

Dependența indusă de medicamente

conf. dr. Croitoru Mircea Dumitru
UMFST Tg. Mureș

Dependența

- este o stare psihică în care individul caută consumul unei substanțe pentru a obține la:
 - început: o recompensă (stare de bine)
 - final: evitarea pedepsei (evitarea unor stări neplăcute)
- intervin sistemele recompensă/pedeapsă din SNC
- unele substanțe (ex.: opioide) modifică modul de legare al neuronilor în diverse structuri cerebrale
- dependența este asociată consumului de droguri

Tipuri de substanțe ușor disponibile ce pot induce dependență severă

- **droguri legale** – cafeină, tutun (nicotină), **alcool etilic (dep. fiz. maximă***)**
- medicamente prescrise: opioide, amfetamine, benzodiazepine, antitusive (dextrometorfan)
- medicamente eliberate fara rețetă ce pot fi extrase fără aparatură de laborator complicată și fără cunoștințe de chimie avansate:
 - antitusive, analgezice cu conținut de codeină
 - codeina poate fi folosită ca atare sau transformată chimic în specii mai potente (morfină, heroină black tarr, hidrocodonă, etc)
 - produse cu pseudoefedrină: folosind echipament și reactivi ușor disponibili (12, cutii de chibrite, solvenți pentru vopsele) se poate obține metamfetamină
 - **vopseli cu gama-butirolactonă, transformabilă (in vivo/in vitro) în GHB (drog ce facilitează comiterea de infracțiuni)**
 - **DROGURI HARD SE POT OBTINE DIN PRODUSE OTC CU ECHIPAMENT/REACTIVI/COSTURI UȘOR DISPONIBILE**
- eliberarea și prescrierea medicamentelor cu potențial de a induce dependență (în România – în special benzodiazepinele) ar trebui făcută cu discernământ
- în SUA și EU se iau măsuri pentru limitarea posibilității de deturnare a produselor OTC în scop recreațional
 - eliberare pe bază de buletin și bază de date a unor cantități rezonabile pentru consum propriu
- cu toate riscurile existente tratarea bolnavilor trebuie să primeze!!! – **nu trebuie să ajungem în domeniul paranoiei cu astfel de produse și să restricționăm accesul bolnavilor la terapie!!!**

Instalarea dependenței în cazul terapiei medicamentoase

- I: contactul cu substanța asociat cu un efect euforic***!? (stare de bine)
 - poate să fie asociat cu o recomandare medicală (sfat, medicament eliberat pe bază de rețetă)
- II: **continuarea consumului la recomandarea medicală**
- III: mecanismele de compensare din SNC vor duce la efecte negative în momentul întreruperii administrării
- IV: căutarea continuării consumului pentru efectul euforizant sau pentru evitarea stării negative – dependență instalată

Tipuri de dependență

- **În funcție de mecanismul de acțiune** al substanței și modul de consum:
 - **dependență psihică**: o stare de discomfort psihic apărută la renunțarea la compusul administrat
 - **dependență fizică**: o serie de manifestări fiziologice ce pot pune viața în pericol, care apar la întreruperea administrării compusului
- nu pentru fiecare compus apare și dependență fizică sau fenomenul de toleranță
- rar prin mecanisme compensatorii poate să apară doar dependență fizică la unii compuși (ex.: beta-blocante) – aceste substanțe nu sunt considerate droguri deoarece nu apare dependența psihică asociată consumului

Caracteristicile dependenței fizice

- poate pune în pericol viața pacientului prin **modificarea funcției cardiace (aritmii) și a TA (HTA) + foarte rar declanșarea convulsiilor (efect considerat a avea risc maxim)**
- se poate trata relativ ușor
- este de scurtă durată
- caracteristică substanțelor medicamentoase ce funcționează ca inhibitori ai SNC (benzodiazepine, opioide)
- **evitarea declanșării: reducerea treptată a dozelor**
- cauza apariției:
 - mecanismele compensatorii în SNC – suprasinteză de mediatori simpatici
 - creșterea treptată a dozelor datorită pierderii eficacității compusului administrat
- are rol modest în fenomenul de reluare al consumului după o anumită perioadă

Caracteristicile dependenței psihice

- nu pune în pericol direct viața pacientului, dar indirect (sinucideri date de depresii) este posibil
- este caracteristică atât inhibitorilor SNC cât și substanțelor excitante SNC (amfetamină, antidepressive)
- este cauza majoră a recăderilor și imposibilității renunțării la consumul substanței
- poate fi o simplă dorință de a consuma sau o obsesie imposibil de evitat
- poate dura pe întreaga perioadă de viață a pacientului (opioide, benzodiazepine)
- extrem de greu de tratat și controlat

Medicament versus drog și instalarea/percepția dependenței de către individul afectat

• DROG

- individul conștientizează efectuarea unei activități riscante și ilegale
- se începe cu utilizare ocazională și durează până la utilizarea regulată a compusului
- există un stigmat social asociat consumului + o teamă la început – dorință de a evita utilizarea regulată
- procurarea este dificilă și costisitoare
- administrare făcută pe ascuns – să nu vadă nimeni
- se administrează pentru efectul euforizant
- conștientizarea faptului că se face ceva negativ poate duce la dorința renunțării
- instalarea dependenței este conștientizată

• MEDICAMENT

- individul nu conștientizează efectuarea unei activități riscante (i s-a prescris un compus medicamentos care îl face să se simtă bine)
- din start administrarea este cronică – instalare rapidă a dependenței
- nu există acel stigmat social + nu există nicio teamă – se ia practic un medicament
- se eliberează gratuit din farmacie
- se ia fără nicio grijă un medicament prescris – există o justificare clară
- se administrează pentru tratarea unei afecțiuni
- nu se conștientizează faptul că euforia este un efect negativ și că s-a instalat o dependență = autoconvingere ca produsul este "necesar"

Diferența medicament – drog ilegal

- există, practic, doar în domeniul legislativ!!! – **există multe cazuri de dependență și vieți distruse care au început cu administrarea unui medicament + cazuri de intoxicații acute, chiar letale, când nu s-au luat în calcul caracteristici ale pacientului**
- **dependența instalată și tratamentul ei sunt identice** pentru compuși cu mecanism de acțiune similar!!!
- **În multe cazuri nu se mai poate decela** dacă pacientul chiar are nevoie de medicament sau doar **"mimează afecțiunea"** pentru a-l primi!!! – sfaturile publicate pe diverse platforme îngreunează procesul de identificare a **deturnării medicamentului în scop recreațional**
- **siguranța sporită în administrare** cresc utilizarea unor medicamente în scop recreațional
- rar (opioide), **există metode chimice de identificare a utilizării "deturnate"**, dar ele sunt disponibile pentru cercetare, nu pentru analize curente – **chestionarea pacientului poate da greș datorită "sfaturilor primite în mediul online" = NU se renunță BRUSC la tratamentul durerii doar pentru anumite bănuieli!!!**

Opioidele



- medicamente folosite în tratamentul durerilor intense
- recent, crește folosirea în boli non-terminale
- **tratamentul durerii este o problemă etică care nu poate fi ignorată** – individul nu poate fi lăsat să sufere fără a primi ajutor medical
 - în cazul durerilor intense, probabilitatea declanșării euforiei este redusă, mai ales dacă doza și modul de administrare sunt bine alese
 - percepția psihică a administrării opioidelor depinde de multe condiții: **administrarea în domeniul medical este asociată cu potențial euforizant mult redus față de administrarea recreațională**
- nu există alternativă eficientă în tratamentul durerilor de mare intensitate
- **viteza de intrare în SNC este cea mai importantă în declanșarea euforiei!!!** – se folosesc produse cu eliberare prelungită
- folosite în România: codeina, dihidrocodeina, oxicodona, morfina, tramadolul
- potențial euforizant maxim la administrarea per os: oxicodona – preferată chiar heroinei de unii utilizatori
- **dependența psihică de opioide este cea mai puternică și greu de tratat** – durează întreaga viață
- dependența fizică de opioide este extrem de intensă și periculoasă – dar se consideră că nu pune viața în pericol (inferioară celei produse de alcool și benzodiazepine)

Intoxicații acute cu opioide

- În unele cazuri, doza prescrisă și eliberată nu ține cont de caracteristici speciale ale bolnavului, ajungându-se la intoxicații letale (rezultat: pierderi inutile de vieți, interzicerea unei terapii avantajoase pentru toți bolnavii, etc)
- **efectul euforizant (sursa dependenței) depinde de: VITEZA DE INTRARE ÎN SNC, doză, compus, mod de administrare, condiții de administrare, particularități ale individului (genetici, sociali), etc**
- ex: codeina
 - metabolizatorii CYP2D6 ultrarapizi = concentrații neașteptat de mari de morfină
 - rezultat: decese la copii (după extirparea amigdalelor și tratament cu morfină), decese la nou-născuții alăptați de mamele tratate
 - astfel s-a interzis codeina în tratarea acestor situații medicale!!!
 - s-a pierdut în acele terapii un agent eficient și relativ sigur din cauza unui risc extrem de mic
 - dacă ar fi fost **informați părinții pacienților, de către medic sau farmacist la eliberare**, asupra semnelor ce trebuie urmărite **poate nu se ajungea în această situație (deprimare SNC: somn profund, somnolență, lipsă de coerență, etc – intoxicație ușor reversibilă cu ajutor medical)**
- ex: fentanilul
 - administrat ca plasturi în ciroza hepatică = deces al pacientului
 - s-au ignorat semnele intoxicației
- etc, etc, etc



Principii de prescriere a opioidelor pentru minimizarea riscului de dependență în boli non-terminale

- opioidele pot fi prescrise astfel încât riscul declanșării euforiei să fie minim – fără euforie nu există dependență psihică
 - efectele antitusiv, analgezic, euforizant cresc în această ordine cu creșterea dozei → **doza euforizantă > doza analgezică > antitusivă**
 - **codeină – polistirex: antitusiv imposibil de folosit recreațional!!!**
- se prescrie doza minimă eficientă, care poate fi crescută la nevoie – folosindu-se produse retard se așteaptă o perioadă pentru absorbție înainte de readministrare. **Se prescrie calea de administrare asociată cu compusul cu potențialul minim de dependență**
- se urmăresc efecte de inhibiție a SNC (somnolență) care sugerează depășirea dozei analgezice utile
- se urmărește comportamentul pacientului – căutarea/așteptarea următoarei doze
- **Întreruperea tratamentului se face treptat** – sub nicio formă brusc (se poate precipita sevrajul + apar efectele psihice negative)
- **un procent de reducere sugerat de literatura de specialitate în caz de dependență este de 15% / săptămână** – după tratament îndelungat cu doze ce au fost crescute, putem considera un risc de existență a dependenței
- **există posibilitatea de teste de laborator care arată deturnarea consumului medical spre recreațional** (mestecarea comprimatelor retard, dizolvarea lor, etc) – **raport sulfat/glucuronidă**



© Chuck Jines / Barcroft India



- uneori chiar și utilizatorii de droguri de stradă preferă opioidele medicale din cauza unor "avantaje"
 - puritate/concentrație standardizată
 - disponibilitate de forme utilizabile p.o. (oxicodonă, DHC)
 - existența unor tipuri diferite de efecte euforizante – "preferințe"
- se vor inventa "boli" pentru a convinge medicul sa prescrie!!!

POTENȚA ANALGEZICĂ RELATIVĂ ≠ POTENȚA RECREAȚIONALĂ

Importante:

- calea de administrare
- individul (stare psihică, echipament enzimatic, anturaj, etc)
- compusul
- "condițiile de administrare"
- existența sau nu a durerii intense!!!

Ex: RECREAȚIONAL 30 mg morfină p.o. <<<<<<<< 300 mg codeină p.o.

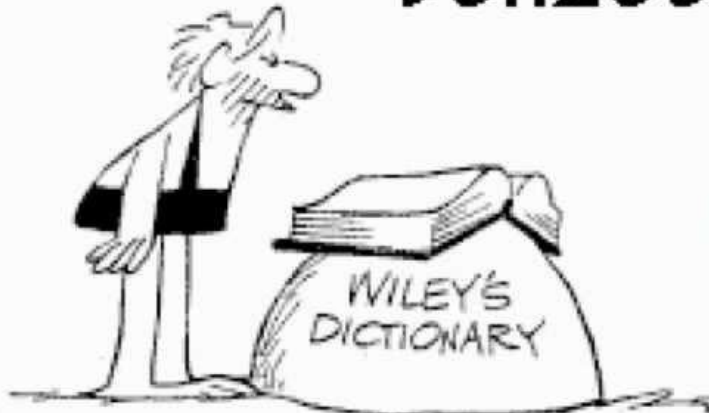
Benzodiazepinele

- au potențial semnificativ de inducere a dependenței psihice la anumite persoane
- **dependența fizică** de benzodiazepine este **una dintre cele mai periculoase!!!** – se pot declanșa **convulsii cu potențial letal**
- **nu se administrează pe perioade lungi de timp** și mai ales în cazurile în care nu sunt absolut necesare
- **se începe cu doza minimă utilă**, ce poate fi crescută în caz de nevoie
- **în momentul renunțării, dozele se scad treptat** (procent de succes la renunțarea treptată în studiile clinice aprox. 98%)
- prescrierea compusului util se face strict în funcție de efectul predominant!!! – anxiolitic/sedativ/hipnotic
- **potențial maxim de dependență: alprazolam, clonazepam diazepam**



Euforia dată de **benzodiazepine** are tendință rapidă de a se reduce/disparea
= **tendință mare de creștere a dozelor la folosire recreațională!!!**

benzodiazepines

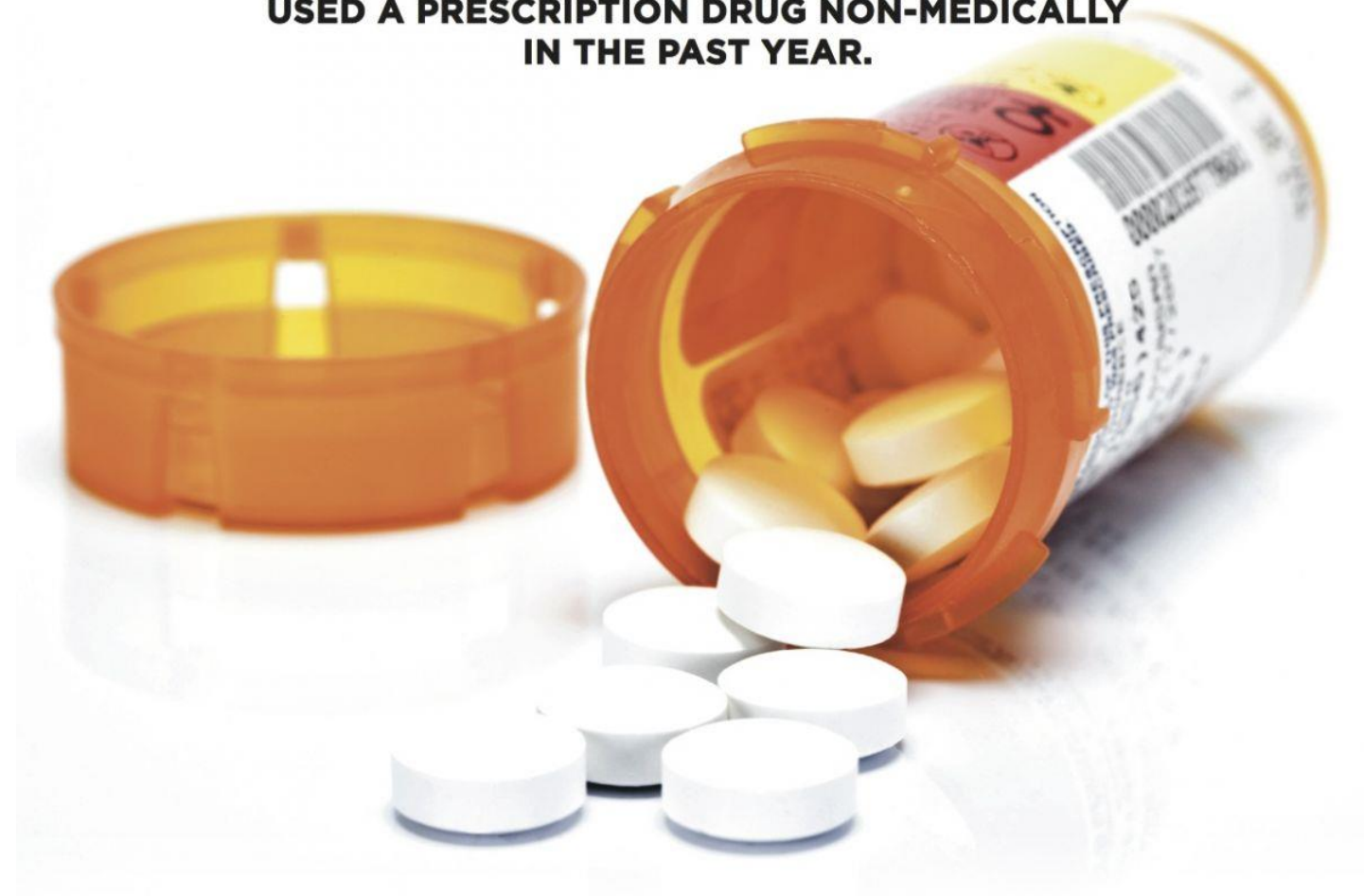


Alte medicamente/produse cu potențial de inducere a dependenței

- **amfetamine**
 - tratamentul ADHD: pierdere de greutate corporală
 - caracteristic: dependența psihică intensă, fără dependență fizică importantă + toleranță (tendință de creștere a dozelor)
 - efect psihotrop intens la începutul tratamentului
- **dextrometorfan**
 - antitusiv – (oxeladina = antitusiv fără efecte psihotrope)
 - efect de tip dissociativ la doze mari – ce pot fi atinse cu prescripție medicală
 - efectele psihotrope sunt "apreciate" doar de un procent redus din populație
 - nu este caracteristică dependența fizică și nici tendința de creștere a dozelor; dependența psihică poate fi intensă la unii indivizi
- **antidepresive**
 - dependență psihică intensă în unele cazuri, dependență fizică aproape inexistentă
- **kava kava**
 - plantă cu efect de tip benzodiazepină – riscurile depășesc beneficiul
 - mecanism de acțiune similar = riscuri similare
 - lipsa de control a calității = cancer hepatocelular în unele situații (Germania)
- **alcool etilic**
 - recomandat uneori – un pahar cu vin roșu – în bolile cardiovasculare ca antioxidant
 - NU se justifică această recomandare – carcinogen clasa I IARC la doza antioxidantă
 - există alți antioxidanți mai eficienți și fără riscuri – sucuri de fructe intens colorate (afine, coacăze) sau legume (sfeclă roșie, morcovi, roșii călite moderat – licopen)
 - alcoolul etilic poate duce la dependență fizică extrem de severă – nu se recomandă renunțarea la administrarea cronică fără ajutor medical!!! + reducerea dozei nu funcționează

13.9% OF HIGH SCHOOL SENIORS

USED A PRESCRIPTION DRUG NON-MEDICALLY
IN THE PAST YEAR.



(Source: University of Michigan, 2014 Monitoring the Future Study, www.monitoringthefuture.org)

”Deprogramarea SNC-ului în dependență”

- există dovezi că unele droguri (chiar și cele administrate în scop terapeutic) pot duce la **efecte psihice persistente pe termen lung cu existența riscului de reluare a consumului – recădere (relapse)**
- **anumite substanțe pot reduce mult efectul euforizant al drogului**, iar în momentul ”recăderii” individul va constata că nu mai simte efectele în același mod ca în trecut – **tendință scăzută de reluare a utilizării**
- ex: tratamentul alcoolismului cronic cu naltrexonă p.o. – dispariția componentei opioide în efectul alcoolului fără alte efecte decelabile
- astfel de substanțe se administrează strict la recomandare medicală
- apar mereu compuși în terapie utilizabili în astfel de scopuri

Natural NU este lipsit de riscuri

- o multitudine de produse naturale se recomandă pentru tratarea unor afecțiuni pentru care medicina alopatică folosește uneori produse ce pot da dependență
- există 3 situații
 - a). niciun efect = se bazează pe efectul placebo (utilizabile cele cu certificare GMP, doar dacă se urmărește efectul placebo)
 - b). efect similar compusului medicamentos = efecte nedorite similare (de evitat dacă nu sunt date clare în literatură referitor la doze și efecte) – EFSA, EMA, FDA – surse bibliografice extrem de valoroase (se verifică toată literatura, se dau concluzii mai clare decât articolele din literatură, informații la zii, etc)
 - c). produse adulterate cu compuși chimici = riscuri specifice compusului chimic adulterant (risc eliminabil prin utilizare de produse certificate GMP)
- informarea clară a personalului medical și a pacientului sunt extrem de importante!!!

Vă mulțumesc!