

LABORATORNÍ PŘÍSTROJE A POSTUPY

VLIV DLOUHODOBÉHO UŽÍVÁNÍ PERVITINU NA METABOLISMUS VÁPŇÍKU A FOSFORU V KOSTECH

SOŇA JIRSÁKOVÁ, RICHARD PIKNER
a VÁCLAV VYSKOČIL

II. interní klinika – Osteocentrum, Fakultní nemocnice
Plzeň-Bory, tř. Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
jirsakova.sona@seznam.cz

Došlo 14.12.07, přijato 15.1.08.

Klíčová slova: pervitin, kostní metabolismus, metabolismus vápníku a fosforu

Úvod

Zneužívání drog, abus, nejčastěji v podobě nadužívání, je stav buď jednorázový, málo častý, či trvalý¹. Kromě „drog v užším slova smyslu“ se závislost týká i alkoholu, kofeinu, tabáku a některých léků. Drogová závislost je chorobný stav, který se vyznačuje neovladatelnou touhou po opakovaném užití drogy, často s tendencí zvyšování dávek. Při nedostatku drogy může vzniknout abstinenci syndrom podmíněný existencí psychické či fyzické závislosti. Řada zneužívaných látek se podílí na vzniku nemoci, jako např. kouření na rakovinu plic, alkohol na onemocnění jater apod. V těchto případech je příčinná souvislost dobře známa a popsána. I kost patří mezi tkáň, na něž byl prokázán škodlivý vliv alkoholu a nikotinu. Bylo doloženo, že tyto závislosti kostem škodí a mohou být rizikovým faktorem rozvoje osteoporózy, neboli prořidnutí kostí^{2–4}.

Dosud ale chybí literární údaje o vlivu drog v užším slova smyslu („tvrdých drog“) na kostní tkáň.

Osteoporóza je metabolické onemocnění, při němž ubývá organická i minerální složka kostní hmoty, dochází ke zhoršení architektiky a ke snížení mechanické odolnosti kostí. Vzniká nepoměrem mezi kostní novotvorbou, za níž jsou odpovědné buňky osteoblasty, které produkují organickou kostní hmotu. Ta mineralizuje převážně ionty vápníku a fosforu a tvoří hydroxyapatit. Na druhé straně je kost odbourávána činností buněk osteoklastů, které pomocí enzymů odbourávají její organickou i anorganickou složku. Kost potom nestačí plnit svou podpůrnou úlohu a při působení již poměrně malého násilí dochází ke zlomeninám^{5,6}.

Rizikové faktory vzniku osteoporózy se dělí na ovlivnitelné a neovlivnitelné.^{5,6,7} Mezi ovlivnitelné faktory patří

příjem vápníku, bílkovin a tuků ve stravě, hladina vitamínu D, pohybová aktivita a zlovyky – kouření, nadměrné požívání alkoholu, nadměrné pití černé kávy i užívání jiných návykových látek.

Kouření zvyšuje sekreci katecholaminů. Výsledkem je zrychlená kostní resorpce. Nikotin inhibuje i činnost osteoblastů, proto vážně novotvorba kosti. Ženy kuřačky mají dříve přechod (menopauzu). Často se uvádí i vyšší nemocnost kuřáků (např. cévní mozkové příhody, infarkty srdeční, plicní infekce) s následnou imobilitou.

Příjem alkoholu větší než 2 standardní jednotky denně³ (1 standardní jednotka v České republice odpovídá 10 gramům čistého alkoholu⁸), vede k signifikantnímu zvýšení rizika zlomeniny krčku kosti stehenní nebo dalším osteoporotickým zlomeninám, což prokazuje analýza údajů studií provedených u obou pohlaví³. Nadměrné požívání alkoholu působí toxicky přímo na osteoblasty, poruchou jaterních a ledvinových funkcí se snižuje přeměna vitamínu D na jeho aktivní metabolity. Většina alkoholiků má snížený příjem vápníku a bílkovin v potravě, častá nechutenství a zvracení. Alkoholici trpí větším počtem zlomenin pro časté nekoordinované pády ze ztráty rovnováhy^{5,6}.

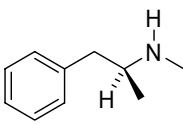
O vlivu ostatních návykových látek na metabolismus vápníku a fosforu v kostech není mnoho známo. V současné době nejsou k dispozici literární údaje o poruchách metabolismu vápníku a vitamínu D u uživatelů návykových látek.

U drogově závislých není metabolismus vápníku a fosforu v kostech pravidelně sledován či vyšetřován. Je však předpoklad, že by Tito jedinci mohli mít porušenou vápníko-fosfátovou homeostázu.

Uplatňovat se může několik rizikových vlivů: např. nízký příjem vápníku a plnohodnotných bílkovin v potravě, nedostatek vitamínu D, snížená pohybová aktivita, nízká tělesná hmotnost, případně nelze vyloučit i vliv drogy samotné. Podílet se může i negativní vliv častých infekcí, současné nadměrné požívání alkoholu a kouření s jiným typem návykové látky.

Pervitin je zástupcem skupiny amfetaminových drog, derivátů základní stimulační látky – amfetaminu (obr. 1). Tyto látky stimulují nervový systém, rozptylují únavu a vytvářejí pocit čilosti. Pervitin je po marihuaně zřejmě druhá nejrozšířenější droga v České republice. Závislost na něm představuje v ČR více než polovinu všech léčených závislostí na nealkoholových drogách a smrt z předávkování asi třetinu drogové úmrtnosti.

Pašováním pervitinu se naše republika „proslavila“ v zahraničí a droga začala být označována jako „čeko“. Mylně se soudilo, že je pervitin českým vynálezem. Ve skutečnosti se první syntéza pervitinu uskutečnila v Japonsku roku 1888. Japonci jej používali jako doplněk pro sebevražedné piloty, „kamikadze“. Do Evropy se droga dostala v první polovině třicátých let 20. století. Již roku 1941 byl

Metamfetamin	
	
Chemický název	(S)-N-methyl-1-fenylpropan-2-amin
Registrační číslo CAS	537-46-2
Sumární vzorec	C ₁₀ H ₁₅ N
Molární hmotnost	149,2 g mol ⁻¹

Obr. 1. Metamfetamin (pervitin)^{9,11}

pervitin podáván před seskokem parašutistům nacistické německé armády.

Pervitin (metamfetamin, „tschecho“, „čeko“, „perník“, „piko“, „pěčko“, „peří“, pergo, psaníčko, pečičko, pěčko, P, tweak, v méně čisté formě speed) je syntetická droga ve formě bílého prášku, nebo krystalků.

V polovině sedmdesátých let 20. století člen pražského drogového podsvětí přezdívaný „Freud“ objevil způsob výroby ze stimulační látky efedrinu, který lze získat z kompozitních léků, či z dřeviny chvojníku. Po extrakci lze pak efedrin pomocí louhu, červeného fosforu a dalších chemikálií přeměnit na metamfetamin^{8–11}.

Produkce efedrinu, pro farmaceutické účely, dlouho závisela jen na úrodě chvojníků. Byla ale potřeba se pojišť proti neúrodě, a proto se začala prosazovat chemická syntéza, která probíhá ve dvou stupních. Na prvním stupni se podílí speciální kvasinkový kmen, poté následuje katalyzovaná chemická reakce.

Kondenzací benzaldehydu s acetaldehydem v přítomnosti kvasinek vzniká opticky aktivní 1-fenyl-1-hydroxypropan-2-on. Reakci katalyzuje enzym pyruvátdekarboxylasa pocházející např. z kvasinek *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida* a *Hansenula*.

Kvasinky se touto reakcí brání jedovatému účinku benzaldehydu a vytvářejí produkt, který se dá chemicky přeměnit na (1R,2S)-1-fenyl-2-(methylamino)propan-1-ol, zvaný též (–)-efedrin (cit.¹⁰).

Velmi účinná je pravotočivá forma pervitinu ((+)-methamfetamin-hydrochlorid, (S)-metamfetaminium-chlorid), který vypadá jako třišťivé lesklé krystalky, proto se nazývá ice (led). Pervitin (získaný redukcí efedrinu jodovodíkem za přítomnosti fosforu) je také prakticky čistě pravotočivým isomerem (s příměsí vedlejších produktů reakce, např. jodfedrinu a jodbenzenu). Pseudoefedrin je levotočivá forma, která je méně účinná.

Pervitinu je chemicky příbuzná extáze (3,4-(methylenedioxy)methamfetamin, madam, E, X, Adam, XTC, droga lásky)^{8,9,11}.

Dávka pervitinu 100 mg i více může být užívána:

- inhalací (při zahřívání vydává výpary, které se vdechují),
- šňupáním (krystaly se rozmělní na jemný prach, který se šnupe podobně jako šňupací tabák),
- injekční aplikací (krystaly se rozpustí ve vodě a roztok se vpichuje do žíly).

Působí obvykle 3 až 12 hodin.

Mezi účinky patří pocit zvýšené fyzické i psychické výkonnosti, euforie, hovornost, potlačení pocitu únavy a chuti k jídlu, zvýšená bdělost, při vyšších dávkách potřeby překotné činnosti, neklid a nespavost, zrychlené psychomotorické tempo, zostřené vnímání tónů a barev, úzkost, náladovost a hádavost. Viditelné příznaky užívání zahrnují rozšířené zornice, zrychlený tep, třes, pocení, bledost a hubnutí. Předávkování se projevuje těžkou bolestí hrudníku a jedno- až dvouhodinovým bezvědomím. Po odeznění účinků nastává „dojezd“: skleslost, deprese, strach, únava, ospalost a vyčerpání.

Po delším užívání může být poškozeno srdce, játra (více při požívání nečisté drogy), zubní sklovina a oslabuje se imunitní systém. V chronické fázi klesá inteligence, převažuje apatie a bezradnost, vyšší je i nebezpečí sebevraždy. Droga nemá sice tělesné abstinenci příznaky, vyvolává však silnou psychickou závislost. Toxický syndrom je charakterizován hlubokými změnami v chování, vizuálními, sluchovými a hmatovými halucinacemi s pocity paniky, agrese, pocitu ohrožení.

Ke smrti dochází nejčastěji z důvodů poškození srdce, selhání krevního oběhu, otoku plic, jaterního poškození a selhání ledvin. Jedovatost drogy zvyšují příměsi látek, které se používají při výrobě a bývají přítomné i v konečném produktu (nejčastěji jód, aceton, fosfor a kyselina fosforečná)^{9,11}.

Experimentální část

Cíl

Naším cílem bylo zjistit, zda závislost na pervitinu ovlivňuje metabolismus vápníku a fosforu v kostech. U deseti pacientů, po minimálně čtyřletém abusu pervitinu, jsme proto zjistili anamnézu, provedli jsme laboratorní vyšetření (se zaměřením na vyšetření vápníkového a fosfatového metabolismu) a densitometrické vyšetření skeletu.

Metodika

Sledovanou skupinou bylo deset pacientů (3 ženy, 7 mužů) po dlouhodobém abusu pervitinu. Doba pravidelného abusu byla 4–13 let, průměrně 8,8 roku. Muži byli ve věku 21–32 let, ženy 19–27 let a měly pravidelný menstruační cyklus. Všichni sledovaní přestali užívat pervitin před 3–5 měsíci. Mezi vyšetřenými byl 1 kuřák (20–25 cigaret den⁻¹).

Zjistili jsme anamnézu, provedli jsme laboratorní

vyšetření se zaměřením na vyšetření metabolismu vápníku a fosforu a vyšetření kostní hustoty (osteodenzitometrické vyšetření).

V anamnéze jsme se zaměřili na sledování rizikových faktorů osteoporózy. Sledovali jsme především jinou příčinu poruchy metabolismu vápníku a fosforu v kostech, rizikové faktory osteoporózy, výskyt zlomenin, potíže při užívání pervitinu, infekční onemocnění.

Dále byla pacientům odebrána krev a vyšetřena ranní a stádaná moč za 24 hodin.

K vyloučení ostatních možných (sekundárních) příčin poruch metabolismu vápníku a fosforu v kostech byly vyšetřeny tyto parametry: krevní obraz, albumin, celková bílkovina, cholesterol, triacylglyceridy, koncentrace kreatininu v séru a v moči, sérová hladina alaninaminotransferasy, aspartátaminotransferasy a gamaglutamyltransferasy, koncentrace celkové alkalické fosfatasy i jejího kostního isoenzymu, intaktní sérový parathormon, sérová koncentrace celkového vápníku, fosforu a hořčíku, 25-hydroxycholecalciferol, 1,25-dihydroxycholecalciferol v séru, koncentrace vápníku a fosforu v ranní a stádané moči za 24 hodin, osteocalcin (jako ukazatel celkového kostního metabolismu), C-terminální telopeptid kolagenu typu I (ukazatel kostní resorpce), N-terminální propeptid kolagenu typu I (ukazatel kostní formace). Kostní minerální hustota (bone mineral density, BMD) byla hodnocena přístrojem Hologic Delphi (metodou dual energy X-ray absorptiometry). Denzitometrie je radiologické neinvazivní vyšetření. RTG lampa emituje dva paprsky rentgenového záření. Rozsah úbytku tohoto záření je úměrná hustotě tkáně, kterou prochází, především kostí. Druhý paprsek slouží k eliminaci vlivu měkkých tkání. Přístroj hodnotí kostní minerálovou hustotu planimetricky (v g cm^{-2}).

Kostní denzita byla vyšetřena u každého pacienta ve třech oblastech – v bederní páteři a pravém i levém kyčli. K hodnocení kostní hustoty byla využita referenční rozmezí NHANES III (epidemiologická studie osteoporózy a nízké kostní hmoty ve Spojených státech z r. 1997, cit.¹²) a hodnoty byly vztaženy k tzv. Z-skóre. (Z-skóre je počet směrodatných odchylek (SD – standard deviation) nad nebo pod střední hodnotu BMD pro jedince stejného věku a pohlaví, jako je vyšetřovaný jedinec).

Hodnocení:

Z-skóre vyšší než $-1,0$ SD je normální kostní hustota,

Z-skóre $-1,0$ až $-2,5$ SD – snížená kostní hustota,

Z-skóre menší než $-2,5$ SD – výrazně snížená kostní hustota.

Vzhledem k nízkému počtu pacientů nebylo provedeno statistické hodnocení jak deskriptivní statistiky, tak korelací mezi sledovanými parametry.

Výsledky a diskuse

Všichni pacienti měli negativní osobní anamnézu sekundárních poruch kostního metabolismu. Čtyři z vyšetřených prodělali v minulosti hepatitidu B a/nebo C. V anamnéze si 8 z 10 vyšetřených pacientů stěžovalo na

bolesti dlouhých kostí a potíže se zuby, odlamující se sklovinu, měli výrazné atypické zubní abraze. Pět z vyšetřovaných udávalo kostní bolesti, které se objevily nejčastěji po dvouměsíčním abusu a přetrvávaly až 7 týdnů po užití pervitinu.

Uváděné potíže typu bolestí dlouhých kostí a bolesti zubů mohou být typické pro aktuální poruchu metabolismu vápníku a fosforu. V době vyšetření již tyto potíže neuváděl žádný z vyšetřených.

Rada pacientů uvedla potíže spojené s užíváním pervitinu jako intoxikace, toxická psychóza, halucinace, deprese, padání vlasů, bolesti zubů, bolesti hlavy, průjemy, zácpa, zástava dechu. Nikdo z vyšetřených neprodělal v minulosti zlomeninu.

Laboratorní nutriční parametry byly v pásmu referenčních rozmezí. Nízký BMI (body mass index, parametr pro posouzení stavu výživy) – muži $20,23 \text{ kg m}^{-2}$, ženy $18,42 \text{ kg m}^{-2}$ (pět pacientů mělo BMI pod hranici normy). Tento fakt je způsoben dlouhodobě sníženým energetickým příjmem v minulosti, naopak normální hodnoty nutričních parametrů v séru vypovídají o dostatečné výživě v posledních týdnech před odběrem krve.

U všech deseti pacientů byla hladina 25-hydroxycholecalciferolu i 1,25-dihydroxycholecalciferolu v séru v pásmu dolní čtvrtiny referenčního rozmezí, což vypovídá o mírném deficitu vitamínu D (tab. I).

Osm pacientů mělo vyšší hladinu kostního isoenzymu alkalické fosfatasy, která vypovídá o zvýšení aktivity kostní novotvorby (tab. II).

Ostatní laboratorní parametry byly v pásmu normy. Sekundární příčina poruchy metabolismu vápníku a fosforu nebyla u vyšetřených pacientů prokázána.

Vyšetření kostní hustoty ukázalo sníženou kostní minerálovou hustotu u devíti z deseti pacientů. Při denzitometrickém vyšetření měl pouze jeden pacient kostní husto-

Tabulka I

Sérové koncentrace 25-hydroxykalciferolu a 1,25-dihydroxycholecalciferolu

Pacient	25-hydroxykalciferol [mmol l ⁻¹] ^a	1,25-dihydroxycholecalciferol [pg mol ⁻¹] ^b
1	18,3	22,7
2	23,5	23,2
3	24,8	20,3
4	25,8	23,6
5	25,3	22,5
6	25,5	20,8
7	17,9	21,2
8	24,2	24,2
9	19,9	23,1
10	19,8	23,3

^a Norma: $15,8\text{--}116 \text{ mmol l}^{-1}$, ^b norma: $20\text{--}46 \text{ pg mol}^{-1}$

Tabulka II

Koncentrace kostního isoenzymu alkalické fosfatasy (b-ALP)

Pacient	1	2	3	4	5	N	6	7	8	N	9	10
b-ALP	0,40	0,43	0,54	0,45	0,27		0,34	0,40	0,31		0,44	0,39

Pozn.: fyziologické rozmezí – do 0,33 $\mu\text{kat l}^{-1}$, N – pacienti s koncentrací b-ALP v normě

Tabulka III

Výsledky denzitometrického vyšetření, hodnoceno dle Z-skóre^a

Pacient		Bederní páteř	Pravý kyčel	Levý kyčel
1	V	–2,5	–1,2	–1,1
2	s	–1,2	–1,0	–0,7
3	V	–3,0	–2,3	–2,0
4	V	–2,6	–1,0	–1,6
5	N	–0,8	+0,2	+0,5
6	s	–2,3	–1,7	–1,5
7	s	–1,6	–1,1	–1,1
8	s	–1,4	–1,0	–1,3
9	s	–1,7	–1,0	–1,4
10	V	–2,5	+0,9	+1,0

^aZ-skóre je počet směrodatných odchylek nad nebo pod střední hodnotu BMD pro jedince stejného věku a pohlaví jako vyšetřovaný jedinec; N – normální kostní hustota, s – snížená kostní hustota, V – výrazně snížená kostní hustota

tu v pásmu normy, pět z deseti vyšetřených pacientů mělo kostní hustotu v pásmu snížené kostní hustoty, čtyři v pásmu velmi snížené kostní hustoty (tab. III).

U vyšetřených pacientů jsme prokázali, že devět z deseti mělo snížený obsah kostního minerálu neodpovídající věku. Čtyři jedinci měli sníženou kostní hustotu o více než 2,5 směrodatné odchylky oproti zdravé populaci odpovídajícího věku a pohlaví.

Doložili jsme, že pacienti s nadměrným užíváním pervitinu v minulosti mají sníženou kostní hustotu oproti zdravým jedincům. Dosáhli nízké vrcholové kostní hmoty (peak bone mass), což je nejvyšší hodnota kostní hmoty v životě, dosažená kolem 25. roku. Později se již nárůst kostní hmoty zastaví a až do menopauzy (či do 55.–60. roku života mužů) se kostní hmota udržuje na stabilní úrovni. Poté se kost začne resorbovat rychleji. V porovnání se zdravými jedinci je vrcholová kostní hmota u vyšetřených pacientů nižší, lze tedy předpokládat, že pásma snížené, příp. velmi snížené kostní hustoty dosáhnu dříve. Pokud by nedošlo ke zlepšení kostní minerálové hustoty, může nízká vrcholová kostní hmota v období menopauzy či andropauzy představovat závažný rizikový

faktor vzniku osteoporózy a jejích komplikací, tj. zlomenin. Osm pacientů mělo vyšší úroveň kostní novotvorby. Všichni pacienti měli mírný deficit vitamínu D.

Závěr

Deset vyšetřených pacientů se závislostí na pervitinu v minulosti neslo rizikové faktory rozvoje osteoporózy. U žádného pacienta jsme neprokázali významnou poruchu metabolismu vápníku a fosforu. Pacienti neprodělali žádnou patologickou zlomeninu.

Sledování metabolismu vápníku a fosforu včetně vyšetření denzitometrie u všech abstinujících narkomanů pravděpodobně nemá opodstatnění. Lze totiž očekávat rychlou úpravu nutričních parametrů při abstinenci, bude-li doplněna strava o vápník a vitamín D.

Aby bylo možné předložit statisticky kvantifikovatelné výsledky, je potřeba ověření těchto dat na větším souboru pacientů, včetně dlouhodobého sledování změn parametrů. Vzhledem k ostatním rizikovým faktorům vzniku osteoporózy (vyjmenovaným výše), prokázaným u vyšetřovaných, nelze užívání pervitinu pokládat za výlučný důvod poklesu kostní minerálové hustoty.

Přesto je zřejmé, že kromě rizik, která jsou obecně známá, má pervitin i dosud nepopsané negativní účinky, které již tak vysokou nebezpečnost pervitinu zvyšují.

LITERATURA

1. Fišar Z.: Chem. Listy 100, 233 (2006).
2. Kanis J., Johannson H., Johnell O.: Osteoporosis Int. 16, 737 (2005).
3. Rizzoli R.: *Atlas of Postmenopausal Osteoporosis*. Current medicine group Ltd, London 2005.
4. Kanis J., Johnell O., Oden A.: Osteoporosis Int. 16, 155 (2005).
5. Kocián J.: *Osteoporóza a osteomalacie*. Triton, Praha 1997.
6. Kocián J.: Lékařské listy 12, 1 (1999).
7. Broulík P.: *Osteoporóza, osteomalacie, osteodystrofie*. Maxdorf Jesenius, Praha 1999.
8. cs.wikipedia.org/wiki/Metamfetamin, staženo 11.9.2007.
9. www.drogy-info.cz/index.php/info/ilegalni_drogy/stimulancia/pervitin_metamfetamin, staženo 10.11.2007.

10. www.vesmir.cz/clanek.php3?CID=5978, staženo 11.11.2007.
11. web.quick.cz/daemon.cz/drogy.htm, staženo 10.11.2007.
12. Looker A., Orwoll E., Johnston C., Lindsay R., Wahner H., Dunn W., Calvo M, Harris T, Heyse S.: *J. Bone Miner Res.* 12,1761 (1997).
13. Richy F., Ethgen O., Bruyere J.: *Osteoporosis Int.* 15, 301 (2004).
14. Rizzoli R., Bonjour J., Ferrari S.: *J. Mol. Endocrinol.* 26, 79 (2001).

S. Jirsáková, R. Pikner, V. Vyskočil (*Faculty of Medicine, Charles University, Pilsen, Czech Republic*):
The Effect of Long-Term Pervitine Abuse on Calcium and Phosphorus Metabolism

Ten patients previously taking pervitine (for 8.8 years on average) showed a decrease in the body mass index, 25-hydroxycholecalciferol and 1,25-dihydroxycholecalciferol concentrations and an increase in bone alkaline phosphatase; the other examined parameters remained unchanged. The bone mineral density showed low and very low values in five and four patients, respectively, related to the Z-score according to NHANES III tables in a U.S. reference study.

There are several reasons, other than the pervitine intake, why the patients could have low bone mineral density and calcium-phosphorus metabolism disorders: low calcium and vitamin D intake, lack of body exercise, nicotine and alcohol abuse.