

ZDRAVILA IN ODVISNOST

Danila Hriberšek, mag. farm.

Psihiatrična bolnišnica Vojnik

UVOD

Zdravilo je pripravek, ki se uporablja za zdravljenje, lajšanje, preprečevanje ali odkrivanje bolezni. Vsebuje eno ali več učinkovin ter različne pomožne snovi. Le zdravilo uporabljeno v skladu z navodili, ki jih poda zdravnik ali farmacevt ter so zapisana v priloženem navodilu za uporabo, omogoči varno in učinkovito uporabo zdravila.

Zavedamo se odvisnosti od alkohola in prepovedanih drog v družbi, ob tem pa pozabljamo, da lahko odvisnost povzročijo tudi nekatera zdravila predpisana na recept. Zdravilo ni droga, ali pač? Beseda droga lahko pomeni psihoaktivno substanco, ki povzroča omamo, v farmaciji pa droga pomeni posušeno rastlino ali rastlinski del, ki je osnova za zdravilo rastlinskega izvora. Droga v čaju torej ne pomeni prepovedane droge, ki povzroča telesno in psihično odvisnost.

Redno jemanje zdravil zaradi kronične motnje (npr. hipertenzije, sladkorne bolezni), seveda ne pomeni odvisnosti od zdravil. O odvisnosti od zdravila govorimo takrat, ko se pojavi toleranca na učinkovino, to je kadar telo potrebuje za isti učinek zdravila vedno višji odmerek. Kot posledica prenehanja jemanja zdravila, ki povzroča fizično in psihično odvisnost, se pojavi odtegnitveni sindrom (OS). Odtegnitvena reakcija (OR) v blažji obliki, se lahko pojavi tudi pri prenehanju jemanja ali hitremu zniževanju odmerkov nekaterih zdravil, ki sicer ne povzročajo odvisnosti (npr. pri antidepresivih, nekaterih antipsihotikih ter antiparkinsonikih).

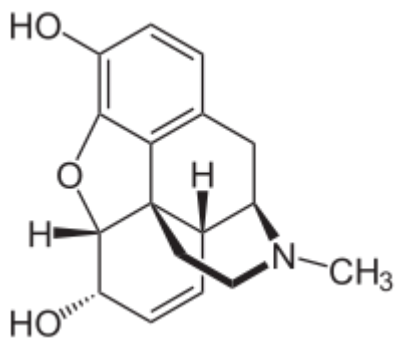
V farmakologiji je toleranca fenomen pri katerem redni uporabnik učinkovine potrebuje višji odmerek, da lahko doseže enak učinek. Do pojavnosti tolerance lahko pride zaradi *spremembe v zgradbi receptorja* (spremenjena je količina ali občutljivost receptorjev kamor se mora substanca vezati, da sproži učinek) ali zaradi *večje količine encimov v telesu*, zaradi česar se poveča hitrost razgradnje substance, kar imenujemo farmakokinetična toleranca.

RECEPTORJI IN ODVISNOST

Skrivnost pojava fizične in psihične odvisnosti od kemične substance oz. zdravila, se skriva v zgradbi receptorjev. Pomemben dejavnik, ki pripelje do nastanka oz. do razvoja odvisnosti je t. i. sistem nagrajevanja. Skoraj vse snovi, ki povzročajo odvisnost, aktivirajo »pot nagrajevanja«, katero predstavljajo dopaminergični nevroni v mezolimbicnem sistemu. Vezava snovi, ki povzroča odvisnost, sproži sproščanje dopamina, posledica katerega je evforičen občutek, občutenje ugodja. Istočasno se aktivirajo nasprotni procesi, ki poskušajo ponovno vzpostaviti normalno počutje. Ob ponavljajoči vezavi substance, se na receptorjih pojavijo strukturne spremembe, ki povzročijo pojav tolerance in odvisnosti. Telo za isti evforični občutek potrebuje višji odmerek snovi – povišana je stopnja pozitivnega ojačanja. V kolikor na tej stopnji prekinemo vezavo substance, se pojavi odtegnitveni sindrom.

ZDRAVILA, KI AKTIVIRAJO POT NAGRAJEVANJA V CENTRALNEM ŽIVČNEM SISTEMU – ČŽS (delovanje in razvoj tolerance ter odvisnosti):

1. OPIATNI ANALGETIKI - OPIOIDI (morfij in njemu sorodne snovi)



Slika 1: Strukturna formula morfija.

Opioid pomeni vsako snov (endogeno ali sintezno), ki v telesu povzroči učinke podobne morfiju. Delimo jih na analoge morfija, ki so morfiju po strukturi podobni in sintezne derivate. Po delovanju ločimo agoniste (morfij, kodein, heroin), delne agoniste (nalorfin) in antagoniste (nalokson). Sintezni derivati, ki po strukturi niso podobni morfiju, vendar se vežejo na opioidne receptorje, so npr. fentanil (močan analgetik), metadon (zdravilo za zdravljenje odvisnosti), buprenorfin (zdravilo za zdravljenje odvisnosti), loperamid (antidiaroičnik, ki se ne veže na receptorje v ČŽS).

Morfij je prvi alkaloid, ki so ga izolirali v čisti obliki ter je predstavljal začetek farmakologije. Je glavni alkaloid v opiju. V medicini velja za enega najmočnejših analgetikov med naravnimi snovmi. Z zarezovanje zelenih makovih zrn pridobivajo mleček, ki se na zraku strdi in porjavi. Za 1 kg opija je potrebno približno 20 000 makovih glav. Surovi opij vsebuje okoli 40 alkaloidov, med katerimi je morfij najpomembnejši. Največje količine morfija predelajo v kodein oz. metilmorfin – zdravilo za pomirjanje kašlja.

Opioidni receptorji se nahajajo v centralnem živčnem sistemu (CŽS), podaljšani hrbtenjači ter v prebavnem traktu. Gre za skupino na G-protein vezanih receptorjev, različnih struktur. μ (mi) receptorji so odgovorni za večino analgetičnega učinka ter za večino neželenih učinkov (depresija dihanja, euforija, sedacija in odvisnost). δ (delta) receptorji so soodgovorni za analgetični učinek. κ (kappa) receptorji prispevajo k analgetičnemu učinku, vendar izkazujejo relativno malo neželenih učinkov in ne prispevajo k nastanku odvisnosti (razvoj kappa selektivnih analgetikov).

	μ (mi)	δ (delta)	κ (kappa)
analgezija	+++	-	-
depresija dihanja	+++	++	-
mioza	++	-	+
zaprtje	++	++	+
evforija	+++	-	-
disforija	-	-	+++
sedacija	++	-	++
fizična odvisnost	+++	-	+

Tabela 1 : Učinki opioidov na različne strukture opiatnih receptorjev.¹

Opioidi se razlikujejo tako po jakosti vezave na različnih receptorjih, kakor tudi po delovanju na različnih receptorjih (agonistično delovanje učinkovine na enem tipu in antagonistično na drugem).

	μ (mi)	δ (delta)	κ (kappa)
Endogeni peptid - endorfin	+++	+++	+++
Agonist – morfin, kodein	+++	+	+
Agonist - metadon	+++	-	-
Agonist – fentanil	+++	+	-
Delni agonist - buprenorfin	(+++)	-	Antagonistično delovanje
Antagonist nalokson	+++	+	++

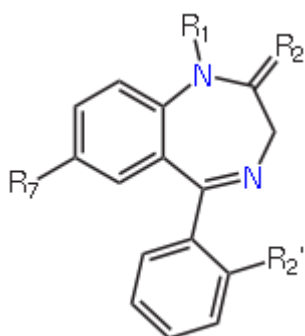
Tabela 2: Selektivnost opioidov in endogenih peptidov na podtipih receptorjev.¹

(+ agonistično delovanje, – ni delovanja)

Ob vezavi agonista na opiatni pride do analgezije in euforije. Ob vezavi druge snovi (delnega agonista ali antagonist) je vezava opioida ovirana oz. onemogočena.

Po določenem času jemanja, se metabolizem učinkovine poveča, zmanjša pa se število opiatnih receptorjev, inhibirano je sproščanje endogenih opioidov in pojavi se toleranca. Posledica je, da je za enak analgetični učinek potreben tudi do 50-kratni odmerek opioida.

2. BENZODIAZEPINI (BZD), HIPNOTIKI



Slika 2: Struktura 1,4 - BZD (R...stranske verige).

Osnovna kemijska struktura te vrste zdravil je sedemčlenski obroč z dvema dušikovima atomoma, na katerega je vezan benzenov obroč. Razlike v stranskih verigah določajo razlike med posameznimi predstavniki BZD (farmakokinetične lastnosti).

BZP delujejo preko gabaergičnih receptorjev tipa A. Gama amino butirna kislina (GABA) je glavni inhibitorni nevrottransmitter v možganih in je v dinamčnem ravnotežju z ekscitatornim nevrottransmitterjem glutamatom. GABA – A receptor je kompleksen transmembranski kanal za kloridne ione. Sestavljen je iz petih krožno razporejenih proteinov. Vsak protein ima več vezavnih mest. Vezava liganda (nevrottransmitterja ali zdravila) povzroči na receptorju sprememba, posledica česar je spremenjena prepustnost ionskega kanala. BZD le ob prisotnost GABA povzročijo spremembo na receptorju. Ob benzodiazepinskih vezavnih mestih so na receptorju še vezavna mesta za druge ligande (alkohol, barbiturati).^{1,9}

Mehanizem delovanja benzodiazepinov je povezan z aktivnostjo noradrenergičnega in serotoninergičnega sistema. Učinkujejo anksiolitično, sedativno, hipnotično, antikonvulzivno in miorelaksantno. Delimo jih na kratko in na dolgo delujoče ter na nizko in visoko potentne. Visoko potentni (močnejši) dosežejo učinek z nižjim odmerkom, vendar lahko po prekinitvi zdravljenja pričakujemo hujše odtegnitvene reakcije.

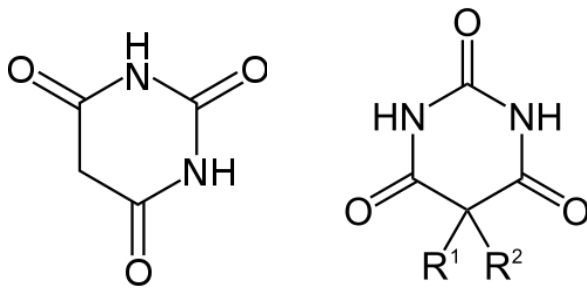
Med seboj se BZD razlikujejo v farmakokinetiki in metabolizmu. V jetrih se presnavljajo z mikrosomalno oksidacijo ali preko konjugacije z glukuronsko kislino. Kratkodelujoči benzodiazepini hitreje vodijo v razvoj tolerance in odvisnosti od dolgodelujočih.

Daljša uporaba BDZ povzroči zmanjšanje števila GABA receptorjev, kar vodi v strukturne spremembe na receptorjih in pojav tolerance.

Učinkovina (zaščiteno ime)	hitrost delovanja (h)	terapevtsko delovanje	razpolovna doba (h)
alprazolam (Helex, Xanax)	1-2	anksiolitik	6-20 h
bromazepam (Lexaurin, Lexilium)	1-3	anksiolitik	10-20 h
diazepam (Apaurin, Stesolid)	1-2	anksiolitik miorelaksant antikonvulziv	20-100 h
flurazepam (Fluzepam)	1-1,5	hipnotik	40-250 h
klonazepam Rivotril)	1-4	antikonvulziv	18-50 h
lorazepam (Loram, Lorsilan)	2-4	anksiolitik antikonvulziv	10-20 h
midazolam (Dormicum)	0,5-1	hipnotik antikonvulziv	0,5-1
nitrazepam (Cerson)	0,5-7	hipnotik antikonvulziv	15-38
oksazepam (Praxiten)	3-4	anksiolitik	4-15

Tabela 3: Farmakokinetične lastnosti BZD. 4,8

3. BARBITURATI



Sliki 3, 4: Barbiturna kislina in barbiturati (R....stranska veriga).

Barbiturati so derivati barbiturne kisline, zdravila s pomirjevalnim delovanjem na CŽS. Nekoč so se uporabljala predvsem kot hipnotiki, vendar so jih zaradi številnih neželenih učinkov, ozkega terapevtskega okna in posledično nevarnega preodmirjanja, zamenjale novejšje učinkovine iz drugih skupin zdravil. Danes se v Sloveniji uporabljajo le še v anesteziji ter pri preprečevanju epilepsij.

Barbiturati delujejo preko vezave na GABA receptor, vendar se vežejo na drugo mesto kakor BZD. S svojo vezavo povzročijo zmanjšano vzdražnost celične membrane živčnih celic. Ob daljši uporabi se razvija toleranca in odvisnost.^{1,2,9} Psihična odvisnost se lahko pojavi že po nekaj odmerkih, fizična odvisnost pa je posledica daljšega rednega jemanja. K razvoju odvisnosti prispevajo predvsem hitro delujoči barbiturati, k razvoju zasvojenosti pa tisti, ki imajo kratek razpolovni čas v plazmi. 9

ZAKLJUČEK

Močni analgetiki (opiatni), anksiolitiki, hipnotiki in barbiturati so pogosto predpisovana zdravila, za katere je dokazano, da telo zaradi rednega jemanja sčasoma razvije toleranco ter psihično in fizično odvisnost. Razvoj odvisnosti zaradi (pre)dolgega jemanja ali nepravilne rabe (zlorabe) se kaže ob prekinitvi jemanja z odtegnitvenim sindromom. Znaki odtegnitvenega sindroma so nemir, tresenje, bolečine, nespečnost, slabost, bruhanje, prekomerno potenje, možen je pojav halucinacij, epileptičnih napadov, lahko je ogroženo življenje. Začetek odvajanja naj bi predstavljalo počasno titriranje učinkovine navzdol (postopno zniževanje odmerkov).

Druga zdravila, za katere sicer ni dokazov za razvoj odvisnosti, vendar strokovnjaki kljub temu opažamo njihovo prekomerno rabo, tudi zlorabo, so neopiatni analgetiki, odvajala, antacidi, tudi antidepresivi in antipsihotiki. Zaradi kroničnih glavobolov bolniki mnogokrat jemljejo prekomerne odmerke analgetikov, kar vodi v začaran krog (zasedenost jetrnih encimov, krvavitve v prebavilih, še močnejše bolečine ...). Zloraba odvajal vodi v močno zmanjšano motiliteto prebavil. Zloraba antacidov v poslabšanje prekomernega izločanja želodčne kisline.

Zavedati se moramo, da so zdravila snovi, ki dosegajo svoj terapevtski namen le, če jih bolnik jemlje po navodilih zdravnika in farmacevta. To pomeni točno določen čas ob določeni uri in določen odmerek. Nepravilna raba in zloraba zdravil vodi v številne neželene učinke, ki lahko celo ogrozijo človeško življenje. Zdravljenje z zdravili s potencialnim razvojem tolerance in odvisnosti moramo spremljati še natančneje, saj je to edini način, da neželen učinek pravočasno opazimo in nanj odreagiramo (prilagodimo odmerek, zamenjamo ali postopoma ukinemo učinkovino).

Literatura:

1. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. 1999. Pharmacology. 4. izdaja, 478, 530, 537.
2. Mutchler E., Derendorf H. 1995. Drug actions. 116 – 216.
3. Medscape. Marley D., Chemical Addiction, Drug Use, and Treatment, p. 14. 5. 2001. <http://www.medscape.org/viewarticle/418525>, dostop 11.4.2011.
4. Rahne – Otorepec I., Psihotropna zdravila s potencialom za razvoj zlorabe in odvisnosti, Psihiatrična klinika Ljubljana, KOMZ, 2011.
5. Medscape. Reducing the Potential for Risk During Pain Treatment With Controlled Prescription Drugs. 2. 1. 2009. <http://www.medscape.org/viewarticle/585623>, dostop 11. 4. 2011.
6. Medscape. Stokowski A. Laura, The Dark Side of Drug Addiction, 31. 3. 2008. <http://www.medscape.org/viewarticle/572105>, dostop 11. 4. 2011.
8. BPZ Online, dostop v aprilu 2011.
9. Rebolj K., Psihiatrični vademekum, Begunje: Psihiatrična bolnišnica, 2002; 217-223.
10. Lexicomp Online. Dostop v aprilu 2011.