

Intoxicația acută cu opiacee și sindromul de întrerupere la opiacee. Aspecte clinice și terapeutice comparative

Radu Macovei*, Mihail Tudosie**, Ileanuța Dănescu†, Rodica Ciolacu‡

Rezumat

Lucrarea de față prezintă date referitoare la drogurile opioidede, mecanisme de acțiune, toxicocinetică și toxicodinamie. Sunt descrise manifestările clinice și aspectele terapeutice comparativ, ale intoxicației acute și ale sindromului de întrerupere. Scopul lucrării este de a informa asupra efectelor clinice pe termen scurt, dar și complicațiile ce decurg din consumul de droguri (Revista de Medicină de Urgență, Vol. 2, Nr. 3-4: 20-22).

Cuvinte-cheie

opiacee, toxidrom narcotic, sindrom de întrerupere.

Abstract

This work presents dates about opiate drugs, mechanism of action, toxicokinetics and toxicodynamics. There are described clinical aspects and therapeutical aspects of acute poisoning and withdrawal syndrome in comparison. The aim of this work is to inform about clinical effects of acute phase and also about complications of drug addiction.

Key words

opiates, opioid syndrom, withdrawal syndrom

Introducere

„Printre remediile pe care a binevoit natura atotputernică să le dea omului pe ntru a-și înlătura suferințele nu există nici unul atât de universal și de eficient ca opiul“, afirma în anul 1680 Sydenham.

Cuvântul „opiu“ provine din numele grecesc „opion“ care se traduce prin suc. Din sucul capsulelor de mac este obținut opiul. Macul provine din Asia Mică, dar opiul s-a răspândit repede și în Grecia. Utilizat din cele mai vechi timpuri, prima referință despre sucul de mac se regăsește în scrierile lui Teofrast din secolul III î.e.n. Acesta denumea opiul „meconion“. Medicii arabi erau foarte pricepuți în utilizarea opiului. Arabii au reușit comercializarea opiului în Orient și China. Chinezii foloseau opiul pentru vindecarea dizenteriiilor. La mijlocul secolului al XVI-lea utilizările opiului erau bine cunoscute și în Europa. Paracelsus denu-

mea opiul „piatra nemuririi“ și înclina mult spre folosirea ei în practica medicală. Până în secolul al XIX-lea singurele preparate din opiu utilizate în scopuri medicale erau extractele brute. Cuvântul „morfină“ provine de la grecescul „Morpheus“ (zeul viselor). Sertürner, farmacist german din Panderborn, a izolat și descris morfina. Ulterior și-a petrecut aproape toată viața experimentând morfina asupra propriului său organism. Descoperirea sa a fost publicată în anul 1816.

În anul 1832 Robiquet descoperă codeina, iar în anul 1848 Merck descoperă papaverina. Alcaloizii își găsesc rapid utilizare în lumea medicală.

Analgezicele opioide se clasifică în 4 grupe: alcaloizi naturali de opiu (opiu, morfina, codeina); derivați semi-sintetici de morfina; analgezice opioide sintetice (heroina, hidromorfonă, meperidina, fentanyl, petidina, pentazocin, metadona); antagoniști ai morfinei.

Heroina este un drog fără utilizare medicală, cu cel mai înalt potențial de dependență și abuz; codeina face parte din drogurile cu potențial moderat de abuz, iar pentazocina (fortral) reprezintă un drog cu potențial redus de abuz și dependență.

Opiul se obține din semințele de mac, necoapte și incizate (*Papaver somniferum*), originar din Asia Mică. Sucul obținut se usucă la aer și formează o masă brună, elastică, ce se usucă ulterior și se obține pulberea de opiu. Constituenții cu acțiuni farmacologice din opiu sunt alcaloizii. Dintre numeroșii alcaloizi, doar trei dintre ei au utilizare clinică: morfina, codeina și papaverina.

Aproximativ 25% din structura opioidelor este reprezentată de alcaloizi. Restul de 75% este constituită de componente fără proprietăți farmacodinamice (acizii organici, rășini, uleiuri, zaharuri și compuși de tip proteinic). Structura moleculară spațială a opioidelor cuprinde o formațiune analgoforă în formă de „T“, care permite fixarea pe receptori și acționarea lor. Modificări mici în structura lor îi pot transforma în antagoniști, fără activitate intrinsecă, cum ar fi de exemplu naloxona [1].

Absorbția alcaloizilor de opiu se realizează pe mai multe căi: digestiv – absorbția este foarte rapidă. Calea tegumentară este permeabilă numai dacă tegumentul este scarificat. Calea injectabilă reprezintă calea cea mai importantă de administrare. După injectarea intravenoasă efectele apar pentru toate opioidele după același interval de timp. O parte din morfina injectată se elimină pe cale pulmonară (5%), dar majoritatea unei doze de morfina este conjugată la nivelul ficatului. Morfina traversează ușor bariera placentară și se poate pune în evidență la nivelul fătului.

* Conferențiar, UMF „Carol Davila“, medic primar ATI

** medic specialist medicină internă

† medic primar ATI

‡ medic primar medicină de urgență, Unitatea de Primiri Urgențe

Spitalul Clinic de Urgență București, Secția ATI II Toxicologie,

Autor pentru corespondență: Ileanuța Dănescu

e-mail: ildanescu@yahoo.com

Primit la redacție în 15 noiembrie, acceptat 1 decembrie 2005.

Eliminarea se face predominant pe cale renală, atât sub formă conjugată, cât și sub formă liberă. Mici cantități de morfină liberă se găsesc în fecale și transpirație. Morfina conjugată se găsește în bilă. Codeina este demetilată în ficat; o cantitate este transformată în morfină, iar o parte este N-demetilată în nor-codeină, care este conjugată. Heroina este aproape complet hidrolizată în organism în morfină, care apoi este metabolizată.

Opioizii acționează ca agoniști, interacționând cu locuri de legare stereospecifice (cu localizare în sistemul limbic, cortexul frontal și temporal, amigdale și hipocamp, talamus, hipotalamus, corpii striati) sau cu receptori din creier sau alte țesuturi.

Acțiunea opioidelor se datorează interacțiunii cu „receptorii morfinci”. Acțiunea lor asupra receptorilor este sodiu-dependentă [1], concentrația mică a ionilor de sodiu favorizând fixarea agoniștilor, iar concentrațiile mari pe cea a antagoniștilor, datorită modificării formei receptorilor, în funcție de concentrația ionilor de sodiu. În urma acțiunii asupra receptorilor opioizi este urmată de scăderea activității adenilatciclazei membranare specifice și scăderea cAMP în neuroni. Receptorii opioizi cuprind mai multe tipuri: μ , K , σ , Δ . Receptorii μ sunt responsabili de acțiunea analgezică suprascapulară, deprimarea respiratorie și dependența fizică; receptorii K determină analgezie spinală, mioză, sedare și deprimare respiratorie slabă; receptorii σ produc stimulare respiratorie și circulatorie, halucinații, disforie [2]; receptorii Δ sunt proprii encefalinelor.

Un fenomen caracteristic alcaloizilor din opiu este reprezentat de creșterea toleranței. Toleranța la opioide este de tip farmacodinamic, datorită intervenției unor mecanisme adaptative [1]. Aproximativ la două săptămâni după utilizarea continuă de aceleași doze de alcaloid, nu mai apar efectele sale inhibitoare obișnuite. Cei cu toleranță crescută față de morfină prezintă această toleranță și față de codeină și față de heroină. Fenomenul are loc atunci când se administrează cu regularitate doze mari de substanță. Odată cu întreruperea administrării creșterea toleranței dispare, însă la reluarea administrării se instalează mult mai repede decât la prima administrare.

Opioidele sunt substanțe cu potențial crescut de dependență. Dependența psihică are la bază efectul euforizant, dar și structura psihică aparte a pacientului. Dependența fizică se dezvoltă în intervale de timp diferite, în funcție de dozele administrate [2]. Dependența apare după mai mult de 14 zile de utilizare repetată. Heroina provoacă mai ușor dependență, mai multă euforie și necesită doze mai mici. În cazul codeinei, dependența se produce rareori, deoarece substanța produce o euforie redusă, fiind mai puțin căutată de narcomani.

Intoxicația acută cu opiacee

Apare în general în urma utilizării unei doze, diferite de la un opioid la altul (50 mg morfină reprezintă doza toxică la adult). Cel mai utilizat opioid este heroina, conținută în plicuri de 3 x 1.5 cm sau 5 x 2.5 cm. [3]. Decesul survine

la 6 – 12 ore de la administrare, dar poate surveni și în prima oră. Toxidromul narcotic (opioid) se caracterizează prin următoarele semne [4, 5]:

- deprimare SNC;
- deprimare respiratorie;
- hipotensiune;
- bradicardie;
- hipotermie;
- hipotonie musculară;
- mioză;
- edem pulmonar acut;
- convulsii.

Acțiunea deprimantă a SNC se explică prin efectul agonist pe receptorii opioizi și se descrie ca o stare de somnolență sau prostrație sau poate fi în comă profundă, după o doză mai mare de toxic. La administrarea de morfină, semnele de deprimare sunt precedate de cele de excitație (delir, vomă, agitație psiho-motorie). Pupila este punctiformă, dar în condițiile unei deprimări respiratorii marcate, diametrul pupilar se mărește. Modificările cardio-vasculare sunt aproape în totalitate puse pe seama anoxiei, secundare deprimării respirației. Bradicardia apare datorită scăderii tonusului simpatic, în paralel cu creșterea tonusului parasimpatic. Hipotermia apare datorită deprimării centrale. Hipotonia musculaturii striate se traduce prin relaxarea musculaturii mandibulei și a limbii, cu căderea posterioară a acesteia și blocarea gletei.

Diureza este scăzută, prin scăderea presiunii arteriale. Edemul pulmonar acut se datorează creșterii permeabilității vasculare pulmonare și reprezintă un risc vital.

Riscul administrării intravenoase a opiaceelor este legat și de aspecte de tip infecțios [6]:

- contaminarea cu virusul hepatitei B, C și D;
- contaminarea cu HIV;

– riscul apariției unor infecții cu punct de plecare la nivelul locului de puncție venoasă (infecții osteo-articulare, cerebrale, pulmonare, endocardice, tegumentare).

Tratamentul intoxicației acute este de terapie intensivă. Rapiditatea instituirii măsurilor terapeutice condiționează evoluția ulterioară.

1. Stabilizarea respiratorie
 - a. Permeabilizarea căilor aeriene;
 - b. Oxigenoterapie;
 - c. Suport ventilator.

2. Administrarea de antidot – Naloxona (antidot farmacodinamic competitiv) [7]. Se administrează intravenos 0.2 – 0.4 mg, repetat, până la 2 mg. Doza totală pe 24 ore este de maxim 10 mg. Pentru menținerea adecvată a respirației poate fi administrată pe injectomat 0.4 – 0.8 mg/oră [3]. Administrarea de naloxonă reversează atât coma, cât și deprimarea respiratorie.

Nalorfina acționează ca agonist-antagonist. Se comportă ca agonist parțial – se fixează pe receptorii morfinci și acționează slab, dar în prezența opioizilor se comportă ca antagonist, împiedicând acțiunea receptorilor de către agoniștii deplini.

3. Stabilizarea cardio-circulatorie – cateterizarea venoasă și administrarea de fluide pentru corectarea dezechilibrelor

hidroelectrolitice, acido-bazice și restabilirea echilibrului hemodinamic.

4. Tratament de susținere – tratament suportiv al funcțiilor vitale; tratamentul complicațiilor infecțioase; monitorizare complexă (respirație, puls, tensiune arterială, saturație de oxigen) cel puțin 24 de ore [3].

Criterii de internare / externare [8]:

- depresia respiratorie persistentă la 4 ore după expunere trebuie spitalizată 24 / 48 ore; se internează orice pacient hipoxemic, aceștia având risc de a dezvolta edem pulmonar acut noncardiogen;
- externarea se poate realiza dacă la o oră după administrarea de naloxonă pacientul se poate mobiliza, are SpO₂ mai mare de 92% în aerul ambiental, frecvența respiratorie este între 10-20 respirații/minut, temperatura corporală este între 35 – 37.5°C, frecvența cardiacă între 50 – 100/min, scor Glasgow = 15.

Sindromul de întrerupere

Apare la întreruperea administrării și se caracterizează prin manifestări de tip intențional (dezvoltate de pacient la 6 – 8 ore de la întreruperea administrării în scop de a impresiona și a obține drogul și maxime la 36 – 72 ore) și neintențional (apar la 8 ore de la întrerupere și sunt maxime la 24 ore).

Cele mai importante manifestări ale sindromului de întrerupere sunt cele neintenționale, unele fiind urmate de tulburări severe (dezechilibre hidroelectrolitice importante, aritmii cardiace).

Manifestări nervoase:

- agitație psiho-motivă extremă (pacientul poate recurge la acte de violență);
- tremurături ale extremităților;
- insomnii;
- somn agitat și trezire dezagreabilă.

Manifestări digestive:

- colici abdominale;
- greață;
- vomă;
- anorexie; scădere în greutate;
- diaree.

Manifestări cardiovasculare:

- tahicardie;
- hipertensiune.

Manifestări sistемice:

- mialgii;
- artralgii;
- dureri osoase;
- frison;
- febră;
- diaforeză.

Tratamentul sindromului de întrerupere cuprinde: cura de dezintoxicare rapidă, pentru combaterea efectelor sevrajului și tratamentul postcură. Cura de dezintoxicare rapidă se efectuează strict sub supraveghere medicală în unități medicale specializate (unități de terapie intensivă); este un tratament simp-tomatic, adresându-se principalelor manifestări clinice:

- Clorpromazină – pentru combaterea tulburărilor psihice;
- Diazepam – pentru convulsii și insomnie;
- Antispastice pentru colicile abdominale;
- Loperamid;
- Fenobarbital seara, în cazul în care diazepamul nu soluționează insomnia;
- Clonidină 0.100 mg x 2/zi – previne sindromul de abstenență;
- Proclorperazină 10 mg x 3/zi, antiemetice fenotiazinice
- Reechilibrare hidroelectrolitică;
- Haldol – pentru combaterea agitației psihomotorii marcate (se administrează în locul clorpromazinei);
- Antiinflamatoare nesteroidiene – pentru mialgii, artralgii.

Tratamentul postcură

Are drept scop scăderea consumului de opiacee. Tratamentul este complex și cuprinde terapia de substituție cu metadonă, terapia cu agonști (Buprenorphina și Lomotil) [3, 6] și psihoterapia Vasile [6].

Prevenție

Rolul centrelor pentru toxicomani constă în educația continuă a pacienților dependenți. Un aspect important al prevenției este reprezentat de profilaxia infecției cu virusul HIV și al hepatitei. Pacienții sunt educați cu privire la pericolul de transmitere a unor boli, prin folosirea seringilor în comun. Un aspect important al terapiei pacienților toxicomani este reprezentat de colaborarea completă medic-pacient, terapia toxicomanilor fiind de lungă durată și foarte dificilă.

Bibliografie

1. Christenson J, Etherington J, Graftstein E et al. Early Discharge of Patients With Presumed Opioid Overdose: Development of a Clinical Prediction Rule, *Acad Emerg Med*, 2000, 7(10): 1110–8.
2. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical toxicology-diagnosis and treatment of human poisoning*. New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc.; 1988; 405–420.
3. Leikin J B, Paloucek F P. *Poisoning & Toxicology Handbook*, 3rd Edition, Lexi-Comp Inc., 2002, 645–647.
4. Stroescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale. 1988, Editura Medicală, București, ediția a 3-a; 911–941.
5. Stroescu V. *Farmacologie*. 1992, București: Editura All, p. 88–104.
6. Vasile D., Gheorghe M.D., Voicu V. *Dependența de heroină*. Editura Amaltea, București 2001; 68–70; 109–121.
7. Voicu V. *Toxicologie clinică*. Editura Albatros, Bucuresti, 1997, p. 66.
8. Voicu V., Macovei R., Miclea L. *Ghid de toxicologie clinică*. Editura Amaltea, Bucuresti, 1999, p. 28; 48; 65; 67.