



CONSEQUENCES OF MEDICAL AND NON-MEDICAL USE OF ATROPINE AND FENTANYL ANALOGUES

Agnieszka SKULSKA, Maria KAŁA

Institute of Forensic Research, Krakow, Poland

Abstract

Atropine, fentanyl and its analogues are used as medicines and agents that modulate human behaviour. These compounds act quickly and strongly on the human organism. They can be used simultaneously for medical purposes during operations. Atropine, being a muscarine receptor antagonist, exhibits peripherally paralysing (even at low doses) and centrally stimulating (at relatively higher doses) activity. It is used in premedication for anaesthesia, during operations or resuscitation, at very low doses ranging from 0.5 to 1 mg. In ophthalmology, it is administered as eye drops, usually at a concentration of 1%. Compounds from the fentanyl group show exceptionally strong analgesic action due to their strong affinity for μ receptor, and weak affinity for κ and σ receptors. They are widely used in modern anaesthesiology, because doses to achieve rapid onset and cessation of action can be easily calculated. They do not engender any delayed effects, nor do they accumulate, and, furthermore, are quickly metabolised to inactive metabolites. When administered at high doses, fentanyl analogues may cause euphoria, excitation and hallucinations. Therefore they may be used “recreationally”. All these compounds have one feature in common – very strong action – and overdosing is frequent.

Key words

Datura; Tropane alkaloids; Fentanyl and its analogues; Abuse.

Received 9 November 2007; accepted 19 November 2007

1. Medical applications of fentanyl, its analogues and atropine

Fentanyl (FL) was first synthesised in the late 1950's by chemist Paul Janssen (the founder of Janssen Pharmaceutica). For over 40 years (since 1963) it has been used as an addition to anaesthesia and to relieve post operational pain, and nowadays as a strong painkiller in cancer.

In recent years there have been some attempts to synthesise new analogues of FL, which could exhibit properties similar to FL. In the mid 1970's, Janssen Pharmaceutica synthesised alfentanyl (AL), and in 1983 it was introduced onto the market as a medicine called Rapifen. Currently, the most commonly used

analogues of FL are AL, sufentanyl (SL) and remifentanyl (RL). The chemical structure of all compounds from the FL group is based on piperidine, which also occurs in morphine (Figure 1). These compounds bind to specific receptors called opioid receptors, which is why they are colloquially referred to as synthetic opiates. Pharmacological research and observed effects engendered by different opioids point to the existence of three types of opioid receptors: μ , κ , and σ . Each of these receptors is responsible for particular symptoms of action [20].

FL and its analogues are pure agonists, which means that they are characterized by a strong chemical affinity for μ receptor and a weak affinity for κ and σ ones. Because of this, the majority of compounds be-

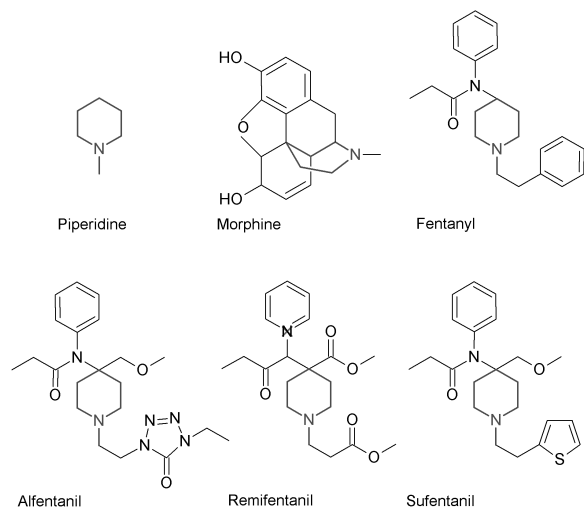


Fig. 1. Chemical structures of piperidine, morphine, fentanyl, alfentanil, remifentanyl, and sufentanil.

longing to the FL group exhibit exceptionally strong analgesic action. Their analgesic strength is estimated to be up to several hundred times greater than that of morphine. That is why their initial doses are very low, from 1 to 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight, and after administration it is obligatory to monitor respiration and blood circulation. Discussion of more advanced and specific applications of FL and its analogues is beyond the scope of this study.

One of the most undesirable side-effects of FL and its analogues, resulting from their affinity for the μ receptor, is respiratory depression leading to apnoea, which is dependent on dose. Other very important side effects are: increasing tolerance and physical addiction to the drug [20]. Fentanyls may also cause muscle stiffness, vertigo, sleepiness, nausea, vomiting.

FL and its analogues, such as AL, RL and SL are available as pharmaceutical preparations mainly in the form of injection fluids (AL, SL, FL), in ampoules or as powder (from which injection fluids are prepared) (RL). Moreover, FL is available in the form of sticking plasters (band aids) where the active constituent is in the form of transdermal therapeutic systems and also lollipops (transmucosal therapeutic system). The applied doses depend on the route of administration. FL is given intravenously at 2–60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight, transdermally at 25, 50 and 100 $\mu\text{g}/\text{h}$ and orally at 200, 400, 600, 800, 1200, and 1600 μg .

2. Medical applications of atropine and scopolamine

Atropine (AT) and scopolamine (SK) are alkaloids that are constituents of nightshade plants (*Solanaceae* family), which have been known to mankind for centuries. The most popular plants are thorn apple (*Datura stramonium*), deadly nightshade (*Atropa belladonna*), henbane (*Hyoscyamus niger*) and mandrake. The above mentioned plants have been used for centuries in folk rituals and medicine, and were also used as poisons in the Middle ages and in ancient times.

AT and SK are mostly obtained by extraction from plants [11]. A common feature of AT and SK (tropane alkaloids) is the tropane structure (Figure 2).

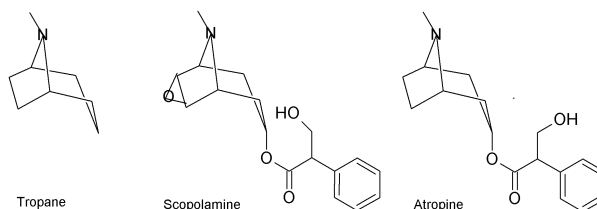


Fig. 2. Chemical structure of tropane, atropine and scopolamine.

AT and SK selectively block the activity of the parasympathetic nervous system, as they are muscarinic receptor antagonists. AT acts in a bidirectional way: peripherally paralyzing (this action occurs even at low doses) and centrally stimulating (at relatively higher doses). The main effects of the peripherally paralyzing action are:

- decreasing the secretion from salivary, lacrimal, bronchus and sweat glands, which results in mouth and skin dryness. However, inhibition of the action of the bronchial mucociliary system manifests in accumulation of secretion in lungs;
- development of moderate tachycardia (up to 80–90 beats per minute) as a result of blocking of muscarinic receptors in the heart;
- inhibition of intestinal peristaltic motion (inhibition is usually not complete);
- relaxation of smooth muscles in the respiratory, bile and urinary tracts. This effect is utilised to prevent spasmodic narrowing of bronchi;
- dilation of pupils, which results in the pupils being insensitive to light; relaxation of the ciliary muscle causes disturbances in near vision.

On the other hand, the stimulating effect on the central nervous system manifests as, among other things, acceleration and deepening of the breath.

The above mentioned effects of AT are presently used for medical purposes. AT is used for premedication before anaesthesia (in order to prevent cessation of heart action and decrease saliva and mucus generation), during operation or resuscitation (when dangerous bradycardia occurs), in ophthalmology and cardiology as well as an antidote in organophosphorus poisonings. The application of SK in medicine is similar to that of AT.

Similarly to FL and its analogues, AT and SK affect the human organism at low doses. Intravenous doses of AT range between 0.4 and 1 mg (which corresponds to 0.015–0.025 mg/kg of body weight), whereas intramuscular injection is usually equal to 1 mg. In ophthalmology, the most common concentration of drops dripped into the conjunctival sac is 1%. Higher doses of AT are not lethal only for persons poisoned by organophosphorus compounds, where this substance is administered as an antidote. In such cases, AT is given intravenously every 5–10 minutes at doses of about 2 mg (which corresponds to 0.05 mg/kg of body weight for adults and 0.02 mg/kg for children). Doses are repeatedly given until the first AT symptoms occur, which are: inhibition of secretion from salivary, lacrimal, bronchus and sweat glands and relaxation of smooth muscles in the respiratory tract [3].

In a case of fenitrothion poisoning described in the literature, a woman received AT for 16 days to a total dose of 42.5 g. The maximum 24-hour dose was administered on the 8th day of hospitalisation and amounted to 8015 mg [23]. However, treatment of dimethoate poisoning (a total of 8 g), conducted by administration of 29 g of AT over 12 hours was not successful, and despite alleviation of muscarine symptoms, the patient died.

AT and SK are available in numerous pharmaceutical preparations as sulfate and hydrobromide salts respectively. AT is mainly in the form of ampoules of injection solutions and eye drops. Powder, tablets, and coated tablet forms of AT are less popular. SK is available in the form of tablets, suppositories and transdermal plasters. Complex preparations from nightshade plant extracts are usually sold as tablets.

3. Consequences of non-medical use of fentanyl and tropane alkaloids

Opioids act on different structures of the brain and nervous system, and may cause changes in the limbic system, which controls emotions, causing an increase in pleasure and blocking of pain information transmitted by the spinal cord. These effects have made FL

a popular substance of abuse (due to easy accessibility) by people working in the healthcare system since the mid 1970's. In 1979, FL analogues, synthesised in illegal laboratories, started to appear on the drug market. At first it was supposed that a product called China White was very pure heroin originating from south-east Asia. On 28 December 1979 in Orange County (California), there were two deaths related to drug overdose. The circumstances pointed to heroin overdosing. Next to the victims were found syringes, needles, and white powder. However, conducted analysis of biological material and the powder ruled out heroin poisoning. During the next 6 months, similar deaths were reported. Analyses of biological samples obtained after autopsy showed no evidence of heroin overdose. Then samples of China White originating from the drug market were examined, and as a result analogues of FL were detected as the main constituents.

Products originating from the (illegal) drug market are popularly known as street products (samples). From 1980 to 1988, 112 deaths were reported in the USA due to FL overdose. Almost all the deaths occurred in California (only 2 of them in Oregon, 1 each in Arizona and Nevada, 3 in Pennsylvania) [6]. In the following years, the situation was similar [2, 16, 17, 18, 21].

Statistical data concerning abuse of FL and its analogues indicate that these compounds are becoming increasingly popular on the drug market. From the report on FL ("Fentanyl: situation report") published on 5th June 2006 by the Ministry of Health USA, it transpires that since the end of 2005, FL coming from illegal production has been a cause of several hundred lethal and non-lethal overdoses, which took place in the central, north-eastern and central Atlantic region of the USA. In the years 1990–2005, 9 illegal laboratories were liquidated in the USA. Moreover, there were approximately 1,000,000 people addicted to or occasionally taking heroin, which makes them potential "consumers" of FL or its analogues [14]. As the market is large, the growing number of new synthesised FL analogues is not surprising.

Reported deaths that are the result of accidental overdose of FL analogues distributed as heroin do not discourage potential consumers. On the contrary, every 10 deaths caused by a new drug makes 100 others want to obtain it and try it [1]. Numerous facts concerning the dangerous consequences of FL and analogues administration also appear on the Internet [10].

On the drug market, FL and its many analogues are sold as: China White, Fentanyl, Synthetic heroin, Mexican Brown, Persian White, Apache, China Girl, Dance Fever, Friend, Goodfella, Jackpot, Murder 8, TNT,

TABLE I. NAMES AND DOSES OF SOME FENTANYL ANALOGUES PRESENT ON THE ILLEGAL DRUG MARKET

Compound	Dose	Street name
Heroin (C ₂₁ H ₂₃ NO ₅)	~ 200 mg	
Fentanyl (C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O)	~ 2 mg	
-methylfentanyl* (C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O)	50–125 mg	China White, Persian White, Mexican Brown, China Town, Tango & Cash, Friend, Goodfella, Synthetic heroin, Superheroin*, Crocodile**
4-fluorofentanyl (C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O)	100–250 g	
Benzylfentanyl (C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O)	~ 10 mg	
<i>cis</i> -3-methylfentanyl** (C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O)	5–10 g	
Acetyl- -methylfentanyl (C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O)	~ 1 mg	
Thienfentanyl (C ₂₀ H ₂₆ N ₂ OS)	50–250 g	

* – Characteristic name of product containing -methylfentanyl.

** – Characteristic name of product containing 3-methylfentanyl.

Tango & Cash [9, 23]. It is essential to point out that the composition of the preparations is not known. Table I shows some analogues of FL, their doses and the street names used on the market.

All the mentioned compounds have a much stronger effect on the organism than morphine. According to research conducted by Janssen, the isomer *cis*-3-methylfentanyl (*cis*-3-ML) acts 6000 times more strongly, and isomer *trans*-3-ML, about 500 times more strongly than morphine. These compounds are most often injected, although smoking or inhaling through the nose are becoming increasingly popular. The popularity of FL and its analogues is due to the similarity of action to heroin and morphine. The main difference is that the action of FL compounds is several to several hundred times more powerful than that of heroin, and the effects of administration are seen much faster. Apart from overdosing linked to street products, there are some cases of poisonings by pharmaceutical preparations, especially FL in the form of transdermal plasters [3, 4].

In the nineteen seventies in Poland, numerous cases of poisonings by Polish plant products containing tropane alkaloids were reported. Seeds of *Datura stramonium*, known as “Targówek hashish” (Targówek is a district of Warsaw) were abused, as were antiasthmatic drugs. Currently, it can be said that plants from the Nightshade family have been “rediscovered” as a source of narcotics. Plants containing tropane alkaloids and also pure tropane alkaloids themselves are not listed in the Act on Counteracting Drug Addiction. When taken in order to engender hallucinations or to alter the psyche, they can only be classified as an “equivalent” in the broadest sense under this Act. The

general availability of plant products with psychoactive properties has become a cause of numerous poisonings as a result of consumption for recreational purposes. Novice drug enthusiasts most often try tinctures, infusions, or smoking plant mixtures (pharmaceutical or of their own production).

As mentioned above, AT acts bidirectionally: peripherally paralysing and centrally stimulating. Stimulating effects on the central nervous system such as psychomotor stimulation, joy and laughter, racing thoughts, a desire to speak and move, states of confusion with disturbance of senses, manifesting in visual and auditory hallucinations, strong susceptibility to suggestion and, after administration of higher doses – severe mental disturbances with attacks of madness – are experienced by persons taking these substances. In order to diagnose poisoning by tropane alkaloids, such symptoms as accelerated and deepened breath, high temperature, intense skin reddening or dilated pupils are looked for [7, 15, 19, 20]. The popularity of AT, or rather of plants containing this alkaloid, is attested to by the numerous descriptions to be found on the internet of “trips” following use of plant products, of methods of preparing tinctures, infusions and smoking mixtures and the single doses used [25].

As mentioned above, FL and its analogues are commonly sold as heroin, whereas AT in recent years has been sold as Ecstasy [8] or has been added to cocaine [12]. In late November 2004 in Italy, the first two cases of intoxication by cocaine with addition of AT were reported. Analysis of a sample of the substance showed the cocaine content at 80.4% and AT at 19.2%. Next, between 25 and 30 November, a further

16 cases of poisonings were revealed. Among the victims were people who needed first aid. In the majority of cases, the following symptoms occurred: stimulation, restlessness, hallucinations, convulsions, dry mouth, dilated pupils and respiratory failure. The Report of the European Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) for 2004–2005 shows that similar cases were reported in France, Belgium and the Netherlands. Cocaine distributed on these markets contained from 28 to 72% AT and caused numerous deaths and acute intoxications. The new drug – cocaine with the addition of AT – is distributed in Italy under the name: Cristallina and in France and Belgium as Cristalline.

Alongside ecstasy, AT was determined in tablets called: Sitting Child or Sitting Turtle, Alien or Monster, Dagobert Duck, Lamblek or Lambic, Dancing Child or Dancing Turtle, Mario & Luigi.

The several milligram therapeutic doses of AT are much lower than the several hundred milligram doses of cocaine or Ecstasy most frequently taken for purposes of intoxication. Because of the variable content of AT in distributed drugs, it is hard to evaluate the effective dose.

4. Summary

Abuse of FL and its derivatives in Poland has not yet been reported as a big problem. However, in November 2005, Swedish and Norwegian media reported the appearance of a new dangerous Russian drug known as Crocodile, the main constituent of which was an analogue of FL – 3-ML. Poland, due to its geographical position, may also become a potential outlet for a new group of psychoactive substances – fentanils. The growing popularity of FL can be confirmed by the increasing amount of “disappearances” of pharmaceutical preparations from drug stores or healthcare institutions as well as questions concerning their dosage, which can be found on the Internet. In Poland, the Act on Counteracting Drug Addiction of 29 July 2005 classifies FL and its analogues as narcotics in the I-N group [22]. That means that possession and distribution of these substances is illegal.

In the case of “street drugs” there is no safe dose. This is because the “producers” are not certain of the exact composition of preparations produced by them and hence do not list the ingredients. In the case of commercial products, as mentioned earlier, these may have similar names, but may contain different active compounds with varying strengths of action (see Table I).

Acknowledgements

This publication was prepared in the frame of the grant no. 0 T00C 035 28 financed from state funds for science.

References

1. Boddiger D., Fentanyl-laced street drugs “kill hundreds”, *The Lancet* 2006, 368, 569–570.
2. Chaturvedi A. K., Rao N. G. S., A death due to self-administered fentanyl, *Journal of Analytical Toxicology* 1990, 14, 385–387.
3. Edinboro L. E., Poklis A., Trautman D. [et al.], Fatal fentanyl intoxication by excessive transdermal application, *Journal of Forensic Sciences* 1997, 42, 741–743.
4. Flannagan L. M., Butts J. D., Anderson W. H., Fentanyl patches left on dead bodies- potential source of drug for abusers, *Journal of Forensic Sciences* 1996, 41, 320–321.
5. Haywood P. T., Karalliedde L., Management of poisoning due to organophosphorus compounds, *Current Anaesthesia and Critical Care* 2000, 11, 331–337.
6. Henderson G. L., Fentanyl-related deaths: demographics, circumstances, and toxicology of 112 cases, *Journal of Forensic Sciences* 1991, 36, 422–433.
7. Henneberg M., Skrzydlewska E., *Zatrucia roślinami wyższymi i grzybami*, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1984.
8. <http://www.cnoa.org/N-05.pdf>.
9. <http://www.drugpolicy.org/news/pressroom/pressrelease/pr062206.cfm>.
10. <http://www.inchem.org/documents/antidote/antidote/atropine.htm>.
11. <http://www.ltg.uk.net/admin/files/atropine.pdf>.
12. http://www.nebraskaprevlink.ne.gov/clearinghouse/catalog/drugs/club_drugs/designerdrugs_fl.pdf.
13. <http://www.nyc.gov/cgi-bin/misc/pfprinter.cgi?action=print&sitename=DOH>.
14. <http://www.usdoj.gov/ndic/srs/20469/index.htm>.
15. Kostowski W., *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
16. Kronstrand R., Druid H., Holmgren P. [et al.], A cluster of fentanyl-related deaths among drug addicts in Sweden, *Forensic Science International* 1997, 88, 185–195.
17. Kuhlman J. J., McCaulley R., Valouch T. J. [et al.], Fentanyl use, misuse, and abuse: a summary of 23 post-mortem cases, *Journal of Analytical Toxicology* 2003, 27, 499–504.
18. Martin T. L., Woodall K. L., McLellan B. A., Fentanyl-related deaths in Ontario, Canada: toxicological findings and circumstances of death in 112 cases (2002–2004), *Journal of Analytical Toxicology* 2006, 30, 603–610.
19. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H. K. [i in.], *Farmakologia i toksykologia*, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2001.

20. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Farmakologia kliniczna, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2001.
21. Smialek J. E., Levine B., Chin L. [et al.], A fentanyl epidemic in Maryland 1992, *Journal of Forensic Sciences* 1994, 39, 159–164.
22. Ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii, Dz. U. 2005, nr 179, poz. 1485; Drug Addiction Counteraction Act of July 29, 2005, *Journal of Laws* 2005, no. 179, item 1485.
23. Valter K., Arrizabalaga P., Designer drugs directory, Elsevier, New York 1998.
24. Wiernikowski A., Groszek B., Chrostek-Maj J., Ciężkie zatrucie lebaycidem wyleczone siarczanem atropiny w łącznej dawce 42500 mg, *Przegląd Lekarski* 1983, 40, 407–409.
25. www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=562.

Corresponding author

Agnieszka Skulska
Instytut Ekspertyz Sądowych
ul. Westerplatte 9
31-033 Kraków
e-mail: askulska@ies.krakow.pl

KONSEKWENCJE MEDYCZNEGO I POZAMEDYCZNEGO STOSOWANIA ATROPINY I POCHODNYCH FENTANYLU

1. Medyczne zastosowania fentanylu i jego pochodnych oraz atropiny

Fentanyl (FL) po raz pierwszy został zsyntetyzowany pod koniec lat 50. ubiegłego stulecia przez chemika Paula Janssena (założyciela firmy farmaceutycznej Janssen Pharmaceutica). Już od ponad 40 lat (od 1963 r.) jest stosowany jako dodatek do operacyjnych znieczuleń i łagodzenia bólu pooperacyjnego, a obecnie jest jednym z najczęściej stosowanych leków znieczulających i łagodzących ból w chorobach nowotworowych.

W kolejnych latach podejmowane były próby syntezy nowych pochodnych FL, wykazujących podobne do tego związku działanie na organizm człowieka. W połowie lat 70. firma Janssen Pharmaceutica zsyntetyzowała alfentanyl (AL), a w 1983 roku wprowadziła do obrotu ten związek jako preparat leczniczy o nazwie Rapifen. Obecnie najczęściej jako leki przeciwbólowe stosowane są następujące pochodne FL: AL, sufentanyl (SL) i remifentanyl (RL). Wszystkie związki z grupy FL posiadają w swojej strukturze układ piperydyny (rycyna 1), który występuje również w strukturze morfiny. Wiązą się one ze specyficznymi receptorami – receptorami opioidowymi. Dlatego też potocznie nazywane są syntetycznymi opiatami. Badania farmakologiczne i zaobserwowane efekty działania wywoływane przez różne leki opioidowe wskazują na istnienie trzech typów receptorów opioidowych, tj. receptorów μ , κ i δ . Każdy z tych receptorów odpowiada za różne objawy działania opioidów [20].

FL i jego pochodne są czystymi agonistami, tzn. charakteryzują się dużym powinowactwem do receptora μ i małym powinowactwem do receptorów κ i δ . W związku z tym większość związków z grupy FL wykazuje bardzo silne działanie przeciwbólowe. Siła działania przeciwbólowego pochodnych FL jest od kilku do kilkuset razy większa niż morfiny, dlatego też ich dawki inicjujące są niskie, od 1 do 150 μ g/kg masy ciała (m.c.), a po ich podaniu konieczne jest monitorowanie czynności oddechowej oraz układu krążenia. Omówienie bardziej specjalistycznego stosowania FL i jego pochodnych wykracza poza zakres niniejszego opracowania.

Do najbardziej istotnych efektów działania niepożądanego FL i jego pochodnych, wynikających z ich powinowactwa do receptora μ , należy, m.in. depresja oddechowa prowadząca do bezdechu, która jest zależna od dawki, a także wywoływanie zjawiska tolerancji oraz zależności fizycznej [20]. Fentanyle mogą także powodować zeszywnienie mięśni, zawroty głowy, senność, nudności i wymioty.

FL i jego pochodne, takie jak AL, RL i SL, dostępne jako preparaty farmaceutyczne, występują najczęściej w postaci roztworów do iniekcji (AL, SL, FL) w ampułkach lub proszku do sporządzania roztworu do iniekcji (RL). Ponadto FL jest dostępny w postaci plastrów zawierających lek w postaci tzw. przezskórnych systemów terapeutycznych oraz lizaków (przezśluzówkowy układ terapeutyczny). Stosowane dawki zależą od drogi podania. FL podaje się dożylnie w dawce 2–60 μ g/kg, przezskórnie – 25, 50 lub 100 μ g/h i doustnie – 200, 400, 600, 800, 1200 i 1600 μ g.

2. Medyczne zastosowanie atropiny i skopolaminy

Atropina (AT) i skopolamina (SK), a dokładnie niektóre rośliny z rodziny psiankowatych zawierające te alkaloidy, znane są ludzkości od wieków. Do najbardziej popularnych roślin należą bielunie (np. bielun dziedzierrzawa – *Datura stramonium*), pokrzyk wilcza jagoda (*Atropa belladonna*), lulki (np. lulek czarny – *Hyoscyamus niger*) oraz mandragora. Wspomniane rośliny były od wieków wykorzystywane w obrzędach ludowych, w medycynie, a w starożytności i średniowieczu stosowano je także jako trucizny.

AT i SK otrzymywane są głównie na drodze ekstrakcji materiału pochodzącego z wyżej wymienionych roślin [11]. Cechą wspólną dla AT i SK, tj. alkaloidów tropanowych, jest układ tropanu (rycyna 2).

AT i SK blokują wybiórczo aktywność układu parasympatycznego, są antagonistami receptorów muskarynowych. AT działa dwukierunkowo: obwodowo porażająco (działanie to występuje już przy małych dawkach) oraz ośrodkowo pobudzająco (we względnie dużych dawkach). Do głównych efektów działania obwodowo-porażającego należy:

- hamowanie wydzielania gruczołów ślinowych, łzowych, oskrzelowych i potowych, co objawia się suchością w ustach oraz suchością skóry. Natomiast zahamowanie czynności układu śluzowo-rzęskowego oskrzeli objawia się gromadzeniem wydzieliny oskrzelowej w płucach;
- wywoływanie umiarkowanej tachykardii (do 80–90 uderzeń na minutę) na skutek zablokowania receptorów muskarynowych w sercu;
- hamowanie perystaltyki jelit, co z reguły nie jest całkowite;
- rozkurczanie mięśni gładkich dróg oddechowych, żółciowych i moczowych; efekt ten jest wykorzysty-

wany podczas zabiegów chirurgicznych w celu zapobiegania skurczowi oskrzeli;

- rozszerzanie źrenicy, co powoduje, że źrenica staje się niewrażliwa na światło; rozkurcz mięśnia rzęskowego wywołuje porażenie akomodacji, co objawia się zaburzeniami widzenia na małą odległość.

Natomiast efekt pobudzający w ośrodkowym układzie nerwowym objawia się m.in. wystąpieniem przyspieszenia i pogłębienia oddechu.

Opisane powyżej efekty działania AT są obecnie wykorzystywane w celach medycznych. AT stosuje się w premedykacji przed anestezją (w celu zapobiegania zatrzymaniu akcji serca, zmniejszenia wytwarzania śliny i śluzu), w czasie zabiegu operacyjnego lub akcji reanimacyjnej (kiedy dochodzi do groźnego zwolnienia akcji serca), w okulistyce, w kardiologii, a także jako odtrutkę w zatruciach związkami fosforoorganicznymi. SK znajduje mniej więcej podobne do AT zastosowanie w medycynie.

Podobnie jak w przypadku FL i jego pochodnych, AT i SK działają na organizm ludzki w niskich dawkach. Dawki AT podawanej dożylnie wynoszą 0,4–1 mg (co odpowiada 0,015–0,025 g/kg m.c.), domięśniowo – 1 mg, a w okulistyce do worka spojówkowego zakrapla się 1% krople. Wysokie dawki atropiny mogą przeżyć tylko osoby zatrute związkami fosforoorganicznymi, kiedy to AT jest podawana jako odtrutka.

AT jako antidotum podawana jest dożylnie w dawkach wynoszących ok. 2 mg (co odpowiada 0,05 mg/kg m.c. u osób dorosłych, a u dzieci 0,02 mg/kg m.c.) co 5–10 minut. Dawki są powtarzane aż do wystąpienia objawów atropinowych, np. ustąpienia skurczu oskrzeli i zahamowania wydzielania gruczołów ślinowych, łzowych, oskrzelowych i potowych objawiających się suchością w ustach oraz suchością skóry [3].

W opisanym w literaturze przedmiotu przypadku zatrucia fenitrotonem kobieta otrzymywała atropinę przez 16 dni w łącznej dawce 42,5 g, a maksymalna dawka dobową podaną w ósmym dniu hospitalizacji wynosiła 8015 mg [23]. Ale leczenie zatrucia dimetoatem (przyjętym w ilości 8 g) przez podanie 29 g AT w ciągu 12 godzin pomimo zniesienia objawów muskarynowych zakończyło się niepowodzeniem.

AT i SK są dostępne w postaci licznych preparatów farmaceutycznych. Najczęściej składnikami aktywnymi są sole AT i SK, odpowiednio: siarczan lub bromowodorek. AT występuje najczęściej w postaci roztworów do iniekcji w ampułkach, kropli do oczu, rzadziej jako proszek, tabletki czy drażetki. SK jest dostępna w postaci tabletek, czopków, a także plastrów przezskórnych. Natomiast preparaty złożone, w skład których wchodzi wyciągi z roślin z rodziny psiankowatych, są najczęściej sprzedawane jako tabletki i drażetki.

3. Konsekwencje pozamedycznego stosowania fentanylu i alkaloidów tropanowych

Opioidy, działając na różne struktury mózgu i układu nerwowego, mogą wywoływać zmiany w układzie limbicznym, który kontroluje emocje, powodując wzrost uczucia przyjemności oraz blokować informacje o bólu transmitowane przez rdzeń kręgowy. Te efekty działania na organizm człowieka spowodowały, że od połowy lat 70. ubiegłego stulecia FL zaczął być wykorzystywany do odurzania się przez osoby z kręgów medycznych (ze względu na łatwy dostęp). Od 1979 roku pochodne FL, syntetyzowane w nielegalnych laboratoriach, zaczęły się pojawiać na rynku narkotykowym. Początkowo sądzono, że produkt o nazwie *China White* to bardzo czysta heroina pochodząca z południowo-wschodniej Azji. W dniu 28 grudnia 1979 roku w Orange County (Kalifornia) miały miejsce dwa zgony związane z przedawkowaniem narkotyków. Okoliczności zdarzenia wskazywały na przedawkowanie heroiny. Przy ofiarach znaleziono strzykawki, igły i biały proszek. Jednakże przeprowadzone badania materiału biologicznego i proszku wykluczyły zatrucie heroiną. W ciągu kolejnych 6 miesięcy miały miejsce zgony o podobnym charakterze. Wyniki autopsji były podobne – w materiale biologicznym nie stwierdzono obecności związków mogących świadczyć o przedawkowaniu heroiny. Wówczas podjęto badania próbek *China White* pochodzących z rynku narkotykowego i stwierdzono w nich obecność pochodnych FL.

Produkty pochodzące z rynku narkotykowego nazywane są potocznie produktami (próbkami) ulicznymi. W okresie od 1980 do 1988 roku w Stanach Zjednoczonych odnotowano 112 zgonów, których przyczyną było przedawkowanie FL. Prawie wszystkie zejścia śmiertelne miały miejsce w Kalifornii (tylko 2 w Oregonie, po jednym w Arizonie i Nowadzie, a 3 w Pensylwanii) [6]. W kolejnych latach sytuacja wyglądała podobnie [2, 16, 17, 18, 21].

Dane statystyczne dotyczące nadużywania FL i jego pochodnych wskazują, że związki te stają się coraz bardziej popularne na rynku narkotykowym. Z raportu o FL („Fentanyl: situation report”) opublikowanego 5 czerwca 2006 roku przez Ministerstwo Zdrowia Stanów Zjednoczonych wynika, że od końca 2005 roku FL, pochodzący z nielegalnej produkcji, był przyczyną kilkuset przedawekowań śmiertelnych i nieśmiertelnych, które miały miejsce w centralnym, północno-wschodnim i środkowo atlantyckim regionie Stanów Zjednoczonych. W latach 1990–2005 w tym kraju zlikwidowanych zostało 9 nielegalnych laboratoriów; ponadto znajdowało się w nim ok. 1 000 000 osób uzależnionych lub okazjonalnie zażywających heroinę, mogących stać się potencjalnymi „użytkownikami” FL i (lub) jego pochodnych [14]. W związku z tym, że rynek zbytu jest duży,

wzrastająca liczba syntetyzowanych nowych pochodnych FL nie zaskakuje.

Odnotowywane zgony, będące wynikiem przypadkowego przedawkowania pochodnych FL sprzedawanych jako heroina, nie odstraszały potencjalnych „klientów”, wręcz przeciwnie, działają jak reklama – każde 10 zgonów spowodowanych danym środkiem powoduje, że ok. 100 innych osób chce go zdobyć i spróbować [1]. Liczne informacje na temat niebezpiecznych skutków związanych z nadużywaniem FL i jego pochodnych pojawiają się także w serwisach internetowych [10].

Na rynku narkotykowym FL i jego liczne pochodne są sprzedawane jako: *China white*, Fentanyl, syntetyczna heroina (ang. synthetic heroin), *Mexican Brown*, *Persian White*, *Apache*, *China Girl*, *Dance Fever*, *Friend*, *Goodfella*, *Jackpot*, *Murder 8*, *TNT*, *Tango & Cash* [9, 23]. W tabeli I przedstawiono niektóre pochodne FL, dawki oraz nazwy, pod jakimi występują na rynku narkotykowym.

Wszystkie wymienione związki wykazują silniejsze działanie niż morfina. Według badań farmaceutycznej firmy Janssen, izomer *cis-3*-metylfentanylu (*cis-3-ML*) działa ok. 6000 razy silniej, a izomer *trans-3-ML* ok. 500 razy silniej niż morfina. Substancje te są najczęściej wstrzykiwane, ale palenie lub wciąganie przez nos staje się coraz bardziej powszechne. Popularność FL i jego pochodnych jest spowodowana tym, że związki te działają tak, jak morfina, czy heroina. Różnica polega jedynie na tym, że pochodne FL mogą działać od kilku do kilkuset razy silniej niż heroina, a efekty działania pojawiają się znacznie szybciej.

Oprócz zatruć związanych z przedawkowaniem produktów ulicznych zdarzają się również zatrucia preparatami farmaceutycznymi, szczególnie FL w postaci plastrów przezskórnych [3, 4].

W latach 70. ubiegłego stulecia w Polsce odnotowywano liczne przypadki zatruć surowcami roślinnymi pochodzenia krajowego zawierającymi alkaloidy tropanowe. Nadużywane były nasiona bielunia dziedzierzawy, tzw. haszysz Targówka, czy też preparaty przeciwastmatyczne. Obecnie można powiedzieć, że rośliny z rodziny psiankowatych zostały „na nowo odkryte” jako źródło środków odurzających. Surowce roślinne zawierające alkaloidy tropanowe, jak i same alkaloidy tropanu, nie są objęte przepisami ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii. Przyjęte w celu wprowadzenia się w stan halucynacji mogą jedynie wyczerpywać pojęcie zamiennika wymienione w tej ustawie. Ogólna dostępność surowców roślinnych o właściwościach psychoaktywnych stała się przyczyną licznych przypadków zatruć będących wynikiem spożywania ich w celach rekreacyjnych. Początkujący „miłośnicy” narkotyków odurzają się najczęściej spożywając nalewki, wywary czy też paląc mieszanki roślinne (własnej produkcji lub farmaceutyczne).

Należy pamiętać, że AT działa dwukierunkowo: obwodowo porażająco oraz ośrodkowo pobudzająco. Efekty pobudzające w ośrodkowym układzie nerwowym, objawiające się wystąpieniem pobudzenia psychomotorycznego, wesołości i śmiechu, gonitwy myśli, chęci mówienia i ruchu, dalszego wzrostu pobudzenia, stanów splątania z zaburzeniami zmysłów objawiającymi się w postaci halucynacji wzrokowych i słuchowych, silnego ulegania sugestii, a po większych dawkach ciężkich zaburzeń umysłowych z silnymi napadami szału, są wykorzystywane przez osoby wprowadzające się w stan odurzenia. Wystąpienie przyspieszenia i pogłębienia oddechu, podwyższenia temperatury ciała, intensywnego zaczerwienienia skóry czy też rozszerzenia źrenic może być wykorzystywane w celu zdiagnozowania zatrucia alkaloidami tropanowymi [7, 15, 19, 20]. O popularności AT, a raczej produktów roślinnych zawierających ten alkaloid, świadczą liczne relacje z „podróży” po spożyciu produktów roślinnych, sposoby przygotowania mieszanek do palenia, wywarów czy też nalewek do picia wraz z ich jednorazowymi porcjami działającymi [25], które można znaleźć na stronach internetowych.

Jak już wcześniej wspomniano, FL i jego pochodne często są sprzedawane jako heroina, natomiast AT w ostatnich latach bywa sprzedawana jako *ecstasy* [8] lub jest dodawana do kokainy [12]. Pod koniec listopada 2004 roku we Włoszech odnotowano po raz pierwszy dwa przypadki zatrucia kokainą zawierającą AT. Analiza produktu pochodzącego z rynku narkotykowego wykazała w nim obecność kokainy (80,4%) i AT (19,2%). Następnie pomiędzy 25 a 30 listopada odnotowano kolejnych 16 przypadków zatruć. Wśród ofiar znajdowały się takie, które wymagały pierwszej pomocy. W większości przypadków wystąpiły następujące objawy: pobudzenie, niepokój, halucynacje, drgawki, suchość w jamie ustnej, rozszerzenie źrenic i niewydolność oddechowa. Z raportu Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii z lat 2004–2005 wynika, że podobne przypadki odnotowywano także we Francji, Belgii i Holandii. Kokaina z rynku narkotykowego zawierała od 28 do 72% AT i spowodowała liczne zgony oraz ostre zatrucia o bardzo ciężkim przebiegu. Nowy narkotyk – kokaina z dodatkiem AT – sprzedawany jest we Włoszech pod nazwą *Cristallina*, a we Francji i Belgii *Cristalline*.

Obok *Ecstasy*, AT wykryto w tabletkach o nazwie *Sitting Child* (lub *Sitting Turtle*), *Alien* (lub *Monster*), *Dagobert Duck*, *Lamblek* (lub *Lambic*), *Dancing Child* (lub *Dancing Turtle*), *Mario & Luigi*.

Kilkumiligramowe dawki terapeutyczne AT są znacznie niższe niż przyjmowane najczęściej w celach odurzania się kilkuset miligramowe dawki kokainy czy *Ecstasy*.

4. Podsumowanie

W Polsce nadużywanie FL i jego pochodnych nie jest jeszcze popularne, ale szwedzkie i norweskie media w listopadzie 2005 roku informowały o pojawieniu się groźnego rosyjskiego narkotyku o nazwie „krokodyl”, w skład którego wchodziła pochodna FL – 3-ML. Polska ze względu na swoje położenie geograficzne również może stać się rynkiem zbytu dla nowej grupy środków odurzających – fentanyli. O zainteresowaniu FL wśród osób wprowadzających się w stan odurzenia mogą świadczyć „zniknięcia” preparatów farmaceutycznych z aptek czy też z placówek medycznych oraz pytania na forum internetowym dotyczące dawkowania preparatów farmaceutycznych. W Polsce Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii z dnia 29 lipca 2005 r. zalicza FL oraz jego analogi do środków odurzających grupy I-N [22]. Oznacza to, że posiadanie i udzielanie tych środków jest nielegalne.

W przypadku „narkotyków ulicznych” nie ma dawki bezpiecznej. Wynika to z faktu, że „producenci” nie znają do końca, a tym samym nie podają składu preparatów przez nich wytworzonych. Natomiast jak już wcześniej wspomniano, produkty handlowe o tej samej nazwie mogą zawierać różne substancje charakteryzujące się różną siłą działania (zob. tabela I).

Podziękowania

Publikacja została przygotowana w ramach projektu badawczego o numerze 0 T00C 035 28 finansowanego ze środków budżetowych przeznaczonych na naukę.