

Opioidy a opiáty

Braun – heroin – hydrocodon – metadon – opioidní receptory opioidy

Mechanismus účinku

Opioidy ovlivňují (farmakologicky působí) organismus prostřednictvím opioidních receptorů. Opioidy se v lékařství používají jako nejsilnější léky proti bolesti (analgetika – anodyna), nebo jako léky proti kašli (antitusika), protože tlumí kašlací reflex. Tinktura opii jako lék při úporném průjmu se dnes používá jen výjimečně (běžný je v této indikaci opioid dioxifenolát s firemním názvem REASEC), je však lékem volby při léčbě odvykacího stavu u novorozenců, jejichž matky jsou závislé na heroinu. Opiáty jsou podskupinou opioidů, které má strukturu blízkou morfinu.

Mechanismus účinku je dán vazbou látky na opioidní receptory, které se nacházejí v centrálním nervovém systému. Morfiové receptory existují v několika subtypech

- mí – receptory – mají analgetické působení, vedou k euforii, sedaci, útlumu dechového centra. Jsou nejdůležitější pro vznik závislosti
- delta – receptory – jsou lokalizovány periferně a podílejí se na analgezií
- kappa – receptory – podílejí se na analgezií na místní úrovni, vedou k sedaci a dysforii
- sigma – receptory - podílejí se na působení některých psychotomimetik a na dysforii způsobené opioidy.

Podle poměru afinity (síly vazby k receptoru) a vnitřní aktivity (efektivity, síly aktivace receptoru) se opioidy dělí na několik skupin:

- opioidní atomisté – mají silnou afinitu i vnitřní aktivitu, vyvolávají typické účinky opiátů (morfin, kodein)
- opioidní antagonisté – mají silnou afinitu, ale nulovou vnitřní aktivitu – blokují tedy receptor a zabrání účinku jiného opioidu, proto užívají jako lék při předávkování (naloxon)
- částeční opioidní atomisté-antagonisté – váží se na receptory, některé aktivují a jiné blokují (butorphanol, pentazocin)
- částeční opioidní antagonisté (dualisté) – mají pevnou vazbu na receptor, ale slabou vnitřní aktivitu (buprenorfin)

Účinek se mění podle afinity látky k jednotlivým subtypům. Látky, které mají vysokou afinitu k mí- receptorům a současně vysokou aktivitu na těchto jsou zatíženy velkým rizikem vzniku závislosti (morfin, heroin), naopak látky které mí- receptory blokují mohou vyvolat u závislého prudký odvykací stav (naloxon).

Stimulace receptorů inhibuje na vnitřní straně buněčné membrány tvorbu cAMP. Po dlouhodobé aplikaci se tvorba cAMP obnovuje, což souvisí s rozvojem tolerance. Po náhlém přerušení přívodu dojde k prudkému vzestupu nitrobuňkové koncentrace cAMP a k rozvoji odvykacího stavu.

Opiáty také ovlivňují produkci endogenních opioidů (látky normálně potlačující bolest v organismu): zpočátku je stimulují, ale při dlouhodobém užívání výdej endorfinů a enkefalinů inhibují a stimulují navíc jejich rozklad.

Somatické účinky

Zde uváděné účinky plně platí pouze pro opioidní atomisty, u částečných antagonistů je efekt modifikován především co do kvality, u atomistů-antagonistů i co do kvality

Centrální nervový systém CNS – povšechně tlumivý účinek. Opioidy potlačují percepční a lokalizační i psychickou a emocionální složku bolesti, působí euforii a zklidnění až ospalost. Dochází k útlumu dýchacího svalstva, k poklesu citlivosti na dráždivý účinek acidózy a CO₂, může dojít až k zástavě dechu (pak je nezbytné zahájit řízené dýchání). Opioidy tlumí centrum pro kašel, dráždí chemorepční zónu pro zvracení (může dojít ke vdechnutí žaludečního obsahu a aspirační pneumonii). Opioidy vyvolávají mimózu (stažení zornice), centrálně taky snižuje tělesnou teplotu (hypotermie).

Krevní oběh - rozšíření cév (vazodilatace), zpomalení frekvence srdeční činnosti (bradykardie), pokles krevního tlaku (hypotenze). V toxických dávkách při hypoxii může dojít k obrně vegetativních center v mozku, která řídí srdeční akci a k zástavě krevního oběhu..

Dýchání – opioidy svým centrálním účinkem zpomalují dechovou frekvenci a snižují dechový objem. Změlčení dechu může být takové, že intoxikovaný bývá cyanotický. Snížená ventilace plic a pokles pohyblivosti hladkého svalstva řasinkového epitelu bývá příčinou častých pneumonií, hlavně při základně plic v oblasti kolem páteře. Specifickým efektem je zúžení průdušek (bronchokonstrikce).

Trávící trakt – opioidy vyvolávají těžkou zácpu (útlum pohyblivosti a vzestup napětí hladkého svalstva). Vzestup napětí Oddiho svěrače může vyvolat biliární koliku.

Urogenitální systém – snížená produkce a retence moči pro vzestup napětí močového měchýře. U žen dochází také k vzestupu napětí dělohy a k poklesu pohyblivosti řasinkového epitelu ve vejcovodech a tím ke sterilitě

Kůže – svědění, udává se typické poškrabování se po celém těle a to i v bezvědomí.

Projevy při užívání a závislosti

Při intoxikaci je v popředí zklidnění a příjemná euforie, která více než jiné účinky podléhá toleranci. Opioidy ale mohou také vyvolat dysforii (rozladu), hlavně u žen, obvykle bývá spojená s nevolností, zvracením a neschopností koncentrace

První příznaky akutní intoxikace jsou nevolnost, hučení v uších, pocit tepla v obličeji, svědění, dýchání je povrchní, zúžení zornic (mióza) přechází v konečném stádiu v rozšíření zornic (mydriáza), dochází ke zvýšení všech somatických reflexů (hyperreflexie).

Při chronickém abusu je nejvíce postižena oblast charakterových vlastností, intelekt bývá nepostižen, dochází k etické degradaci individua. Závislý je líný, bez vůle, ztrácí libido a potenci, může být depresivní, pravidlem bývá děsivé hypnagogické pseudohalucinace. Často bývá nespavost, únava a podrážděnost střídající se s apatií. Nezdravá životospráva vede k celkovému vyčerpání organismu a k extrémní vyhublosti (kachexie). Často dochází k infekcím, které souvisejí s oslabením imunitního systému a nesterilní injekční aplikací drogy a výše uvedené poruchy mohou vést k sebevraždě.

Opioidy a opiáty zejména heroin, mají vysoký potenciál pro vznik závislosti somatického typu, která se odvíjí z kombinace mechanismů na buněčné a nitrobuněčné úrovni, na úrovni cílových orgánů a poklesu produkce endogenních opiátů. Závislost se rozvíjí již po několika týdnech nebo nejpozději několika měsících užívání. Její psychická složka se vyznačuje ztrátou kontroly nad užíváním a neodolatelným dychtěním po droze, somatickou součástí je vzestup tolerance a tím i potřeba stále vyšších dávek. Pravidelní dlouhodobí uživatelé se dostávají na dávky, které jsou mnohonásobkem smrtelné dávky pro prvouživatele. Důležitý z tohoto hlediska je fakt, že při abstinenci od opiátů rychle klesá tolerance a dávka, která před odvyknutím byla běžná, se stává smrtelnou!!

Přehled základních intervencí

První pomoc při akutní intoxikaci (předávkování) je udržet při vědomí, pokud to není možné, je třeba zajistit dýchání. Specifickým antidotem je Naloxon, aplikace může vyvolat prudký odvykací stav s rizikem úmrtí. Při léčbě závislosti na opiátech se někdy využívají antidota, která mají za úkol blokovat opioidní receptory a zabránit tak intoxikaci. Je důležité si uvědomit, že i při léčbě těmito látkami může při dostatečně vysoké dávce dojít k intoxikaci. Efektem pak ale bývá masivní předávkování a úmrtí.

Léčba odvykacího stavu může být při vysokých dávkách komplikovaná a je vhodné jí svěřit specializovanému pracovišti. Často používaným léčebným modelem je převedení závislého na jiný opiát (ethylmorfin, metadon – u nás se v této indikaci používá především buprenorfin), který se postupně vysazuje snižováním dávek.

Nástup odvykacího stavu záleží na odvykací droze (poločasu eliminace), výši dávky a stavu organismu. U většiny nelegálně užívaných opiátů (např. heroinu) se první symptomy objeví během prvního dne (eliminační poločas je řádově v hodinách) a vrcholí 3.-4. den, po týdnu obvykle z větší části odezní. Poruchy spánku však přetrvávají ještě asi měsíc a v některých případech i řadu měsíců po ukončení užívání. Po celou dobu odvykání (resp. po vysazení opiátů) je nevhodnější ponechat pacienta zcela bez medikace, případně se pokusit ovlivnit poruchy spánku režimovým opatřením a bylinnými preparáty. Pokud dojde k rozvoji např. depresivního onemocnění, nebo pokud jsou poruchy spánku velmi vážné, je nezbytné přistoupit k medikaci.

Léčba závislosti:

Závislost na opioidech a opiátech, zejména na heroinu, patří k nejzávažnějším a nejúpornějším. Rozlišujeme léčbu vedoucí k abstinenci a léčbu substituční. V druhém případě se jako léčebná metoda uplatňuje substituce mefalonem nebo buprenorfinem, která vede ke stabilizaci dlouhodobých uživatelů. Může být řešením přechodným (a směřovat k vysazení a abstinenci) nebo dlouhodobým, prakticky trvalým. K podpoře abstinence a snížení cravingu lze použít naltrexon.

HEROIN

Charakteristika: Heroin byl syntetizován v roce 1874, v roce 1898 jej začala německá firma Bayer prodávat pod jménem „heroisch“, což znamená „silný“. Po léta byl heroin považován za účinný lék pro závislost na morfinu. Pikantní je, byl z počátku považován za lék s nulovým rizikem závislosti. Chemicky jde o diacetylmorfin, který patří mezi polysyntetické deriváty morfinu. „Obohacení“ chemické struktury morfinu o dvě acetylové skupiny má za následek lepší rozpustnost v tucích a tím i snadnější průnik hematoencefalitickou bariérou, což má za následek silnější „nájezd“, čili „organický“ pocit typický na začátku intoxikace, v anglosaské literatuře tzv. flash. Acetylové skupiny jsou v organismu rychle odštěpeny a vlastní účinek je zprostředkován morfinem. Zdrojovou látkou pro výrobu bývá morfin nebo přímo opium.

Rozšíření:

Heroin je řadu desetiletí celosvětově nejrozšířenější drogou této skupiny. Do r. 1994 se v ČR vyskytoval jen sporadicky, od tohoto přelomového roku jeho užívání mnohonásobně vzrostlo. Poměr mezi uživateli heroinu a pervitinu v tzv. skryté populaci v Prze je asi 1:1, v léčebných zařízeních však převažují závislí na heroinu v poměru 3:1

Účinky - viz opiáty obecně

Způsob aplikace:

Nejčastější a nejrizikovější je aplikace nitrožilně (v pražské populaci 80-90% uživatelů heroin aplikuje nitrožilně). Méně rizikové způsoby jsou šňupání, kouření a inhalace z aluminiové fólie. Zjišťujeme je v poslední době více než dříve zejména mezi začínajícími uživateli, kteří však velmi brzy přecházejí na nitrožilní aplikaci. Záleží i na formě látky: hnědý heroin má zásaditou reakci a je vhodný ke kouření nebo inhalaci z aluminiové fólie, bývá s příměsí strychninu. Nesnadno se rozpouští, proto při přípravě k injekční aplikaci přidat kyselinu. Bílý heroin – hydrochlorid je určen k injekční aplikaci, event. šňupání.

Dávky:

Od obvyklých počátečních dávkách pod 100mg denně stoupá se zvyšováním tolerance na 1 i více gramů denně, rozložených většinou do několika aplikací. Existuje jen velmi malé rozpětí mezi dávkou, která vyvolává intoxikaci a dávkou, která je smrtelná, při stoupající toleranci se toto rozpětí paradoxně ještě zužuje. Snadno tedy dojde k předávkování

Poločas eliminace heroinu (tj. doba za kterou se množství látky v organismu zredukuje o 50%, jednak přeměnou na metabolity, které mohou být také účinné, dále pak vylučováním) je asi 3-20min, poločas eliminace jeho prvního metabolitu je 2-3 hodiny. Eliminace se děje močí, až 80% může být vyloučeno do 24 hodin a metabolity mohou být zajištěny laboratorním testem až 3 dny po poslední dávce. Relativně krátký eliminační poločas má za následek zkracování doby mezi jednotlivými aplikacemi při rozvoji závislosti (závislý na heroinu si aplikuje látku ve 2-4 denních dávkách a pokud k užití do určité doby nedojde, dochází k rozvoji odvykacího stavu).

Zdravotní a sociální rizika:

Heroin je typickým příkladem drogy s tzv. neakceptovatelným rizikem. Závislost vzniká pravidelně a poměrně rychle, již po několika týdnech (ze zkušenosti se ukazuje, že prvních symptomů odvykacího stavu si uživatel všimne po 1-3 měsících denního užívání). Odborně jako u ostatních látek této skupiny má závislost na heroinu složku psychickou a fyzickou (viz níže). Závislost těžce poškozuje osobnost a vede k sociální degradaci včetně kriminality, prostituce apod. jako jediných možných způsobů získání finančního prostředku na drogu. Další rizika plynou s nitrožilním užíváním (zejména nákaza HIV a viry hepatitid) a z předávkování.

Odvykací syndrom vzniká asi po 10 hodinách po poslední aplikaci s maximem 2.-3. den, trvá asi 10 dní. Jeho intenzita závisí na podané dávce. V lehčích případech se projevují především příznaky ze strany trávicího traktu – bolest břich, průjemy, mydriasis, úzkosti a špatnou náladou, pravidelnou, obvykle delší dobou přetrvávající obtíží je nespavost. V těžších případech k vzestupu tělesné teploty, úporné nespavosti, poruchám řeči, třesům, nechutenstvím a dehydrataci. Vzácně dochází ke kolapsu a úmrtí. Pro odvykací stav není podstatné, jaká byla forma aplikace heroinu, důležitost je dávka a pravidelnost užívání. Po odvyknutí rychle klesá tolerance, což přináší riziko smrtelného předávkování dávku předtím běžně užívanou nebo i menší.

„BRAUN“

Směs derivátu kodeinu, obsahující vedle obvykle uváděného hydrocodonu též dicodid dihydrokodeinon. Chemicky patří mezi polysyntetické opioidy, strukturálně – podobně jako heroin, morfin a kodein – mezi fenantrované alkaloidy. Braun je specificky česká droga, vyrábí se v domácích laboratořích z léčiv obsahujících kodein (metylmorfin), výsledný produkt je tinktura hnědé barvy (odtud název), která se aplikuje nitrožilně. Braun má poněkud nižší potencionál pro závislost než heroin. Poločas eliminace je podobně jako u heroinu jen několik hodin. Jinak však účinky a důsledky užívání jsou obdobné jako u heroinu a opioidů obecně. V 2. polovině 90. let byl braun z české drogové scény prakticky zcela vytěsněn heroinem, nyní se dostává ke slovu jako náhradní droga při výkyvech heroinového trhu.

METADON

Patří mezi syntetické opioidy, chemicky není odvozen od morfinu. Je také čistý atomista, ale mimořádně pomalému nástupu účinku doprovázeného jen minimálním pocitem euforie má nižší potencionál závislosti než heroin. Poločas eliminace je cca 25 hodin, tj. výrazně delší než u heroinu, což umožňuje při substituční léčbě bezpečné dávkování 1x denně. Aplikace je nejčastěji ústní, v zahraničí se používá i injekční forma. Metadon se vyrábí legálně, pro medicínské účely (substituční léčba závislých na opioidech), prosakuje však na nelegální trh, kde je vyhledáván jako náhradní nebo doplňující droga pro účely abstinčních pokusů.