

Priklausomybė nuo opioidinių analgetikų – problema ar mitas?

Robertas Badaras

**Vilniaus greitosios pagalbos universitetinė ligoninė
Toksikologijos centras**

Netiesioginiai priklausomybės požymiai I

- Pakitęs elgesys:
 - dėmesio stoka
 - vangumas ↔ aktyvumas
 - priešiškus, pykčio priepuoliai
 - sutrikę santykiai šeimoje, melavimas
 - interesų susiaurėjimas
 - naujas pažįstamų ratas
 - pastovus pinigų trūkumas

Netiesioginiai priklausomybės požymiai II

■ Sveikatos sutrikimai :

- išblyškimas, ryškus odos paraudimas
- bėrimai, niežulys, slogavimas, akių paraudimas
- apetito stoka, svorio kritimas, viduriavimas ir vėmimas
- mieguistumas dieną ir nemiga naktį, šviesos baimė
- nerimas, baimė, panikos atakos

■ Nejprasti kvapai, dėmės, tabletės, švirkštai

Fizinė priklausomybė

- Organizmo sistemų pokyčiai ir adaptacija prie nuolatos vartojamų PAM. Ji apima receptorių sistemų, autoreguliacijos mechanizmų, medžiagų apykaitos pakitimus

Tolerancija

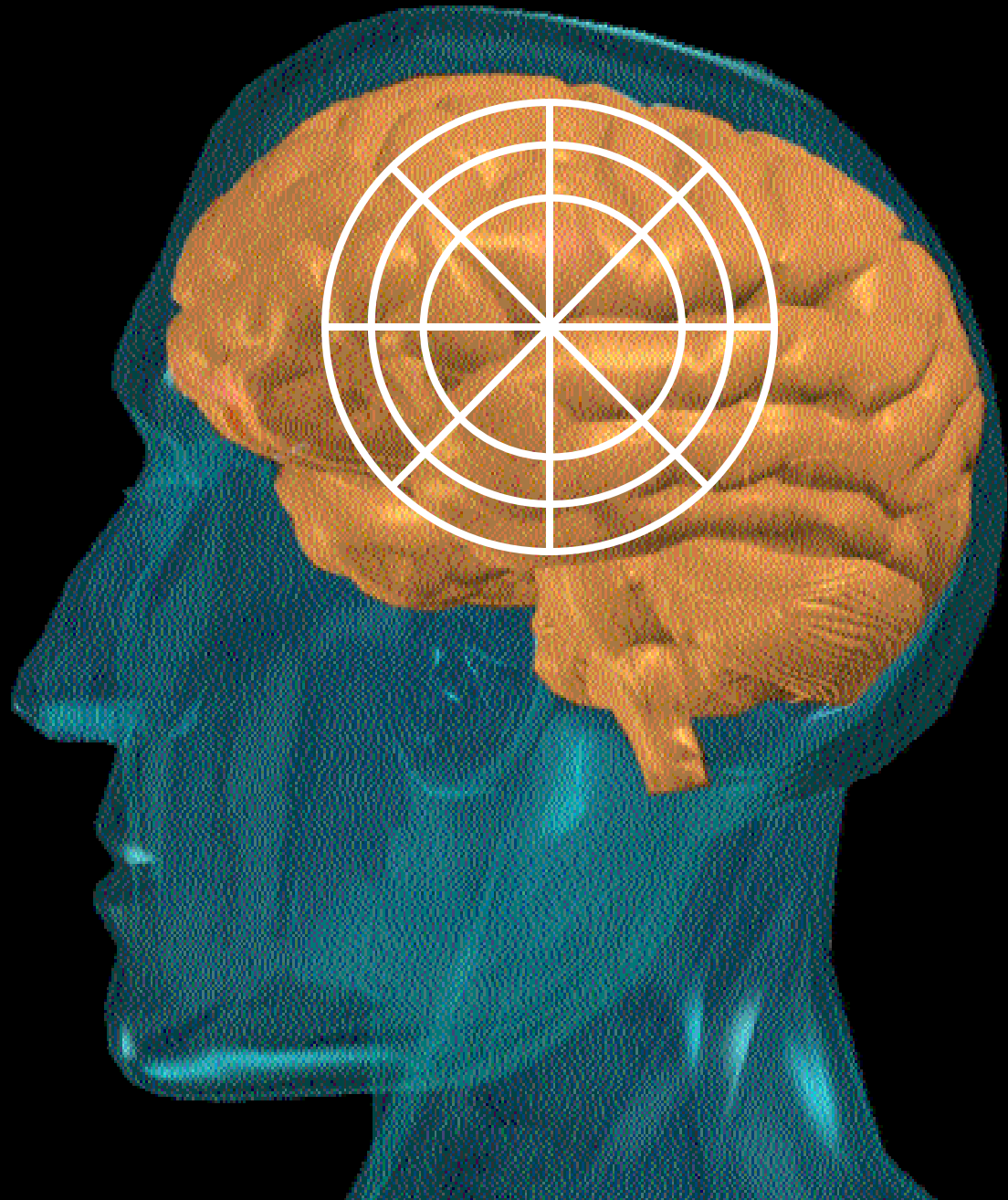
- Fenomenas, kai dėl organizmo adaptacijos pakartotinas tos pačios PAM dozės vartojimas sukelia vis mažesnį efektą
- Pacientas gali atrodyti ir jaustis normaliai, netgi vartodamas teoriškai mirtinus PAM kiekius

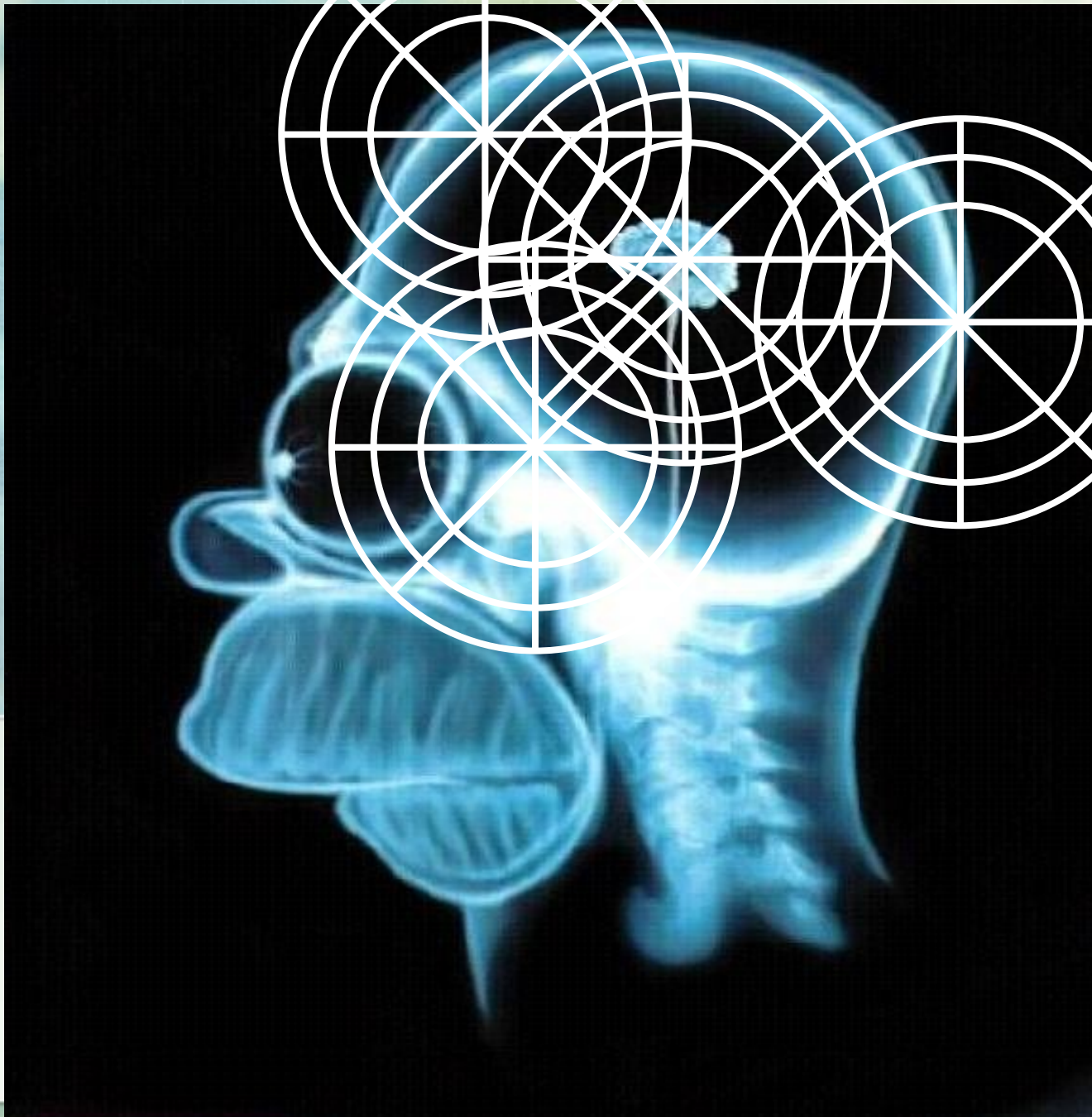
Abstinencijos būklė

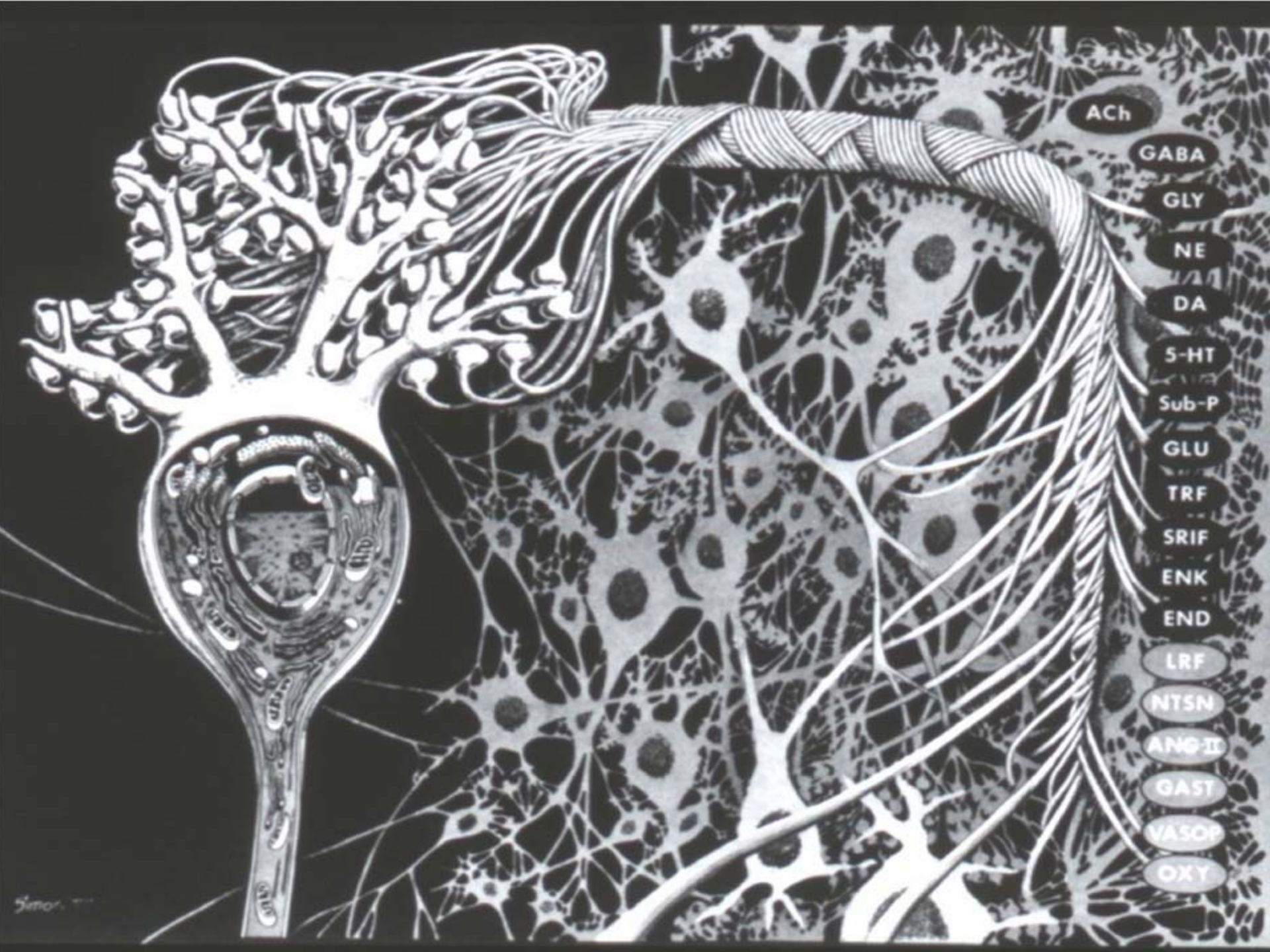
- Vystosi, kai priklausomas pacientas negauna įprastos PAM dozės įprastu metu
- Eiga ir trukmė priklauso nuo vartojamos PAM kiekio, vartojimo trukmės, paciento savybių

Psichologinė priklausomybė

- Nuotaikos svyravimai
- Nemiga
- Silpnumas
- Nenumaldomas potraukis vartoti PAM
- Išlieka ilgiau, nei fizinė priklausomybė







ACh

GABA

GLY

NE

DA

5-HT

Sub-P

GLU

TRF

SRIF

ENK

END

LRF

NTSN

ANG-II

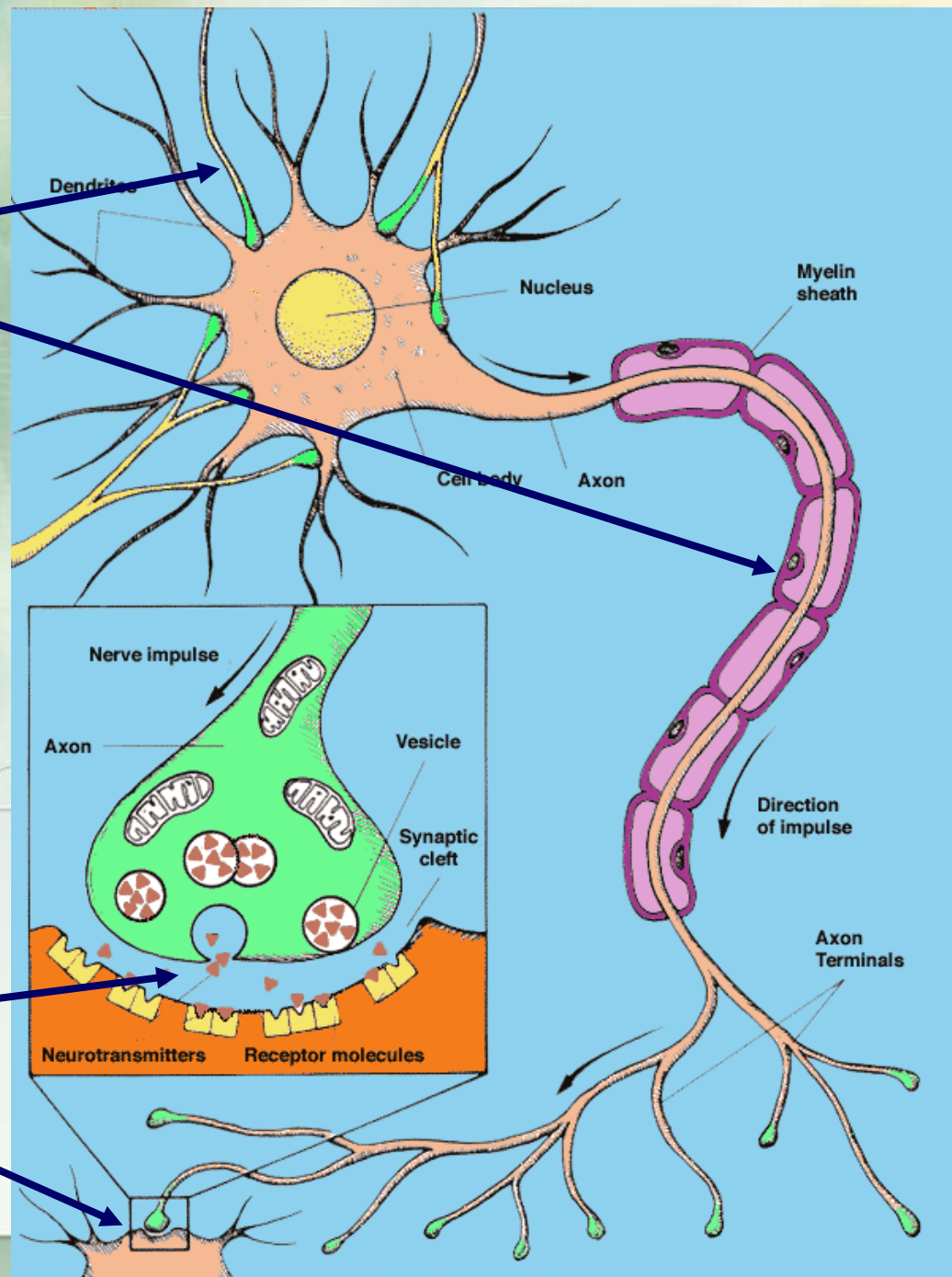
GAST

VASOP

OXY

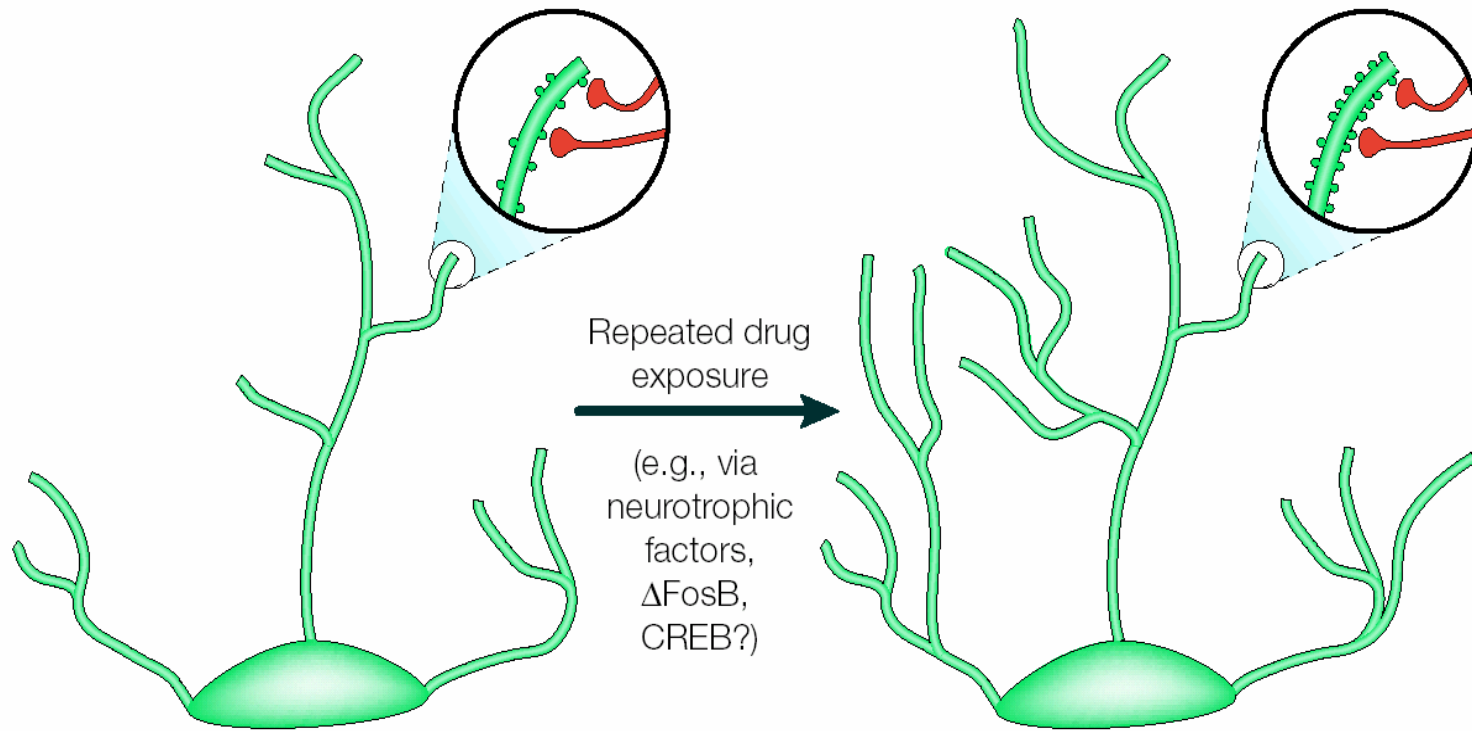
Santor

99% - "telefonas"

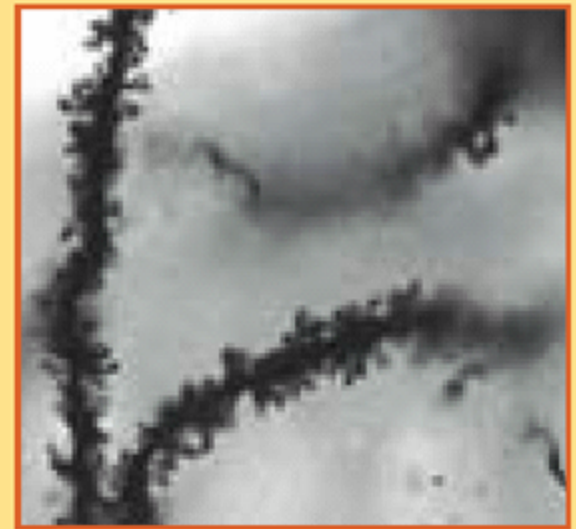
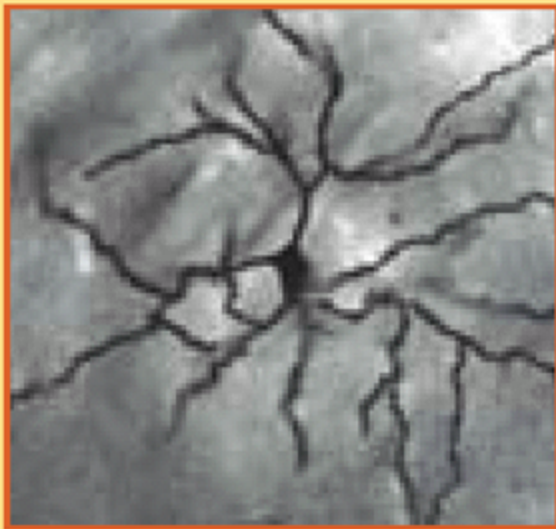


1% - "radijas"

Neurotropinis cheminių priklausomybių mechanizmas

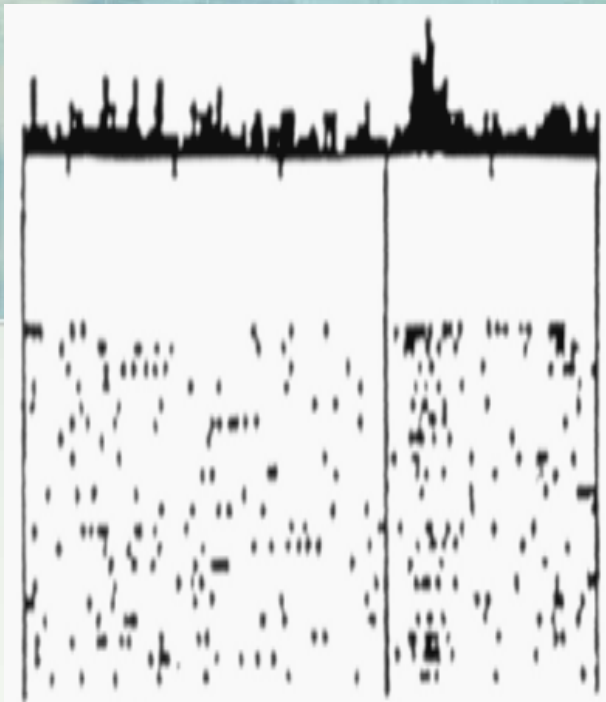


Neurotropinis cheminių priklausomybių mechanizmas



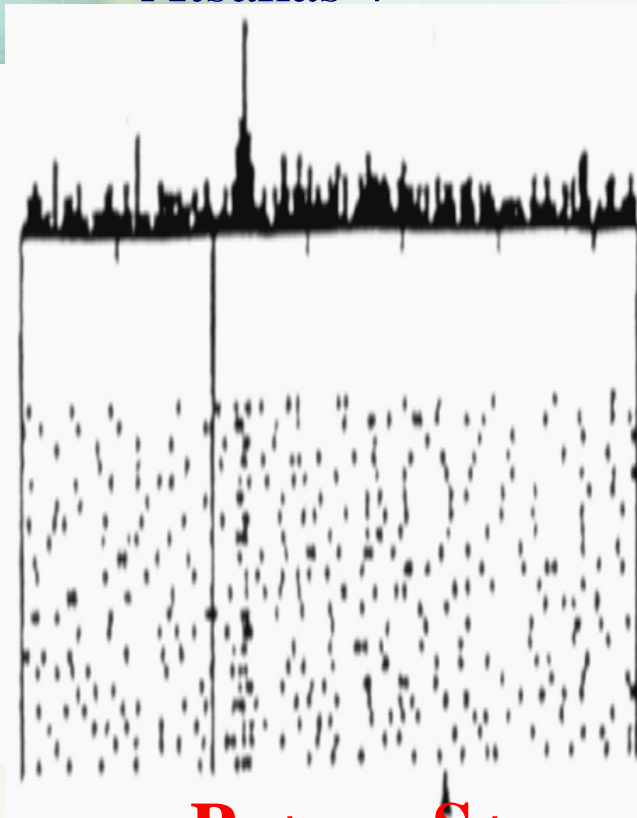
Dopaminas ir priklausomybė

Be pranešimo
Atsakas +



S+

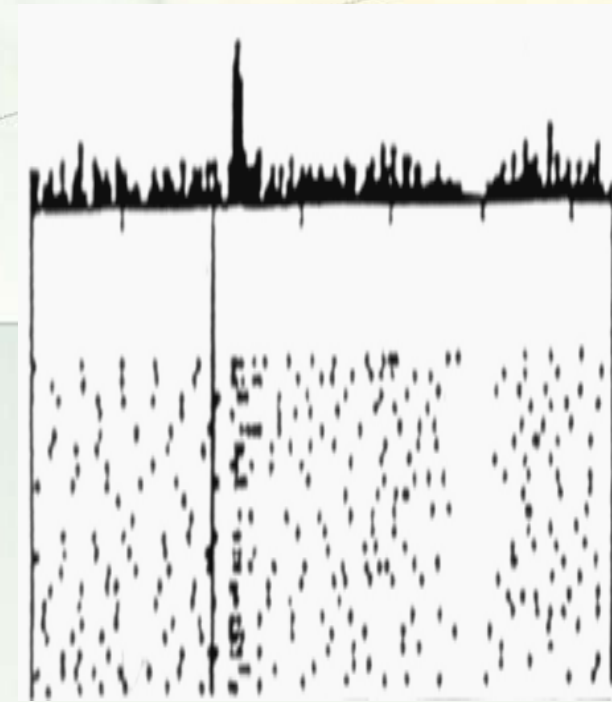
Pranešimas yra
Atsakas +



Pr+

S+

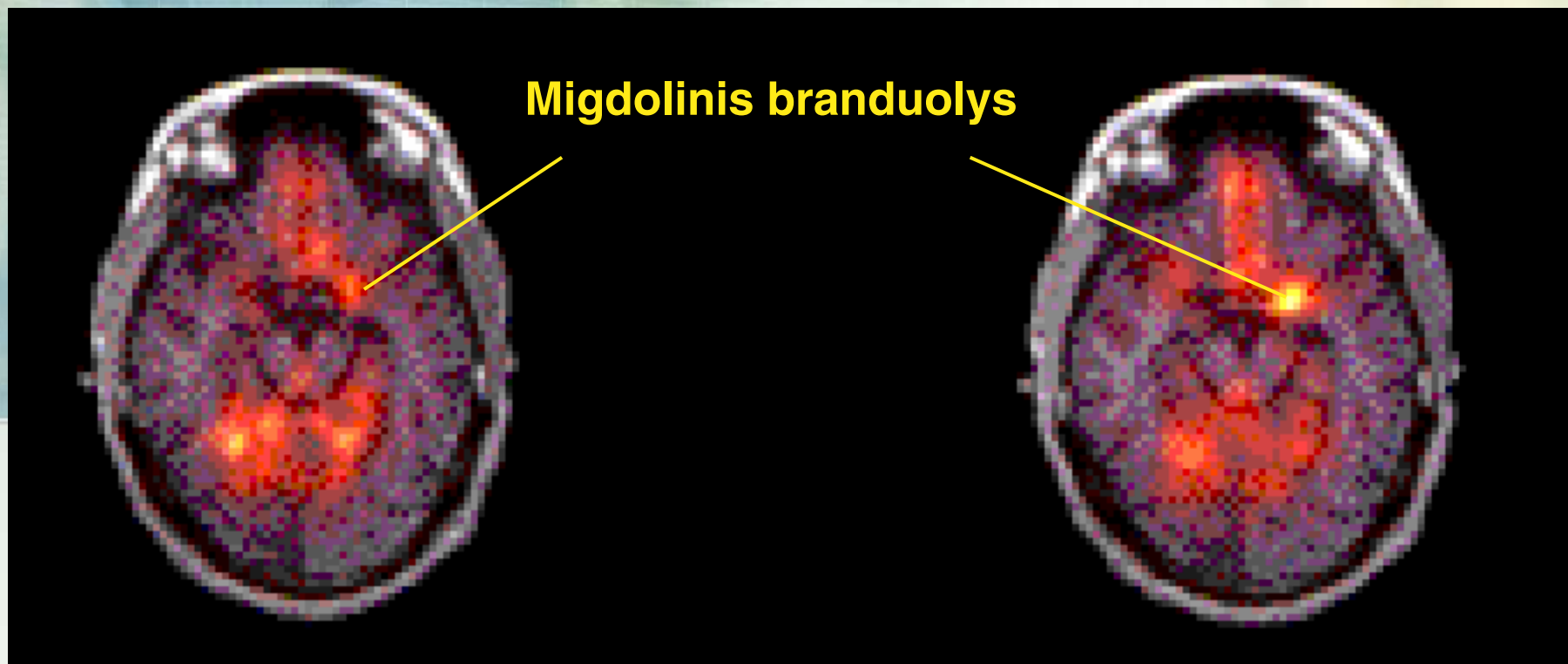
Pranešimas yra
Atsakas -



Pr+

S-

PET - narkotikų “atmintis”



Gamtos vaizdai

Kokaino vaizdai

Gretutinės patologijos I

■ Chirurginės:

- pūlinės komplikacijos
- tromboflebitai, trofinės opos
- neaiškios etiogijos pilvo skausmai
- VT kraujagyslių išemija

■ Terapinės:

- dažnos kvėpavimo takų ligos
- greitas svorio kritimas
- rezistentiški gydymui VT motorikos sutrikimai
- sunkiai koreguojamos hipertenzinės krizės
- neaiškios etiologijos ryški hipertermija

Gretutinės patologijos II

■ Neurologinės:

- koordinacijos sutrikimai
- diskinezijos
- polineuropatijos
- smegenų kraujotakos sutrikimai

■ Psichiatrinės:

- nemiga, nerimas, panikos atakos
- depresija, suicidinės mintys
- baimė, pykčio priepuoliai, psichozės
- dėmesio, atminties sutrikimai

Gretutinės patologijos III

■ Ginekologinės:

- įprastiniam gydymui rezistentiška amenorėja
- skausmai mažajame dubenyje

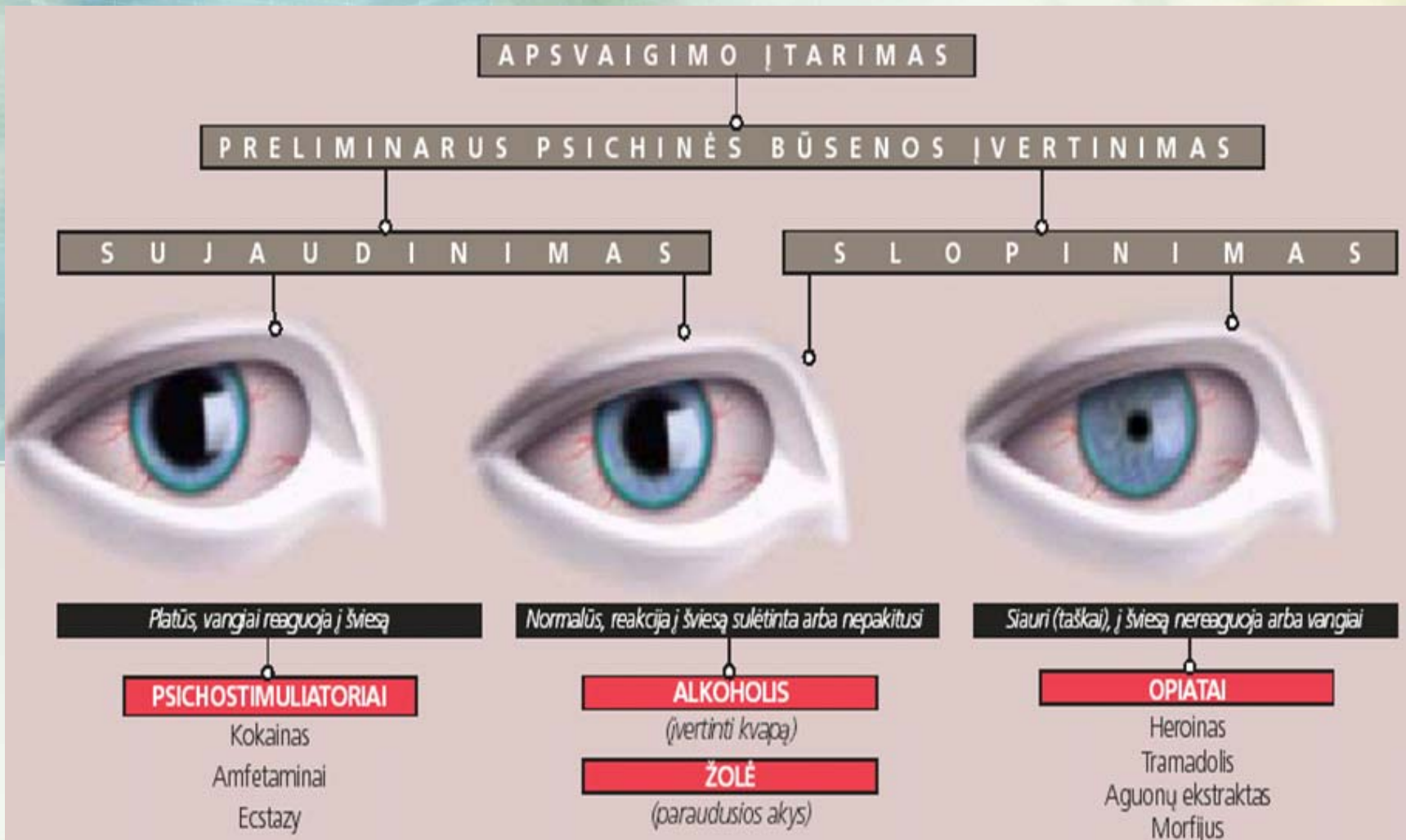
■ Dermatologinės:

- įprastiniam gydymui rezistentiški bėrimai
- hiperpigmentacijos ir dėrių žymės
- plaštakų patinimas ir cianozė
- pavieniai ar dauginiai odos nekrozės židiniai

Gretutinės patologijos IV

- **LOR:**
 - nosies pertvaros defektai
 - nosiaryklės gleivinės atrofija
- **Infekcinės:**
 - virusiniai hepatitai
 - ŽIV
 - pneumonija, sepsis
 - TV endokarditas
- **Traumatologinės:**
 - audinių suspaudimo sindromas
- **Stomatologinės:**
 - greitai progresuojantis kariesas

PAM identifikavimas



Priklausomybės įrodymas

- Tipiška PAM vartojimo klinika:
 - perdozavimas
 - abstinencija
- Nustačius PAM laboratoriškai (MS, DCh)

Opioidai

- Agonistai
- Antagonistai
- Agonistai – antagonistai (daliniai agonistai)



Opioidai

Natūralūs
(opiatai)
Morfinas
Kodeinas



Agonistai

Pusiau sintetiniai
Heroinas



Sintetiniai
(opioidai)
Metadonas
Buprenorfinas
Fentanilis
Tramadolis



Morfinas

Istorija I

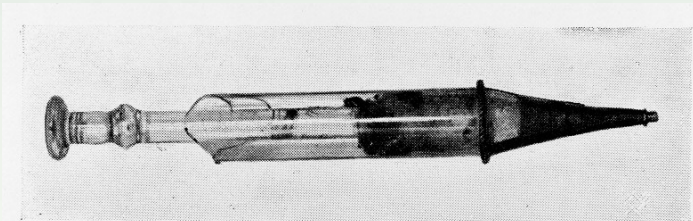


- 1804 m. vokiečių farmacininkas Friedrich Wilhelm Serturner išskyrė opijaus aktyviają medžiagą
- Pavadino “*morphium*” graikų miego dievo Morfėjaus garbei
- Pirmasis išskirtas alkaloidas

Morfinas

Istorija II

- I parenteraliai panaudotas vaistas - morfinas (1853)
- Dr. Alexander Wood *"A New Method for Treating Neuralgia by the Direct Application of Opiates to Painful Points"*, *Edinburgh Medical and Surgical Journal* (1855)



ORIGINAL HYPODERMIC SYRINGE OF
DR. ALEXANDER WOOD

THE FIRST USED IN GREAT BRITAIN

Diacetilmorfinas

Istorija

- Pirmą kartą sukurtas C. R. Wright 1874 m.
- Pakartotinai susintetintas *Bayer* 1897 m. (F. Hofmann, 2 savaitės po ASA)
- Nuo 1899 m. *Bayer* gamino po 1 toną heroino per metus
- Nustotas gaminti 1913 m. ?



BAYER

PHARMACEUTICAL PRODUCTS.

We are now sending to Physicians throughout the United States literature and samples of

ASPIRIN

The substitute for the Salicylates, agreeable of taste, free from unpleasant after-effects.

HEROIN

The Sedative for Coughs,

HEROIN HYDROCHLORIDE

Its water-soluble salt.

You will have call for them. Order a supply from your jobber.

Write for literature to

FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD CO.

40 Stone Street, New York,

SOLE AGENTS



BAYER
PHARMACEUTICAL
PRODUCTS.

Send for
samples and
Literature to

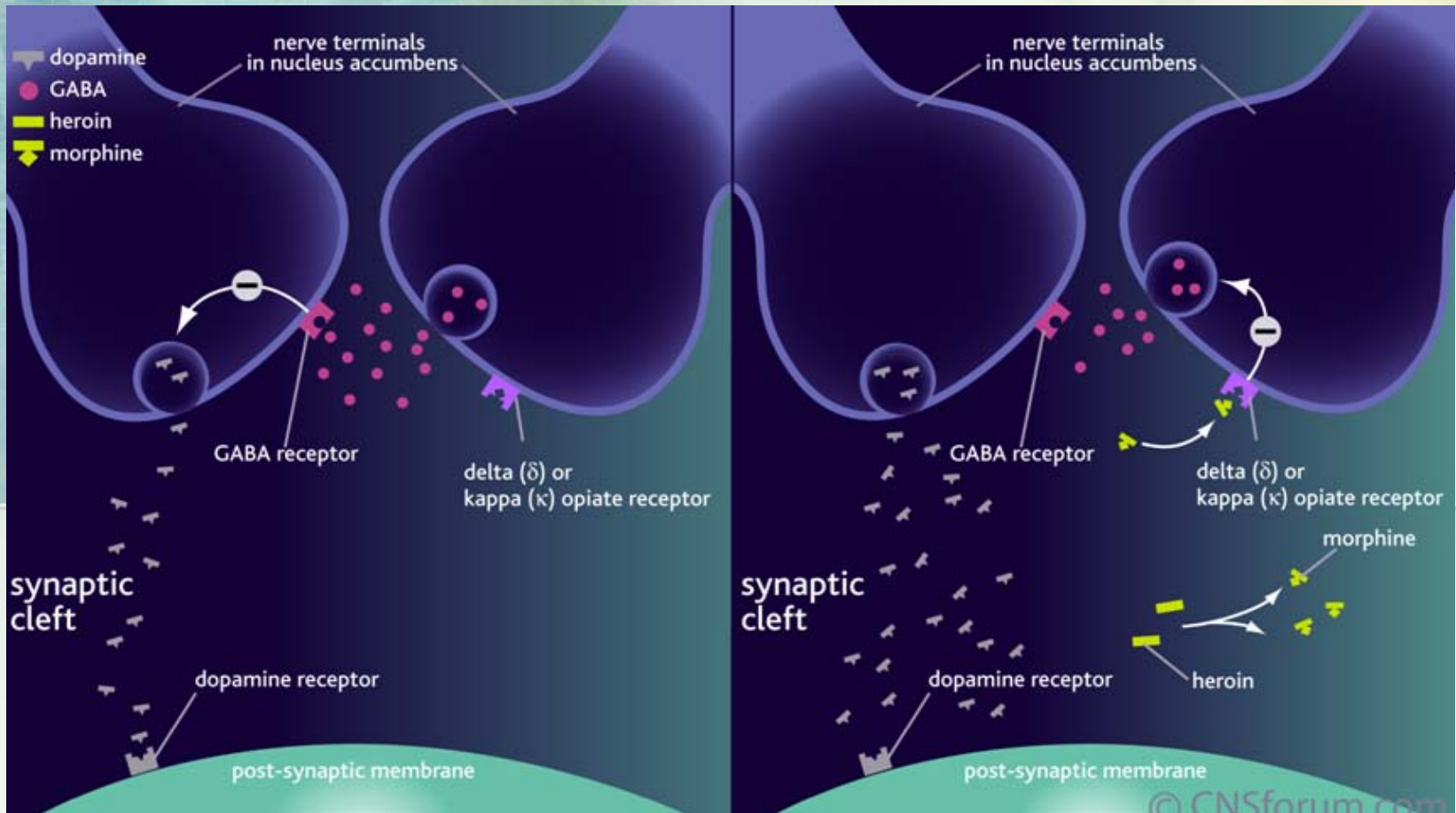


FARBENFABRIKEN OF
ELBERFELD CO.

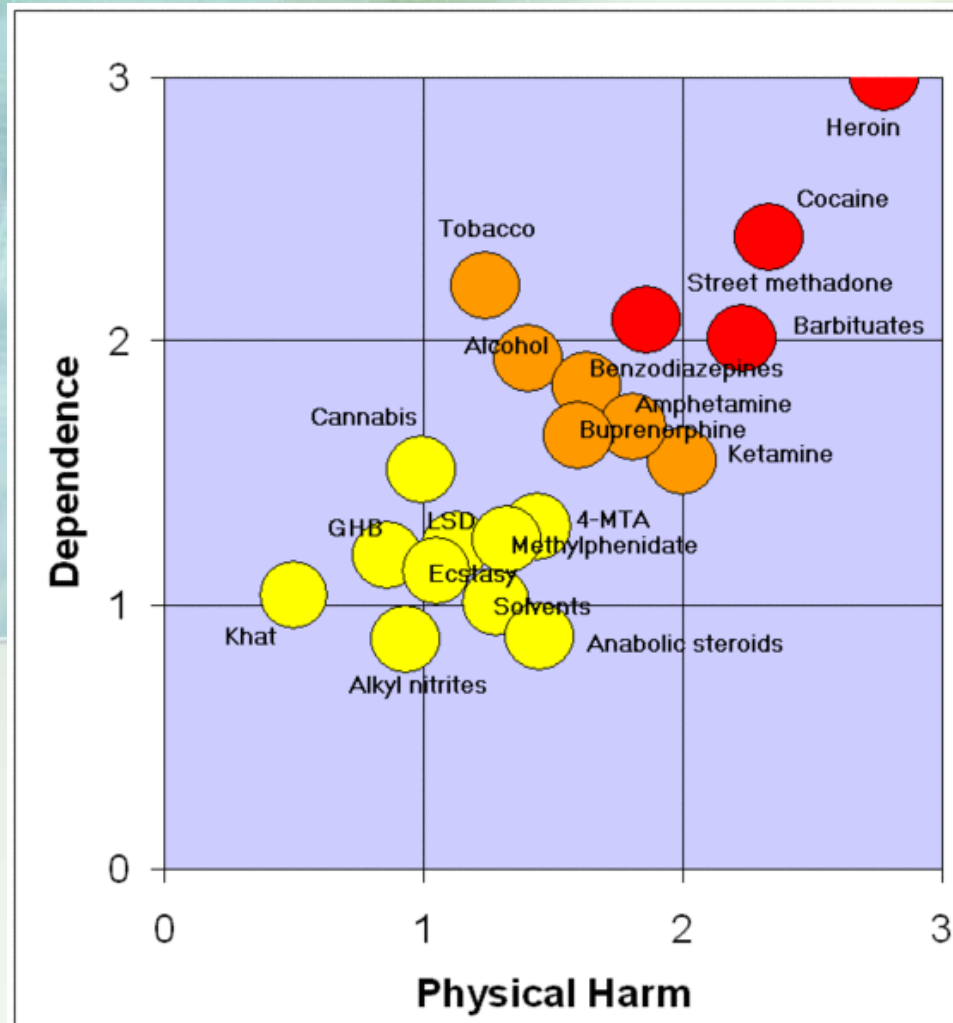
40 STONE ST
NEW YORK.

Heroino poveikis CNS

Schema



PAM žalos palyginimas



Nutt D. King LA. et all (2007). "Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse". *Lancet* 369 (9566):1047-53

Priklausomybės kriterijai (TLK–10)

- Diagnozuojama, jei per paskutinius metus ≥ 3 kriterijų:
 - Sudėtinga kontroliuoti medžiagos vartojimą, t.y. vartojimo pradžią, nutraukimą ar vartojamą kiekį
 - Kompulsyvus potraukis vartoti medžiagą
 - Dėl psichoaktyvios medžiagos vartojimo vis mažėjantis dėmesys kitiems (alternatyviems) malonumams. Vis daugiau laiko skiriama medžiagos įsigyjimui, vartojimui ar sveikimui po vartojimo
 - Tolimesnis vartojimas, nepaisant aiškių vartojimo skeliamos žalos įrodymų, vartojimo sukeltų depresinių sutrikimų ar su psichoaktyvios medžiagos vartojimu susijusių pažinimo sutrikimų
 - Tolerancijos atsiradimas, pasireiškiantis tuo kad reikalingos vis didesnės dozės norint pasiekti tą patį efektą
 - Fiziologinės nutraukimo būsenos, kai sumažinamas ar nutraukiamas medžiagos vartojimas, pasireiškiančios tipiniu sindromu nutraukus medžiagos vartojimą, o siekiant sumažinto jo išraišką vartojama ta pati ar į ją panaši medžiaga

Priklausomybės paplitimas tarp skausmo pacientų

- *“Nenustatyta jokio priklausomybės paplitimo skirtumo tarp skausmo pacientų gydomų pirminėje grandyje ir kitų ten pat gydomų pacientų”*

Brown R. L. et al. 1996

Neteisingai teigiamas įvertinimas

- Dėl nepakankamo nuskausminimo tokie pacientai gali vartoti didesnes nei paskirta vaistų dozes.
- Pacientai gali nesėkmingai bandyti nutraukti opioidų vartojimą
- Tolerancijos ir abstinencijos atsiradimas neišvengiamas kiekvienam pacientui, kuris ilgą laiką vartoja opioidus
- Skausmo pacientams tai gali atspindėti tik adekvataus nuskausminimo trūkumą ir neuroplastiškumo procesus
- Pacientas, atitinkantis šiuos kriterijus, gali neturėti jokių asmenybės pokyčių, būdingų priklausomam pacientui

Neteisingai neigiamas įvertinimas

- Opioidų šaltinis yra legalus, todėl jų įsigijimo procesas neatitinka priklausomybės kriterijų
- Gali būti sunku atskirti ar darbinė, socialinė veikla ir kiti interesai yra ribojami skausmo ar priklausomybės

Naujas priklausomybės apibrėžimas I

- **Priklausomybė** – tai pirminė, lėtinė, neurobiologinė liga, kurios vystymąsį ir išraišką įtakoja genetiniai, psichosocialiniai ir aplinkos faktoriai. Jai būdingi vienas ar daugiau žemiau išvardintų elgesio sutrikimų:
 - sutrikusi medžiagos (vaisto) vartojimo kontrolė,
 - kompulsyvus vartojimas,
 - vartojimas nepaisant akivaizdžios žalos,
 - nenumaldomas noras toliau vartoti (angl. *craving*)

Naujas priklausomybės apibrėžimas II

- Naujajame apibrėžime nebėra „fizinės priklausomybės“ faktorių, t.y. tolerancijos ir abstinencinio sindromo, jie yra aiškiai atskirti nuo priklausomybės suvokimo
- Tai didelis žingsnis vertinant ilgalaikį opioidų skyrimą skausmo pacientams

Pseudo-priklausomybė (*pseudoaddiction*)

- Skausmo pacientams pasireiškiantys elgesio sutrikimai, kurie gali būti klaidingai vertinami kaip priklausomybė
- Dažnai tai tėra nepakankamo nuskausminimo rezultatas
- Skausmo pacientams adekvatus nuskausminimas pagerina aktyvumą, reakcijos greitį, dėmesio išlaikymo trukmę ir nuotaiką, neįtakoja kognityvinių funkcijų, tuo tarpu priklausomiems asmenims didesnės opioidų dozės veikia atvirkščiai

Priklausomų ir pseudo-priklausomų pacientų palyginimas

	Pseudo-priklausomybė	Priklausomybė
Dozės didinimas	Pasiekus pakankamą nuskausminamą dozių nebedidina arba siekia sumažinti	Nuolatos didina dozę
Euforijos siekimas	Ne	Taip
Intoksikacijos požymiai (slopinimas, sutrikimas)	Ne	Taip
Domėjimasis šalutiniais efektais	Taip	Ne
Domėjimasis šalutinių efektų padariniais	Taip	Ne
Kitų gydymo rekomendacijų laikymasis	Taip	Ne

Opioidų įtaka priklausomybės vystymuisi

- Kuo trumpiau veikia opioidai, tuo greičiau vystosi tolerancija; trumpo veikimo opioidams būdingas „bangavimo“ efektas
- Prailginto veikimo opioidų formoms būdingas ypatingai mažas piktnaudžiavimo potencialas; Brookoff (1993) - 60 proc. opioidinių narkomanų pareiškė, kad šie medikamentai jiems visai netiko

Opioidų nutraukimas

- Opioidų nutraukimas susijęs su išliekančiu skausmu ir opioidinės abstinencijos būkle bei hiperalgezija
- Skausmo pacientams rekomenduojama taikyti laipsnišką opioidų dozės mažinimo schemą
- Medicininę detoksikaciją galima taikyti išimtiniais atvejais, jei kitaip nepavyksta nutraukti vartojimo. Jos esmę sudaro:
 - opioidų nutraukimas detoksikacijos pradžioje arba greitai mažinant dozes (per 7- 14 d.)
 - abstinencinės būklės korekcija kitais medikamentais

“Greitosios“ detoksikacijos

- Opioidų antagonistais sukeliama labai intensyvi, tačiau greitai praeinanti abstinencijos būklė. Tai leidžia nutraukimo laikotarpį sutrumpinti iki 24-72 val.
- Pagrindinė problema – ūmios, sunkios abstinencinės būklės korekcija, tam dažniausiai taikoma įvairaus gylio sedacija iki bendrosios nejautos

“Greitoji“ detoksikacija skausmo gydyme

- Ypatingai didelė tolerancija opioidams (1300 mg paros morfino dozė nebeefektyvi)
- Pacientui atlikta medicininė detoksikacija bendroje nejautroje, tris savaites nevartojo opioidų
- Vėl pradėjus opioidus, efektyviam nuskausminimui pakako 90 mg morfino

Toksikologų ir skausmo specialistų bendradarbiavimo ateitis

