

Опиоидная зависимость

Опиоиды являются классом веществ, которые вызывают физическую и психологическую зависимость. Основным препаратом, опиум, получается из сока опийного мака (*Papaver somniferum*). Имеется около 20 различных алкалоидов, получаемых из опия; больше всех известен морфин. Это — полусинтетические алкалоиды опия; в самом опиуме они являются натуральными, они могут быть также получены из морфия, в том числе и героин (диацетил морфия), кодеин и гидроморфин (*Dilaudid*). Синтетические опиоиды, производимые в лабораториях, включают *Meperidine* (*Deme-rol*), метадон (*Methadone*) и *propoxyphene* (*Darvon*).

Антагонисты опиоидов, синтетические соединения, которые блокируют действие опия, это: *naloxone*, *levallorphan*, *nalmefene* и *buprenorphine*. Смешанные вещества, обладающие свойствами как агонистов, так и антагонистов, включают *pentazocine* (*Talwin*), *butorphanol* и *buprenorphine*.

Механизм действия

Опиоиды осуществляют свое действие, связываясь со специфическими связующими звеньями, называемыми опиоидными рецепторами. Антагонисты, например, *naltrexone*, блокируют связующие звенья опиоидных рецепторов и изменяют или препятствуют проявлению действия опиоидов.

В 1974 г. был выделен эндогенный фактор с опиоидоподобным действием, оказавшийся пентапептидом, *энкефалин*, некоторые виды которого были выделены из мозга и названы *эндорфинами*. Эндорфины участвуют в нейронной передаче и служат для подавления боли. Они высвобождаются в организме естественным путем, если организму наносится физическое повреждение, и частично обуславливают отсутствие болевых ощущений в моменты ранения.

Героин — самый сильнодействующий и лучше растворяется, чем морфин; он быстро проходит через гематоэнцефалический барьер и действует быстрее, чем морфин. Кодеин выделяется естественным путем (0,5%) в опиуме. После всасывания определенное количество его превращается в морфин и связывается с теми же нейроанатомическими образованиями. Синтетические опиоиды, такие как метадон (*Methadone*, *Meperidine*) и *pentazocine* (*Talwin*), также связываются с опиоидными рецепторами.

Толерантность и зависимость

В результате длительного влияния опиоидов в целом ряде опиоидных рецепторов могут появляться изменения, которые обуславливают зависимость к препарату. Хроническое воздействие опиоидов могут вызвать также внутриклеточные изменения кальция, циклической АМР и аденилнуклеотидов. Когда вещество вытесняется из своих рецепторов (например, с помощью антагониста) или же оно не поступает в организм, если больной его не принимает, развивается синдром отмены. У человека толерантность развивается, по-видимому, после приема первых четырех доз, но, для того чтобы появился абстинентный синдром, требуется определенный период постоянного связывания рецепторов.

Когда опиоид быстро вытесняется из рецепторов, развивающийся синдром отмены более сильный и его легче диагностировать, чем когда имеет место действие антагониста. Хроническое использование препарата может также вызвать повышенную чувствительность дофаминергической, холинергической и серотони-юргической систем. Активность адренергических нейронов в синем пятне понижается. При абстиненции наблюдается "синдром отдачи" в виде гиперактивности этих систем. Клонидин, агонист адренергической системы, тормозит активность нейронов в синем пятне, что, по-видимому, обуславливает его способность купировать абстинентный синдром. На основании вышеприведенных изменений для описания физической зависимости был предложен термин "нейроадаптация".

Этиология

Причин, вызывающих пристрастие к героину, множество, Принадлежность к низким в социоэкономическом плане группам содержит большую степень риска; однако пристрастие к героину распространилось и на высшие социоэкономические слои, особенно это характерно для врачей, среди которых это пристрастие нарушило все пропорции. Наличие препарата, а также применение в прошлом других психоактивных веществ, например, алкоголя и марихуаны, являются факторами, предрасполагающими к злоупотреблению героином. Приобретение незаконно производимых Препаратов более доступно в городе, чем в сельских местностях.

Более 50% городских героиновых наркоманов принадлежат к выходцам из неполных семей или из семей, в которых родители разведены; в семьях наркоманов обычно встречается алкоголизм или наркомания. Важной проблемой является внутриутробное развитие наркомании; приблизительно 3/4 детей, которые рождаются от матерей-наркоманок, обнаруживают абстинентный синдром.

Около 90% опиоидных наркоманов имеют диагностированное психическое расстройство, наиболее часто депрессию. Нарушениями следующего порядка распространенности являются алкоголизм, антисоциальные расстройства личности и тревожность. Часто наблюдаются суицидальные мысли; по данным одного исследования, 13% героиновых наркоманов предприняли по меньшей мере по одной суицидальной попытке.

Клинические проявления

Клинические проявления, вызванные морфием, могут служить моделью для всех опиатов. После приема небольшого количества вещества (от 5 до 10 мг) наблюдаются аналгезия, дремотное состояние, изменения настроения и затуманенное состояние сознания. Максимум обезболивающего влияния отмечается приблизительно через 20 мин после внутривенного вливания или через 1 ч после подкожного введения и продолжается от 4 до 6 ч в зависимости от типа опиоида, дозы и истории злоупотребления наркотиками в прошлом.

К другим проявлениям относятся чувство тепла, тяжести в конечностях и сухость во рту. Лицо, особенно нос, часто зудит и краснеет (это может быть связано с выделением гистаминов). Некоторые больные ощущают эйфорию, которая может продолжаться от 10 до 30 мин.

У наркоманов, применяющих внутривенное введение препарата, тотчас же отмечается достижение наивысшей точки, которая описывается ими как чувство, близкое к оргазму (называемое "кайф", "rush"), вследствие того что препарат попадает в мозг через несколько минут после инъекции. За этим следует седативный эффект (который наркоманы называют "уход в дремоту", "nodding off").

Аналгезия, вызванная морфием, имеет избирательный характер. Порог нервных окончаний к болевым стимулам не изменен, так же как и проводимость нервных импульсов. Напротив, изменяется восприятие боли, причем так, что больной становится безразличным к ней. Первый прием опиоидов у многих людей вызывает дисфорию, а не эйфорию, а также тошноту и рвоту.

Морфий является веществом, подавляющим дыхательную активность вследствие прямого влияния на дыхательные центры мозгового ствола; у людей смерть от передозирования вещества почти всегда связана с остановкой дыхания. Могут также иметь место изменения артериального давления, скорости сердечных сокращений и мозгового кровообращения, но они нерезко выражены. Причиной внезапной смерти могут быть идиосинкразические реакции, такие как аллергия, анафилактический шок и отек легких.

Депрессирующие эффекты морфия и других опиоидов могут быть усилены фенотиазинами и блокаторами моноаминоксидазы. Трагические исходы отмечались у больных, получающих антидепрессанты, особенно ингибиторы моноаминоксидазы (МАОИ) которым давали также промедол. Морфий вызывает также сужение зрачков, сокращение гладкой мускулатуры (включая матку и желчный проток) и понос.

Героин, фармакологически сходный с морфием, вызывает аналгезию, дремотное состояние и изменения настроения. Воздействие героина, обуславливающее удовольствие и эйфорию, примерно в 2 раза выше, чем морфия. У больных, находящихся в терминальной стадии заболевания, развивается толерантность, в результате чего им требуется от 200 до 300 мг морфия для купирования болей. Однако толерантность к депрессирующему влиянию на дыхательные центры не вырабатывается, в результате чего у этих больных имеется высокий риск, если они получают удовлетворяющую их дозу. Многие больные переносят ненужные страдания перед смертью из-за того, что врач не хочет выписывать такие большие дозы, или из-за того, что закон налагает свои ограничения.

Интоксикация и передозирование

Опиоидная интоксикация появляется после повторного употребления опиоидов и характеризуется изменениями настроения, психомоторной ретардацией, дремотным состоянием, невнятной речью и нарушениями памяти и внимания. Ниже приводятся диагностические критерии опиоидной интоксикации:

1. Недавнее потребление опиоида.
2. Изменения поведения, носящие дезадаптивный характер (например, вначале возникает эйфория, которая затем сменяется апатией, дисфорией, психомоторной ретардацией, нарушениями критики, нарушением социальной и профессиональной деятельности).
3. Сужение зрачка (или расширение зрачка, вызванное аноксией, обусловленной сильной передозировкой) и наличие не менее одного из следующих признаков:

- дремотное состояние,
 - невнятная речь,
 - нарушение внимания или памяти.
-
- Отсутствие связи с каким-либо соматическим или другим психическим расстройством.

Передозирование опиоида представляет собой опасность для жизни и проявляется в виде выраженной ареактивности, комы, замедления дыхания, гипотермии, гипотензии, шока и брадикардии. Смерть обычно наступает вследствие остановки дыхания. Имеющиеся на руках, ногах, локтях, в паху (или даже на дорсальной вене полового члена) следы от иглы у больного, находящегося в бессознательном состоянии, должны настораживать врача в плане возможности передозирования наркотиков. Триада, включающая кому, зрачки в виде булавочной головки и подавление дыхательной функции, позволяет предположить наличие передозировки опиоидов.

Паркинсонизм, вызванный МРТР. В 1976 г. после введения синтетического опиоида, содержащего МРТР (N-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6 tetrahydropyridine), у некоторых лиц развился синдром необратимого паркинсонизма. Механизм нейротоксического эффекта следующий: МРТР превращается в МРР ферментом моно-аминооксидазой, а затем захватывается дофаминергическими нейронами. Поскольку МРР связывается в меланин в нейронах substantia nigra, МРР концентрируется в этих нейронах и в конце концов убивает нервные клетки. Исследования, проведенные с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), показали, что у лиц, которые принимали МРТР, клинических симптомов паркинсонизма не обнаруживали, все же имеет место уменьшение числа дофаминосвязывающих образований в substantia nigra.

Лечение передозировки

Передозировка опиоидов является случаем, требующим экстренной медицинской помощи. Дыхание больного сильно подавляется, и он или она иногда находятся в коматозном или шоковом состоянии. Задачей номер один является проверка функции дыхательных путей и поддержание этой жизненно важной функции. Вводится антагонист опиоидов налоксон (Narcan) 0,4 мг внутривенно, причем это введение можно повторять 4—5 раз в течение первых 30—45 мин. Реактивность больного обычно повышается, но из-за того что продолжительность действия налоксона невелика, больной может снова впасть в полукomatозное состояние через 4 или 5 ч; таким образом, необходимо установить тщательное наблюдение за состоянием больного.

При передозировании промедола (Meperidine) появляются припадки типа больших судорожных, которые можно купировать налоксоном. Применять антагонисты следует с осторожностью, так как они могут усиливать тяжесть абстинентного синдрома. Другими антагонистами наркотиков являются налтрексон (ревиа, антаксон), налорфин и levall-orphan.

Абстиненция

Морфиновые и героиновые наркоманы могут принимать сотни миллиграммов героина; толерантные наркоманы принимают вплоть до 5000 мг морфия. У нетолерантных субъектов смерть от передозирования может наступать при приеме 60 мг морфия.

Морфиновый и героиновый абстинентный синдром начинается через 6—8 ч после приема последней дозы, обычно через 1—2 нед после постоянного приема или введения наркотического антагониста. Он достигает максимальной интенсивности в течение 2-го или 3-го дня и продолжается следующие 7 или 10 дней. Однако некоторые симптомы могут оставаться на 6 мес и дольше.

Ниже приводятся диагностические критерии симптомов абстиненции: поведенческие — тревожность, страстное желание получить опиоиды, бессонница, анорексия, ажитация, иногда применение насилия; соматические — потливость, лихорадка, насморк, мидриаз, пилоэрекция, тошнота и рвота, сердечно-сосудистая неустойчивость: гипертензия, тахикардия; абдоминальные спазмы, припадки типа больших судорожных при приеме промедола.

Синдром абстиненции, наблюдающийся при отмене промедола (Meperidine, Demerol), начинается быстрее, достигает максимума через 8—12 ч и заканчивается через 4—5 дней. Метадоновая абстиненция обычно начинается через 1—3 дня после приема последней дозы, а заканчивается через 10—14 дней. Общим правилом является то, что вещества с более короткой продолжительностью действия вызывают более короткий и более интенсивный абстинентный синдром, а вещества с более длительным действием вызывают пролонгированный, но менее тяжелый абстинентный синдром. Как исключение из этого правила, абстиненция, ускоренная действием антагониста, после длительного приема наркотика может быть очень тяжелой.

Синдром отмены проявляется тяжелыми мышечными судорогами, болями в костях, профузным поносом, абдоминальными спазмами, насморком, слезотечением, пилоэрекцией или "гусиной кожей" (отсюда произошло название "замороженная индейка", "cold turkey", данное абстинентному синдрому), зевотой, лихорадкой, расширением зрачка, гипертензией, тахикардией и нарушением теплорегуляции, включающим лихорадку.

Наркоман редко погибает от абстиненции, если не страдает тяжелым сопутствующим заболеванием, например, болезнью сердца. Резидуальные эффекты в виде бессонницы, брадикардии, изменения температуры и жажды получить опиоиды могут удерживаться спустя месяцы после абстиненции. Одна инъекция морфия или героина, сделанная в любое время в течение абстинентного синдрома, ослабляет все эти симптомы. Ниже приводятся признаки опиоидного абстинентного синдрома:

1. Прекращение длительного (несколько недель или больше) умеренного или сильного употребления опиоидов или снижение количества потребляемого опиоида (или введение опиоидного антагониста после короткого периода его употребления), вслед за которыми наблюдается не менее трех из следующих признаков:

1. страстное желание принять опиум,
2. тошнота или рвота,
3. боли в мышцах,
4. слезотечение или насморк,
5. расширение зрачка, пилоэрекция или потливость,
6. диарея,
7. зевота,
8. лихорадка,
9. бессонница.

10. Отсутствие связи с каким-либо соматическим или другим психическим расстройством.

Сопутствующими особенностями абстинентного синдрома являются беспокойство, раздражительность, депрессия, тремор, слабость, тошнота и рвота. Все описанные симптомы напоминают клиническую картину, наблюдающуюся при гриппе. Введение антагониста может ускорять развитие абстинентного синдрома. Симптомы его могут начинаться через 60 с после внутривенной инъекции такого антагониста и достигают максимума приблизительно через час.

В ситуации введения опиоидов как анальгезирующих средств против боли при различных соматических болезнях или в связи с перенесенной операцией нехарактерно развитие пристрастия к опиуму. Развернутый абстинентный синдром, включающий страстное желание принять опиум, обычно наблюдается только как вторичная реакция на резкую отмену препарата у лиц с опиоидной зависимостью.

Лечение опиоидной абстиненции

Лечение опиоидной абстиненции должно проводиться врачами в условиях медицинского учреждения. При этом используются различные схемы лечения, включающие в себя назначение нейролептиков, транквилизаторов и антидепрессантов. Опиоидные анальгетики в России для лечения опиоидного абстинентного синдрома запрещены. В США, тем не менее, часто в схему лечения включается метадон. Еще раз следует подчеркнуть, что метадон назначается только в условиях стационара под наблюдением врача.

Метадон

Метадон является синтетическим опиоидом, который можно принимать перорально и который может заменять героин. Он дается наркоманам вместо употребляемого ими препарата, к которому у них вырабатывается зависимость, и подавляет симптомы абстиненции. Действие метадона таково, что 20—80 мг/сут (хотя могут использоваться дозы вплоть до 120 мг/сут) достаточны для стабилизации состояния больного. Продолжительность его действия превышает 24 ч.

Метадон дают все время до тех пор, пока больной перестает нуждаться в этой поддержке, которая сама по себе может вызвать привыкание. Провести дезинтоксикацию больным после метадона легче, чем после героина, хотя после метадона обнаруживается сходный абстинентный синдром. Обычно в течение дезинтоксикационного периода назначается клофелин в дозах от 0,1 до 0,3 мг, 3—4 раза в день.

Levo-acetylmethadol LAMM является опиоидом, продолжительность действия которого больше, чем у метадона. В отличие от метадона LAMM может вводиться в дозах от 30 до 80 мг 3 раза в неделю.

Поддержание больного на метадоне имеет несколько преимуществ: он избавляет наркомана от зависимости к героину, неизбежно вводимому загрязненными иглами;

разрешен к употреблению; вызывает минимальную эйфорию и редко обуславливает дремотное состояние или депрессию при постоянном употреблении и дает возможность больному выполнять выгодную работу, вместо того чтобы заниматься преступной деятельностью. Неприятной особенностью является то, что у больного сохраняется пристрастие к наркотику.

Привыкание, возникающее в состоянии беременности. Хотя опиоидный абстинентный синдром почти никогда не кончается трагически для взрослого человека с нормальным во всех других отношениях здоровьем, опиоидная абстиненция опасна для плода и может приводить к выкидышу или смерти плода. Поддержание беременной наркоманки с помощью низких доз морфина является наименее опасным. При этих дозах неонатальная абстиненция обычно протекает легко, и ее можно купировать низкими дозами камфарной настойки опия. Если беременность начинается, когда больная находится на больших дозах героина, дозу следует снижать достаточно медленно с помощью наркотических анальгетиков (морфин, промедол) (например, по 1 мг каждые 3 дня) и контролировать движения плода. Если отмена необходима или желательна, ее наиболее безопасно провести в течение второго триместра.

Опиоидные антагонисты

Опиоидные антагонисты блокируют или вызывают противодействие влиянию опиоидов, не допуская этого действия. В отличие от метадона они сами по себе не проявляют наркотического эффекта; к ним также не вырабатывается привыкание. Антагонисты включают следующие вещества: налоксон (Narcan), который используется для лечения опиоидного передозирования, поскольку он полностью изменяет влияние наркотиков, и naltrexone (Ревиа, Антаксон), который является антагонистом длительного действия (72 ч).

Теория, лежащая в основе использования антагонистов при опиоидной наркомании, состоит в том, что они блокируют эффекты, вызываемые наркотиками, в частности эйфорию, отбивают охоту к погоне за наркотиками и, таким образом, ломают условия, способствующие привыканию к опиоидам. Наиболее слабой стороной модели, создаваемой антагонистами, является отсутствие механизма, который мог бы объяснить непреодолимую тягу наркоманов к продолжению употребления наркотика.