



## ACUTE INTOXICATIONS WITH “LEGAL HIGHS” AND RECREATIONAL DRUGS – CHALLENGES FOR TOXICOLOGISTS

Dorota KLIMASZYK<sup>1,2</sup>, Katarzyna NAWROCKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Toxicology and Internal Diseases, F. Raszeja Hospital, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Department of Emergency Medicine, University of Medical Sciences, Poznań, Polska

### Abstract

The paper presents challenges for toxicologists associated with the use of so-called *dopalacze* (“legal highs”): legally and commonly available synthetic and herbal psychoactive substances that are sold under the pretext of being “collectors’ items”. Currently, clinical toxicologists in Poland are observing an increasing number of acute intoxications with both legal and illegal drugs used for recreational purposes. A lack of toxicology tests which would make it possible to identify these substances in routine hospital diagnostic procedures is a matter of concern for clinical toxicologists, especially in cases where a reliable toxicology history is difficult to obtain.

### Key words

*Dopalacze* (legal highs); Psychoactive substances; Recreational drugs; Acute intoxication.

Received 24 August 2009; accepted 6 October 2009

### 1. Introduction

*Dopalacze* is the Polish name for both synthetic and herbal psychoactive substances that are legally and commonly available – “legal highs”, which are officially sold under the pretext of being “collectors’ items”. The term “recreational drugs” covers a broad range of substances – both illegal (narcotics and stimulants) and legal, including medicinal drugs and pharmaceutical preparations. These drugs are widely available, often offered as “legal highs to accompany alcohol” at social events or in pubs, discotheques and night clubs. Creating your own original mixtures and cocktails of various recreational drugs has recently become trendy.

Clinical and forensic toxicologists have noted the problem of the increasing use of legally available drugs for illegal purposes. Since 2007, the number of

patients admitted to toxicological centres with symptoms of intoxication with these substances, has grown substantially [8]. One of these substances is dextromethorphan (Acodin), which is eagerly abused by secondary school students [8]. During 2006, in the Poznań Department of Toxicology, one case of dextromethorphan intoxication was registered, while in 2008, 15 such cases requiring hospitalisation were recorded.

Currently, a wide range of drugs used for recreational purposes is available. These preparations may contain ingredients such as plant material and semi-synthetic or synthetic compounds. The most popular “legal highs” (purchased as “collectors’ items”) are various party pills e.g. Diablo, Spice, Diamond and Exotic [23]. Herbal substances such as kratom (*Mitragyna speciosa*), Hawaiian Baby Woodrose (*Argyrea nervosa*) and salvia (*Salvia divinorum*) containing salvinorin A, regarded as the strongest halluci-

nogen, are also popular [1, 2, 16, 26]. In general, the main ingredients of synthetic party pills are compounds which are substitutes for methylenedioxymethamphetamine (MDMA), namely benzylpiperazine (BZP) and 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP) [23].

A fashion for a new drug called gamma-butyrolactone (GBL), a compound belonging to the group of precursors of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) has arrived in Poland from Western Europe [13, 24]. It has also become popular to use legally available medicines as recreational drugs for the purposes of relaxation and euphoria. Dextromethorphan (DXM), tramadol, caffeine, ephedrine and benzydamine belong to this group of drugs [1, 8, 12, 28]. Some of them are over-the-counter drugs, sold in many shops and petrol stations. They are usually ingested in large doses significantly exceeding therapeutic amounts (several dozen tablets in a single dose). Currently, creating mixtures of several different drugs together with ethanol, in order to achieve stronger effects and limit the costs related to buying expensive drinks and alcoholic beverages is popular among users. Such mixtures are usually consumed at so-called *biforki* (before) parties – organised gatherings before going out to a disco, a pub, or a private party.

## 2. Challenges related to the use of “legal highs” and recreational drugs

### 2.1. Drug users’ knowledge of interactions and dosing of recreational drugs

Individuals using various recreational substances are carrying out a form of self-experimentation, collecting observations and conclusions which cannot be gained by either physicians or toxicologists for ethical reasons. Users obtain knowledge on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of xenobiotics and their interactions by reading scientific publications. This information is exploited to prepare mixtures of “legal highs”, illegal drugs and medicines.

Recreational drugs are euphoria-generating compounds – ones that stimulate the reward system in the central nervous system, which is sometimes called the brain pleasure centre [7, 9, 14, 20, 21]. Neurotransmitters such as dopamine and serotonin are involved in the process of stimulation of this system, and the neuromodulators are endogenous opioid peptides [7, 9, 20]. Recreational drug consumers are thoroughly familiar with scientific terminology and the mechanisms of relevant receptor stimulation [7, 9, 14, 20]. They ingest related derivatives such as TFMPP and BZP,

knowing that their combined use leads to effects similar to those of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) [3, 15, 17]. Recently, compounds increasing serotonin concentration in the central nervous system have become very popular. TFMPP is a non-selective agonist of serotonin 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. Tramadol is a norepinephrine and serotonin reuptake inhibitor. Hallucinogenic derivatives of amphetamine, i.e. MDMA and MDA, release serotonin from neuron depots [3, 5, 27]. Dextromethorphan as a serotonin and dopamine reuptake blocker can in some individuals cause powerful but short-lasting antidepressant effects [18, 28].

Information on internet pages and discussion forums confirms this knowledge of the actions and effects of various recreational drugs possessed by drug users. On one of the internet pages: [hyperreal.info](http://hyperreal.info), one can find information on the mechanism of ecstasy action titled “ecstasy safety”, with a detailed description of serotonin activity, serotonin reuptake channels, or monoamine oxidase (MAO) enzymes. On web page: [etest.webpark.pl](http://etest.webpark.pl) the effects of this drug are described colloquially – here are some quotations: “an ecstasy ‘ride’ in reality is a serotonin ‘ride’! Your synaptic endings have released all serotonin deposits, and MAO has broken them down. It’s gonna take a long time to resupply the serotonin shortage (...). Sooner or later (opt for the first one) the neurotransmitter reserves will decrease so much, that taking further pills won’t help. It’s no use taking 8 pills in one night (...) Your movement will be thanks to additions of various stimulants, e.g. amphetamine”.

Users warn each other about the dangers connected with mixing various substances and using high “non-therapeutic” doses: “Tramadol – at the beginning you must be careful with opioid action (...) On occasion, I’ve forgotten to breathe after only 400 mg (...). Besides opioid action, there’s also serotonin activity and this can be the cause of many bad trips. Read the topic ‘post-tramal epilepsy’, find out what MAO inhibitors are and make sure you don’t take them. Don’t mix with ephedrine or DXM”.

Clinical toxicologists, based on their own experiences and literature data, know what doses of “legal highs” and other substances are taken by their users for recreational purposes. This narrow group of specialists is also familiar with adverse effects and intoxication symptoms occurring after ingesting large doses of these drugs. It is thus important that this knowledge should be available to emergency medicine personnel and paramedics.

## 2.2. Problems linked with achieving a credible toxicological interview

The toxicological interview is a basic activity in the diagnosis of poisonings. It is often the most difficult part of the medical examination of the patient. One of the significant obstacles is clouding of consciousness – quantitative (sedation, coma) and qualitative (confusion, excitement). Obtaining reliable information from patients is often impossible because patients do not want to admit to using illegal substances, as they are afraid of the legal consequences. They give extraordinary explanations as to the circumstances of the drug use, accusing unknown individuals of spiking their food or drink. This makes the diagnosis significantly more difficult or sometimes even impossible. In such cases one must apply up-to-date knowledge about the most popular drugs in particular age groups and try to establish whether the circumstances and information obtained during the medical interview are able to confirm or exclude the initial suspicion. Toxicologists also draw on their experience and make use of available results of questionnaire surveys and statistical studies. Some Polish studies have shown that among youths aged 11–15 the most popular recreational drugs are ethanol and volatile substances [25]. First use of psychoactive substances is as follows: medicinal drugs used to get high (average age for boys: 13.7, girls: 14.2); marijuana or hashish and amphetamine (average age for both sexes is 14.3 and 14.4 respectively) and ecstasy (14.7 for boys; 13.8 for girls) [25].

Similar studies concerning the use of OTC (over the counter) drugs have not been performed in Poland yet – therefore one must use results obtained in other countries. Analysis of those results shows that DXM users are usually teenagers [11], which is consistent with the observations of Polish clinical toxicologists [8]. Up till recently, illegal drugs were mainly used by teenagers [19]. Nationwide (Polish) studies performed in the late 1990s and at the beginning of the 21<sup>st</sup> century confirmed that illegal drugs had entered into the world of adults, especially young adults, aged up to 25 [19]. Similar conclusions have been drawn by clinical toxicologists, who observe that more and more frequently the victims of accidental or sometimes suicidal intoxications are adult individuals.

Sometimes it is not difficult to carry out a medical interview because the patients themselves willingly recount their experiences of using various pharmaceuticals and “legal highs”. In such a situation, the problem consists in confirming the reliability (credibility) of the interview. During the last few months, at the Department of Toxicology of F. Raszeja Hospital in

Poznań, a male patient aged 33, a professional pharmacist, who is addicted to opioids and benzodiazepines, has been admitted for treatment 5 times. The man admitted using various drug mixtures, and did not conceal his knowledge of interactions and adverse effects and his fascination with the subject. A 22 year old male patient, treated twice in 2009, behaved in a similar manner. The patient dreamt about studying pharmacy and eagerly experimented on himself, using different drugs and substances, e.g. gamma-butyrolactone (GBL). In the latter case, diagnosis of GBL intoxication was made solely on the basis of the interview, because of a lack of possibilities of performing a toxicological test to detect this compound.

## 2.3. Problems linked with establishing of the cause of an intoxication based on a physical examination

In the case of an incomplete and unclear interview, a physical examination becomes a significant part of the diagnosis process. A detailed examination through visual inspection, touching (palpation) and sometimes smelling, may sometimes result in a prompt preliminary diagnosis. Such an examination is also applicable in cases where the observed symptoms form a syndrome known as a “toxidrome” which is specific for a particular group of substances [4]. The most characteristic toxidromes are: hallucinogenic toxidrome (e.g. LSD, psilocybin, mescaline), sympathomimetic toxidrome (amphetamine and its derivatives, caffeine, theophylline), serotonin toxidrome (antidepressant drugs in the serotonin reuptake inhibitor group together with MAO inhibitors) and cholinergic (anticholinergic) toxidrome (ethanol, atropine and its derivatives, carbamazepine) [4].

In the past, when the availability of illegal drugs of abuse was limited, it was relatively easy to make a diagnosis based on visual inspection and physical check-up of the patient. Individuals addicted to opiates, especially “Polish heroin”, namely an extract obtained by cooking poppy straw, exhibited a specific clinical syndrome – opioid toxidrome. Currently, knowledge about symptoms of intoxications is rather insufficient or unspecific. It would seem that, because of the synergetic action of many drugs, serotonin toxidrome might be frequently diagnosed. One of the causes of this toxidrome may be long-term use of antidepressants belonging to the group of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) ingested together with large doses of tramadol [6]. The experience of Polish clinical toxicologists indicates that diagnosis of this toxidrome is not always easy and occurrence of some of its symptoms,

e.g. high body temperature, often suggests other causes to doctors, e.g. alcohol withdrawal syndrome or acute infection.

#### 2.4. Difficulties associated with the performance of reliable and relevant laboratory diagnostics

A growing challenge for clinical toxicologists is awareness of the fact that it is impossible to detect most of the popular legal highs and recreational drugs in routine toxicological analyses performed in a hospital. Difficulties already arise at the stage of screening tests and the biggest problems are connected with the lack of possibility of quantitative determination of compounds in biological specimens that are useful in monitoring the course of an intoxication. Both clinical and forensic toxicologists, together with laboratory analysts and diagnosticians, are aware of many factors which make it impossible to perform laboratory tests in such a way that they could completely and confidently interpret the clinical state of the intoxicated patient. Unfortunately, this is not common knowledge amongst most physicians and members of the general public in Poland, who have very exaggerated expectations in this matter. Amongst health care professionals who consult clinical toxicologists there is a strong conviction about the high value of various commercial tests that detect drugs in urine. The opinion prevails that performing a single test and obtaining a negative result rules out intoxication by a substance from the defined group e.g. benzodiazepines, amphetamine, or antidepressants. A so-called positive result also causes great problems, especially when it is not supported by an interpretation by a clinical toxicologist. It can sometimes happen that on the basis of such tests, not only are specific antidotes available to emergency medicine rescue teams or hospital personnel prescribed, but expensive, highly specific rapid poison elimination procedures are also applied. In such cases, neither possible influences of environmental factors nor toxicokinetic and toxicodynamic determinants, nor possible interpretational errors originating from the limitations of generally applied analytical methods are taken into consideration.

In most diagnostic and toxicological hospital laboratories, immunological and enzymatic methods are applied to determination of drugs (e.g. carbamazepine, tricyclic antidepressants); these may be erroneous because of the phenomenon of cross-reactivity [22]. In casualty (E. R.) departments, obsolete colorimetric methods are used for determination of non-beverage alcohols. Most screening tests for the presence of illegal and medicinal drugs are performed by urinalysis,

utilising methods that are not very specific, e.g. thin layer chromatography or colorimetry. Clinical toxicologists are aware of these limitations and the risk of analytical errors related to inappropriate collection, storage and transportation of samples [10]. They would be only too happy to apply accurate and highly specific methods available in forensic toxicology laboratories, but they realise that introduction of such diagnostic tools into the health care system is impossible in the current situation, due to organisational, financial and other reasons.

### 3. Summary

The wide availability and great variety of legal and illicit drugs constitutes a great challenge both for clinical and forensic toxicologists. Clinical toxicologists, who are observing an increasing number of intoxications with these substances, are at the same time aware that the real number has been underestimated. This is connected with several factors, of which the most important is problems with carrying out a reliable toxicological interview and the limited possibilities of its verification by toxicological laboratory tests. In many cases, even in hospital toxicological laboratory conditions, it is not possible to perform specific tests, and so it is not possible to identify samples of the drugs used by the patients. Forensic toxicologists have the appropriate knowledge and methodology to solve the above mentioned problems; however, this diagnostic analysis is expensive and due to organisational problems, is difficult to perform in a casualty (E. R.) setting. However, having observed current problems, it seems likely that reality will force both toxicological milieus to define new roles in the prevention and diagnosis of acute intoxications.

### References

1. Babu K., Boyer E. W., Hernon C. [et al.], Emerging drugs of abuse, *Clinical Pediatric Emergency Medicine* 2005, 6, 81–84.
2. Babu K., McCurdy C. R., Boyer E. W., Opioid receptors and legal highs: Salvia divinorum and Kratom, *Clinical Toxicology* 2008, 46, 146–152.
3. Bankson M. G., Cunningham K. A., 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA) as a unique model of serotonin receptor function and serotonin-dopamine interactions, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001, 297, 846–852.



4. Dart R. C., Medical toxicology, Williams and Wilkins, Lippincot 2004.
5. Doly S., Valjent E., Setola V. [et al.], Serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptors are required for 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced hyperlocomotion and 5-HT release *in vivo* and *in vitro*, *The Journal of Neuroscience* 2008, 28, 2933–2940.
6. Hersh E. V., Pinto A., Moore P. A., Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents, *Clinical Therapeutics* 2007, 29, 2477–2497.
7. Koob G. F., Bloom F. E., Cellular and molecular mechanisms of drug dependence, *Science* 1988, 242, 715–723.
8. Łukasik-Głębocka M., Dekstrometorfan i benzydamina – nowe substancje odurzające, *Serwis Informacyjny – Narkomania* 2008, 41, 16–19.
9. Machoy-Mokrzyńska A., Borowiak K., Białecka M., Neuronalne i molekularne mechanizmy powstawania uzależnień, *Annales Academiae Medicae Stetinensis* 2007, 53, 9–12.
10. Monitoring biologiczny narażenia na czynniki chemiczne w środowisku pracy, Jakubowski M. [red.], Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1997.
11. Murray S., Brewerton T., Abuse of over the counter dextromethorphan by teenagers, *Southern Medical Journal* 1993, 86, 1151–1153.
12. Mycyk M. B., Tudor B. C., DiMaano J. Q., ED visits and hospitalizations are increasing among young adults abusing oral narcotics, *Clinical Toxicology* 2005, 43, 668.
13. Nicholson K. L., Balster R. L., GHB: a new and novel drug of abuse, *Drug and Alcohol Dependence* 2001, 63, 1–22.
14. Olds J., Milner P. M., Positive reinforcement produced by electric stimulation of septal area and other regions of rat brain, *Journal of Comparative & Physiological Psychology* 1954, 47, 419–427.
15. Partilla J. S., Dempsey A. G., Nagpal A. S. [et al.], Interaction of amphetamines and related compounds at the vesicular monoamine transporter, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2006, 319, 237–246.
16. Richardson W. H., Slone C. M., Michels J. E., Herbal drugs of abuse: An emerging problem, *Emergency Medicine Clinics of North America* 2007, 25, 435–457.
17. Schechter M. D., Use of TFMPP stimulus properties as a model of 5-HT<sub>1B</sub> receptor activation, *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 1988, 31, 53–57.
18. Schwartz R. H., Adolescent abuse of dextromethorphan, *Clinical Pediatrics* 2005, 44, 565–568.
19. Sierosławski J., Bukowska B., Substancje psychoaktywne – postawy i zachowania. Raport z badań ankietowych przeprowadzonych w Łodzi w 2004 r., Warszawa 2004.
20. Spanagel R., Weiss F., The dopamine hypothesis of reward: past and current status, *Trends in Neurosciences* 1999, 22, 521–527.
21. Vetulani J., Uzależnienia lekowe: mechanizmy neurobiologiczne i podstawy farmakoterapii, *Alkoholizm i Narkomania* 2001, 14, 13–58.
22. Wachowiak R., Ocena toksykologiczna metod diagnostycznych stosowanych w zatruciach środkami psychoaktywnymi, *Przegląd Lekarski* 2001, 58, 215–219.
23. Wilkins C., Sweetser P., Differences in harm from legal BZP/TFMPP party pills between North Island and South Island users in New Zealand: A case of effective industry self-regulation?, *International Journal of Drug Policy* 2009, [in press, doi:10.1016/j.drugpo.2009.02.005].
24. Wood D. M., Warren-Gash C., Ashraf T. [et al.], Medical and legal confusion surrounding gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4BD), *QJM* 2008, 101, 23–29.
25. Woynarowska B., Mazur J., Używanie substancji psychoaktywnych i inne zachowania ryzykowne u młodzieży w wieku 11–15 lat w Polsce w 2002 roku, *Alkoholizm i Narkomania* 2003, 6, 155–171.
26. Yan F., Roth B. L., Salvinorin A., A novel and highly selective kappa-opioid receptor agonist, *Life Sciences* 2004, 75, 2615–2619.
27. Zacny J. P., Profiling the subjective, psychomotor, and physiological effects of tramadol in recreational drug users, *Drug and Alcohol Dependence* 2005, 80, 273–278.
28. Ziaee V., Hamed E. A., Hoshmand A. [et al.], Side effects of dextromethorphan abuse, a case series, *Addictive Behaviours* 2005, 20, 1607–1613.

---

**Corresponding author**

Dorota Klimaszuk  
Oddział Toksykologii i Chorób Wewnętrznych ZOZ  
Poznań-Jeżyce  
ul. Mickiewicza 2  
PL 60-824 Poznań  
e-mail: dorklim0@poczta.onet.pl

---

## OSTRE ZATRUCIA „DOPALACZAMI” I „SUBSTANCJAMI ROZRYWKOWYMI” – WYZWANIA DLA TOKSYKOLOGÓW

### 1. Wstęp

Nazwą „dopalacze” określa się zarówno chemiczne substancje syntetyczne, jak i środki pochodzenia roślinnego stosowane głównie jako psychostymulanty, ale oficjalnie oferowane do tzw. celów kolekcjonerskich. „Substancje rozrywkowe” to szeroka gama środków nielegalnych (narkotyki, substancje pobudzające i odurzające) i legalnych, w tym leków i preparatów farmaceutycznych. Są one powszechnie dostępne, oferowane często jako „dopalacze do alkoholu” na imprezach towarzyskich oraz w pubach, dyskotekach i klubach. Aktualnie modne jest tworzenie własnych, „autorskich” mieszanek i koktajli różnych „substancji rozrywkowych”. Toksykologzy kliniczni i sądowi dostrzegają problem wzrostu używania legalnie dostępnych środków do celów nielegalnych. Od roku 2007 w polskich ośrodkach toksykologicznych wzrosła znacząco liczba zgłoszeń pacjentów z objawami zatrucia tymi substancjami [8]. Jedną z nich jest dekskrometorfan (Acodin), chętnie zażywany przez młodzież gimnazjalną i licealną [8]. Na poznańskim szpitalnym oddziale toksykologii w 2006 r. stwierdzono 1 przypadek zatrucia tym lekiem, podczas gdy w 2008 r. zanotowano już 15 przypadków zatrucia dekskrometorfanem, wymagających hospitalizacji.

Aktualnie dostępna gama substancji do celów rozrywkowych jest niezwykle szeroka. Preparaty mogą zawierać w swym składzie materiał roślinny, substancje półsyntetyczne bądź syntetyczne. Najczęściej stosowane „dopalacze do celów kolekcjonerskich” to różnorodne „tabletki imprezowe”, tzw. *party pills*, np. Diabolo, Spice Diamond, Exotic [23]. Popularne są także środki pochodzenia roślinnego, tj. kratom (*Mitragyna speciosa*), powój hawajski (*Argyreia nervosa*) czy szalwia wieszcza (*Salvia divinorum*), która zawiera salwinorynę A, uważaną za najsilniejszy, naturalny halucynogen [1, 2, 16, 26]. Z reguły głównym składnikiem syntetycznych tabletek imprezowych są środki alternatywne dla metylenodioksymetamfetaminy (MDMA), takie jak benzylpiperazyna (BZP) i 1-(3-trifluorometylo-fenylo)piperazyna (TFMPP) [23]. Z Europy zachodniej dotarła do Polski moda na stosowanie nowej używki: gamma-butyrolaktonu (GBL), środka z grupy prekursorów kwasu gamma-hydroksymasłowego (GHB) [13, 24]. Modne stało się także stosowanie legalnie sprzedawanych leków jako „substancji rozrywkowych” używanych do uzyskania efektu rozluźnienia i przyjemnych doznań. Należą do nich: dekskrometorfan (DXM), tramadol, kodeina, efedryna i benzydamina [1, 8, 12, 28]. Część z nich to specyfiki sprzedawane bez recepty, dostępne w wielu sklepach

i na stacjach benzynowych. Z reguły zażywane są w dużych dawkach znacząco przekraczających dawki terapeutyczne (kilkadziesiąt tabletek jednorazowo). Obecnie wśród użytkowników ceniona jest inwencja w tworzeniu mieszanin kilku różnych środków stosowanych wraz z etanolem, tak, by zwiększyć siłę jego działania i ograniczyć koszty związane z kupowaniem drogich drinków i napojów alkoholowych. Mieszanki te są zażywane na tzw. „biforkach” (ang. before), czyli spotkaniach poprzedzających wyjście do dyskoteki, pubu lub przed imprezą towarzyską.

### 2. Wyzwania związane ze stosowaniem „dopalaczy” i „substancji rozrywkowych”

#### 2.1. Znajomość interakcji i zasad dawkowania preparatów rozrywkowych przez użytkowników

Osoby zażywające różnorodne „substancje rozrywkowe” przeprowadzają na sobie pewien rodzaj eksperymentu, zbierając obserwacje i wnioski, jakich nie są w stanie dokonać, ze względów etycznych, ani lekarze, ani toksykologzy. Wiedzę o procesach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych ksenobiotyków oraz o interakcjach między nimi zdobywają, czytając publikacje naukowe. Informacje te wykorzystują do opracowania mieszanek dopalaczy, narkotyków i leków.

Stosowanie „substancji rozrywkowych” to poszukiwanie środków sprawiających przyjemność, czyli takich, które stymulują układ nagrody w ośrodkowym układzie nerwowym, nazywanym także niekiedy obszarem przyjemności w mózgu [7, 9, 14, 20, 21]. W pobudzeniu tego układu biorą udział neurotransmitery, takie jak dopamina i serotonina, a neuromodulatorami są endogenne peptydy opioidowe [7, 9, 20]. Użytkownicy „substancji rozrywkowych” są doskonale obeznani z terminologią naukową i znają mechanizmy stymulacji odpowiednich miejsc receptorowych [7, 9, 14, 20]. Stosują takie skojarzone środki, jak TFMPP i BZP, wiedząc, że ich połączenie doprowadza do wzrostu poziomu serotoniny i dopaminy, co skutkuje działaniem zbliżonym do metylenodioksymetamfetaminy (MDMA) [3, 15, 17]. Ostatnio szczególnie chętnie używane są substancje podnoszące stężenie serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym. TFMPP jest nieselektywnym agonistą receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>. Tramadol jest inhibitorem wychwytu zwrotnego norepinefryny i serotoniny, a pochodne halucynogenne amfetaminy, tj. MDMA i MDA, uwalniają serotoninę z „magazynów” neuronalnych [3,

5, 27]. Dekstrometorfan jako bloker wychwytu zwrotnego serotoniny oraz dopaminy może powodować u niektórych osób silne, lecz krótkotrwałe działanie antydepresyjne [18, 28].

Potwierdzeniem znajomości oddziaływań różnorodnych substancji rozrywkowych są informacje na stronach i wpisy w forach internetowych. Na jednej z internetowych witryn o nazwie *hyperreal.info* podawane są m.in. zasady oddziaływania *ecstasy* z dokładnym opisem działania serotoniny, kanałów wychwytu serotoniny czy enzymów monoaminooksydazy (MAO). Na stronie o nazwie „*etest.webpark.pl*” opisano językiem kolokwialnym efekty działania tego narkotyku – oto fragment z tej strony: „*«jazda» ekstazowa tak naprawdę jest «jazda» serotoninową! Twoje zakończenia synaptyczne uwolniły wszystkie zapasy serotoniny, zaś MAO je rozłożyła. Minie spoooro czasu, zanim ubytek serotoniny zostanie odtworzony (...) Wcześniej czy później (optuj za pierwszym) rezerwy neuroprzekaźnika obniżysz tak, że dalsze łykanie nic nie da. Nie ma więc sensu branie 8 piguł w wieczór (...) Swój ruch będziesz zawdzięczał domieszkom w postaci różnych stymulantów, np. amfetaminy*”.

Użytkownicy ostrzegają się wzajemnie o niebezpieczeństwach związanych z mieszaniem substancji i stosowaniem wysokich, „nieterapeutycznych” dawek substancji: „*tramadol – na początku trzeba uważać przede wszystkim na działanie opioidowe (...) Zdarzało mi się zapomnieć o braniu nowego oddechu nawet po 400 mg... Oprócz działania opiatowego jest jeszcze to serotoninowe i to właśnie ono bywa przyczyną wielu przykrych przygód. Poczytaj wątek „Padaczka potramałowa”. Sprawdź, co to są inhibitory MAO i upewnij się, że ich nie bierzesz. Nie miksuj z efedryną czy DXM*”.

Toksykologzy kliniczni na podstawie własnych doświadczeń i danych zaczerpniętych z piśmiennictwa wiedzą, jakie dawki „dopalaczy” i innych substancji są stosowane przez użytkowników w celach rekreacyjnych; temu wąskiemu gronu specjalistów znane są także efekty niepożądane i objawy zatrucia występujące po zażyciu wysokich dawek omawianych środków. Istotne jest więc, aby tę wiedzę posiadli także pracownicy służby zdrowia zaangażowani w udzielanie doraźnej pomocy i przeprowadzanie medycznych czynności ratunkowych.

## 2.2. Trudności związane z ustaleniem wiarygodnego wywiadu toksykologicznego

Wywiad toksykologiczny, który jest podstawową czynnością w procesie diagnostycznym zatrucia, często bywa najtrudniejszym elementem badania pacjenta. Jedną z istotnych przeszkód są zaburzenia świadomości – ilościowe (np. senność, śpiączka) i jakościowe (splątanie, pobudzenie). Uzyskanie wiarygodnych informacji od pacjenta jest niejednokrotnie niemożliwe również z tego względu, że pacjenci nie chcą przyznać się do zażywania

substancji nielegalnych, obawiając się sankcji prawnych. Opowiadają o niesamowitych okolicznościach zażycia substancji, przypisując nieznanym sprawcom dosypianie lub dolanie jakichś środków, co znacząco utrudnia, a niekiedy wręcz uniemożliwia postawienie diagnozy. W takich sytuacjach trzeba posiłkować się aktualną wiedzą o tym, jakie substancje są „najmodniejsze” w poszczególnych grupach wiekowych i starać się określić, czy okoliczności i informacje znane z wywiadu są w stanie potwierdzić lub wykluczyć wstępne podejrzenie. Toksykologzy posiłkują się również swoim doświadczeniem oraz dostępnymi badaniami ankietowymi i statystycznymi. Z polskich badań wiadomo, że wśród młodzieży w wieku 11–15 lat najchętniej stosowanymi substancjami rozrywkowymi jest alkohol etylowy oraz wziewne substancje odurzające [25]. Sekwencja pierwszego zażycia substancji psychoaktywnych jest następująca: leki przyjmowane w celu odurzania się (średni wiek u chłopców 13,7 lat, u dziewcząt 14,2 lat), marihuana lub haszysz i amfetamina (u obu płci średnio w wieku 14,3 i 14,4 lat) oraz *ecstasy* (14,7 lat u chłopców, 13,8 lat u dziewcząt) [25]. Wyniki podobnych, szczegółowych badań w kontekście używania leków OTC (ang. *over the counter*), czyli dostępnych bez recepty, są jeszcze w Polsce nieznanne – trzeba więc posługiwać się danymi z innych krajów. Z analizy tych doniesień wynika, że użytkownikami DXM są najczęściej nastolatki [11], co jest zgodne z obserwacjami polskich toksykologów klinicznych [8]. Do niedawna narkotyki były stosowane głównie przez młodzież [19]. Badania ogólnopolskie przeprowadzone w końcu lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku i na początku dwutysięcznych potwierdziły, że narkotyki wkroczyły w świat dorosłych, szczególnie osób młodych, w wieku do 25 roku życia [19]. Do podobnych wniosków dochodzą toksykologzy kliniczni, obserwując, że coraz częściej ofiarami zatrucia przypadkowych, a niekiedy także samobójczych z użyciem narkotyków, są osoby dorosłe.

Niekiedy zdarza się, że zebranie wywiadu nie przysparza trudności, bo pacjent sam bardzo chętnie opowiada o swoich doświadczeniach w stosowaniu różnorodnych farmaceutyków i „dopalaczy”. Problemem staje się wówczas potwierdzenie wiarygodności takiego wywiadu. W ciągu ostatnich miesięcy na Oddziale Toksykologii Szpitala im. F. Raszei w Poznaniu pięciokrotnie leczono pacjenta w wieku 33 lat, z zawodu farmaceutę, uzależnionego od opioidów i benzodiazepin. Mężczyzna ten przyznał się do stosowania najróżniejszych mieszanek lekowych, nie kryjąc się ze znajomością interakcji i efektów niepożądanych oraz fascynacji tą tematyką. Podobnie zachowywał się inny 22-letni pacjent, dwukrotnie leczony w 2009 roku. Pacjent ten marzył o studiach farmaceutycznych i chętnie eksperymentował na sobie, stosując różne leki oraz substancje, np. gamma-butyrolakton (GBL). W tym ostatnim przypadku rozpoznanie zatrucia GBL postawiono wyłącznie na podsta-

wie wywiadu ze względu na brak możliwości wykonania testów toksykologicznych wykrywających tę substancję.

### 2.3. Trudności związane z ustaleniem przyczyny zatrucia na podstawie badania fizykalnego

W przypadku niepełnego i niejasnego wywiadu istotnym elementem procesu diagnostycznego staje się badanie przedmiotowe, tzw. fizykalne. Szczegółowe badanie poprzez oglądanie, dotyk (tzw. badanie palpacyjne), a także węch, może niekiedy zaowocować postawieniem szybkiej diagnozy wstępnej. Jest to realne wówczas, gdy stwierdzone objawy układają się w zespół zwany toksydromem, specyficzny dla poszczególnych grup substancji [4]. Najbardziej charakterystyczne toksydromy to toksydrom halucynogeny (np. LSD, psylocybina, meskalina), toksydrom sympatykomimetyczny (amfetamina oraz jej pochodne, kofeina, teofilina), toksydrom serotoninowy (leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów serotoniny w połączeniu z inhibitorami MAO) czy toksydrom cholinolityczny (etanol, atropina i pochodne, karbamazepina) [4].

W przeszłości, kiedy dostęp do narkotyków był ograniczony, stosunkowo łatwo dawało się postawić rozpoznanie na podstawie oglądania i badania pacjenta. Osoby uzależnione od opiatów, szczególnie tzw. polskiej heroiny czyli wywaru ze słomy makowej, prezentowały charakterystyczny zestaw cech klinicznych układających się w tzw. toksydrom opioidowy. Obecnie symptomatyka zatrucia jest dość skąpa albo mało charakterystyczna. Wydawałoby się, że ze względu na niebezpieczeństwa związane z synergistycznymi oddziaływaniami wielu leków często rozpoznawanym zespołem powinien być toksydrom serotoninowy. Jedną z przyczyn tego toksydromu może być długotrwałe stosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów selektywnego wychwytu serotoniny (SSRI) z jednoczesnym zażywaniem wysokich dawek tramadolu [6]. Z doświadczenia polskich toksykologów klinicznych wynika jednak, że rozpoznanie tego toksydromu nie zawsze jest łatwe i pojawienie się niektórych z jego cech, np. wysokiej temperatury ciała, nasuwa niejednokrotnie lekarzom podejrzenie innych przyczyn, np. alkoholowego zespołu abstynencyjnego czy ostrej infekcji.

### 2.4. Trudności związane z przeprowadzeniem wiarygodnej laboratoryjnej diagnostyki toksykologicznej

Coraz większym wyzwaniem dla toksykologów klinicznych jest świadomość faktu, że większość powszechnie stosowanych „dopalaczy” i „substancji rozrywkowych” jest niemożliwa do wykrycia w rutynowej, szpitalnej diagnostyce toksykologicznej. Trudności pojawiają się już na etapie testów przesiewowych, a największe

problemy sprawia w wielu przypadkach brak możliwości ilościowego oznaczenia substancji w materiale biologicznym przydatnym do monitorowania przebiegu zatrucia. Zarówno toksykolodzy kliniczni, jak i sądowi, diagnosty laboratoryjni i analitycy, zdają sobie sprawę z szeregu czynników uniemożliwiających wykonanie testów tak, by móc ze stuprocentową pewnością interpretować na ich podstawie stan kliniczny zatrutego. Niestety nie jest to wiedza powszechna wśród większości lekarzy i członków polskiego społeczeństwa, których oczekiwania w tej kwestii są bardzo wygórowane. Wśród pracowników ochrony zdrowia zwracających się do toksykologów klinicznych o konsultację dominuje przekonanie o wysokiej wartości różnorodnych komercyjnych testów wykrywających ksenobiotyki w moczu. Panuje pogląd, że jednorazowe przeprowadzenie testu i uzyskanie wyniku negatywnego wyklucza zatrucie substancją z określonej grupy, np. benzodiazepin, amfetamin czy leków przeciwdepresyjnych. Ogromne problemy implikuje także tzw. wynik dodatni, zwłaszcza gdy nie jest on poparty interpretacją toksykologa klinicznego. Zdarza się, że na podstawie takiego oznaczenia samodzielnie ordynuje się nie tylko dostępne w jednostkach ratownictwa medycznego lub placówkach szpitalnych odtrutki specyficzne, ale także drogie, wysokospecjalistyczne procedury przyspieszonej eliminacji trucizn. Nie uwzględnia się wówczas ani możliwego wpływu wielu czynników środowiskowych, ani uwarunkowań toksykokinetycznych i toksykodynamicznych czy też możliwych błędów interpretacyjnych wynikających z ograniczeń powszechnie stosowanych metod analitycznych.

W większości szpitalnych laboratoriów diagnostycznych i toksykologicznych do ilościowego oznaczenia leków (np. karbamazepina, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne) stosowane są metody immunologiczne czy enzymatyczne, w których istotnym czynnikiem błędu jest tzw. zjawisko reaktywności krzyżowej (ang. cross-reactivity) [22]. Na ostrym dyżurze metodą oznaczania alkoholu niespożywczych są w większości przestarzałe metody kolorymetryczne. Większość testów skryningowych na obecność narkotyków i leków wykonuje się, analizując mocz i wykorzystując metody mało obiektywne, tj. chromatografię cienkowarstwową lub kolorymetrię. Toksykolodzy kliniczni zdają sobie sprawę z tych ograniczeń oraz z istnienia ryzyka błędów analitycznych spowodowanych niewłaściwym pobieraniem, przechowywaniem i transportem próbek [10]. Chętnie korzystaliby oni z metod dokładnych i wysoce specyficznych, dostępnych w pracowniach toksykologii sądowej, ale uświadamiają sobie, że wprowadzenie takiej diagnostyki do systemu ochrony zdrowia jest w dzisiejszych warunkach niemożliwe, chociażby ze względów organizacyjnych czy finansowych.



### 3. Podsumowanie

Powszechna dostępność i olbrzymia różnorodność legalnych i nielegalnych środków psychostymulujących i odurzających stanowi wyzwanie zarówno dla toksykologów klinicznych, jak i sądowych. Toksykologowie kliniczni, obserwując rosnącą liczbę zatruc tymi substancjami, zdają sobie jednocześnie sprawę z niedoszacowania ich rzeczywistej liczby. Składa się na to kilka czynników, z których najważniejsze to problemy z ustaleniem wiarygodnego wywiadu toksykologicznego i ograniczone możliwości jego weryfikacji za pomocą testów toksykologicznych. W wielu przypadkach, nawet w warunkach szpitalnego laboratorium toksykologicznego, nie ma możliwości wykonania badań specyficznych, a zatem zupełnie niemożliwa jest identyfikacja dostarczanych próbek substancji stosowanych przez użytkowników. Toksykologowie sądowi dysponują odpowiednią wiedzą i metodyką umożliwiającą rozwiązanie powyższych problemów – diagnostyka ta jest jednak droga i ze względów organizacyjnych trudna do przeprowadzenia w czasie ostrego dyżuru. Obserwując dzisiejsze problemy, wydaje się jednak, że rzeczywistość wymusi konieczność określenia nowej roli obu środowisk toksykologicznych w profilaktyce i diagnostyce ostrych zatruc.