

1,3-DIMETYLAMYLAMÍN

MUDR. MICHAL PATARÁK

II. PSYCHIATRICKÁ KLINIKA SZU A FNŠP FDR BANSKÁ BYSTRICA

HISTÓRIA MOLEKULY

r. 1944 – Eli Lilly získala patent na syntézu 1,3-DMAA

r. 1971 – 1,3-DMAA distribuovaný ako nazálne dekongestívum pod značkou Forthane

r. 1983 – Eli Lilly sťahuje Forthane z trhu

Dochádza k predaju 1,3-DMAA vo výživových doplnkoch pre športovcov a k jeho zneužívaniu ako pouličnej drogy

r. 2010 – Svetová antidopingová agentúra 1,3-DMAA pridala do zoznamu látok, ktorých používanie je u športovcov zakázané

r. 2013 – Americká FDA upozorňuje na potenciálne nebezpečné účinky 1,3-DMAA a nekvalifikuje ho ako výživový doplnok; jeho voľný predaj je ilegálny

MENÁ A IDENTIFIKÁTOR

1,3-dimetylamilin

1,3-DMAA, DMAA

1,3-dimetylpenzilin

Metylhexanin, 4-metylhexán-2-amin

Geranin

$C_7H_{17}N$

FYZIKÁLNA CHARAKTERISTIKA

Mierne rozpustný vo vode, viac rozpustný v etanole, éteri, chloroforme a v rozriedených kyselinách

Amínový zápach

Bod varu 132,5 °C

VÝSKYT V PŘÍRODE

Rostlina *Pelargonium graveolens* (muškát omamný, pelargónia, geránium)

Pelargonium z gréckeho πελαργός = bocian

Graveolens pre vôňu listov – ružovo-bylinková vôňa, v kozmetike sa éterický olej z pelargónie používa ako náhrada vône ruže

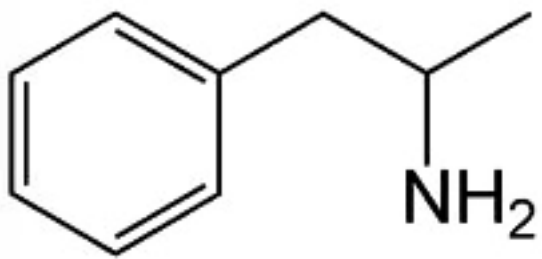
V rastlinách sa však 1,3-DMAA nachádza vo veľmi nízkych množstvách¹, takže 1,3-DMAA v nelegálnych výživových doplnkoch má syntetický pôvod²



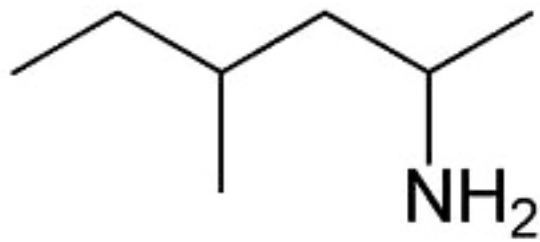
ŠTRUKTÚRA

1,3-DMAA je štrukturálne podobný s amfetamínom

Alifatický amín – na rozdiel od amfetamínu bez benzénového jadra



amfetamín



1,3-dimetylamylamín

JE 1,3-DMAA ŠKODLIVÁ A NEBEZPEČNÁ LÁTKA?

36-ročný muž zapil štvrtinu prášku z balíčka „Cocaine party“, kde bolo 50 mg 1,3-DMAA.

Po miernej eufórii pocítil slabosť a nestabilitu v nohách, ktorú išiel vyspať do hotelovej izby.

Ráno sa prebudil s poklesnutým ľavým ústnym kútikom a s ľavostrannou slabosťou tela.

Moč mal pozitívny na etanol, nikotín, paracetamol a 1,3-DMAA.

Dg: pravostranné intracerebrálne krvácanie.



JE 1,3-DMAA ŠKODLIVÁ A NEBEZPEČNÁ LÁTKA?

22-ročný vojak bežal so svojim bataliónom asi 10 minút, keď stratil vedomie a dostal krče do nôh.

Pre asystóliu bola zahájená KPR.

V nemocnici mu bola zistená hypertermia (40,8 °C), známky renálnej insuficiencie, metabolickej acidózy a elevácia CK-MB, troponínu I a myoglobínu.

Išlo o infarkt myokardu.

Toxikológia z krvi: 0,22 mg/l 1,3-DMAA a 2,9 mg/l kofeínu.

Údajne posledné 4 týždne užíval výživový doplnok s obsahom 1,3-DMAA.

JE 1,3-DMAA ŠKODLIVÁ A NEBEZPEČNÁ LÁTKA?

32-ročná vojačka takmer dokončila dvojmiľový zdravotný test, keď začala byť dýchavičná, dostala kŕče do nôh a napokon stratila vedomie.

V nemocnici sa jej obnovila spontánna cirkulácia. Zistila sa jej hypotenzia, tachykardia, hypertermia, metabolická acidóza, renálna insuficiencia a hepatálna dysfunkcia.

Toxikológia po 4 dňoch ukázala 0,04 mg/l 1,3-DMAA a 1,9 mg/l kofeínu.

Údajne užívala dva výživové doplnky s obsahom 1,3-DMAA.

Neskôr mala multiorgánové zlyhanie s rabdomyolýzou a napokon zomrela na refraktérnu sepsu.

ÚČINKY NA TELESNÉ SYSTÉMY (ANIMÁLNE ŠTÚDIE)

Telesný systém	Účinky
Kardiovaskulárny systém	vazokonstrikcia zvýšenie arteriálneho krvného tlaku tachykardia myokardiálna depresia
Respiračný systém	bronchodilatácia zvýšenie pľúcneho objemu nazálna dekongescia
CNS	skrátene pentobarbitalovej narkózy
Renálny systém	zvýšenie diurézy
GIT	zníženie peristaltiky čriev
Reprodukčný systém	antagonizuje acetylcholínom indukovanú kontrakciu uteru

FARMAKOLOGICKÉ ÚČINKY ORÁLNEHO 1,3-DMAA (ČLOVEK)

Telesný systém	Účinok	Dávka
Respiračný systém	bronchodilatácia dekongescia nazálnej mukózy	4-15 mg
Kardiovaskulárny systém	tachykardia	50-75 mg
	vazokonstrikcia zvýšenie krvného tlaku	100 mg
Závažné nežiaduce účinky		100-200 mg opakované dávkovanie počas 24-36 hodín (pre dlhý plazmatický polčas)

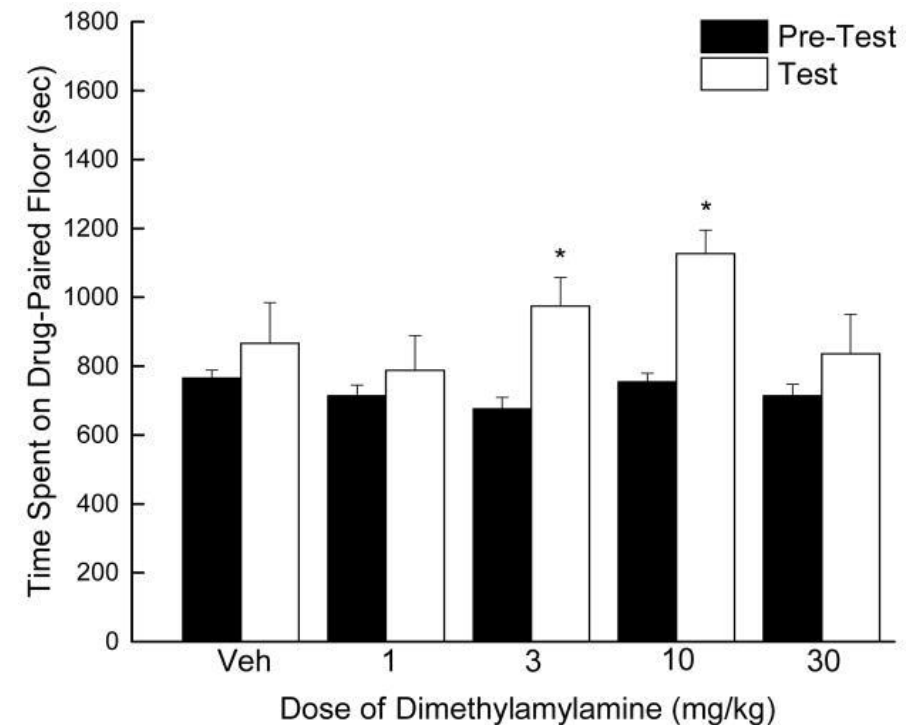
ZÁVISLOSTNÝ POTENCIÁL (MYŠI A POTKANY)

DMAA vedie k lokomotorickej depresii (zníženie spontánnej motorickej aktivity myší v závislosti od použitej dávky – maximum 0-30 min od i.p. podania).

DMAA plne nahradzuje diskriminatívny podnetový účinok kokaínu a čiastočne diskriminatívny podnetový účinok metamfetamínu.

DMAA vedie k podmienenej preferencii miesta (krivka závislosti CPP od dávky má tvar obráteného „U“).

DMAA vedie k účinkom podobným odmene a k podobným subjektívnym efektom ako zneužívané psychostimulanciá.



FARMAKODYNAMICKÉ PÔSOBENIE

Do značnej miery nevyjasnené

I,3-DMAA je alifatický amín so sympatomimetickými vlastnosťami

Adrenergické pôsobenie podobné klonidínu: α_2 adrenergický agonista

Adrenergické látky však nie sú typicky zneužívané, preto sa uvažuje skôr o inhibícii spätného vychytávania katecholamínov a/alebo ich zvýšenom uvoľňovaní

Behaviorálne a toxické účinky I,3-DMAA vykazujú aj isté podobnosti so sérotonínovým syndrómom

Pôsobí I,3-DMAA sérotonínergicky?

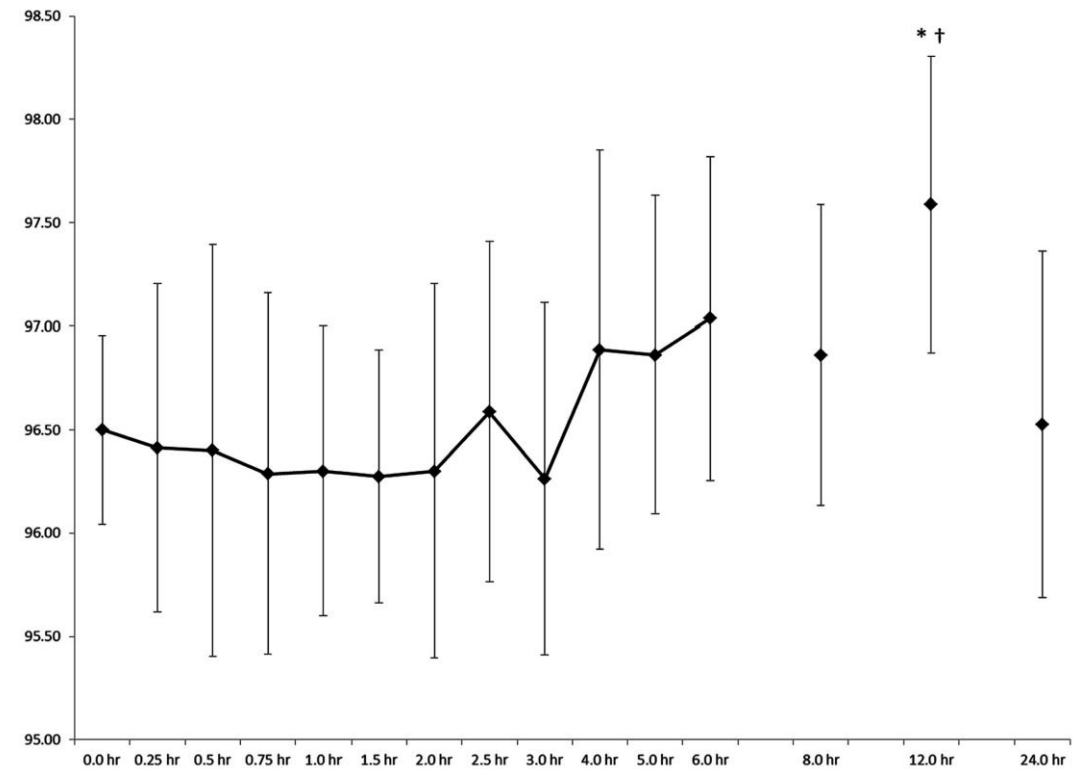
Pôsobí I,3-DMAA dopamínergicky?

FYZIOLOGICKÉ ÚČINKY 1,3-DMAA U ČLOVEKA

Perorálne užitie 25 mg 1,3-DMAA v štúdiu na 8 dobrovoľníkoch

- a) mierne zvýšenie srdcovej frekvencie 12 h od ingescie
- b) významné zvýšenie telesnej teploty 12 h od ingescie
- c) mierne zvýšenie diastolického krvného tlaku 0,25 h od ingescie

Jednorazové perorálne podanie 25 mg 1,3-DMAA nemá v pokojových podmienkach významný vplyv na srdcovú frekvenciu, arteriálny krvný tlak a telesnú teplotu.



FYZIOLOGICKÉ ÚČINKY 1,3-DMAA VO VÝŽIVOVÝCH DOPLNKOCH

10-týždňová štúdia s 25 zdravými mužmi sledovala účinky výživových doplnkov s obsahom 1,3-DMAA.

Neboli zistené žiadne signifikantné rozdiely v arteriálnom krvnom tlaku (i keď systolický tlak bol vo vetve s 1,3-DMAA priemerne o 6 mmHg vyšší a diastolický o 4 mmHg vyšší), v srdcovej frekvencii ani v laboratórnych výsledkoch z krvi.

Výživové doplnky dokonca mierne znižovali plazmatickú hladinu LDL cholesterolu, čo otvára otázku istého kardioprotektívneho pôsobenia 1,3-DMAA.

FARMAKOKINETIKA 1,3-DMAA U ČLOVEKA

Perorálne užitie 25 mg 1,3-DMAA v štúdiu na 8 dobrovoľníkoch

Najvyššia plazmatická koncentrácia: 70 ng/ml

Terminálny polčas: 8,45 +/- 1,9 h

FARMAKOKINETIKA 1,3-DMAA U ČLOVEKA

Perorálne užitie 25 mg 1,3-DMAA v štúdiu na 8 dobrovoľníkoch

Najvyššia plazmatická koncentrácia: 70 ng/ml

Kazuistiky dokumentujúce nežiaduce a nebezpečné účinky 1,3-DMAA uvádzajú 15-30 násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu ako bola zachytená v tejto štúdiu – jednalo by sa o dávky v rozmedzí 375 – 750 mg 1,3-DMAA.

K nežiaducim účinkom výrazne prispieva kombinácia s inými psychoaktívnymi látkami.

FYZIOLOGICKÉ ÚČINKY KOMBINÁCIE KOFEÍNU A 1,3-DMAA

Štúdia na 50-ich zdravých mužských dobrovoľníkov dokumentovala 12-týždňové pôsobenie 250 mg kofeínu a 50 mg 1,3-DMAA (osamote i v kombinácii) na vybrané telesné funkcie. Nebol zistený žiadny signifikantný vplyv na sledované parametre a nebol zaznamenaný žiadny nežiaduci účinok¹.

24-hodinové sledovanie fyziologických efektov kombinácie 75 mg 1,3-DMAA a kofeínu u 10-ich zdravých dobrovoľníkov zistilo aditívny účinok oboch aktívnych látok, pričom v kombinácii zvyšovali systolický krvný tlak až o 20 %².

Kofeín (1,3,7-trimetylxantín) sa v predtréningových pumpách často kombinuje s 1,3-DMAA. Ako A₂ antagonist má nepriamy dopamínergický účinok, ktorý je podstatou jeho psychostimulačného pôsobenia³.

POSTOJE UŽÍVATEĽOV 1,3-DMAA – POZITÍVA

Odlišnosť od amfetamínov: nie je prítomný pocit eufórie („high“ alebo „mood uplift“), ani neprijemný dojazd, vďaka čomu je zrejme 1,3-DMAA vyhľadávaný aj športovcami. *Pozn: priamy dopamínergický účinok 1,3-DMAA, respektíve pôsobenie na DAT alebo dopamínové receptory zatiaľ nebolo opísané.*

Podobnosť s kofeínom: prítomné je nutkanie byť aktívny, nárast psychomotorickej aktivity, ale ovládateľný, nie bezúčelový – energiu je údajne možné venovať tam, kam subjekt chce/potrebuje, pričom sa vie lepšie sústrediť na vykonávanú činnosť.

Podpora cvičenia: citelne pomáha pri cvičení, zvyšuje motiváciu cvičiť, chuť na cvičenie, ako aj výdrž. Zvyšuje úroveň cvičenia a umožňuje podávať nadpriemerné výkony. Jeden z užívateľov to opisuje tak, že „zvládne celý silový tréning, potom poupratuje aj cudzie činky do stojanov a na záver si ešte zacvičí biceps“.

POSTOJE UŽÍVATEĽOV I,3-DMAA – PROBLÉMY

Mnohé predtréningové pumpy s obsahom I,3-DMAA neobsahujú informáciu o presnom zložení. Na etikete je síce dostupná informácia o jednotlivých zložkách, ale nie je uvedený ich pomer alebo hmotnosť na objem prípravku. Pri niektorých prípravkoch dokonca užívatelia zaregistrovali odlišné účinky rovnakého výrobku z rôznych várok, niekedy dokonca rovnakého produktu rovnakej várky, len rôznej príchute.

Podvody výrobcov. Niektorí užívatelia zaregistrovali zmenu v látkovom zložení predtréningových púp tým, že im prišlo po požití prípravku zle, mali nepríjemné pocity, točila sa im hlava, boli svetloplachí a daný účinok nepodporoval nielen cvičenie a výkon, ale ani neumožňoval žiadny zážitok v rámci rekreačného užívania I,3-DMAA.

Kombinácia s kofeínom môže byť nepríjemná. Podľa užívatel'ov viac zvyšuje krvný tlak a termogénny účinok je pri kombinácii kofeínu s I,3-DMAA výraznejší.

POSTOJE UŽÍVATEĽOV 1,3-DMAA – PROBLÉMY

Kombinácia s yohimbínom môže byť po čase problematická. Problém spočíva v tom, že na yohimbín nevzniká tolerancia ako na 1,3-DMAA alebo kofeín. Užívateľia si už v krátkom čase zvyšujú dávky, a vtedy ich môže „prekvapit“ nepríjemný intoxikačný efekt z predávkovania yohimbínom. *Pozn: yohimbín je indolamínový alkaloid, α_2 -antagonista, ktorý zvyšuje cholinergickú parasimpatikóvu aktivitu a znižuje adrenergickú sympatikóvu aktivitu, pôsobí sympatikolyticky a používa sa v liečbe zlyhania genitálnej odpovede vaskulárneho alebo diabetického pôvodu. Má povest' afrodisiaka. Môže pôsobiť anxiogénne.*

Problém s anaeróbnym výkonom: Niektorí užívateľia vnímajú zvýšenie krvného tlaku veľmi nepríjemne a tento účinok im napriek istej stimulácii po užití 1,3-DMAA znižuje výkonnosť.

Na 1,3-DMAA vzniká návyk. Jeden z užívateľov sa vyjadril nasledovne: „Keď si užívateľia, ktorí si na účinok 1,3-DMAA zvykli, zabudnú predtréningovú pumpu doma, tak sa pred posilňovňou otočia a idú si späť po ňu alebo vôbec necvičia.“

REKREAČNÉ UŽÍVANIE

V predtréningových pumpách sa obvykle nachádza 20-50 mg 1,3-DMAA.

50 mg dávka dokáže podľa mnohých užívateľov zdvihnúť náladu, „nakopnúť“ podľa iných zas na náladu nemá žiadny vplyv, iba stimuluje a zvyšuje bdelosť a pozornosť. Iní dokonca tvrdia, že perorálne použitie vedie len k nepríjemnému stimulačnému účinku podobnému kofeínu alebo efedrínu, bez príjemných alebo uvoľňujúcich účinkov, ktorý trvá 5 hodín. Niektorí zaznamenali pocit šťastia, iní hovoria, že je to skôr zmiešanina hnevu a šťastia. Niektorí referujú o vynikajúcich sexuálnych zážitkoch po užití 1,3-DMAA.

Negatívne skúsenosti a nežiaduce účinky pociťujú užívatelia pri dávke okolo 100 mg 1,3-DMAA.

Medzi nepríjemné účinky užívatelia radia halucinácie, paranoju, depresiu, disociáciu, synestézie, zvýšenie úzkosti, panické záchvaty, nervozitu, potenie, cefaleu a zvracanie.

Preferuje sa perorálne použitie pred šnupaním (vedie k páleniu nosovej sliznice) alebo fajčením (údajne to veľmi nápadne a špinavo dymí, pričom fajčením 1,3-DMAA stráca svoju potenciú).

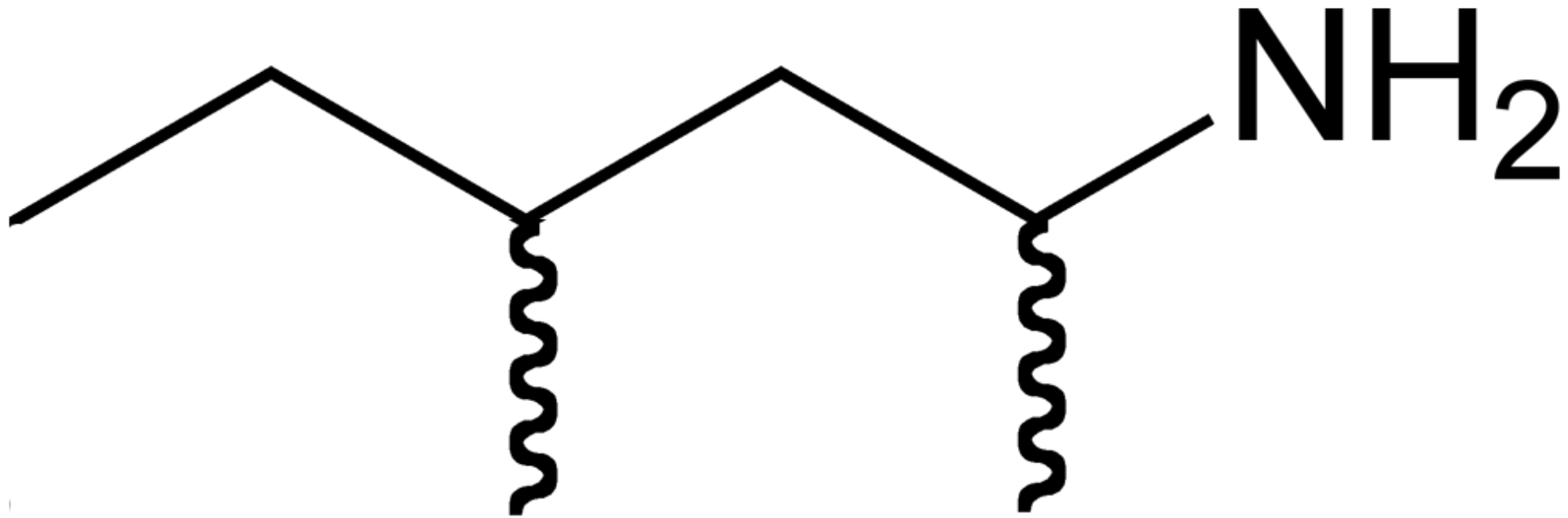
ZÁVER

1,3-DMAA nemá stále vyjasnený farmakologický mechanizmus pôsobenia.

Napriek tomu o 1,3-DMAA klesá vedecký a publikačný záujem (najviac publikácie pochádzajú z obdobia 2011-2015).

1,3-DMAA možno klasifikovať ako mierne psychostimulancium, ktoré:

- a) má istý závislostný potenciál
- b) má skôr obmedzený potenciál v zmysle rekreačného užívania
- c) najviac vyhovuje užívateľom, ktorí chcú zvýšiť svoje športové výkony alebo znížiť svoju telesnú hmotnosť
- d) je podľa dostupných štúdií v nízkych dávkach relatívne bezpečné
- e) môže však viesť k fatálnym nežiaducim účinkom
- f) môže zhoršiť priebeh duševnej poruchy alebo exacerbovať duševnú poruchu v remisii
- g) je odôvodnené považovať za drogu



ĎAKUJEM ZA POZORNOSŤ

MUDR. MICHAL PATARÁK

II. PSYCHIATRICKÁ KLINIKA SZU A FNŠP FDR BANSKÁ BYSTRICA