

STRESZCZENIE

W niniejszym artykule przybliżono różne grupy substancji psychoaktywnych, czyli związków chemicznych zmieniających postrzeganie świata. Ich klasyfikacji dokonano na podstawie głównych efektów na psychikę wywoływanych przez te substancje. W artykule wyodrębniono: stymulanty, empatogeny, halucynogeny i depresanty, i scharakteryzowano farmakologiczne mechanizmy działania tych substancji oraz problematykę społeczną w Polsce i w Europie związaną z ich zażywaniem.

WSTĘP

Istnieje kilka możliwości klasyfikacji substancji psychoaktywnych. Jedną z nich jest podział ze względu na ich molekularny mechanizm działania na układ nerwowy. Klasyfikacja ta może być jednak problematyczna, ponieważ wiele z tych substancji ma bardzo szerokie spektrum działania – jednocześnie mogą wpływać nawet na kilkanaście różnych receptorów i kilka układów [1]. Podziału substancji psychoaktywnych można dokonać również na podstawie budowy molekularnej, ale wiadomo, że niektóre cząsteczki (np. katynony) pomimo podobieństw strukturalnych mogą mieć odległe efekty narkotyczne [2]. W końcu, można klasyfikować substancje psychotropowe ze względu na subiektywne objawy wynikające z ich zażycia, ale znowu nie jest to sposób idealny, ponieważ jedna substancja (np. alkohol) w zależności od dawki może być jednocześnie stymulująca jak i sedatywna (uspokajająca) [3]. Zazwyczaj jednak można wyodrębnić przeważający skutek narkotyczny, którego doświadcza większość użytkowników. Dlatego też w tym artykule substancje psychoaktywne sklasyfikowano na podstawie ich głównych efektów na psychikę, wyodrębniając stymulanty, empatogeny, depresanty i halucynogeny. Charakterystyka poszczególnych grup została poprzedzona omówieniem ogólnych mechanizmów oddziaływania substancji psychoaktywnych na mózg.

PODSTAWY ODDZIAŁYWANIA SUBSTANCJI PSYCHOAKTYWNYCH NA UKŁAD NERWOWY

Prawidłowa praca mózgu opiera się na współdziałaniu kilku układów, z których największymi są: główny układ hamujący – GABA-ergiczny oraz główny układ pobudzający – glutaminergiczny. Oprócz tego wyróżniamy też między innymi układ dopaminergiczny, cholinergiczny, serotoninergetyczny, noradrenergiczny, opioidowy czy endokannabinoidowy. Wszystkie one modulują pracę neuronów poprzez neuroprzekaźniki o zróżnicowanej budowie, działające na konkretne receptory, ściśle zlokalizowane w konkretnych częściach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [4,5]. Ewolucyjnie, systemy te pojawiły się dość wcześniej u zwierząt i wraz ze wzrostem złożoności OUN zaczęły pośredniczyć w odczuwaniu stanów emocjonalnych, m.in. szczęścia, niepokoju oraz pobudzenia. Wszystkie substancje psychoaktywne w różnym stopniu działają na te systemy, a często jednocześnie na kilka z nich. Od różnego stopnia ich modulacji zależy ostateczny wpływ narkotyku na zmianę postrzegania rzeczywistości [5].

Szczególną uwagę w kontekście narkotyków poświęcono układowi nagrody, który pośredniczy w odczuwaniu przyjemnych doznań. Ważną składową układu nagrody jest układ dopaminergiczny. Prawie wszystkie znane narkotyki (poza psychodelikami) aktywują ten układ i powodują wyrzuty dopaminy (DA) z pola brzusznej nakrywki (ang. *ventral tegmental area*, VTA) do struktur posiadających receptory dopaminowe, takich jak jądro półleżące (ang. *nucleus accumbens*, NAC), ciało migdałowe czy hipokamp [4,6-8]. Zaobserwowano również, że zażycie narkotyku powoduje długotrwałą modyfikację synaps, czyli połączeń pomiędzy neuronami, w obrębie tych struktur. Zjawisko to nosi nazwę neuroplastyczności. Zmiany neuroplastyczne modyfikują komunikację sieci nerwowej

mgr Łukasz Bijoch¹✉,
mgr farm. Martyna Pękała²,
dr Anna Beroun¹

¹Pracownia Plastyczności Neuronalnej,
²Pracownia Neurobiologii, Centrum Doskonałości w zakresie neuroplastyczności i chorób mózgu – BRAINCITY, Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego Polska Akademia Nauk, Warszawa

https://doi.org/10.18388/pb.2021_376

✉ autor korespondujący: l.bijoch@nencki.edu.pl

Słowa kluczowe: substancje psychoaktywne, narkotyki, stymulanty, depresanty, empatogeny, halucynogeny

Wykaz skrótów: DA – dopamina; DAT – transporter wychwyty zwrotnego dla dopaminy; NA – noradrenalina; NET – transporter wychwyty zwrotnego dla noradrenaliny; 5-HT – serotonina; SERT – transporter wychwyty zwrotnego dla serotoniny

i obecnie uważa się je za molekularną podstawę uzależnienia [4,9].

Większość badań nad komórkowymi mechanizmami działania narkotyków zostało przeprowadzonych na gryzoniach: szczurach i myszach, ponieważ podobnie jak u ludzi, substancje te mają dla nich właściwości nagradzające, które u ludzi uznawane są za motywację do narkotyżowania się [9]. Właściwości nagradzające substancji psychoaktywnych mierzy się np. testem warunkowanej preferencji miejsca. Podczas niego, eksperymentator podaje substancję zwierzęciu tylko w momencie gdy przebywa ono w konkretnej części klatki. Zwierzę szybko uczy się to miejsce odwiedzać (jeśli odczuwa przyjemność po narkotyku) lub unikać (jeśli odczuło tam negatywne doznania) [4].

W następnych rozdziałach scharakteryzowano kolejne grupy substancji psychoaktywnych oraz problematykę społeczną związaną z ich zażywaniem.

STYMULANTY

Stymulanty są grupą substancji psychoaktywnych wpływających pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy. Intensyfikują przyjemne doznania, powodują zwiększenie czujności i poczucia szczęścia, zwiększają energię, poczucie własnej wartości i pobudzają seksualnie. W obręb stymulantów wchodzi niektóre alkaloidy (zasadowe związki organiczne pochodzenia naturalnego, które w swojej budowie zawierają azot), np. kokaina, kofeina i nikotyna, oraz organiczne aminy (związki chemiczne zawierające grupę aminową), takie jak amfetamina i niektóre jej pochodne.

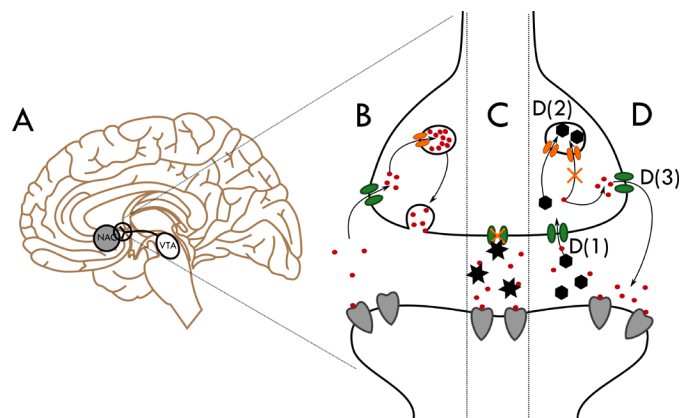
KOKAINA

Kokaina pozyskiwana jest z liści krasnodrzewu pospolitego (*Erythroxylon coca*), rośliny krzewiastej występującej powszechnie w Ameryce Południowej [10]. Obecnie w krajach Unii Europejskiej zażywanie kokainy staje się zauważalnym problemem, a jej rosnąca popularność uwidacznia się poprzez wzrost ilości tego narkotyku wykrywanego w ściekach oraz dużą liczbę udaremnionych przemytów [11]. W Polsce jednakże, kokaina wciąż pozostaje używką niezbyt popularną [12]. Dwie najczęstsze formy przyjmowania kokainy to donosowe wciąganie jej chlorowodoru oraz palenie jej zasady (tzw. cracku). Obie zapewniają silne pobudzenie, poczucie szczęścia i wzmożoną uważność. Euforyczne działanie kokainy jest krótkie i trwa jedynie 20-45 min, po czym szybko ustępuje. Charakterystycznym następstwem zażycia tego narkotyku jest przemożna chęć przyjęcia kolejnej dawki w celu podtrzymania stymulacji [10].

Molekularny mechanizm działania kokainy opiera się na antagonizmie niekompetecyjnym transporterów wychwytu zwrotnego dla dopaminy (DAT), noradrenaliny (NET) i serotoniny (SERT), które znajdują się w błonie presynaptycznej (Ryc. 1). Kokaina blokuje funkcje tych transporterów, co prowadzi do zahamowania wychwytu zwrotnego monoamin: dopaminy (DA), noradrenaliny (NA) i serotoniny (5-HT). Skutkuje to tym, że neurotransmitery te znajdują się dłużej w szczeliny synaptycznej, gdzie przez dłuższy czas oddziałują na receptory w błonie postsynaptycznej [13].

Początkowo uważano, że wpływ kokainy na DA jest kluczowy w wywoływaniu jej psychoaktywnych efektów, ponieważ zablokowanie układu dopaminergicznego całkowicie niwelowało jej efekty psychomotoryczne oraz nagradzające u zwierząt [13]. Obecnie jednak wiadomo, że także układ serotoninerogeniczny i adrenergiczny uzupełniają te efekty [13,14]. Kokaina blokując funkcje DAT, NET i SERT zaburza te układy w sposób niespecyficzny, wpływając jednocześnie na różne typy komórek w całym mózgu, pełniące czasem przeciwstawne funkcje [4]. W obrębie samego układu serotoninerogenicznego wykazano, że w efektach działania kokainy w odmienny sposób pośredniczą różne receptory dla 5-HT [15]. Również w obrębie układu noradrenergicznego wykazano, że za efekt zwiększonej lokomotoryki odpowiadają zarówno receptory adrenergiczne α_1 i β , ale za efekty nagradzające tylko receptory α_1 [16]. Z powodu swojego niespecyficznego działania, kokaina zaliczana jest do zwyczajowej klasy *dirty drugs*, czyli substancji mających wiele molekularnych celów i przez to wywołujących różnorakie efekty na organizm [13].

Najlepiej poznanym układem w kontekście zażywania kokainy jest układ dopaminergiczny, w którym szczegółowo opisano dwie główne populacje komórek wrażliwych na dopaminę: mających na swojej powierzchni receptory D_1 lub D_2 . Wykazano, że kokaina zwiększa aktywność komórek posiadających receptory D_1 , a zablokowanie ich aktywności blokuje nagradzające właściwości kokainy. Z kolei neurony z receptorami D_2 zmniejszają swoją aktywność po ekspozycji zwierzęcia na kokainę, a ograniczenie nagradza-



Rycina 1. Główne mechanizmy działania kokainy (★) i amfetaminy (AMPH, ●) na wydzielanie monoamin, na przykładzie projekcji dopaminergicznej. **A)** Jedną z ważnych składowych układu nagrody są projekcje dopaminergiczne z pola brzusznej nakrywki (VTA) do jądra półleżącego (NAC). **B)** W NAC, w fizjologicznych warunkach dopamina (DA, ●) jest uwalniana do przestrzeni synaptycznej, gdzie oddziałuje z receptorami dopaminowymi (●) na błonie postsynaptycznej. Jej nadmiar zostaje usunięty do wnętrza komórki przez transporter wychwytu zwrotnego dla DA (DAT, ●●). W części presynaptycznej DA zostaje przetransportowana przy udziale pęcherzykowego transportera monoamin typu drugiego (VMAT2, ●●) do wnętrza pęcherzyków. **C)** Główny mechanizm działania kokainy w tym układzie opiera się na blokowaniu niekompetecyjnym DAT. Powoduje to, że DA jest dłużej obecna w przestrzeni synaptycznej, gdzie dłużej oddziałuje z receptorami dla dopaminy. **D)** Mechanizm działania AMPH jest wielowymiarowy. D(1) Początkowo blokuje ona kompetencyjnie DAT, przez co wychwyt zwrotny DA jest utrudniony. D(2) AMPH dostaje się do zakończenia aksonalnego, gdzie zostaje upakowana w pęcherzyki zamiast DA. D(3) Rosnące stężenie DA w cytozolu powoduje, że DAT zaczyna ją transportować w przeciwnym kierunku niż w warunkach fizjologicznych, czyli z powrotem do przestrzeni synaptycznej.

jącego efektu można uzyskać przez ich sztuczne pobudzenie [17].

W obrębie układu dopaminergicznego najlepiej poznano także długotrwałe zmiany w mózgu spowodowane zażywaniem kokainy. Odkryto, że kokaina powoduje zmiany w przewodnictwie glutaminergicznym w obrębie NAC, które mogą nastąpić już po jednej ekspozycji na narkotyki [18]. Ważną rolę w plastyczności neuronalnej wydają się odgrywać niedawno poznane receptory sigma, które wpływają na gospodarkę dopaminy w mózgu poprzez tworzenie kompleksów z receptorami dla dopaminy D₁ i D₂ [19,20]. Zablockowanie receptorów sigma w mózgu znosi nagradzające efekty działania kokainy [21]. Oprócz rozwoju uzależnienia, chroniczne stosowanie kokainy związane jest z ryzykiem wytworzenia psychozy, objawiającym się brakiem koncentracji, niepokojem oraz splątaniem. Co więcej, nagłe odstawienie kokainy zmniejsza bazową ilość wydzielanej DA w mózgu, co może prowadzić do dysfunkcji układu nagrody i ogólnej anhedonii [10].

AMFETAMINA I METAMFETAMINA

W Europie zachodniej amfetamina (AMPH) jest mniej popularnym stymulantem od kokainy, ale w Polsce ma bardzo wielu użytkowników [11,12]. Metamfetamina (METH) będąca pochodną amfetaminy (cząsteczką podobną strukturalnie, która ma dołączoną grupę metylową przy atomie azotu) ma z kolei stosunkowo niewielu użytkowników w całej Unii Europejskiej [11,22].

Efekty psychotyczne działania amfetaminy i metamfetaminy są bardzo podobne i obejmują pobudzenie, euforię, podwyższone libido i zwiększoną koncentrację [23]. Objawy te utrzymują się od 4- do 8-krotnie dłużej od tych wywołanych kokainą i wynoszą od 2 do 4 h. Powszechna jest obiegowa opinia o silniejszym działaniu METH w porównaniu do AMPH, jednak w badaniach nad dyskryminacją tych związków osoby badane nie były w stanie wskazać takich różnic [23]. Niemniej jednak, należy pamiętać, że narkotyki wykorzystywane w laboratorium różnią się czystością od tych dostępnych na czarnym rynku, w których zawartość amfetaminy może być bardzo niska i stanowić jedynie 15% [11].

Działanie psychostymulujące AMPH i METH wynika z ich budowy strukturalnej, która przypomina neurotransmitery z grupy monoamin: NA, DA i 5-HT. Z tego powodu AMPH i METH konkurują z nimi o miejsca wiązania na transporterach wychwyty zwrotnego dla monoamin (NET, DAT i SERT, Ryc. 1) [24]. Narkotyki te kompetencyjnie blokują więc wychwyt zwrotny NA, DA i 5-HT, zwiększając ich stężenie i czas oddziaływania w przestrzeni synaptycznej [25]. Efekt ten jest więc podobny do mechanizmu działania kokainy, ale należy podkreślić, że blokowanie kompetencyjne jest dużo słabsze od antagonizmu niekompetencyjnego, a jego skuteczność zależy również w dużej mierze od stężenia narkotyku. Niemniej jednak, określono AMPH jako średnio skuteczny bloker DAT i NET oraz słaby SERT, oraz METH jako średnio skuteczny bloker wszystkich tych transporterów [24].

Działanie METH i AMPH nie kończy się jednak w przestrzeni synaptycznej. W momencie dostania się do cytozolu w części presynaptycznej wpływają one na zlokalizowane tam pęcherzyki z neurotransmiterami [25]. W fizjologicznych warunkach DA, NA i 5-HT pakowane są do wnętrza takich pęcherzyków, by później móc być uwalnianymi do przestrzeni synaptycznej w momencie pobudzenia komórki. Upakowywanie tych neurotransmiterów odbywa się przy udziale pęcherzykowego transportera monoamin typu drugiego (ang. *vesicular monoamine transporter 2*, VMAT2) do którego AMPH i METH mają powinowactwo. Powoduje to, że dostają się one do wnętrza pęcherzyków zamiast neurotransmiterów i przez swoją zasadowość zmieniają ich pH, co uniemożliwia przechowywanie w nich DA, NA i 5-HT. Dochodzi do sytuacji w której DA, NA i 5-HT gromadzą się sukcesywnie w cytozolu, gdzie stężenie rośnie i w efekcie przewyższa ich poziom w szczelinie synaptycznej. Konsekwencją tej zmiany gradientu stężeń jest proces odwrotnego transportu przez DAT, NET i SERT: monoaminy z cytozolu są transportowane z powrotem do szczeliny synaptycznej [4,25].

Oprócz powyższych, AMPH i METH długotrwałe zaburzają gospodarkę neuronalną monoamin. Blokują działanie oksydazy monoaminowej A (MAO_A), czyli enzymu rozkładającego DA, NA i 5-HT [23]. Łączą się również z wewnątrzkomórkowymi receptorami amin śladowych typu pierwszego (ang. *Trace amine-associated receptor 1*, TAAR1), które pośredniczą w fosforylacji DAT, NET i SERT. Ufosforylowane transportery zostają poddane internalizacji i przestają spełniać swoją rolę [25].

Ze względu na to, że mechanizmy działania AMPH i METH opierają się na zmianach gradientów stężeń neurotransmiterów, ich działanie ściśle zależy od dawki. Jednocześnie nie obserwuje się „efektu sufitu” (ang. *dose-effect ceiling*), czyli spadku kumulowania się efektów kolejnych dawek, co niesie duże ryzyko przedawkowania [26]. Podobnie jak kokaina, AMPH i METH również wywołują nagłe zmiany plastyczne w mózgu prowadzące do wytworzenia się tolerancji oraz uzależnienia, a ich chroniczne zażywanie niesie ryzyko zawałów serca oraz wytworzenia psychoz. Pomimo negatywnych właściwości, amfetamina ma również właściwości lecznicze. Paradoksalnie, jej niskie dawki mogą być skuteczne w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń uwagi (ADHD). W Stanach Zjednoczonych amfetamina została zarejestrowana w tym wskazaniu pod nazwą handlową Adderall [26].

KOFEINA

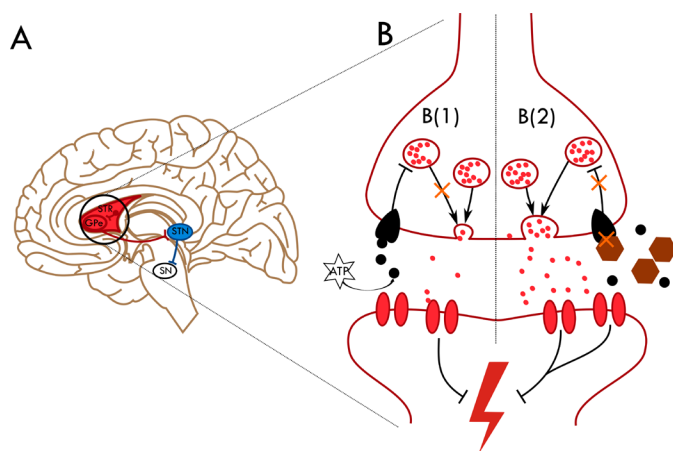
Kofeina należy do alkaloidów naturalnie występujących w liściach krzewu herbacianego (*Camelia sinensis*), nasionach kawy (*Coffea arabica*, *Coffea canephora*), kakao (*Theobroma cacao*) i kilkudziesięciu innych roślinach. Ze względu na zawartość w produktach spożywczych jest najszerzej stosowaną substancją psychoaktywną na świecie. Oprócz kawy, herbaty czy czekolady, jest również obecna w niektórych słodkich i energetycznych napojach. Bywa dodatkiem leków (np.: aspiryna), a nawet sprzedawana jest jej czysta forma.

Efekty działania kofeiny są bardzo indywidualne i zależą w dużej mierze od częstości jej spożywania i wytworzonej tolerancji. U ludzi spożywających dużo kofeiny (>200 mg dziennie) nawet wysoka dawka (400 mg) wywołuje jedynie przyspieszone reakcje na bodźce zewnętrzne. Z kolei u ludzi spożywających mniejsze ilości kofeiny, ta sama dawka wywołuje euforię, pobudzenie oraz wzrost ciśnienia krwi [27]. Spożyta kofeina zaczyna oddziaływać na organizm już po 6 min., a szczyt działania osiąga po 40 min. Wysokie stężenie kofeiny w mózgu może utrzymywać się przez długi czas, ze względu na długi okres półtrwania, wynoszący od 2 do 10 h [28].

Kofeina w OUN działa antagonistycznie do metabotropowych receptorów adenozynowych A_1 i A_{2A} . W fizjologicznych warunkach receptory te są aktywowane przez adenozyne, która powstaje w procesach energetycznych komórek z adenozyne-5'-trifosforanu (ATP) [29]. Receptory A_1 i A_{2A} zmniejszają pobudliwość komórek, więc adenozyne aktywując je, działa jako ogólny inhibitor aktywności neuronalnej, chroniący neurony przed ekscytotoksycznością (proces uszkodzenia neuronów podczas nadmiernego pobudzenia) [30]. Receptory A_1 są powszechne w całym mózgu, ze szczególnie dużym zagęszczeniem w hipokampie, korze, móżdżku i podwzgórze. Zlokalizowane są głównie na błonie presynaptycznej, gdzie hamują wyrzuty glutaminianu, dopaminy i acetylocholino do przestrzeni synaptycznej. Kofeina blokując receptory A_1 zwiększa więc uwalnianie tych neurotransmiterów, co skutkuje ogólnym pobudzeniem organizmu [28].

Receptory A_{2A} znajdują się głównie w prądkowiu i jądrze półleżącym, czyli obszarach wrażliwych na dopaminę [29,31]. W obrębie tych struktur receptory A_{2A} są zlokalizowane postsynaptycznie na GABA-ergicznych neuronach, a ich aktywacja zwiększa pobudliwość tych komórek (Ryc. 2). W ten sposób neurony te pośrednio hamują aktywność istoty czarnej w mózgu [29]. Istota czarna jest odpowiedzialna za wyrzut dopaminy, która powoduje zwiększenie funkcji psychoruchowych (w odróżnieniu od dopaminy z VTA, mającej nagradzającą rolę). Kofeina blokując te receptory wpływa na odhamowanie istoty czarnej i zwiększenie aktywności psychomotorycznej [29].

Na działanie kofeiny organizm szybko wytwarza tolerancję, co spowodowane jest zwiększeniem ilości receptorów adenozynowych na synapsach [32]. Oprócz zmniejszenia stymulujących efektów kofeiny, dochodzi do nadaktywności układu adenozynowego w mózgu. Dlatego też odstawienie kofeiny ma szereg negatywnych efektów takich jak senność, osłabienie nastroju i uwagi, irytacja oraz bóle głowy. Objawy te pojawiają się już po 12-24 h od ostatniego spożycia kofeiny i trwają nawet 9 dni [33]. Obecnie prowadzona jest dyskusja nad sklasyfikowaniem kofeiny jako substancji uzależniającej. Dyskusja ta jest istotna, ponieważ o ile kofeina używana w niskich ilościach powoduje poprawienie działania układu krwionośnego, tak nadużywana ma negatywne właściwości na organizm [34,35].

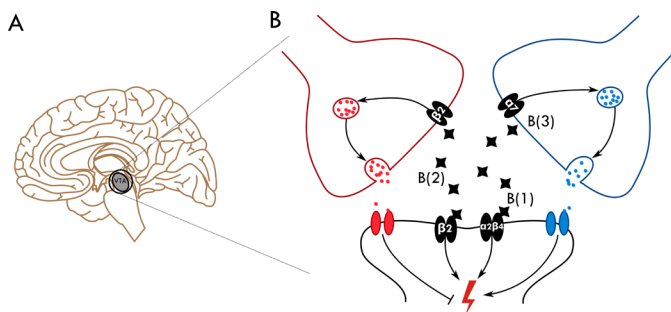


Rycina 2. Mechanizm działania kofeiny na zwiększenie aktywności lokomotorycznej. **A)** Receptory A_{2A} zlokalizowane są na projekcjach hamujących z prądkowia (STR) do neuronów części zewnętrznej gałki bladej (GPe). Informacja z STR i GPe jest dalej przewodzona do jądra niskowzgórzowego Luysa (STN) za pośrednictwem projekcji hamujących (czerwone). Z kolei STN reguluje aktywność neuronów istoty czarnej (SN) za pośrednictwem projekcji pobudzających (niebieskie). **B)** B(1) W fizjologicznych warunkach powstająca z ATP (⊗) adenozyne (●) działa na presynaptyczne receptory A_{2A} (●), zmniejszając uwalnianie GABA (●) do przestrzeni synaptycznej. B(2) Kofeina (●) blokując receptory A_{2A} wpływa pośrednio na zwiększenie uwalniania GABA do przestrzeni synaptycznej. Większe stężenie tego neurotransmitera powoduje, że intensywniej oddziałuje on z receptorami GABA_A (●●) na powierzchni neuronów GPe. Aktywacja GABA_A z kolei skutkuje zmniejszoną aktywnością neuronu. W konsekwencji dochodzi do odhamowania STN, które intensywniej pobudza SN. Skutkuje to zwiększeniem aktywności motorycznej.

NIKOTYNA

Nikotyna jest alkaloidem występującym w tytoniu szlachetnym (*Nicotiana tabacum*). Najczęściej zażywana jest w postaci papierosów, e-papierosów i środków pomagających rzucić palenie (np. plastry nikotynowe). Popularność nikotyny w Europie jest duża – sami tylko palacze stanowią 29% populacji powyżej 15 roku życia [36]. Papieros zawiera ok. 15-20 mg nikotyny i w takich niewielkich dawkach indukuje odczucie przyjemności, redukuje stres i niepokój, lekko pobudza oraz zwiększa lokomotorykę [37].

Nikotyna jest silnym agonistą receptorów nikotynowych, będących receptorami jonotropowymi, które w warunkach fizjologicznych są pobudzane przez acetylocholinę. Aktywacja receptora powoduje otwarcie kanału jonowego, czego następstwem jest napływ jonów sodu i wapnia do wnętrza komórki [38]. Efekt aktywacji receptorów zależy od ich umiejscowienia w obrębie synapsy. W błonie presynaptycznej działają jako autoreceptory i zwiększają wyrzut neurotransmiterów do przestrzeni synaptycznej. Gdy znajdują się w części postsynaptycznej, ich aktywacja prowadzi do generacji potencjałów czynnościowych [39]. Istnieje wiele typów receptorów nikotynowych, które składają się z różnych kombinacji podjednostek α i β , współtworzących strukturę kanału. Odmienne typy receptorów nikotynowych są zlokalizowane w różnych częściach mózgu i charakteryzują się różnym powinowactwem do wiązania ligandów [39]. Skład podjednostkowy receptora nikotynowego determinuje również szybkość jego desensytyzacji, tj. jego uniewrażliwienia



Rycina 3. Molekularny mechanizm działania nikotyny na aktywność układu dopaminergicznego. **A)** Mechanizm działania nikotyny na aktywność neuronów dopaminergicznym pola brzuszno nakrywki (VTA) odpowiada za nagradzające efekty nikotyny. **B)** Nikotyna (■) oddziałuje z receptorami nikotynowymi o różnym składzie podjednostkowym (●●). B(1) W niskich stężeniach łączy się z receptorami $\alpha_2\beta_4$ zlokalizowanymi na części postsynaptycznej, co zwiększa aktywność neuronów VTA. B(2) Wraz ze wzrastającym stężeniem nikotyny aktywowane zostają receptory β_2 zlokalizowane zarówno na części postsynaptycznej neuronów VTA (zwiększając ich aktywność), ale również na projekcjach hamujących (czerwone) do VTA. Prowadzi to do uwalniania GABA (●), które oddziałując z receptorami GABA_A (●●) zmniejsza aktywność VTA. B(3) Nikotyna działa również na receptory α_7 , zlokalizowane na projekcjach pobudzających (niebieskie) do VTA. Ich aktywacja prowadzi do uwalniania glutaminy (●), oddziałującego z receptorami AMPA i NMDA (●●). Aktywacja tych receptorów zwiększa aktywność komórek VTA.

na działanie ligandu spowodowanego kilkukrotną aktywacją w krótkim odstępie czasu [40].

Ze względu na powszechność receptora nikotynowego w OUN, nikotyna ma szerokie działanie na różne struktury mózgowe. Najlepiej opisano jej efekty na działanie układu nagrody, który pośredniczy przyjemnym doznaniom związanym z jej zażyciem [38]. Nikotyna działa bezpośrednio na neurony dopaminergiczne w VTA, które na błonie postsynaptycznej zawierają głównie receptory $\alpha_2\beta_4$ i β_2 (Ryc. 3). Na początku, za pobudzenie układu nagrody odpowiadają receptory $\alpha_2\beta_4$, które są aktywowane niskim stężeniem nikotyny i w ciągu paru minut desensytyzują. Wraz ze wzrastającym stężeniem nikotyny, aktywacji ulegają receptory β_2 , które odpowiadają za podtrzymanie nagradzających efektów [38,39]. Nikotyna działa również na układ nagrody w sposób pośredni, poprzez receptory β_2 na projekcjach hamujących i α_7 , na projekcjach pobudzających do VTA. Początkowo efekty tych projekcji wzajemnie się znoszą. Jednakże, z powodu tego, że receptory α_7 najsłabiej desensytyzują, końcowym efektem działania nikotyny jest wzrost pobudzenia układu nagrody [41].

Chroniczne dostarczanie nikotyny doprowadza do rozregulowania układu cholinergicznego. Obserwuje się zmianę skuteczności działania receptorów nikotynowych, co powoduje, że acetylocholina traci swoją fizjologiczną rolę w regulacji wielu systemów w mózgu [42,43]. Prowadzi to m.in. do długotrwałego zmniejszenia ilości wydzielanej dopaminy w obrębie układu nagrody oraz zwiększonego wydzielania kortykoliberyny (neuroprzekaznika związanego z odpowiedzią na stres) [44,45]. Przy zagrożeniach związanych z nikotyną warto wspomnieć o tym, że ok. 50% palaczy tytoniu umiera przedwcześnie (średnio ok. 14 lat wcześniej w porównaniu do osób niepalących). Odpowiadają za to głównie szkodliwe substancje z dymu tytoniowe-

go, ale sama nikotyna również (np. w e-papierosach) może być przyczyną niektórych nowotworów i chorób układu krążenia [46,47].

EMPATOGENY

Zwane również entaktogenami, są klasą substancji psychoaktywnych, których głównym efektem zażycia jest wzrost emocjonalności i empatii. Należy jednak zaznaczyć, że empatogeny wykazują również działanie psychostymulujące, ze względu na co często są zaliczane do grupy stymulantów. Termin empatogeny został wprowadzony niezależnie przez Davida Earla Nicholisa dla 3,4-metylenodioksyamfetaminy (MDA) [48] oraz Sophie Adamson i Thomasa Metznera opisujących 3,4-metylenodioksymetamfetaminę (MDMA) [49].

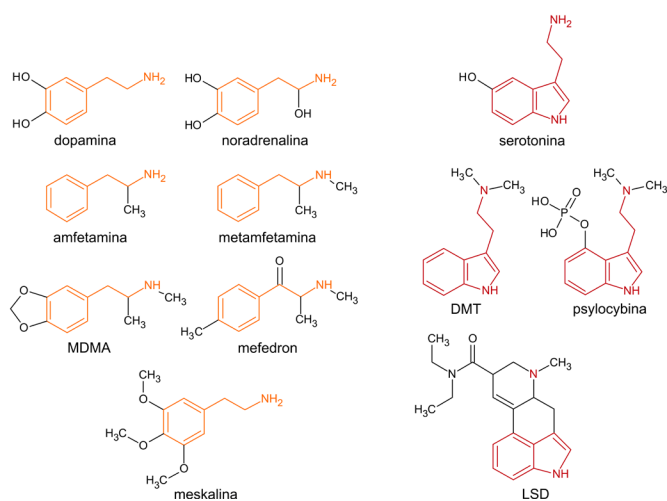
Obecnie do tej grupy zalicza się więcej związków chemicznych – głównie pochodnych amfetamin oraz katynonów. Zauważono jednocześnie ich wspólną cechę, pozwalającą przewidzieć efekty działania tych substancji - mają one większą skuteczność blokowania transportera monoamin SERT niż DAT. Skuteczność tę wyraża się stosunkiem $(DAT IC_{50})^{-1}/(SERT IC_{50})^{-1}$, czyli mierzonym *in vitro* stosunkiem ilości substancji potrzebnej do zablokowania DAT oraz SERT. W przypadku entaktogenów stosunek ten jest niższy niż 1 (dla porównania amfetamina ma 35 a metamfetamina 17) [50].

MDMA

MDMA (pot. ecstasy) jest pochodną fenyletoaminy, której popularność w Unii Europejskiej utrzymuje się na stałym poziomie. Jednocześnie, na podstawie danych odnośnie ilości konfiskowanego MDMA, można wyróżnić państwa o jego małej (Bułgaria, Czechy, Dania), średniej (Polska, Hiszpania, Finlandia) i dużej (Francja, Niemcy, Wielka Brytania) dostępności [11]. MDMA w dawkach 75-150 mg wywołuje trwającą kilka godzin euforię, relaksację oraz zwiększoną empatię i emocjonalność [51].

MDMA, podobnie jak AMPH, ma budowę chemiczną zbliżoną do monoamin: 5-HT, NA i DA (Ryc. 4). Z tego też powodu ma również podobny do niej komórkowy mechanizm działania: konkuruje z monoaminami o miejsca wiązania, wywołuje odwrócony transport monoamin przez DAT, SERT i NET, zaburza upakowywanie monoamin w pęcherzyki wewnątrzkomórkowe oraz wpływa na zmniejszanie ilości transporterów wychwyty zwrotnego przez receptory TAAR1 [52]. MDMA jest silniejszym antagonistą SERT niż DAT i NET, a jej stosunek $(DAT IC_{50})^{-1}/(SERT IC_{50})^{-1}$ jest bardzo niski i wynosi 0,1 [53, 54]. Oprócz wspomnianych efektów MDMA jest również agonistą receptorów serotonergicznym 5-HT_{2B} znajdujących się na jądrach szwu, które wydzielają serotoninę do mózgu. Aktywuje również receptory 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B}, przez co zmniejsza niepokój i zwiększa pewność siebie [55].

Empatogenne właściwości MDMA powodują, że jest ona rozważana jako potencjalny lek w farmakoterapii niektórych zaburzeń psychicznych. W przypadku zespołu stresu pourazowego (PTSD), nawet jednorazowe zażycie MDMA



Rycina 4. Porównanie wzorów strukturalnych wybranych neuroprzebieżników i substancji psychoaktywnych. Mechanizmy działania niektórych substancji psychoaktywnych wynikają z podobieństwa ich budowy strukturalnej do neuroprzebieżników z grupy monoamin – dopaminy, noradrenaliny i serotoniny. Grupa fenyletyloaminowa (zaznaczona na pomarańczowo) stanowi postawę budowy dopaminy i noradrenaliny, a także amfetaminy, metamfetaminy, MDMA, mefedronu oraz meskaliny. Z kolei serotonina, tak jak DMT, psylocybina i LSD, należą do indoloamin, które w swojej budowie zawierają szkielet indolowy i grupę aminową (zaznaczone na czerwono). Wyróżniamy tu indoloaminy o prostej budowie, czyli tryptaminy, zbudowane z pierścienia indolowego podstawionego grupą etyloaminową (serotonina, DMT, psylocybina) oraz ergoliny, u których szkielet indolowy i grupa aminowa są wkomponowane w bardziej złożoną, wielopierścieniową strukturę (LSD).

długotrwale polepszało stan pacjentów [52]. MDMA obecnie jest już w trzeciej fazie badań klinicznych i z tego powodu wiele pracy poświęcono na zbadanie jej szkodliwości dla zdrowia [56]. Początkowo podejrzewano toksyczność MDMA na układ serotonergiczny, ale jej szkodliwy wpływ na neurony u zwierząt wykazano jedynie w przypadku stosowania bardzo dużych dawek (około 20-krotnie wyższych niż te wymagane do wywołania efektów narkotycznych u ludzi) [57]. Również ryzyko uzależnienia jest dość niskie. Zagrożeniem dla zdrowia może być jednak podwyższona temperatura ciała, będąca skutkiem aktywacji wrażliwych na noradrenalinę receptorów α_1 i α_2 [58]. Dodatkowo, częste stosowanie dużych dawek szkodliwie odbija się na funkcjach poznawczych (spadek uwagi i zdolności zapamiętywania) oraz powoduje stany depresyjne [51,59].

MEFEDRON

Mefedron (4-MMC, 4-metylometkatynon) należy do syntetycznych katynonów, które są najpopularniejszymi nowymi substancjami psychoaktywnymi, zwanymi potocznie dopalaczami [11]. Sprzedawany jest w postaci kryształów wciąganych nosem lub spożywanych doustnie, a efekty jego zażycia przypominają połączenie działania MDMA i kokainy. Pojawiają się 15-45 min po zażyciu i trwają 2-4 h [60]. Obejmują euforię, zwiększenie rozmowności, energii i aktywności psychoruchowej, bezsenność i przyspieszenie pracy serca [61].

Podobnie jak w przypadku AMPH i METH, molekularne podstawy działania mefedronu opierają się na jego podobieństwie strukturalnym do monoamin (5-HT, DA i NA, Ryc. 2) oraz na blokowaniu DAT, SERT i NET [60]. Skutkuje to

większym stężeniem monoamin w przestrzeni synaptycznej: 5-krotny wzrost DA i 10-krotny wzrost 5-HT w mózgu szczurów. Mefedron, podobnie jak inne empatogeny ma wyższe powinowactwo do SERT niż DAT (współczynnik $(DAT IC_{50})^{-1} / (SERT IC_{50})^{-1} = 0,4$) [53].

Następstwem ustania efektów działania mefedronu jest silne pragnienie zażycia kolejnych dawek, które odczuwa 85% użytkowników tego narkotyku [60, 61]. Dlatego też, w odróżnieniu od MDMA, jego potencjał uzależniający określa się na duży. Do innych zagrożeń należy ryzyko paranoi oraz negatywny wpływ na działanie układu krwionośnego [60]. Kolejnym ryzykiem związanym z mefedronem jest możliwość nieświadomego kupna innego, zbliżonego fizykochemicznie narkotyku. Mogą to być substancje działające podobnie do niego (np. 3-MMC), ale też silnie stymulujące i wywołujące mocne psychozy (α -pirolidynopentiofenon, α -PVP) lub wiele innych związków o niezbadanych jeszcze właściwościach [62,63]. Do końca 2014 r. zsyntetyzowano ok. 300 dopalaczy i tylko na niewielu z nich przeprowadzono eksperymenty laboratoryjne [64].

DEPRESANTY

Depresanty to substancje psychoaktywne o efektach przeciwnych do stymulantów – ich główne działanie opiera się na hamowaniu OUN poprzez blokowanie przekazywania w różnych strukturach mózgu. Najczęściej powodują uspokojenie, rozluźnienie i senność, ale także euforię. Wśród depresantów można wyróżnić używki takie jak opioidy, alkohol, benzodiazepiny i marihuana.

OPIOIDY

Do opioidów zaliczamy morfinę oraz jej pochodne (np. heroina i kodeina), których wspólną cechą jest silne powinowactwo do receptorów opioidowych. Morfinę oraz kodeinę pozyskuje się z opium (są one opiatami), czyli wysuszonego i zatężonego soku mlecznego maku lekarskiego (*Papaver somniferum*) i od stuleci wykorzystywane są w medycynie ze względu na swoje właściwości przeciwbólowe. Oprócz działania analgetycznego, powodują również euforię i uczucie błogostanu, co sprawia, że istnieje duże ryzyko ich nadużywania [65]. Obecnie nasilenie tego problemu obserwuje się w Stanach Zjednoczonych, gdzie istnieje powszechna praktyka przepisywania opioidów do łagodzenia ciężkiego bólu pacjentów przebywających w domu. Chorzy, którzy sami dawkują sobie te substancje często zażywają ich za dużo i obecnie notowanych jest tam około 1000 przedawkowań opioidów przepisywanych na receptę dziennie [66]. Wielu z tych pacjentów uzależnienia się od opioidów i z czasem sięgają po silniej działającą pochodną morfiny – heroinę [66]. W Europie, w przeciwieństwie do Stanów Zjednoczonych, morfina i heroina są używkami mało popularnymi, a ich użytkownicy należą do grupy starzejącej się (co świadczy o tym, że jest mało nowych osób zażywających te substancje). Niestety jednak, morfiniści i heroiniści są grupą silnie uzależnioną – aż 65% użytkowników przyjmuje opioidy codziennie [11]. Morfinę i heroinę najczęściej zażywa się drogą wziewną poprzez palenie, rzadziej dożylnie, a czasem donosowo. Polska należy do krajów o najmniejszej liczbie użytkowników nielegalnych opioidów [11,12].

Na uwagę zasługuje jednak nadużywanie kodeiny, która w Polsce dostępna jest bez recepty jako składnik niektórych leków na kaszel [67]. Ze względu na swoją legalność oraz niski koszt, kodeina jest łatwo dostępnym narkotykiem. Skalę jego użytkowania ciężko jednak oszacować ze względu na brak wiarygodnych danych [68].

Opioidy swe efekty wywołują za pośrednictwem receptorów opioidowych w mózgu. Wyróżniamy receptory μ , κ i δ , które są receptorami metabotropowymi, związanymi z białkami G [69]. Receptory te mogą być zlokalizowane w części soma-dendrytycznej (gdzie zmniejszają pobudliwość komórki) lub w części aksonalnej (gdzie zmniejszają uwalnianie neurotransmitera) [65]. Morfina określana jest jako silny agonista tych receptorów, a kodeina jako słaby. Z kolei heroina działa silnie na receptory opioidowe dopiero po przekształceniu w morfinę i 6-monoacetylmorfinę [70]. Naturalnymi agonistami receptorów opioidowych są endorfiny, z których najpowszechniej znaną jest β -endorfina, wpływająca na ogólną poprawę nastroju za pośrednictwem działania na receptory μ [65]. Receptory μ są również kluczowe w nagradzających oraz przeciwbólowych właściwościach opioidów a ich blokada znosi te efekty [71,72]. Receptory te zlokalizowane są w dużych ilościach w strukturach regulujących ból (m.in. jądro siatkowate przypośrodkowe, istota szara okołowodociągowa), ale też w obrębie układu nagrody (VTA, NAC, ciało migdałowate) [65].

Pomimo wykazania istotności układu dopaminergicznego w nagradzających efektach opioidów [73,74], mechanizm jego aktywacji przez tę klasę narkotyków pozostaje niejasny [75]. Najprawdopodobniej jednak opioidy powodują wzrost wydzielania DA za pośrednictwem aktywacji receptorów μ na projekcjach hamujących do VTA, co prowadzi do odhamowania neuronów produkujących DA. [75]. Wykazano jednak, że sam układ dopaminergiczny nie jest jedynym pośrednikiem w odczuwaniu nagradzających efektów opioidów, ponieważ myszy genetycznie jego pozbawione, ciągle są w stanie odczuwać nagradzające efekty morfiny [76].

Heroina i morfina uznawane są za najbardziej szkodliwe spośród nielegalnych substancji psychoaktywnych [77]. Szybko prowadzą do silnego uzależnienia fizycznego a ich odstawienie obejmuje szereg nieprzyjemnych objawów m.in.: dreszcze, bezsenność, wymioty, bóle, drgawki. Dodatkowo, obserwuje się, że nawet kilkurazowe ich podanie prowadzi do wytworzenia się tolerancji na ich działanie. Kolejnym zagrożeniem związanym z ich zażywaniem jest to, że receptory opioidowe zlokalizowane są również w pniu mózgu w strukturach regulujących czynności oddechowe [78]. Aktywacja receptorów opioidowych hamuje te neurony i przy przedawkowaniu prowadzi do przerwania oddechu. Mająca słabsze działanie kodeina jest mniej groźna dla zdrowia niż morfina i heroina, jednak jej zażywanie również prowadzi do uzależnienia [79].

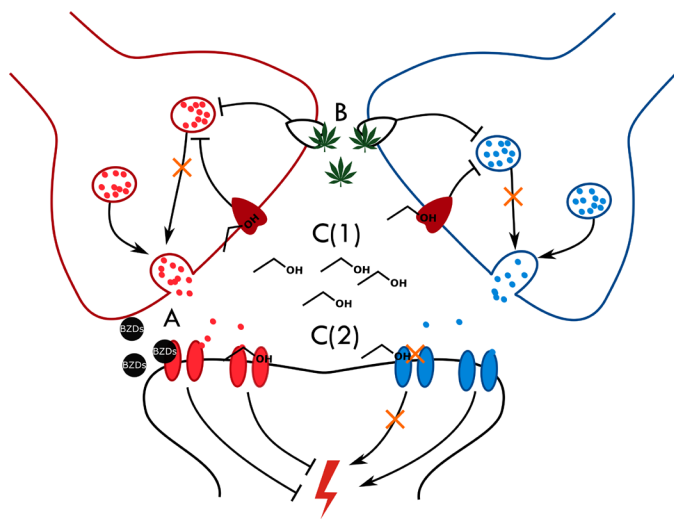
ALKOHOL

Alkohol etylowy (etanol, pot. alkohol) jest substancją powszechnie używaną w całej Europie, a Polska plasuje się na drugim miejscu pod względem liczby jego użytkowników

w Unii Europejskiej (91,5% ludności w wieku 15-64 lata zażywało alkohol w przeciągu ostatniego roku) [11]. Alkohol w niewielkich dawkach stymuluje organizm i poprawia nastroj oraz redukuje niepokój. Wraz ze zwiększaniem dawki zaczyna przeważać jego depresyjne działanie na układ nerwowy: zaburzenie postrzegania, zamroczenie i w końcu utrata świadomości prowadząca do snu [80].

Etanol jako niewielka, lipofilna cząsteczka dobrze przechodzi przez barierę krew-mózg i dostaje się do OUN, gdzie moduluje aktywność kilku typów receptorów jonotropowych i metabotropowych [81]. Łącząc się z niektórymi zwiększa ich funkcjonalność, podczas gdy inne są przez niego hamowane. To wzajemnie przeciwstawne działanie etanolu wynika z jego różnych miejsc wiązania do tych receptorów, np.: w przypadku receptorów jonotropowych może wiązać się w ich wnętrzu (blokując formujący się kanał) lub na ich obrzeżach (powodując np. dłuższe otwarcie kanału) [82,83].

Do najważniejszego mechanizmu działania etanolu należy zaburzenie równowagi układów hamujących i pobudzających w mózgu. Alkohol etylowy hamuje przewodnictwo glutaminergiczne (czyli pobudzające) w mózgu poprzez blokowanie funkcji receptorów N-metylo-D-asparaginy (NMDA), oraz kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA, Ryc. 5) [3]. Jednocześnie ma dwójaki wpływ na przewodnictwo GABA-ergiczne (główny układ hamujący mózgu). Może je zwiększać, pozytywnie modulując funkcję receptora GABA_A znajdującego się w błonie postsynaptycznej. W innych częściach mózgu (np. hipokamp) może je jednak zmniejszać, poprzez dzia-



Rycina 5. Molekularny mechanizm oddziaływania wybranych depresantów na aktywność układu hamującego (czerwony) i pobudzającego (niebieski) w mózgu. **A)** Benzodiazepiny (●●●) zwiększają przewodnictwo receptorów GABA_A (●●●), co powoduje zwiększone hamowanie neuronów mających te receptory na swojej powierzchni. **B)** THC (●●●) oddziałuje z receptorami CB1, zlokalizowanymi na presynaptycznej części neuronów glutaminergicznych (niebieski) i GABA-ergicznych (czerwony), gdzie hamuje wydzielanie neurotransmiterów: glutaminy (●●●) i GABA (●●●). Alkohol etylowy (●●●) ma wielorakie działanie. **C)** C(1) Może pozytywnie modulować receptory GABA_B (●●●) na neuronach zlokalizowanych na presynaptycznej części neuronów glutaminergicznych (niebieski) i GABA-ergicznych (czerwony), gdzie hamuje wydzielanie neurotransmiterów. C(2) Oddziałując z receptorami na części postsynaptycznej pozytywnie moduluje GABA_A (●●●) oraz negatywnie receptory AMPA i NMDA (●●●). W obu przypadkach skutkuje to zmniejszeniem aktywności neuronu.

lanie na presynaptyczne autoreceptory GABA_B. Większa aktywność tych receptorów powoduje większe auto-hamowanie komórki i w efekcie mniejsze uwalnianie GABA do przestrzeni synaptycznej [84]. Oprócz wpływu na układ glutaminergiczny i GABA-ergiczny wykazano również działanie etanolu m.in. na receptory nikotynowe oraz napięciowo-zależne kanały wapniowe (etanol blokując je zmniejsza uwalnianie neurotransmiterów). Etanol więc, działając na te powszechne receptory rozlokowane w całym mózgu, ma działanie bardzo niespecyficzne i ogólne [82].

Nagradzające efekty alkoholu wynikają z tego, że etanol pozytywnie moduluje receptory dla serotoniny 5-HT₃ zlokalizowane na komórkach w VTA [84]. Aktywacja tych receptorów jonotropowych powoduje wyrzuty dopaminy w obrębie układu nagrody. W nagradzających efektach działania etanolu pośredniczy również układ opioidowy. Mniej wiadomo o molekularnych podstawach tej zależności, ale wykazano, że zablokowanie tego układu całkowicie znosiło przyjemne doznania związane z alkoholem [80].

Ze względu na legalność i powszechne stosowanie alkoholu dobrze poznano wiele negatywnych aspektów jego zażywania. Według niektórych badań alkohol uznawany jest za najbardziej szkodliwą używkę [85]. Największym zagrożeniem związanym z zażywaniem alkoholu są jego właściwości uzależniające. Co istotne, wskazano, że istnieją podstawy genetyczne i cechy psychologiczne (duży stopień niepokoju, depresja oraz osobowość zależna, impulsywna i aspołeczna) predysponujące do rozwoju alkoholizmu [86–88].

LEKI BENZODIAZEPINOWE

Leki benzodiazepinowe (pot. benzodiazepiny) to grupa kilku substancji, których budowa molekularna opiera się na szkieletcie 5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepiny (czyli związku chemicznego o faktycznej nazwie benzodiazepina). Najbardziej rozpoznawalne przykłady tych leków to diazepam (nazwa handlowa Valium), alprazolam (nazwa handlowa m.in. Xanax), jednak nie są one obecnie najpowszechniej stosowanymi środkami. Benzodiazepiny zostały wprowadzone do leczenia psychiatrycznego w latach 60 XX wieku i szybko stały się jednymi z najczęściej przepisywanych leków psychotropowych w farmakoterapii zaburzeń lękowych i zaburzeń snu [89]. Wyparły popularne niegdyś barbiturany, które charakteryzowały się licznymi działaniami niepożądanymi oraz łatwością śmiertelnego przedawkowania [90]. Leki benzodiazepinowe wywołują działanie uspokajające, nasenne i przeciwlękowe a także upośledzają funkcje psychoruchowe i zmniejszają uwagę [91]. Ze względu na swoje narkotyczne właściwości benzodiazepiny bywają nadużywane, zarówno przez pacjentów jak i osoby posiadające je nielegalnie. By zwiększyć ich narkotyczne działanie często są mieszane z innymi depresantami: opioidami i alkoholem [89]. Leki benzodiazepinowe są również zażywane by niwelować negatywne efekty odstawienne innych substancji psychoaktywnych [90]. Czas działania benzodiazepin jest bardzo zróżnicowany i zależy od ich czasów półtrwania w organizmie. Niektóre leki (np.: diazepam) mogą oddziaływać na mózg przez nawet kilka dni, podczas gdy efekty innych (np. zaleplon) ustępują już po 2 godzinach [90].

Benzodiazepiny wykazują swoje działanie poprzez zwiększanie przewodnictwa GABA-ergicznego w mózgu (Ryc. 5) [89]. Są modulatorami allosterycznymi receptorów GABA_A, z którymi łączą się w miejscu zwanym receptorem dla benzodiazepin. Powoduje to silniejszą aktywację receptora GABA_A m.in. poprzez wzmocnienie powinowactwa cząsteczki GABA do tego receptora [92]. Leki benzodiazepinowe charakteryzują się różnym stopniem powinowactwa do receptora GABA_A. Co więcej, niektóre z nich wykazują specyficzność działania na receptory o określonym składzie podjednostkowym. Wynikają z tego różnice w profilu działania tych leków na psychikę – niektóre z nich działają bardziej pro-nasennie, inne bardziej uspokajająco [93].

Wpływ benzodiazepin na układ nagrody nie jest jeszcze do końca poznany, ale postuluje się, że substancje te wpływają na wydzielanie dopaminy w wyniku odhamowania neuronów VTA [92]. Mechanizm ten miałby się opierać na zmniejszaniu aktywności neuronów hamujących, które projektują do VTA poprzez zwiększenie funkcjonalności hamujących receptorów GABA_A na ich powierzchni. Benzodiazepiny więc, hamując pracę tych neuronów, odhamowują jednocześnie aktywność układu nagrody. Przy pomocy agonistów receptorów GABA_A wykazano, że ta ścieżka rzeczywiście prowadzi do zwiększenia uwalniania DA [94].

Z powodu swoich skutków ubocznych, wykorzystanie benzodiazepin w psychoterapii jest już od kilku lat kwestionowane i postuluje się wybór innych ścieżek farmakoterapii [95]. Co prawda wykazują one niską toksyczność na organizm, ale zaobserwowano, że długotrwałe ich zażywanie może upośledzać funkcje kognitywne (nawet do roku po odstawieniu) [90]. Nagłe odstawienie benzodiazepin prowadzi do indukcji symptomów przeciwnych do tych, jakie te leki miały niwelować: wzrost niepokoju, bezsenność oraz czasem ataki paniki, bóle głowy, wymioty, bóle i inne. Efekty te trwają zwykle od 5-10 dni [93].

MARIHUANA

Marihuana, czyli suszone żeńskie kwiatostany i liście konopi siewnych (*Cannabis sativa*) jest jedną z najbardziej popularnych używek w Europie [11]. W Polsce, według ostatniego badania Krajowego Biura ds. Przeciwdziałania Narkomanii i Kantar Polska z 2018 roku w populacji generalnej marihuana była najczęściej używanym narkotykiem [12]. Działanie marihuany jest wielokierunkowe – łączy w sobie cechy depresanta, stymulanta i psychodelika. Jej zażywanie powoduje na ogół odprężenie i indukuje przyjemność, ale może także powodować zwiększenie wrażliwości na bodźce czuciowe, generować zwiększoną rozmowność, powodować zaburzenia pamięci i koordynacji ruchowej, a nawet powodować niepokój czy paranoję [96]. Susz konopny przyjmowany jest najczęściej drogą wziewną poprzez palenie często z dodatkiem tytoniu lub waporyzowanie, czyli podgrzewanie do odpowiedniej temperatury w celu wytworzenia pary zawierającej substancje aktywne.

Główną substancją psychoaktywną występującą w marihuanie jest Δ^9 -tetrahydrokannabinol (THC), będący jednym z ponad 100 fitokannabinoidów wyizolowanych z konopi [96,97]. Średnia zawartość THC w marihuanie wynosi obecnie około 10% [64,98]. Z konopi pozyskuje się również haszysz, czyli sprasowaną żywicę konopną oraz olej haszyszowy, czyli ciekły ekstrakt otrzymywany za pomocą rozpuszczalników organicznych, w których zawartość THC może wynosić nawet do 60% [99]. W konopiach występuje też kanabidiol (CBD), który nie wykazuje efektów psychotropowych, jednak może modyfikować efekty wywołane przez THC – wykazuje m.in. właściwości przeciwpowietrzne i przeciwlękowe [100,101].

Efekty działania THC na układ nerwowy wynikają głównie z powinowactwa do receptorów kanabinoidowych CB_1 , które należą do receptorów metabotropowych, sprzężonych z białkiem G [96,102]. W ośrodkowym układzie nerwowym receptory CB_1 występują w dużych ilościach w korze mózgowej, jądrach podstawnych, mózdzku i hipokampie, a ich fizjologicznymi agonistami są endokannabinoidy, takie jak anandamid i 2-arachidonoglicerol. Układ endokannabinoidowy pełni ważne funkcje w przetwarzaniu procesów poznawczych i pamięciowych, modulacji informacji bólowej, a także kontroli aktywności motorycznej [96]. Zarówno THC jak i endokannabinoidy poprzez aktywację receptorów CB_1 zlokalizowanych presynaptycznie powodują hamowanie uwalniania neuroprzekazników w różnych strukturach mózgu (jednak czas działania endokannabinoidów jest dużo krótszy, Ryc. 5) [103]. Może to jednak z kolei powodować pośrednie zwiększenie uwalniania innych neuroprzekazników, tak jak w przypadku układu nagrody, gdzie blokowanie hamującego wpływu neuronów GABA-ergicznych na neurony dopaminergiczne powoduje zwiększenie uwalniania DA w NAC [104]. Mechanizm ten jest prawdopodobnie odpowiedzialny za uczucie przyjemności oraz właściwości uzależniające konopi. Innym skutkiem zażywania marihuany są zaburzenia pamięci, wynikające najprawdopodobniej z oddziaływania THC na receptory CB_1 w hipokampie, który pełni kluczowe funkcje w przetwarzaniu procesów pamięciowych [105]. Wykazano, że kanabinoidy mogą hamować aktywność neuronalną w obrębie hipokampa, a także sygnały dochodzące do niego [106].

Zagrożenia związane z zażywaniem konopi wynikają przede wszystkim z ich potencjału uzależniającego. W Polsce, według danych z 2018 r. największy odsetek osób, które podejmowały leczenie z powodu uzależnień zgłaszała problemy z marihuaną jako przyczynę rozpoczęcia leczenia [12]. Przewlekłe zażywanie konopi przez długi czas może również prowadzić do chorób sercowo-naczyniowych, upośledzać funkcję układu oddechowego, a także negatywnie wpływać na rozwój psychospołeczny i zdrowie psychiczne [107]. Z drugiej strony, konopie mają także duży potencjał leczniczy – marihuana i jej syntetyczne pochodne są coraz częściej wykorzystywane celach medycznych, m.in. ze względu na swoje właściwości przeciwbólowe, przeciwwymiotne i przeciwdrgawkowe [108]. Również w Polsce medyczna marihuana jest zale-

galizowana od kilku lat, na rynku jest też dostępny lek gotowy w postaci aerozolu (nazwa handlowa Sativex).

HALUCYNOGENY

Halucynogeny to zróżnicowana grupa substancji syntetycznych oraz pochodzenia naturalnego powodujących zmiany świadomości, percepcji i odczuwania emocji, którym mogą towarzyszyć iluzje lub halucynacje [109]. Wśród halucynogenów można wyróżnić kilka grup, które charakteryzują się odmiennymi mechanizmami działania. Do najbardziej popularnych zaliczamy halucynogeny klasyczne (inaczej psychodeliki), halucynogeny dysocjacyjne, czyli dysocjanty oraz delirianty [98,110].

HALUCYNOGENY KLASYCZNE (PSYCHODELIKI)

Halucynogeny klasyczne, nazywane inaczej psychodelikami lub halucynogenami psychodelicznymi wywołują zaburzenia świadomości i funkcji poznawczych, a doświadczenia te często mają charakter doznań mistycznych i metafizycznych [109]. Naturalnie występujące psychodeliki są od wieków wykorzystywane przez rdzenne grupy etniczne, podczas rytuałów religijnych [98]. Charakterystyczne dla psychodelików są zaburzenia percepcji zmysłowej w postaci kolorowych iluzji (obejmują one np.: deformacje kształtów, większą intensywność barw, synestezje), zaburzenia poczucia czasu i przestrzeni, a także zaburzenia poczucia własnego „ja” [1,109].

Ze względu na budowę chemiczną halucynogeny klasyczne można podzielić na 2 grupy: indoloaminy, które w swojej budowie strukturalnej przypominają cząsteczkę serotoniny oraz fenyloalkiloaminy, zawierają grupę fenyloetyloaminową, która stanowi podstawę budowy dopaminy i noradrenaliny (Ryc. 4) [111]. Wśród indoloamin wyróżniamy naturalnie występujące tryptaminy, takie jak psylocybina, psylocyna i N,N-dimetylotryptamina (DMT) oraz ergoliny, takie jak dietyloamid kwasu lizergowego (LSD). Do fenyloalkiloamin zaliczamy m.in. meskalinę.

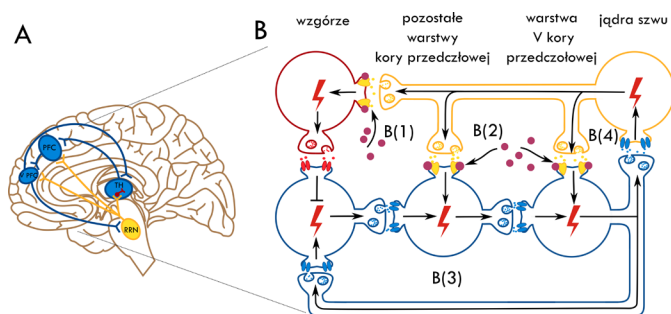
Psylocybina i jej aktywny metabolit psylocyna to alkaloidy występujące w wielu gatunkach grzybów, głównie z rodzaju *Psilocybe* (łyśniczka) [111]. Do najbardziej popularnych należą łyśniczka meksykańska (*Psilocybe mexicana*) i występująca w Polsce łyśniczka lancetowata (*Psilocybe semilanceata*). Grzyby te są najczęściej spożywane w postaci surowej, wysuszonej lub jako wywar, a ich efekty utrzymują się około 5-6 h [112].

DMT to substancja występująca w krzewach i pnączach rosnących na terenie Ameryki Południowej (np. *Psychotria viridis*). Jest ona zwykle głównym składnikiem napoju ayahuasca, tradycyjnie spożywanego w trakcie rytualnych praktyk szamańskich. Przy podaniu doustnym DMT ulega szybkiemu rozkładowi przez enzym MAO_A, dlatego w skład napoju ayahuasca wchodzi również rośliny zawierające substancje będące inhibitorami tego enzymu, co wydłuża czas działania DMT nawet do kilku godzin. DMT może być również palone - w przypadku drogi wziewnej, efekty działania DMT trwają krótko – do 30 min [111].

LSD to półsyntetyczna substancja, będąca pochodną kwasu lizergowego, który jest składnikiem alkaloidów ergolino- wych występujących naturalnie w sporyszu (przetrwalniki grzyba buławinki czerwonej – *Claviceps purpurea*, będącego pasożytem zbóż i traw) [112]. Jest jedną z najbardziej aktywnych substancji psychodelicznych o działaniu halucynogennym – pierwsze efekty pojawiają się już przy dawce 25 µg [113]. LSD jest przyjmowane doustnie, najczęściej w postaci małych nasączonych kawałków papieru perforowanego, które umieszcza się pod językiem. Efekty działania utrzymują się do 12 h [112]. LSD jest najczęściej stosowaną substancją o działaniu halucynogennym na świecie [98].

Meskalina jest alkaloidem występującym naturalnie w niektórych kaktusach, między innymi w pejotlu (*Lophophora williamsii*), pochodzącym z Meksyku. Najczęściej jest przyjmowana doustnie w postaci ekstraktu kaktusa lub jako syntetyczny proszek lub pasta, a czas działania to około 12 h [112].

Główny mechanizm działania halucynogenów psychodelicznych opiera się na aktywacji receptora 5-HT_{2A} należącego do rodziny receptorów serotoninowych, który jest receptorem metabotropowym sprzężonym z białkiem G (Ryc. 6) [1,114]. Receptory 5-HT_{2A} występują licznie w OUN, przede wszystkim w obrębie kory mózgowej (zwłaszcza w części przedczołowej) oraz w strukturach podkorowych. Ich lokalizacja jest głównie postsynaptyczna [114]. Halucynogeny klasyczne powodują wzrost wydzielania glutamianu w korze przedczołowej (PFC) głównie na skutek aktywacji receptorów 5-HT_{2A} na neuronach piramidowych warstwy V (Ryc. 5) [1]. Neurony te są częścią korowo-korowych i korowo-wzgorzowych pętli neuronalnych – zarówno otrzymują, jak i wysyłają projekcje do różnych warstw kory oraz wzgórza, pełniąc centralną funkcję w przetwarzaniu i integracji informacji



Rycina 6. Molekularne oddziaływanie halucynogenów na mózg na przykładzie LSD. **A)** Kluczową rolę w pośredniczeniu efektów LSD odgrywają glutaminergiczne (niebieskie) projekcje korowo-korowe (do warstwy V PFC) i korowo-wzgorzowe oraz serotoninerdyczne (żółte) projekcje z jąder szwu (RRN) do interneuronów hamujących wzgórza (TH) i warstw kory przedczołowej (PFC). **B)** B(1) LSD (●) wpływa na receptory 5-HT_{2A} (●) zlokalizowane na interneuronach hamujących wzgórza. Ich Aktywność zwiększa się i wydzielone GABA (●) częściowo hamuje aktywność wzgórza poprzez receptory GABA_A (●). B(2) LSD wpływa również na neurony różnych warstw kory przedczołowej, co prowadzi do zwiększenia aktywności tych komórek. B(3) W wywoływaniu psychoaktywnych efektów LSD, istotną rolę stanowią pętle korowo-korowe oraz korowo-wzgorzowe i zwiększone wydzielanie glutamianu (●) do neuronów warstwy kory V. Aktywowanie receptorów pobudzających (●) na ich powierzchni zwiększa ich aktywność. B(4) Aktywowane neurony warstwy V pobudzają jądra szwu, które zwiększają uwalnianie serotoniny (●) do PFC i wzgórza.

między tymi strukturami. Skutkiem pobudzenia neuronów piramidowych w PFC przez psychodeliki jest również wzrost aktywacji neuronów serotoninerdycznych jąder szwu, które zwiększają uwalnianie serotoniny do PFC i wzgórza.

Kora przedczołowa jest zaangażowana w kontrolowanie wyższych procesów poznawczych i emocjonalnych oraz poczucie samoświadomości [115]. Przetwarzanie informacji czuciowych i poznawczych odbywa się w obrębie wspomnianych pętli korowo-wzgorzowo-korowych (z udziałem innych struktur, np. prążkowiec). We wzgórzu zachodzi filtrowanie informacji sensorycznych, co prawdopodobnie zapobiega nadmiernemu dostawianiu się sygnałów do kory przedczołowej [116,117]. Jedną z hipotez sugeruje, że psychodeliki mogą zaburzać filtrowanie wzgorzowe za pośrednictwem receptorów 5-HT_{2A} zlokalizowanych w różnych częściach pętli, co skutkuje „przeładowaniem” kory informacją zwrotną, a co za tym idzie dezintegracją korowo-korowej aktywności neuronalnej [1]. W konsekwencji może to powodować zwiększoną percepcję bodźców czuciowych, zaburzenia poznawcze oraz charakterystyczne poczucie zaniku granic własnego „ja”.

Psychodeliki są jednymi z najbezpieczniejszych substancji używanych w celach rekreacyjnych [77]. Związki te nie mają właściwości nagradzających, w związku z czym nie wykazują działania uzależniającego [109]. Obecnie obserwuje się rosnące zainteresowanie tymi substancjami, ze względu na ich potencjalną skuteczność w leczeniu takich zaburzeń psychicznych jak depresja, zaburzenia lękowe czy uzależnienia [118].

DYSOCJANTY

Dysocjanty lub halucynogeny dysocjacyjne swoją nazwę zawdzięczają wywoływaniu charakterystycznego poczucia oddzielenia się od rzeczywistości, czyli dysocjacji [119]. Towarzyszą temu zaburzenia zmysłowe, np. anestezja, poczucie oddzielenia od ciała (ang. *out-of-body experience*), zaburzenia motoryki podobne do katatonii, a także iluzje i czasem halucynacje. Do najbardziej popularnych dysocjantów należą substancje będące antagonistami receptora NMDA, takie jak ketamina, fencyklidyna (PCP) i deksmetorfan (składnik leków przeciwkaszlowych, nazwa handlowa m.in. Acodin) [119]. Inną grupą substancji są selektywni agoniści receptora opioidowego κ, wśród których można wyróżnić salwinorynę A [120].

Ketamina

Ketamina jest najlepiej poznaną substancją z tej grupy, ze względu na swoje zastosowanie w medycynie ludzkiej i weterynaryjnej jako anestetyk do znieczulenia ogólnego [121]. W celach rekreacyjnych jest używana w dawkach poniżej znieczulających, w których wywołuje charakterystyczne doznania opisywane jako uczucie „stapiania się z otoczeniem”, barwne wizje przypominające marzenia senne oraz uczucie oddzielenia się od ciała [122]. Na czarnym rynku ketamina występuje w postaci płynu lub proszku i jest przyjmowana doustnie, donosowo lub domięśniowo [98].

Główny mechanizm działania dysocjantów anestetycznych opiera się na działaniu antagonistycznym wobec receptora NMDA [119]. Receptor NMDA to receptor jonotropowy dla glutaminianu, który jest przepuszczalny dla jonów wapnia, a także sodu i potasu. Dysocjanty takie jak ketamina i fencyklidyna są jego niekompetycyjnymi antagonistami – ich miejsce wiązania znajduje się wewnątrz kanału jonowego, a ich przyłączenie powoduje skrócenie czasu jego otwarcia [123]. W konsekwencji, asocjacyjne obszary kory czuciowej, część układu limbicznego oraz wzgórze są bezpośrednio hamowane przez ketaminę, a informacja czuciowa nie może być przetwarzana przez wyższe piętra OUN. Ponadto, badania dysocjantów o różnym powinowactwie do receptora NMDA wykazały korelację między zdolnością do blokowania tego receptora a pojawieniem się objawów psychotycznych u zwierząt, sugerując, że także te efekty działania ketaminy, wynikają z antagonizmu wobec receptora NMDA [119].

Ketamina i jej metabolity w różnym stopniu wpływają także na inne układy neuroprzekaźników. Wykazują powinowactwo m.in. do receptorów opioidowych μ , κ , and δ w obrębie OUN i rdzenia kręgowego [124]. Ketamina wiąże się również z receptorami dopaminowymi D_1 i D_2 , co może mieć znaczenie w kontekście jej psychotycznych i euforycznych właściwości, a także zdolności do wywołania uzależnienia [125]. Wykazuje także aktywność sympatykomimetyczną za pośrednictwem receptorów α - i β -adrenergicznych, czego skutkiem może być między innymi tachykardia i zwiększenie ciśnienia tętniczego [125,126].

Ketamina należy do substancji obarczonych ryzykiem nadużywania. W przypadku częstego stosowania ketaminy w dużych dawkach może rozwinąć się zależność [127]. Wśród osób nadużywających ketaminy obserwowano takie objawy jak dysforia, niepokój i dezorientacja, a także wrzodzące zapalenia pęcherza moczowego [128]. Na uwagę zasługuje jednak szerokie zastosowanie tej substancji również w celach medycznych – oprócz anestezji, także w leczeniu bólu pooperacyjnego i neuropatycznego [121]. Ostatnie badania wskazują, że w mniejszych dawkach ketamina ma też działanie przeciwdepresyjne, które w przeciwieństwie do klasycznych leków przeciwdepresyjnych pojawia się szybko (już po kilku godzinach) i może utrzymywać się nawet do tygodnia [121].

Salwinoryna A

Salwinoryna A jest głównym składnikiem psychoaktywnym szalwii wieszczej (*Salvia divinorum*), będącej rośliną zielną pochodzącą z Meksyku [98]. Efekty zażycia szalwii są opisywane jako niezwykle intensywne i znacznie odróżniające się w skutkach od innych substancji o działaniu halucynogennym. Jej przyjmowaniu towarzyszą silne halucynacje, poczucie oddzielenia od ciała czy też wejścia do innej rzeczywistości [129]. Suszone liście szalwii są najczęściej palone, a czas działania utrzymuje się krótko, ok. 30 min [129,130].

W odróżnieniu od anestetyków dysocjacyjnych, salwinoryna A jest selektywnym i silnym agonistą receptora opio-

idowego κ [131]. Nie wykazuje również powinowactwa do receptora 5-HT_{2A}, będącego miejscem działania klasycznych psychodelików. Receptory opioidowe κ to receptory metabotropowe sprzężone z białkiem G, których endogennymi agonistami są dynorfiny – neuroprzekaźniki z grupy peptydów opioidowych [132]. Ten system ligand-receptor jest zaangażowany między innymi w regulację układu nagrody, nastroju, reakcji na stres, a także w przewodzenie informacji bólowej [132].

Wiele dowodów wskazuje na to, że wpływ salwinoryny A na układ dopaminergiczny może być dwojaki. Wyższe dawki salwinoryny A powodowały obniżenie stężenia DA w grzbietowej części prądkowia oraz obniżenie lub brak wpływu na stężenie DA w NAC u gryzoni [133,134]. Towarzyszyły temu objawy awersyjne oraz obniżenie aktywności lokomotorycznej. Z kolei niskie dawki podwyższały poziom DA w NAC i powodowały warunkowaną preferencję miejsca [135,136]. Zarówno efekty nagradzające jak i awersyjne były związane z oddziaływaniem salwinoryny A na receptory opioidowe κ [133, 135].

Brak jest danych dotyczących działania uzależniającego szalwii u ludzi. Biorąc jednak pod uwagę jej zdolności do negatywnego modulowania układu nagrody, niektórzy badacze sugerują, że mogłaby znaleźć zastosowanie w leczeniu uzależnień od innych substancji [137].

DELIRIANTY

Delirianty to substancje psychoaktywne o działaniu antycholinergicznym, które w dużych dawkach mogą powodować delirium (majaczenie) [138]. Do tej grupy zaliczamy atropinę, hioscyaminę czy skopoloaminę – alkaloidy tropanowe, występujące w roślinach zielnych z rodziny psiankowatych (*Solanaceae*), takich jak pokrzyk wilcza jagoda (*Atropa belladonna*), bieleń dziedzierzawa (*Datura stramonium*) czy lulek czarny (*Hyoscyamus niger*), rozpowszechnionych na całym świecie, także w Polsce.

Delirianty to nieselektywni, kompetyjni antagoniści receptorów muskarynowych, które są receptorami metabotropowymi dla acetylocholiny znajdującymi się zarówno w ośrodkowym jak i obwodowym układzie nerwowym [110]. Ośrodkowo, receptory muskarynowe są zlokalizowane między innymi w takich strukturach jak hipokamp, kora nowa, jądra podstawne, wzgórze i ciało migdałowate, gdzie pełnią ważne funkcje w procesach uczenia się i pamięci, a także w kontroli uwagi, snu i czuwania [139]. Obwodowo, receptory muskarynowe znajdują się głównie w zwojach i efektorach autonomicznego układu nerwowego, takich jak mięśnie gładkie, mięsień sercowy, układ przewodzący serca i gruczoły [140]. Blokowanie receptorów muskarynowych pozazwojowych (znajdujących się w efektorach) przez delirianty, powoduje szereg efektów fizjologicznych, takich jak zwiększenie częstotliwości rytmu serca, zmniejszenie napięcia mięśni gładkich, osłabienie motoryki przewodu pokarmowego, hamowanie wydzielania gruczołów czy rozszerzenie źrenic [138]. W większych dawkach substancje te wykazują także działanie na OUN, wywołując charakterystyczny stan delirium, obejmujący zaburzenia świadomości i uwagi, zaburzenia czynności poznawczych, w tym upo-

śledzenie pamięci, kompetencji językowych, omamy, a czasem także zwiększoną lub zmniejszoną aktywność ruchową [110].

Mechanizm przez który delirianty powodują zaburzenia świadomości i czynności poznawczych, w tym halucynacje, nie jest do końca poznany. W odróżnieniu od kalejdoskopowych, surrealistycznych wizji wywoływanych przez psychodeliki, omamy wywoływane przez delirianty są raczej realistyczne, uwzględniające zwykłe sytuacje i przedmioty, a osoba pod wpływem tych substancji ma ograniczony wpływ na przebieg doświadczenia [141]. Mimo odmiennego charakteru doznań psychotycznych, jest prawdopodobne, że u podłoża mechanizmu działania obu typów substancji może leżeć zaburzenie filtrowania wzgórzowego [142].

Ze względu na właściwości antycholinergiczne, alkaloidy tropanowe znajdują zastosowanie między innymi w premedykacji, okulistyce, jako leki spazmolityczne, przeciwwymiotne, a także w reanimacji oddechowo-kръżeniowej. Mimo legalnego dostępu do tych substancji w postaci preparatów leczniczych, ich zażywanie w celach rekreacyjnych nie jest popularne z uwagi na liczne działania obwodowe oraz groźne skutki przedawkowania. Zatrucie dużymi dawkami deliriantów może powodować śpiączkę, a ostatecznie prowadzić do śmierci na skutek porażenia ośrodkowego [143].

PODSUMOWANIE

Substancje psychoaktywne zażywane w celach rekreacyjnych charakteryzują się różnorodnymi mechanizmami działania, z których wiele wciąż pozostaje niejasnych. Większość z tych związków oddziałuje jednocześnie na wiele różnych układów i receptorów, co często skutkuje wielokierunkowym wpływem na psychikę. Substancje te różnią się także profilami bezpieczeństwa i właściwościami uzależniającymi, które wciąż stanowią poważny problem społeczny. Dalsze zgłębianie mechanizmów działania narkotyków może przyczynić się do lepszego identyfikowania zagrożeń związanych z ich zażywaniem, a tym samym do lepszego ich kontrolowania. Może też dać wgląd w możliwości wykorzystania ich potencjału terapeutycznego, a także przyczynić się do lepszego zrozumienia funkcjonowania mózgu.

PODZIĘKOWANIA

Ryc.1, 2, 3, 5, 6 az streszczenie graficzne powstały przy pomocy otwartych bibliotek graficznych SciDraw (<https://scidraw.io/>) oraz FontMeme (<https://fontmeme.com/>).

PIŚMIENNICTWO

1. Vollenweider FX, Preller KH (2020) Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 21:611–624
2. Appendino G, Minassi A, Tagliatalata-Scafati O (2014) Recreational drug discovery: natural products as lead structures for the synthesis of smart drugs. *Nat Prod Rep* 31:880
3. Roberto M, Varodayan FP (2017) Synaptic targets: Chronic alcohol actions. *Neuropharmacology* 122:85–99
4. Korpi ER, den Hollander B, Farooq U, Vashchinkina E, Rajkumar R, Nutt DJ, Hyttiä P, Dawe GS (2015) Mechanisms of action and persistent neuroplasticity by drugs of abuse. *Pharmacol Rev* 67:872–1004

5. Webster R (2001) *Neurotransmitters, drugs and brain function*. John Wiley & Sons
6. Di Chiara G, Imperato A (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85:5274–5278
7. Yokel RA, Wise RA (1975). Increased lever pressing for amphetamine after pimozide in rats: implications for a dopamine theory of reward. *Science* 187:547–9
8. Wise RA, Bozarth MA (1985). Brain mechanisms of drug reward and euphoria. *Psychiatr Med* 3:445–60
9. Nestler EJ (2001) Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2:119–128
10. Goldstein RA, DesLauriers C, Burda A, Johnson-Arbor K (2009) Cocaine: history, social implications, and toxicity: a review. *Semin Diagn Pathol* 26:10–17
11. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2020) Europejski raport narkotykowy. Najważniejsze kwestie 2020 <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13238/TD0420439PLN.pdf>
12. Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii (2019) Raport o stanie narkomanii w Polsce 2019. <https://www.cinn.gov.pl/porta-l?id=105923>
13. Uhl GR, Hall FS, Sora I (2002) Cocaine, reward, movement and monoamine transporters. *Mol Psychiatry* 7:21–26
14. Filip M, Alenina N, Bader M, Przegaliński E (2010) Behavioral evidence for the significance of serotonergic (5-HT) receptors in cocaine addiction. *Addict Biol* 15:227–249
15. Müller CP, Homberg JR (2015) The role of serotonin in drug use and addiction. *Behav Brain Res* 277:146–192
16. Weinshenker D, Schroeder JP (2007) There and back again: a tale of norepinephrine and drug addiction. *Neuropsychopharmacology* 32:1433–1451
17. Calipari ES, Bagot RC, Purushothaman I, Davidson TJ, Yorgason JT, Pena CJ, Walker DM, Pirpinias ST, Guise KG, Ramakrishnan C, Deisseroth K, Nestler EJ (2016) In vivo imaging identifies temporal signature of D1 and D2 medium spiny neurons in cocaine reward. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:2726–2731
18. Pascoli V, Turiault M, Lüscher C (2011) Reversal of cocaine-evoked synaptic potentiation resets drug-induced adaptive behaviour. *Nature* 481:71–5.
19. Aguinaga D, Casanovas M, Rivas-Santisteban R, Reyes-Resina I, Navarro G, Franco R (2019) The sigma-1 receptor as key common factor in cocaine and food-seeking behaviors. *J Mol Endocrinol* 63:R81–R92
20. Borroto-Escuela DO, Narváez M, Wydra K, Pintsuk J, Pinton L, Jimenez-Beristain A, Di Palma M, Jastrzębska J, Filip M, Fuxe K (2017) Cocaine self-administration specifically increases A2AR-D2R and D2R-sigma1R heteroreceptor complexes in the rat nucleus accumbens shell. Relevance for cocaine use disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 155:24–31
21. Moreno E, Moreno-Delgado D, Navarro G, Hoffmann HM, Fuentes S, Rosell-Vilar S, Gasperini P, Rodriguez-Ruiz M, Medrano M, Mallol J, Cortes A, Casado V, Lluís C, Ferré S, Ortíz J, Canela E, McCormic PJ (2014) Cocaine disrupts histamine H3 receptor modulation of dopamine D1 receptor signaling: α 1-D1-H3 receptor complexes as key targets for reducing cocaine's effects. *J Neurosci* 34:3545–3558
22. Mendelson J, Uemura N, Harris D, Nath RP, Fernandez E, Jacob P, Everhart ET, Jones RT (2006) Human pharmacology of the methamphetamine stereoisomers. *Clin Pharmacol Ther* 80:403–420
23. Sulzer D (2011) How addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission. *Neuron* 69:628–649
24. Nyberg F (2014) Structural plasticity of the brain to psychostimulant use. *Neuropharmacology* 87:115–124
25. Uddin MS, Sufian MA, Kabir MT, Hossain MF, Nasrullah M, Islam I, Mamun AA, Islam MT, Khanum S (2017) Amphetamines: potent recreational drug of abuse. *J Addict Res Ther* 8:1–12

26. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ (2013) Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol* 27:479–496
27. Attwood A, Higgs S, Terry P (2007) Differential responsiveness to caffeine and perceived effects of caffeine in moderate and high regular caffeine consumers. *Psychopharmacology* 190: 469–477
28. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE (1999) Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 51:83–133
29. Ferré S (2008) An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *J Neurochem* 105:1067–1079
30. Cunha RA (2005) Neuroprotection by adenosine in the brain: From A1 receptor activation to A2A receptor blockade. *Purinergic Signal* 1:111–134
31. Solinas M, Ferré S, You Z-B, Karcz-Kubicha M, Popoli P, Goldberg SR (2002) Caffeine induces dopamine and glutamate release in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci* 22:6321–6324
32. Ammon HPT (1991) Biochemical mechanism of caffeine tolerance. *Arch Pharm* 324:261–267
33. Juliano LM, Griffiths RR (2004) A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology* 176:1–29
34. Budney AJ, Emond JA (2014) Caffeine addiction? Caffeine for youth? Time to act!. *Addiction* 109:1771–1772
35. Heinz A, Daedelow LS, Wackerhagen C, Chiara GD (2020) Addiction theory matters – Why there is no dependence on caffeine or antidepressant medication. *Addict Biol* 25:e12735
36. World Health Organization (2019) European tobacco use. Trends report 2019. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2019/european-tobacco-use-trends-report-2019-2019>
37. Heishman SJ, Taylor RC, Henningfield JE (1994) Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharmacol* 2:345–395
38. Govind AP, Vezina P, Green WN (2009) Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: Underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol* 78:756–765
39. Dani JA, Bertrand D (2007) Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47:699–729
40. Zoli M, Pistillo F, Gotti C (2015) Diversity of native nicotinic receptor subtypes in mammalian brain. *Neuropharmacology* 96:302–311
41. Doyon WM, Dong Y, Ostroumov A, Thomas AM, Zhang TA, Dani JA (2013) Nicotine decreases ethanol-induced dopamine signaling and increases self-administration via stress hormones. *Neuron* 79:530–540
42. Nashmi R, Xiao C, Deshpande P, et al (2007) Chronic nicotine cell specifically upregulates functional $\alpha 4^*$ nicotinic receptors: basis for both tolerance in midbrain and enhanced long-term potentiation in perforant path. *J Neurosci* 27:8202–8218
43. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, Schwarz J, Deshpande P, Labarca C, Whiteaker P, Marks MJ, Collins AC, Lester HA (2004) Nicotine activation of $\alpha 4^*$ receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 306:1029–1032
44. George O, Ghozland S, Azar MR, Cottone P, Zorrilla EP, Parsons LH, O'Dell LE, Richardson HN, Koob GF (2007) CRF–CRF1 system activation mediates withdrawal-induced increases in nicotine self-administration in nicotine-dependent rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:17198–17203
45. Grieder TE, Herman MA, Contet C, Tan LA, Vargas-Perez H, Cohen A, Chwalek M, Maal-Bared G, Freiling J, Schlosburg JE, Clarke L, Crawford E, Koebel P, Repunte-Canoningo, Sanna PP, Tapper AR, Roberto M, Kieffer BL, Sawchenko PE, Koob GF, van der Kooy D, George O (2014) VTA CRF neurons mediate the aversive effects of nicotine withdrawal and promote intake escalation. *Nat Neurosci* 17:1751–1758
46. Abrams DB, Glasser AM, Pearson JL, Villanti AC, Collins LK, Niaura RS (2018) Harm minimization and tobacco control: reframing societal views of nicotine use to rapidly save lives. *Annu Rev Public Health* 39:193–213
47. Glantz SA, Bareham DW (2018) E-Cigarettes: use, effects on smoking, risks, and policy implications. *Annu Rev Public Health* 39:215–235
48. Nichols DE (1986) Differences Between the Mechanism of Action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs* 18:305–313
49. Adamson S (1985) *Through the Gateway of the Heart : Accounts of Experiences with MDMA and other Empathogenic Substances*. Solarium Press, Chicago, USA
50. Wronikowska O (2020) Toxicological profile and structure–activity relationship of new synthetic cathinones. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 74:57–68
51. Zakzanis KK, Campbell Z, Jovanovski D (2007) The neuropsychology of ecstasy (MDMA) use: a quantitative review. *Hum Psychopharmacol* 22:427–435
52. Oeri HE (2020) Beyond ecstasy: Alternative entactogens to 3,4-methylenedioxymethamphetamine with potential applications in psychotherapy. *J Psychopharmacol* 10
53. Rickli A, Hoener MC, Liechti ME (2015) Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: Para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:365–376
54. Liechti ME, Vollenweider FX (2001) Which neuroreceptors mediate the subjective effects of MDMA in humans? A summary of mechanistic studies. *Hum Psychopharmacol* 16:589–598
55. van Wel JHP, Kuypers KPC, Theunissen EL, Bosker WM, Bakker K, Ramaekers JG (2012) Effects of acute MDMA intoxication on mood and impulsivity: Role of the 5-HT2 and 5-HT1 receptors. *PLoS ONE* 7:e40187
56. Sessa B, Higbed L, Nutt D (2019) A Review of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. *Front Psychiatry* 10:138
57. Dunlap LE, Andrews AM, Olson DE (2018) Dark classics in chemical neuroscience: 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine. *ACS Chem Neurosci* 9:2408–2427
58. Hysek CM, Fink AE, Simmler LD, Donzelli M, Grouzmann E, Liechti ME (2013) $\alpha 1$ -Adrenergic receptors contribute to the acute effects of 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine in humans. *J Clin Psychopharmacol* 33:658–666
59. Wunderli MD, Vonmoos M, Fürst M, Schädelin K, Kraemer T, Baumgartner MR, Seifritz E, Quednow BB (2017) Discrete memory impairments in largely pure chronic users of MDMA. *Eur Neuropsychopharmacol* 27:987–999
60. Mead J, Parrott A (2020) Mephedrone and MDMA: A comparative review. *Brain Research* 1735:146740
61. Brunt TM, Poortman A, Niesink RJM, van den Brink W (2011) Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: mephedrone. *J Psychopharmacol* 25:1543–1547
62. Ferreira B, Dias da Silva D, Carvalho F, de Lourdes Bastos M, Carmo H (2019) The novel psychoactive substance 3-methylmethcathinone (3-MMC or metaphedrone): A review. *Forensic Sci Int* 295:54–63
63. Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, Spiliopoulou C, Athanaselis S (2016) α -PVP (“flakka”): a new synthetic cathinone invades the drug arena. *Forensic Toxicol* 34:41–50
64. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2014) Europejski raport narkotykowy 2014: tendencje i osiągnięcia https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2014_en
65. Pathan H, Williams J Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain* 6:6–11
66. Volkow N, Benveniste H, McLellan AT (2018) Use and misuse of opioids in chronic pain. *Annu Rev Med* 69:451–465
67. Brown M (2013) Zjawisko używania przez młodzież w celach pozamedycznych leków. Krajowe Biuro Do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii. <https://www.kbpn.gov.pl/portal?id=105978>

68. Suchecka D, Kucharska-Mazur J, Groszewska K, Mak M, Samochowiec J, Samochowiec A (2017) Analysis of the phenomenon of over-the-counter drug abuse and not controlled herbs trade by polish adolescents: Part I. *Med Pr* 68:413–422
69. Darcq E, Kieffer BL (2018) Opioid receptors: drivers to addiction? *Nat Rev Neurosci* 19:499–514
70. Inturrisi CE, Schultz M, Shin S, Umans JG, Angel L, Simon EJ (1983) Evidence from opiate binding studies that heroin acts through its metabolites. *Life Sci* 1:773–776
71. Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, Dierich A, Meur ML, Dolle P, Tzavara E, Hanoune J, Roques BP, Kieffer BL (1996) Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature* 383:819–823
72. Le Merrer J, Becker JAJ, Befort K, Kieffer BL (2009) Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiol Rev* 89:1379–1412
73. Devine DP, Leone P, Pocock D, Wise RA (1993) Differential involvement of ventral tegmental mu, delta and kappa opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: in vivo microdialysis studies. *J Pharmacol Exp Ther* 266:1236–46
74. Wise RA, Bozarth MA (1982) Action of drugs of abuse on brain reward systems: an update with specific attention to opiates. *Pharmacol Biochem Behav* 17:239–43
75. Fields HL, Margolis EB (2015) Understanding opioid reward. *Trends Neurosci* 38:217–225
76. Hnasko TS, Sotak BN, Palmiter RD (2005) Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature* 438:854–857
77. Nutt DJ, King LA, Phillips LD (2010) Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet* 376:1558–1565
78. Bailey CP, Connor M (2005) Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Curr Opin Pharmacol* 5:60–68
79. Lee E, Cooper RJ (2019) Codeine addiction and internet forum use and support: qualitative netnographic study. *JMIR Mental Health* 6:e12354
80. Gilpin NW, Koob GF (2008) Neurobiology of alcohol dependence. *Alcohol Res Health* 31:185–195
81. Kent DW (2012) The pharmacokinetics of alcohol in healthy adults. *WebMedCentral PHARMACOLOGY* 3:WMC003291
82. Wallner M, Hancher HJ, Olsen RW (2003) Ethanol enhances $\alpha 4\beta 3\delta$ and $\alpha 6\beta 3\delta$ γ -aminobutyric acid type A receptors at low concentrations known to affect humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:15218–15223
83. Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, Spanagel R (2008) Neuropharmacology of alcohol addiction: Neuropharmacology of alcoholism. *Br J Pharmacol* 154:299–315
84. Goodman A (2008) Neurobiology of addiction. *Biochemical Pharmacol* 75:266–322
85. Wozny E (2010) Alkohol. Zagrożenia spowodowane nadużywaniem alkoholu. *Żywność Człowieka i Metabolizm* 37:115–128
86. Cloninger CR (1987) Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 236:410–416
87. Samochowiec A, Grzywacz A, Kaczmarek L, Bienkowski P, Samochowiec J, Mierzejewski P, Preuss UW, Grochans E, Ciechanowicz A (2010) Functional polymorphism of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene in alcohol dependence: family and case control study. *Brain Res* 1327:103–106
88. Stefaniuk M, Beroun A, Lebitko T, Markina O, Leski S, Meyza K, Grzywacz A, Samochowiec J, Samochowiec A, Radwanska K, Kaczmarek L (2017) Matrix Metalloproteinase-9 and synaptic plasticity in the central Amygdala in control of alcohol-seeking behavior. *Biol Psychiatry* 81:907–917
89. Schmitz A (2016) Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. *Ment Health Clin* 6:120–126
90. Lader M (2011) Benzodiazepines revisited-will we ever learn?: Benzodiazepine benefits and risks. *Addiction* 106:2086–2109
91. Longo LP, Johnson B (2000) Addiction: Part I. Benzodiazepines-side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 61:2121–2128
92. Tan KR, Rudolph U, Lüscher C (2011) Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci* 34:188–197
93. Grotthus B, Radzik J, Leszek J (2004) Uzależnienie od benzodiazepin. *Psychiatria* 1:23–29
94. Xi ZX, Stein EA (1998) Nucleus accumbens dopamine release modulation by mesolimbic GABAA receptors – an *in vivo* electrochemical study. *Brain Res* 798:156–165
95. Dell’osso B, Lader M (2013) Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry* 28:7–20
96. Grotenhermen F (2004) Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinol Lett* 25:14–23
97. Hanus LO (2009) Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo)cannabinoids. *Med Res Rev* 29:213–271
98. United Nations (2019) World Drug Report 2019. <https://wdr.unodc.org/wdr2019/>
99. Thomsen KR, Lindholm C, Thylstrup B, Kvamme S, Reitzel LA, Worm-Leonhard M, Englund A, Freeman TP, Hesse M (2019) Changes in the composition of cannabis from 2000–2017 in Denmark: Analysis of confiscated samples of cannabis resin. *Exp Clin Psychopharmacol* 27:402–411
100. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R (2002) Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol* 42:115–195
101. McPartland JM, Duncan M, Marzo VD, Pertwee RG (2015) Are cannabidiol and $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol* 172:737–753
102. Howlett AC (2002) The cannabinoid receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 68–69:619–631
103. Nahas G, Harvey DJ, Sutin K, Turndorf H, Cancro R (2002) A molecular basis of the therapeutic and psychoactive properties of cannabis ($\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol). *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psych* 26:721–730
104. Schlicker E, Kathmann M (2001) Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci* 22:565–572
105. Riedel G, Micheau J (2001) Function of the hippocampus in memory formation: desperately seeking resolution. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25:835–853
106. Institute of Medicine (US) (1999) Marijuana and medicine: assessing the science base, National Academies Press (US), Washington (DC), USA
107. Hall W, Degenhardt L (2014) The adverse health effects of chronic cannabis use. *Drug Test Anal* 6:39–45
108. British Medical Association (1997) Therapeutic uses of cannabis, CRC Press, Amsterdam, Holandia
109. Nichols DE (2004) Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 101:131–181
110. Volgin AD, Yakovlev OA, Demin KA, Alekseeva PA, Kyzar EJ, Collins C, Nichols DE, Kalueff AV (2019) Understanding central nervous system effects of deliriant hallucinogenic drugs through experimental animal models. *ACS Chem Neurosci* 10:143–154
111. Araújo AM, Carvalho F, Bastos M de L, Guedes de Pinho P, Carvalho M (2015) The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Arch Toxicol* 89:1151–1173
112. United Nations (2016) Terminology and information on drugs. Third edition. https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/terminology-and-information-on-drugs_new.html
113. Holze F, Vizeli P, Ley L, et al (2021) Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 46:537–544
114. Zhang G, Stackman RWJ (2015) The role of serotonin 5-HT_{2A} receptors in memory and cognition. *Front Pharmacol* 6:225
115. Puig MV, Gullledge AT (2011) Serotonin and prefrontal cortex function: neurons, networks, and circuits. *Mol Neurobiol* 44:449–464

116. Vollenweider FX, Geyer MA (2001) A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull* 56:495–507
117. Geyer MA, Vollenweider FX (2008) Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol Sci* 29:445–453
118. Andersen KAA, Carhart-Harris R, Nutt DJ, Erritzoe D (2020) Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: A systematic review of modern-era clinical studies. *Acta Psychiatr Scand* 143:101–118
119. Lodge D, Mercier MS (2015) Ketamine and phencyclidine: the good, the bad and the unexpected. *Br J Pharmacol* 172:4254–4276
120. Maqueda AE, Valle M, Addy PH, Antonijoan RM, Puentes M, Coimbra J, Ballester MR, Garrido M, Gonzalez M, Claramunt J, Barker S, Johnson MW, Griffiths RR, Riba J (2015) Salvinorin-A induces intense dissociative effects, blocking external sensory perception and modulating interoception and sense of body ownership in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 18:12
121. Radvansky BM, Puri S, Sifonios AN, Eloy JD, Le V (2016) Ketamine—a narrative review of its uses in medicine. *Am J Ther* 23:e1414–e1426
122. Stirling J, McCoy L (2010) Quantifying the psychological effects of ketamine: from euphoria to the k-Hole. *Subst Use Misuse* 45:2428–2443
123. Kreutzwiser D, Tawfic QA (2019) Expanding role of NMDA receptor antagonists in the management of pain. *CNS Drugs* 33:347–374
124. Smith DJ, Bouchal RL, deSanctis CA, Monroe PJ, Amedro JB, Perrotti JM, Crisp T (1987) Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacology* 26:1253–1260
125. World Health Organization (2014) Ketamine - update review report https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_2_Update.pdf
126. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, Pourzitaki C, Xanthos T (2009) Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. *J Clin Pharmacol* 49:957–964
127. Pal HR, Berry N, Kumar R, Ray R (2002) Ketamine dependence. *Anaesth Intensive Care* 30:382–384
128. Morgan CJA, Curran HV (2012) Ketamine use: a review. *Addiction* 107:27–38
129. MacLean KA, Johnson MW, Reissig CJ, Prisinzano TE, Griffiths RR (2013) Dose-related Effects of salvinorin A in humans: dissociative, hallucinogenic, and memory effects. *Psychopharmacology (Berl)* 226:381–392
130. Johnson MW, MacLean KA, Reissig CJ, Prisinzano TE, Griffiths RR (2011) Human psychopharmacology and dose-effects of salvinorin A, a kappa-opioid agonist hallucinogen present in the plant *Salvia divinorum*. *Drug Alcohol Depend* 115:150–155
131. Roth BL, Baner K, Westkaemper R, Siebert D, Rice KC, Steinberg S, Ernsberger P, Rothman RB (2002) Salvinorin A: a potent naturally occurring nonnitrogenous κ opioid selective agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:11934–11939
132. Butelman ER, Kreek MJ (2015) Salvinorin A, a kappa-opioid receptor agonist hallucinogen: pharmacology and potential template for novel pharmacotherapeutic agents in neuropsychiatric disorders. *Front Pharmacol* 6: 190
133. Zhang Y, Butelman ER, Schlussman SD, Ho A, Kreek MJ (2005) Effects of the plant-derived hallucinogen salvinorin A on basal dopamine levels in the caudate putamen and in a conditioned place aversion assay in mice: agonist actions at kappa opioid receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 179:551–558
134. Carlezon WA, Béguin C, DiNieri JA, Baumann MH, Richards MR, Todtenkopf MS, Rothman RB, Ma Z, Lee DY-W, Cohen BM (2006) Depressive-like effects of the κ -opioid receptor agonist salvinorin A on behavior and neurochemistry in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 316:440–447
135. Braidia D, Limonta V, Capurro V, Fadda P, Rubino T, Mascia P, Zani A, Gori E, Fratta W, Parolaro D, Sala M (2008) Involvement of kappa-opioid and endocannabinoid system on Salvinorin A-induced reward. *Biol Psychiatry* 63:286–292
136. Serra V, Fattore L, Scherma M, Collu R, Spano MS, Fratta W, Fadda P (2015) Behavioural and neurochemical assessment of salvinorin A abuse potential in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 232:91–100
137. Listos J, Merska A, Fidecka S (2011) Pharmacological activity of Salvinorin A, the major component of *Salvia divinorum*. *Pharmacol Rep* 63:1305–1309
138. Lakstygala AM, Kolesnikova TO, Khatsko SL, Zabegalov KN, Volgin AD, Demin KA, Shevyrin VA, Wappler-Guzzetta EA, Kalueff AV (2019) DARK Classics in chemical neuroscience: atropine, scopolamine, and other anticholinergic deliriant hallucinogens. *ACS Chem Neurosci* 10:2144–2159
139. Lebois EP, Thorn C, Edgerton JR, Popielek M, Xi S (2018) Muscarinic receptor subtype distribution in the central nervous system and relevance to aging and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 136:362–373
140. Caulfield MP (1993) Muscarinic receptors—characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther* 58:319–379
141. Ketchum JS, Sidell FR, Crowell EB, Aghajanian GK, Hayes AH (1973) Atropine, scopolamine, and dDitran: comparative pharmacology and antagonists in man. *Psychopharmacologia* 28:121–145
142. Gaudreau JD, Gagnon P (2005) Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypotheses* 64:471–475
143. Schneck HJ, Rupprecht J (1989) Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Belg* 40:219–228

Molecular mechanisms of action of selected psychoactive substances

Łukasz Bijoch¹✉, Martyna Pekała², Anna Beroun¹

¹Laboratory of Neuronal Plasticity, ²Laboratory of Neurobiology, Nencki-EMBL Center of Excellence for Neural Plasticity and Brain Disorders - BRAINCITY, Nencki Institute of Experimental Biology Polish Academy of Sciences, Warsaw

✉Corresponding author, l.bijoch@nencki.edu.pl

Key words: psychoactive substances, drugs of abuse, stimulants, depressants, empathogens, hallucinogens

ABSTRACT

The article describes different groups of psychoactive substances, which are chemical compounds that alter perception. Based on their main effect on the psyche they were classified into four subclasses: stimulants, empathogens, hallucinogens and depressants. Molecular mechanisms of action of different drugs of abuse were described, together with their social and economic issues in Poland and Europe.

