmare a inițierii în momentul intoxicației sau până la o lună de la aceasta sau de la inițierea abstinentei. Tulburările cele mai frecvente sunt anxietatea, atacul de panică sau obsesiile și compulsiile.

În cazul crizei de panică, simptomele prezentate de pacient sunt cele caracteristice acestui tablou, cu o apariție bruscă ce atinge intensitatea maximă în 10 – 15 minute.

În cadrul diagnosticului diferențial, antecedentele ingestiei de pastile, apariția simptomelor clinice în timpul stării de intoxicație și prezența amfetaminelor în urină orientează spre diagnosticul de tulburare anxioasă indusă de o substanță.

### **DISFUNCTIA SEXUALĂ INDUSĂ DE AMFETAMINĂ**

Amfetaminele pot produce în timpul intoxicației diferite tulburări sexuale. Predomină scăderea interesului sexual și tulburările de excitație. Aceste efecte pot apărea în timpul intoxicației sau în 30 de zile de la intoxicație.

Deși amfetaminele sunt frecvent ingerate pentru creșterea senzațiilor sexuale, consumul în doze crescute sau pe perioade prelungite produce impotență.

### **TULBURAREA DE SOMN INDUSĂ DE AMFETAMINĂ**

Apare în timpul intoxicației sau abstinentei sau în luna următoare. În intoxicație este asociată cu insomnia și deprivarea de somn. Se reduce cantitatea totală de somn, cresc mișcările corporale și diminuează somnul REM. În abțință este relaționată cu hipersomnia, care conduce la creșterea duratei somnului nocturn și somnolenței diurne. Somnul REM și somnul cu unde lente pot reveni la valori deasupra liniei de bază. Sunt frecvente coșmarurile.

## TULBURĂRILE ÎN LEGĂTURĂ CU AMFETAMINA FĂRĂ ALTĂ SPECIFICAȚIE

Au fost descrise cazuri de tulburare perceptivă persistentă (*flashbacks*), în care subiectul prezintă o reexperimentare – după întreruperea consumului de amfetamină – a unuia sau mai multor simptome perceptivă care au fost experimentate în timpul consumului sau intoxicației. Tabloul clinic este similar cu cel al tulburărilor induse de halucinogene.

## 7. PROCES TERAPEUTIC

Obiectivul programelor este reducerea consumului, obținerea abstenenței și evitarea recăderilor. Tratamentul tulburărilor provocate de amfetamine sau de substanțe cu acțiune similară este complex și la fel de dificil ca în cazul celor provocate de cocaină. Sprijinirea pacientului în reducerea consumului, menținerea abstenenței și evitarea recăderilor în cazul acestor substanțe este dificil, deoarece este vorba despre substanțe care au efecte de întărire foarte puternice și induc o dorință de drog (*craving*) foarte intensă.

Abstenența se poate obține cu sprijin ambulatoriu dar la persoanele cu consum crescut este necesară spitalizarea. Nu există până în acest moment un tratament farmacologic specific pentru dependență sau pentru evitarea abstenenței. Medicamentele sunt utilizate doar pentru tratamentul simptomatic al pacientului care prezintă simptome de anxietate (benzodiazepine anxiolitice), insomnie (benzodiazepine hipnotice), depresie (antidepresive) sau psihoză (antipsihotice). Tot aceste substanțe sunt utilizate și în cazul în care apar tulburări induse de derivați amfetaminici (anxietate, insomnie, depresie, delirium și psihoză).

Foarte utile sunt abordările psihologice terapeutice cum ar fi psihoterapia individuală, psihoterapia de grup și psihoterapia de familie. Grupurile de suport pot fi utile pentru reducerea recăderilor. Pentru prevenirea recăderilor este fundamental să se învețe gestionarea și reducerea dorinței intense de drog (*craving-ului*) care reprezintă cauza principală a recăderilor.

## 8. ALTE PSIHOSTIMULENTE

Dintre psihostimulentele de tip amfetaminic care au origini naturale menționăm: *Khat*-ul care este frecvent utilizat în anumite zone ale lumii și *efedrina*, care se vinde sub formă de extract și despre care am vorbit deja în capitolele anterioare.

### 8.1. KHATUL

În țări ca Etiopia, Somalia sau Yemen se utilizează tradițional ingestia de frunze de khat (*Chata edulis*, cunoscută de asemenea și sub denumirea de kat sau qhat). Ca principal compus activ conține cathinona și într-o mai mică măsură cathina (norpseudoefedrina). Este vorba despre substanțe similare amfetaminei, psihostimulente. Doar frunzele

proaspete au proprietăți stimulante și se consumă prin masticare. Procentele de consumatori în țările menționate sunt foarte crescute, atât în rândul tinerilor, cât și în rândul adulților, atât femei, cât și bărbați. Mestecarea khatului face parte din consumul social și familial. Metcathinona, un derivat al cathinonei, este unul dintre drogurile de sinteză elaborat de muncitorii clandestini.

## 8.2. METILXANTINELE (CAFEINA, TEOFILINA, TEOBROMINA)

Metilxantinele sau xantinele sunt alcaloizii conținuți de diferite plante care sunt răspândite pe diferite zone geografice. Xantinele cel mai frecvent utilizate sunt cafeina, teofilina și teobromina.

Cafeina este poate cel mai utilizat psihostimulent la nivel mondial. S-a calculat că media per locuitor per zi este de 70 mg și poate ajunge la peste 200 mg/zi în SUA.

Sursele naturale ale metilxantinelor sunt:

- *Cafeaua (Coffea arabica și Coffea robusta)* care este o plantă originară din Etiopia care se cultivă în zone extinse din America Centrală și de Sud. Se consumă semințele acesteia pisate și se prepară sub formă de băutură (cafea). În majoritate țărilor se consumă *Coffea arabica* ale cărei semințe conțin 1,3% cafeină. Consumul de *Coffea robusta* se limitează la câteva țări (Franța, Italia, Portugalia, Spania, Marea Britanie) și conținutul acesteia de cafeină ajunge la 2%.
- *Ceaiul (Camelia thea)*. Este originar din Asia. Se cultivă în sud-estul Asiei și în India și țările limitrofe. Se consumă frunzele uscate sub formă de băutură.
- *Cacaoa (Theobroma cacao)*. Este un arbore care produce niște păstăi din care se obțin semințele care constituie cacaoa. Este originar din America și a fost adus în Europa de către spanioli. În prezent cacaoa este produsă în general în Africa occidentală. Cacaoa se consumă sub formă de ciocolată, baton sau băutură.
- *Yerba mate (Ilex paraguayensis)*. Este originară din America de Sud.
- *Alte surse naturale: guarana (Paullinia cupana)*, originară din Amazon, *yopa (Paullinia yopo)* din Columbia și *nuca de cola (Cola acuminata și Cola nitida)* care provine din Africa.

Alte surse de xantine sunt băuturile din cola și unele preparate farmaceutice care conțin cafeină (ca psihostimulente) sau teofilină (ca bronhodilatator).

Conținutul de metilxantine al principalelor surse de consum este următorul:

- 1 băutură din cola conține între 35 și 40 mg de cafeină.
- 1 ceașcă de cafea are un conținut variabil de cafeină care variază între 40 și 150 mg.
- 1 ceașcă de ceai conține între 30 și 50 mg de cafeină și 1 mg de teofilină.
- 1 ceașcă de cacao sau un baton de ciocolată conțin 5 mg de cafeină și între 30 și 50 mg de teobromină.

## MECANISM DE ACȚIUNE

Mecanismul de acțiune al tuturor metilxantinelor este similar sunt antagoniști ai receptorilor de adenosină de tip A1 și A2. Acest antagonism provoacă o inhibare a enzimei fosfodiesterasa de tip IV care este cea responsabilă cu degradarea AMP ciclic, fapt pentru care cresc concentrațiile citoplasmatiche ale acestui mesager. În plus cafeina se mai poate uni și cu receptorii de benzodiazepină.

## EFECTELE FARMACOLOGICE ALE METILXANTINELOR

Efectele farmcologice ale metilxantinelor sunt următoarele:

- *Sistemul nervos central.* Atât cafeina, cât și teofilina sunt stimulente centrale puternice. Teobromina are foarte puține efecte la acest nivel. Produc o creștere a randamentului intelectual și psihomotor, reduc senzațiile de oboseală și somn, produc senzații de alertă. În plus, pot stimula centrul respirator. Cafeina acționează la animale și la oameni ca în întăritor pozitiv.
- *Efecte periferice.* Sunt relaxante ale musculaturii fine, având un efect bronhodilatator. Cafeina poate spori activitatea mușchilor scheletici, crește eliminarea de urină fiind diuretice. Cresc secreția de acid gastric. La nivel cardiovascular provoacă o creștere a presiunii arteriale și a frecvenței cardiace.
- *Farmacocinetica.* Sunt absorbite aproape complet atunci când sunt administrate pe cale orală. Se distribuie amplu în întreg organismul și traversează bariera hematoencefalică și placentă. S-a calculat că o doză de 300 mg de cafeină este capabilă să ocupe mai mult de 50% din receptorii cerebrali de adenosină. Se metabolizează la nivelul ficatului prin intermediul unora dintre izoenzimele oxidative ale citocromului P-450. Timpul de înjumătățire al cafeinei este de 3-5 ore iar al teofilinei de 6-9 ore. Tutunul crește capacitatea de metabolizare a cafeinei și teofilinei, astfel încât trebuie administrate doze mai mari pentru obținerea aceluiași efect. Cafeaua poate reduce absorbția unor antipsihotice.
- *Utilizare terapeutică.* Teofilina este utilizată ca bronhodilatator la asmatici și în afecțiunea pulmonară obstructivă cronică (bronșita cronică). Cafeina are ușoare proprietăți analgezice. Principalele indicații terapeutice ale cafeinei sunt narcolepsia, ca analgezic coadjuvant fie în combinație cu preparatele antigripale, analgezice sau antimigrene (în doze reduse) fie ca substanță unică (în doze crescute: 300 mg per capsulă). Utilizarea cafeinei pentru reducerea somnolenței sau sedării induse de alcool sau benzodiazepine nu pare fi justificată, deși la nivel experimental, doze crescute de cafeină pot antagoniza efectele dozelor reduse de sedative. Pacienții schizofrenici consumă cantități mari de băuturi care conțin cafeină, se presupune că pentru reducerea efectelor sedative ale medicamentelor antipsihotice.
- *Efecte nedorite.* Reprezintă o exagerare a acțiunii lor, predominând nevrozismul, neliniștea, tremor fin, insomnia, tahicardia și palpitațiile. În unele cazuri se vorbește de *cafeinism* și se pot observa adevărate tablouri de intoxicație cu cafeină, care pot fi grave dacă se consumă mai mult de 1 gram per adult. Doze mai crescute pot provoca convulsii, stop respirator, comă sau chiar deces. Se consideră că intoxicația poate fi letală dacă se consumă mai mult de 10 grame.

Cafeina este un produs mutagen (care produce mutații genetice). Consumul cronic de cafeină pare a fi relaționat cu un risc crescut de apariție a cancerului de pancreas și a mastopatiei fibrochistice. Cafeina crește concentrațiile de colesterol în sânge, crescând astfel riscul de dezvoltare a cardiopatiei ischemice. Nu se recomandă consumul de cafeină în timpul sarcinii, deoarece crește riscul de malformații congenitale, și cu atât mai puțin în timpul alăptării.

- *Abuz și dependență.* Cafeina are toate caracteristicile unei substanțe de abuz. S-a menționat deja faptul că la oameni este euforizant ușor, acționează ca întărire pozitivă la animale și oameni, provoacă comportamente de căutare la animale și induce toleranță și dependență fiziologică care se manifestă prin sindrom de abținere la întreruperea bruscă a consumului.
- *Abținere.* Sindromul de abținere prezintă un tablou caracteristic pe care DSM IV TR îl include în criteriile de investigație. Simptomele apar la 12 – 24 de ore în urma consumului, sunt maxime la 4 – 48 ore și dispar în mai puțin de o săptămână. Cel mai frecvent apar: durerile de cap (cefalee) și oboseală și/sau stare fizică proastă. De asemenea, este frecventă somnolența, senzația de lentoare și iritabilitate. Sindromul poate fi evitat dacă se realizează o diminuare progresivă consumului, între 7 și 14 zile. DSM IV TR nu recunoaște existența abuzului sau dependenței de cafeină și nici a sindromului de abținere.
- *Alte tulburări.* Cafeina poate provoca tulburare de anxietate și tulburare a somnului, ambele specificate în DSM IV TR. Cafeina poate produce simptome de anxietate în timpul stării de intoxicație, existând o relație directă între consum și simptomatologia anxioasă. În timpul intoxicației cu cafeină este frecventă insomnia, în timp ce în abținere apare hipersomnia și somnolența diurnă.
- *Tratament.* În cazul intoxicației nu există o terapie specifică și trebuie tratată simptomatic. Tulburările asociate cafeinei necesită întreruperea consumului. Pentru evitarea abținerei se recomandă diminuarea consumului în timp de una sau două săptămâni, progresiv. Cefaleea asociată abținerei poate fi ameliorată cu analgezice simple, cum ar fi paracetamolul sau acidul acetisalicilic timp de două sau trei zile. În caz de abținere mai gravă sau cu anxietate crescută s-a testat administrarea de doze reduse de benzodiazepine timp de o săptămână pentru ameliorarea anxietății.