**7. tétel: Kábító fájdalomcsillapítók, morfin mérgezés.**

**A fájdalomcsillapító gyógyszerek felosztása** ***Opioidok***: az „erős” (major) opioid fájdalomcsillapítók tartoznak ide, régebben „kábító” fájdalomcsillapítóknak is nevezték, jellegzetes mellékhatásuk miatt, ma pszichotrop anyagok ***Nem opioid fájdalomcsillapítók***: a „gyenge” (minor) fájdalomcsillapítók a prosztaglandinok (PG-k) szintézis gátlásával hatnak ***Adjuváns szerek (***antdepresszáns szerek, görcsgátlók) E gyógyszerek önmagukban rendszerint nem analgetikusak, de kiegészítik, fokozzák a fájdalomcsillapítók hatását.

***Természetben előforduló opioidok*** : a *máknövényben* (morphin, codein), emberi/állati szervezetben termelődő *endogén opioidok* (enkephalinok, endorphinok, dynorphinok) ***Félszintetikus morphinszármazékok*** A morphin, codein és a tebain kémiai szerkezetéből kiindulva előállított származékok (ethylmorphin, heroin, buprenorphin). ***Szintetikus opioidok:*** A morphintól alig vagy jelentősen különböző kémiai szerkezetű, szintetikusan előállított vegyületek (morphinanok, phenylpiperidinek, diphenylheptanok, benzomorphanok).

***Az opioid receptorokhoz való kötődésük alapján***: *Teljes agonisták.* Maximális farmakológiai hatás elérésére képesek (morphin, fentanyl) *Kevert agonista/antagonista=* parciális agonisták egyik opioid receptortípuson agonista, a másik receptortípuson antagonista hatású vegyületek (nalbuphin, butorphanol). A parciális agonisták a maximális farmakológiai hatást valamennyi receptor elfoglalása esetén sem érik el (buprenorphin) *Tiszta antagonista* (naloxon, naltrexon) ***Tiszta agonisták*** :morphin, meperidin, methadon fentanyl ***Kevert és parciális agonista/antagonisták*** : nalbuphin, sufentanil, buprenorphin ***Tiszta antagonisták*** : naloxon, naltrexon **Hatásmechanizmus**: opioid receptorokon keresztül háromféle – μ (mü), κ (kappa) és δ (delta) – opioid receptor-típust különböztetünk meg Gyorsan bódítják az agykéreg fájdalomérző helyeit, és igen kellemes közérzetet okoznak. Nagy adagjuk a légzőközpont bénulását okozza. Hatásuk alatt a pupilla szűkül, a bélműködés lassul, a húgyhólyag záróizma görcsösen összehúzódik, gyomorszáj görcse miatt hányást okoz. ***Az opioidok terápiás indikációi***: a rövid kórházi tartózkodással járó sebészeti beavatkozások okozta fájdalmak, a hosszabb gyógykezelést igénylő égési sérülések , a gyógyíthatatlan tumoros betegségekkel járó élethosszig tartó fájdalmak; szülési fájdalomban. Óvatosnak kell azonban lenni alkalmazásuknál, mert ezek a vegyületek átjutnak a placentaris barrieren, és deprimálhatják az újszülött légzőközpontját.

**Ópium**: Az éretlen mákfej beszárított nedve. Két legfontosabb alkaloidja a morfium és a kodein valamint a papaverin (görcsoldó). **Morfin (Morphinum chloratum)** Előállítása mákszalmából Kabay János nevéhez fűződik. ***Morphinum chloratum inj. 1% , 2%***  **A morfin hatásai** fájdalomcsillapítás, szedatív hatás, eufória, tolerancia, dependencia, légzésdepresszió (köhögéscsillapítás), hányinger, hányás, pupillaszűkület, obstipáció, vizeletretenció. Hisztamin felszabadító hatása következtében a bőr kimelegszik, viszket (pruritus), izzad. **A morfin alkalmazása**: fájdalomcsillapítás, szorongás (schock, infarktus)akut balkamra elégtelenség, perioperatív medikáci (súlyos hasmenés)terminális állapotok.

**Természetes vegyületek**: ***Codein (ERIGON szirup, Coderetta tbl.)***: a codein fájdalomcsillapító hatása 6-szor, de köhögéscsillapító és légzésdepresszív hatása csak 3-szor gyengébb a morphinnál, kínzó száraz, köpetürítéssel nem járó köhögések gyógyszere, a bélmozgásokat gátolja, obstipál, enyhe hozzászokást, „codeinismust” leírtak, valódi dependenciát nem

**Félszintetikus (fenantrénvázas) származékok**: ***hydromorphon*** (*Jurnista tbl. 8, 16, 32, 64 mg)* a morphinnál kb. 8-szor erősebb analgetikum

- ***heroin***: a morphin mindkét hidroxilcsoportjának acetilálásával állítják elő. (Az illegálisan előállított heroin intenzív ecetszaga innen ered.) Erős fájdalomcsillapító és kábítószer. A versenylovakat izgatja, futásukat gyorsítja, légszomjukat csökkenti (tiltott dopping) Használata a legtöbb országban tiltott, *illegális*, szigorú nemzetközi kontroll alatt áll. - ***fentanyl (****Fentanyl inj.)*: 100-szor erősebb analgetikum, mint a morphin, analgetikus, légzésdepresszív hatása igen erős, de rövid ideig (30–60 perc) tart, izomrigiditást okoz (mellkasmerevség), ami tovább nehezíti a légzést. T*ransdermalisan* is jól felszívódnak (egy tapasz 2–3 napig tartó fájdalommentességet biztosít)alkalmazzák epiduralisan és intrathecalisan is.- ***pethidin*** *(DOLARGAN inj.)* analgetikus hatása 7–10-szer gyengébb a morphinénál, kevésbé hipnotikus, nem csillapítja a köhögést, nem okoz obstipációt, kevésbé okoz vizeletretenciót, **kevésbé relaxálja az uterust; nem lassítja a szülés folyamatát**, toxikus adagokban (vagy vesebetegekben) tremort, görcsöket okoz. - ***diphenoxylat*** *( Reasec )* kizárólag obstipáló hatás, atropinnal kombinálják - ***loperamid*** *(Enterobene, Imodium)* diarrhoeában használatos, más opiát aktivitással nem rendelkezik, lassítja a gyomor-bél motilitást, a szekréciókat csökkenti, dependenciát nem okoz

**Kevert agonista/antagonisták**: ***nalbuphin (****Bufimorf inj.)* analgetikus hatás tekintetében 10 mg nalbuphin ekvivalens 10 mg morphinnal, eltérően a morphintól, a dózis növelése 30 mg-on túl már nem fokozza tovább a légzésdepressziót,közepes és erős, operáció előtti és utáni fájdalmak, nőgyógyászati és szülészeti fájdalmak, szívinfarktust kísérő fájdalmak csillapítására,ópiátokkal végzett altatás után a légzés helyreállítására alkalmazzák

**Tiszta opioid antagonisták**: csak agonista jelenlétében hatnak, terápiás jelentősége az opioid túladagolás, mérgezés leküzdésében van ***naloxon*** (NEXODAL inj. 0,4 mg/ml) rövid (1–2 óra) hatástartamú Adagolás: 0,4-2 mg iv, szükség esetén 2-3 percenként ismételve Gyereknél: 0,01 mg/ttskg iv ***naltrexon*** (100 mg) gátolja az ópiátok bevitele utáni eufóriát ("high érzést"), és az elvonókúra kapcsán az ópiátok iránti vágyat is.

**Vegyes hatásmódú és szerkezetű vegyületek**

***TRAMADOL***: centrális támadáspontú analgetikum, hatékonysága a morphinénak mintegy 10–20%-a a légzést-keringést kevésbé deprimálja, és dependencia kialakulásával is jóval kevésbé kell számolni epilepszia kontraindikációt jelent, vizeletretenciót és obstipációt kevésbé okoz. **Túladagolás–mérgezés**: Öngyilkosság , kábítószer-túladagolás. Az opioidok biztosan letális dózisát nehéz meghatározni. Sokszor fatális kimenetelű lehet az elvonás lezajlása után a visszaesés első adagja is, ilyenkor a tolerancia gyorsan, jelentősen csökken, és az addig jól tűrt dózis toxikus légzésdepressziót okoz. **Túladagolás–mérgezés** A túladagolás legtöbbször heroinnal történik. Mivel az „utcai” heroin minősége, tisztasága, azaz drogtartalma igen változó, a túladagolás veszélye állandóan fennáll. Hirtelen halált okozhat az iv. alkalmazott illegális heroin anaphylactoid reakciót előidéző ismeretlen szennyezettsége is. Alkohollal vagy más KIR-depresszánssal való kombinálás növeli a mérgezés súlyosságát. A halál oka rendszerint légzésdepresszió. **Klinikai tünetek**: hányással, fejfájással kezdődnek, kábultság, majd fokozatosan mélyülő narkózis, coma, szimmetrikusan szűk pupilla, a légzés felületes, igen gyér (2–4/perc), szabálytalan, a beteg cyanoticus. a vérnyomás a légzési elégtelenség fokozódásával progresszíven csökken, a pulzus kicsiny és puha. A testhőmérséklet csökken, a bőr hideg, nyirkos , a vázizmok petyhüdtek, az állízület relaxált, a nyelv hátracsúszhat. a halált a 6–12 óra alatt kifejlődő légzésbénulás okozza. A morphin átlagos halálos adagja, egyszeri beadáskor 0,12–0,4 g a hozzá nem szokott egyéneken!. **A heroin- (morphin-) túladagolás jellegzetes triásza**: *Eszméletvesztés (coma)* *Légzésdepresszió*. *Extrém miosis („tűhegy”-pupilla)*.Utóbetegségek: tartós fej- és gyomorfájások, székrekedés, bőrkiütések, albuminuria, tüdő-, bél- és agyvérzés léphet fel. **Az opiát túladagolás terápiája**: A ventillatio biztosítása a legfontosabb, a légutak szabaddá tétele, oxigén belélegeztetés, intubáció ***naloxon*** – beadása (iv. 0,2–0,4 mg) azonnal reverzálja a toxikus hatásokat. Kerülni kell egyszerre túl nagy naloxondózisok beadását, mert fizikálisan dependens páciensnél súlyos, heveny absztinencia-szindrómát válthatunk ki . Ha a naloxon a szokásos dózisban nem hat, adását 3–4 percenként meg kell ismételni, ha a mérgezés kevert típusú (agonista–antagonista) szerrel következett be (buprenorphin), ilyenkor jóval nagyobb dózis – legalább 10–15 mg – naloxont szükséges adni. ***Krónikus mérgezés***: a beteg fokozatosan leromlik, bőre halványsárga színű, száraz, petyhüdt és korpázó lesz, tűszúrások és a számtalan összefolyó injekciós sérülés, fertőzés, gennyedés nyomán hegesedések borítják testét, a haj őszül és csomókban hull, az emésztőnedvek hiányos termelése étvágytalanságot okoz, idült bélhurut, tartós obstipáció alakul ki, a pupillák szűkek, a fogak szuvasodnak, a szexuális aktivitás gyengül, majd megszűnik,végül a beteg csonttá-bőrré soványodva intercurrens betegségben (sepsis stb.) hal meg. **A morphin (heroin) elvonási tünetei**: *A tünetek 0–4 súlyossági kategóriákba sorolhatók:* **0:** erős vágy és szorongás **1:** ásítás, könnyezés, orrfolyás, izzadás **2:** előző tünetek + mydriasis, libabőr, étvágytalanság, tremor, hőhullám, hidegrázás, általános fájdalmak **3–4:** előző tünetek erősödése + a hőmérséklet, a vérnyomás és a pulzusszám növekedése. A testi állapot erősen és rohamosan romlik. Fáradékonyság, erős kimerülés. A súlyos állapot morphinnal vagy rokon vegyületével megszüntethető. A megvonásos állapot kezelését a 2. fokozat esetén kell elkezdeni. **Antagonista által kiváltott (precipitált**) **elvonási szindróma**: Igen gyors roham (onset) és súlyos tünetek (súlyosabbak, mint spontán elvonás esetén) jellemzik*.* A hatás csak nagy dózis agonistával (például morphin) ellensúlyozható. A naloxon azonnal leszorítja a μ-receptorról a morphint (heroint stb.), és ezért már 3 perccel a beadás után igen heves elvonási tünetek jelentkeznek. A hatás maximuma 10–20 perccel a beadás után áll be. Az állapot nagyon súlyos lehet, de kb. 1 óra alatt lecseng. **Újszülöttek elvonási szindrómája**: az opiátok átjutnak a placentán, az újszülöttön 6–10 órával a születés után elvonási tünetek lépnek fel: ingerlékenység, magas hangú sírás, tremor, csuklás, hiperaktív reflexek, szapora légzés, hasmenés, tüsszögés, ásítás, láz. Ha az anya morfinista, az adagot fokozatosan csökkenteni és a foetust monitorozni kell, mert az intrauterin elvonás halálos kimenetelű lehet. A terápia az újszülött kezelése oralis ópiummal (alkoholos ópiumoldat 2 ml/3–4 óránként) vagy methadonnal **Kontraindikációk**: ***Légzőszervi megbetegedések***. Mindenféle légzőszervi megbetegedés kockázatot jelent, valamint , súlyos obesitas stb. kontraindikációt jelentenek..***Máj- és veseléziók***. A morphin metabolizmusa, kiürülése zavart szenved, ezért a dózist csökkenteni kell ilyen betegeken. ***Terhesség***: Terhesség alatti krónikus morphin használat következtében a magzat (foetus) fizikálisan dependenssé válik in utero és újszülött korban. Az újszülött légzésdepresszióval születhet. **Dependencia/Függőség** Az opiátok tartós, krónikus adagolása (abúzusa) *mind pszichés, mind fizikai dependenciát* kivált.**Pszichés dependencia**: Az opioidok drogéhséget, drogkereső magatartást kiváltó hatásaiért az általuk okozott eufória, nyugalom, a stressz- szituációk iránti indifferencia felelős elsősorban. Ehhez hozzájárul a szexuális orgazmusra emlékeztető abdominalis tünet együttes. **Addikció**: A tolerancia, a specifikus *elvonási* (absztinencia) *szindróma (fizikális dependencia)* és a *pszichés dependencia* együttes fennállása, lényege, hogy az életvitel középpontjában a drog megszerzése áll.