

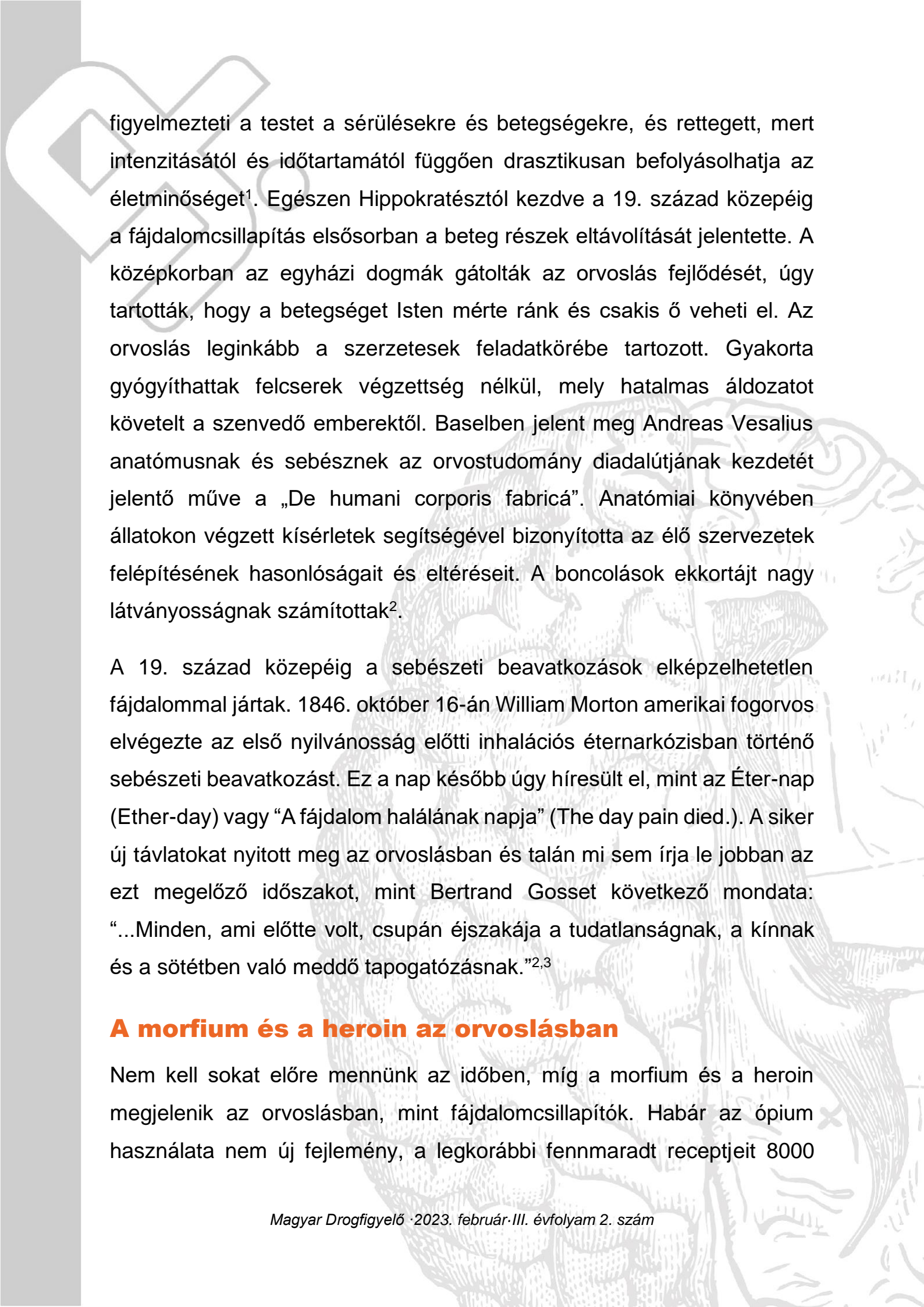


AZ OPIOID VÁLSÁG NYOMÁBAN

BOZSÓ DOROTTYA – GULYÁS ÉVA

Amerikában minden eddiginél nagyobb méreteket ölt a kábítószeres, azon belül az opioidok okozta halálesetek száma. A vényköteles opioidok akut és krónikus fájdalomcsillapításra történő túlzott használata, az azokkal történő visszaélések számának megugrása, valamint a heroin és az illegális fentanil növekvő kínálata együttesen okozza azt a közegészségügyi válságot, amellyel az amerikai társadalomnak szembe kell néznie. A legtöbb kutatási eredmény szerint nem segíti a kialakult helyzetet a jelenleg zajló dekriminalizációs hullám sem, melynek hatására a legveszélyesebb opioidokból is jogi következmények nélkül, már 18 éves kortól tarthatnak maguknál és használhatják azokat több amerikai és kanadai tartományban.

A fájdalom csillapítására való törekvés egyidős az emberiséggel. A fájdalom ugyanakkor egyszerre hasznos és rettegett: hasznos, mert



figyelmezteti a testet a sérülésekre és betegségekre, és rettegett, mert intenzitásától és időtartamától függően drasztikusan befolyásolhatja az életminőséget¹. Egészen Hippokratésztól kezdve a 19. század közepéig a fájdalomcsillapítás elsősorban a beteg részek eltávolítását jelentette. A középkorban az egyházi dogmák gátolták az orvoslás fejlődését, úgy tartották, hogy a betegséget Isten mérte ránk és csakis ő veheti el. Az orvoslás leginkább a szerzetesek feladatkörébe tartozott. Gyakorta gyógyíthattak felcserek végzettség nélkül, mely hatalmas áldozatot követelt a szenvedő emberektől. Baselben jelent meg Andreas Vesalius anatómusnak és sebésznek az orvostudomány diadalútjának kezdetét jelentő műve a „De humani corporis fabricá”. Anatómiai könyvében állatokon végzett kísérletek segítségével bizonyította az élő szervezetek felépítésének hasonlóságait és eltéréseit. A boncolások ekkortájt nagy látványosságnak számítottak².

A 19. század közepéig a sebészeti beavatkozások elképzelhetetlen fájdalommal jártak. 1846. október 16-án William Morton amerikai fogorvos elvégezte az első nyilvánosság előtti inhalációs éternarkózisban történő sebészeti beavatkozást. Ez a nap később úgy híresült el, mint az Éter-nap (Ether-day) vagy “A fájdalom halálának napja” (The day pain died.). A siker új távlatokat nyitott meg az orvoslásban és talán mi sem írja le jobban az ezt megelőző időszakot, mint Bertrand Gosset következő mondata: “...Minden, ami előtte volt, csupán éjszakája a tudatlanságnak, a kínnak és a sötétben való meddő tapogatózásnak.”^{2,3}

A morfium és a heroin az orvoslásban

Nem kell sokat előre mennünk az időben, míg a morfium és a heroin megjelenik az orvoslásban, mint fájdalomcsillapítók. Habár az ópium használata nem új fejlemény, a legkorábbi fennmaradt receptjeit 8000

éves, megkeményedett sumér agyagtáblákon találták meg. Az ókori görögök, indiaiak, kínaiak, egyiptomiak, rómaiak, arabok, a középkor emberei, az európaiak a reneszánsztól napjainkig is ismerték már az ópiumot, mint a csodaszert minden betegségre⁴.

Az 1800-as évek elejére az orvosok és a tudósok tisztában voltak az ópium függőséget okozó tulajdonságaival, és elkezdtek keresni az opiátok biztonságosabb módját a fájdalom- és köhögéscsillapításra. Az ópium főbb hatóanyagainak, az opiátoknak (morfium, papaverin, kodein stb.) az azonosítása azonban csak a 19. században történt meg.

Ekkor kezdett kísérletezni az ópiummal Friedrich Sertürner, egy 21 éves gyógyszerészsegéd. 1803-ban izolált egy szerves alkaloidot - egy olyan növényi vegyületet, amely élettani hatással van az emberre - az ópiummák növény gyantaszerű gumijából⁵. Több évig tartó kísérletezés után (főleg saját magán) Sertürner felismerte, hogy az alkaloid lényegesen erősebb fájdalomcsillapító és köhögéscsillapító, mint maga az ópium. Az 1800-as évek közepére a morfiumot már kereskedelmi forgalomba hozták, és az injekciós tű feltalálásával a morfiumot könnyebbé vált beadni. Az orvosok rendszeresen ajánlották krónikus fájdalom esetén, és még az ópiumfüggőség leküzdésének egyik módjaként is reklámozták. A korai utalásokat, amelyek szerint a morfiumot óvatosan kell használni, nagyrészt figyelmen kívül hagyták. Sajnos a morfium káros hatásai hamar nyilvánvalóvá váltak. Az amerikai polgárháború (1861-1865) alatt a sebesült katonákat morfiummal kezelték, és néhányan a háború után élethosszig tartó függőséggel küzdöttek - ami néha túladagoláshoz és halálhoz vezetett^{6,7}.

Mivel a fájdalomcsillapításra nem volt sok más lehetőség, az orvosok továbbra is morfiumot adtak a betegeknek a krónikus fájdalmak

kezelésére. Ráadásul az 1880-as évek társadalma a morfiumfüggőséget orvosi kérdés helyett erkölcsi hiányosságnak tekintette. 1870 és 1880 között az egy főre jutó morfium fogyasztás megháromszorozódott⁶.

Az első fél-szintetikus opiátot, a heroint – tudományosabb nevén diacetil-morfint – egy angol vegyész, Robert Alder Wright, szintetizálta először 1874-ben, a morfiummal végzett kísérletei során. Az 1898-ban a heroint köhögés elleni gyógyszerként szabadalmaztatta a német Bayer gyógyszercég és kisgyerekeknek is rendszeresen felírták. Bár a heroint eredetileg a morfiumfüggőség kezelésére szánták (ami mai szemmel valóban abszurdnak tűnik), hamarosan világossá vált, hogy a heroin erősebb függőséget okoz, mint a morfium^{7,8}.

Az 1900-as évek előtt az opioid drogokat kevéssé szabályozták. A morfiumot és az ópium mákot legálisan, orvosi recept nélkül lehetett használni. Az ópium és az opioidok behozatala és forgalmazása is legális volt. A kormányok azonban világszerte elkezdtek fontolgatni a morfiummal való visszaélés korlátozását célzó szabályozást.

Az Egyesült Államokban az 1906. évi Pure Food and Drug Act előírta a bódító hatású anyagokat, például morfiumot tartalmazó gyógyszerek címkézését. 1914-re a kongresszus elfogadta a Harrison-féle kábítószer törvényt, amely szabályozta és megadóztatta az opioidok gyártását, importját és forgalmazását. Ez lényegében az opioidok használatát is a fájdalomcsillapításra korlátozta. A felírók, például az orvosok és a gyógyszerészek hatáskörébe került az opioidok kiadásának irányítása. Néhány évvel később az 1924-es herointörvény betiltotta a heroin mindenfajta használatát. Ezek a szabályozások a morfium és más opioidok használatának drámai csökkenéséhez vezettek⁶.

Érdekes, hogy hiába a heroin erős fájdalomcsillapító hatása, ekkortájt a fájdalomcsillapításnak nem volt még akkora piaca, mint manapság. A fájdalom mint orvosi terület kialakulása az 1960-as években kezdődött. Az 1970-es évekre a területnek már külön kutatási folyóirata (Pain) és egyesülete (International Association for the Study of Pain) is volt. Az 1980-as években több neves fájdalomspecialista azt javasolta, hogy az opioidokkal kapcsolatban "alacsony az addiktív viselkedés valószínűsége", és a gyógyszerek fokozott használatát szorgalmazták a hosszú távú, nem rákos fájdalmak kezelésére. Így kezdődött egy 20 évig tartó, a gyógyszeripar által támogatott kampány, amely sok orvost meggyőzött arról, hogy szabadabban és nyugodt lelkiismerettel írhatnak fel opioidokat. A későbbiekben majd olvashatjuk, hogy ez is hozzájárult a jelenlegi opioid-válság kialakulásához¹.

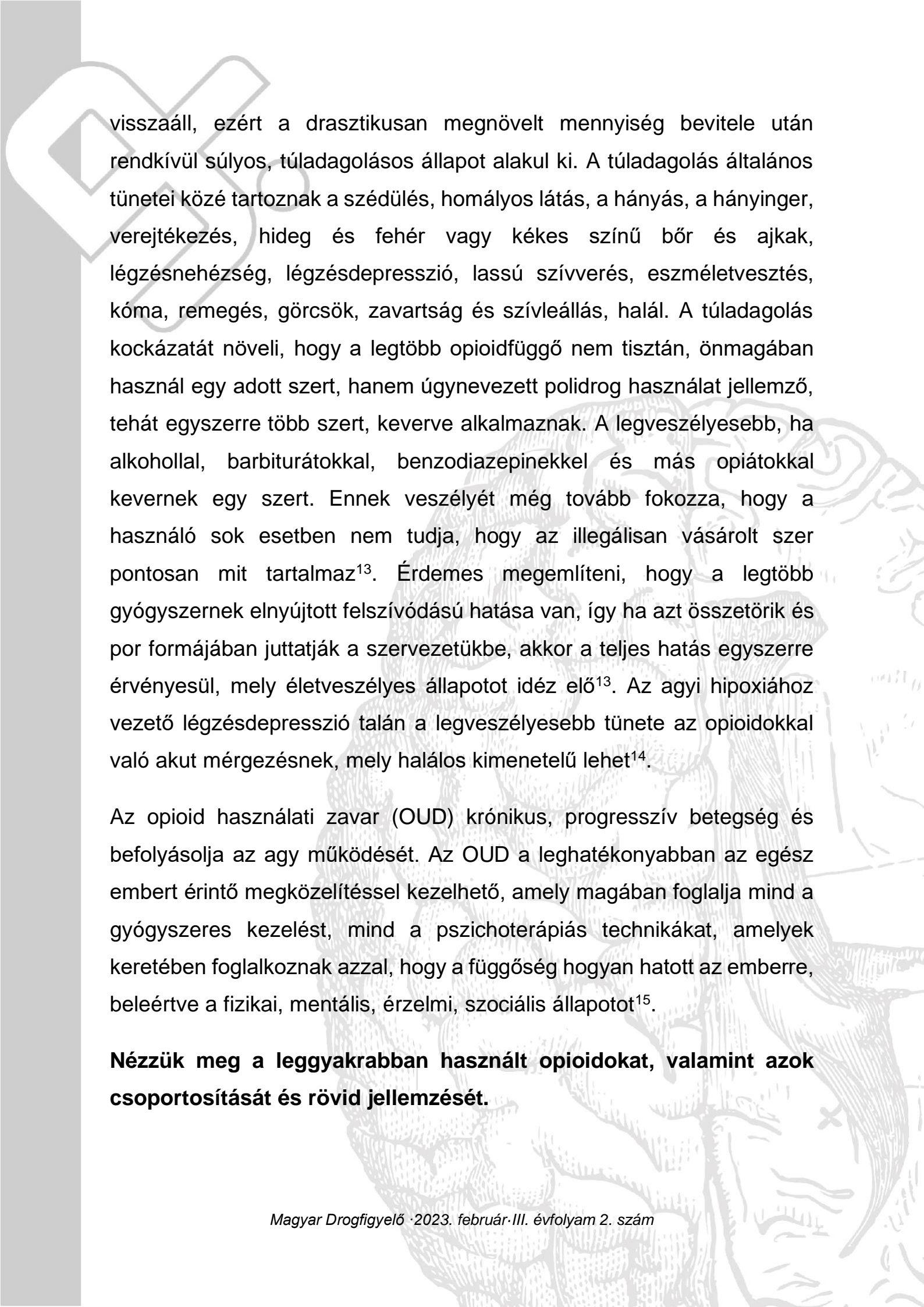
Mindenekelőtt ahhoz, hogy megértsük, hogy hogyan változtatták a receptköteles opioidok függővé a gyógyulni vágyó amerikaiakat, vessünk egy pillantást az opioidok hatásmechanizmusára. Hogyan érik el a fájdalom csillapítását? Mitől ilyen könnyű ezeknek a szereknek a rabjává válni? És melyek a leggyakoribb receptköteles opioidok?

Agyunk egyes idegsejtjeinek felszínén opioid-receptorok vannak, amelyeken az opioid-tartalmú gyógyszerek hatni tudnak. Az opioid receptorok három fő családját különböztetjük meg: mu-, kappa- és delta-opioid receptorok. Szervezetünk ugyanakkor nem az exogén (külsőleg bevitt) opioidok miatt rendelkezik a sejtek felületén ilyen receptorokkal, hanem mert saját magunk is termelünk úgynevezett endogén opiátokat (enkefalinok, endomorfink, endorfin). Ezek információt közvetítenek az idegsejtek között és szigorúan meghatározott mennyiségben termelődnek, mindig pontosan annyi, amennyire szüksége van a

szervezetnek. Az exogén és endogén ópiátok egyaránt más-más típusú receptorhoz kapcsolódnak és más-más hatást váltanak ki. A legaddiktívabb opioidok (heroin, fentanil, hidrokodon, oxikodon) a mu-receptorokhoz kapcsolódnak⁹.

Az opioidok többsége **fájdalomcsillapító hatású**. Képesek a fájdalom elnyomására a gerincvelő fájdalmat közvetítő idegsejtjeinek a becsapásán keresztül. A másik legfőbb hatása – amely az abúzus oka is egyben – az **eufória, a boldogság** érzése. Ezt egy másik fontos ingerületátvivő anyag, a dopamin felszabadulásának serkentésével éri el, mely köztudottan az örömezzetet okozza. Emellett az opiátok gátló hatást fejtenek ki az idegsejtekre, így **nyugatóként** is hatnak. Az eupória és nyugtató hatás kettőssége teszi az opioidokat ilyen népszerűvé. Természetesen ezek mellett más élettani hatásai is vannak: szedáció, légzésdepresszió (olyannyira, hogy egy nagyobb dózis a légzés leállítását okozhatja), pupillaszűkület, obstipáció (székrekedés)¹⁰.

Az opioid-tolerancia kialakulása során az opioid receptorokkal rendelkező neuronok egyre kevésbé reagálnak az opioid stimulációra. Ezért egyre több opioidra van szükség a korábbi hatás eléréséhez. Továbbá az olyan általános tevékenységek, mint például az evés, a szexuális együttlét, már nem fognak elegendő örömet okozni és ez pedig az opioidoknak újbóli használatát segíti elő. A hosszan tartó használat tartósabb változásokat eredményez az agyban, amelyek a függőséget jellemző kényszeres drogkereső viselkedést eredményez. A fogyasztó egyre gyakrabban nyúl a szerhez annak érdekében, hogy a megvonás kellemetlen tüneteit, mint pl. hányingert, hasi görcsöket, izgatottságot és tachycardiát elkerülje^{11,12}. Rendkívül veszélyes helyzetet idéz elő, amikor kisebb-nagyobb kihagyás után a szerhasználó a korábban használt, emelt mennyiség bevitelével folytatja az adott szer fogyasztását. A korábban kialakult tolerancia



visszaáll, ezért a drasztikusan megnövelt mennyiség bevitele után rendkívül súlyos, túladagolós állapot alakul ki. A túladagolás általános tünetei közé tartoznak a szédülés, homályos látás, a hányás, a hányinger, verejtékezés, hideg és fehér vagy kékes színű bőr és ajkak, légzésnehézség, légzésdepresszió, lassú szívverés, eszméletvesztés, kóma, remegés, görcsök, zavartság és szívleállás, halál. A túladagolás kockázatát növeli, hogy a legtöbb opioidfüggő nem tisztán, önmagában használ egy adott szert, hanem úgynevezett polidrog használat jellemző, tehát egyszerre több szert, keverve alkalmaznak. A legveszélyesebb, ha alkohollal, barbiturátokkal, benzodiazepinekkal és más opiátokkal kevernek egy szert. Ennek veszélyét még tovább fokozza, hogy a használó sok esetben nem tudja, hogy az illegálisan vásárolt szer pontosan mit tartalmaz¹³. Érdeemes megemlíteni, hogy a legtöbb gyógyszernek elnyújtott felszívódású hatása van, így ha azt összetörik és por formájában juttatják a szervezetükbe, akkor a teljes hatás egyszerre érvényesül, mely életveszélyes állapotot idéz elő¹³. Az agyi hipoxiához vezető légzésdepresszió talán a legveszélyesebb tünete az opioidokkal való akut mérgezésnek, mely halálos kimenetelű lehet¹⁴.

Az opioid használati zavar (OUD) krónikus, progresszív betegség és befolyásolja az agy működését. Az OUD a leghatékonyabban az egész embert érintő megközelítéssel kezelhető, amely magában foglalja mind a gyógyszeres kezelést, mind a pszichoterápiás technikákat, amelyek keretében foglalkoznak azzal, hogy a függőség hogyan hatott az emberre, beleértve a fizikai, mentális, érzelmi, szociális állapotot¹⁵.

Nézzük meg a leggyakrabban használt opioidokat, valamint azok csoportosítását és rövid jellemzését.

Az opioidok eredet szerinti csoportosítása:

- **Természetben előforduló opioidok:** ide sorolhatók a máknövény alkaloidjai (morfin, kodein), valamint az állati és emberi szervezetben termelődő úgynevezett endogén opioidok (enkefalin, endorfin, dinorfin).
- **Félszintetikus morfinszármazékok:** a máknövény alkaloidjaiból kiindulva előállított származékok, melyek a természetben nem fordulnak elő (heroin).
- **Szintetikus opioidok:** teljes egészében mesterséges módon előállított származékok, melyeknek a morfintól jelentősen eltérhet a kémiai szerkezetük (fentanil)¹⁶.

Morfin (morfium)

A morfin egy erős opioid fájdalomcsillapító gyógyszer, amely életveszélyes hatással járhat azoknál, akik visszaélnek vele. Morfin tartalmú készítmények pl.: Apomorfin, Decapton, Roxanol, Kadian. A morfiumfüggőség és a túladagolás egyre nő az Egyesült Államokban - 2000 óta az opioid-túladagolás aránya 200%-kal nőtt. Légzőszervi megbetegedésben szenvedő egyéneknek nem ajánlott ezen készítmények alkalmazása. Egyéb szerekkel való kevert alkalmazása növeli a végzetes kimenetellel járó következményeket. Használata rendkívül súlyos függőség kialakulásához vezethet¹⁷.

Heroin

A heroin egy illegális és erőteljes függőséget okozó félszintetikus morfinszármazék. A 2020-ban bekövetkező összes opioid-túladagolós haláleset több mint 19%-a heroinra vezethető vissza. A heroint használó személyek szinte mindegyike legalább egy másik kábítószer is használ,

például kokaint vagy további vényköteles opioidokat. 2019 és 2020 között a heroin okozta túladagolásos halálesetek száma közel 7%-kal csökkent. A csökkenéséhez hozzájárulhatnak olyan tényezők, mint a heroin használatot kezdő személyek számának csökkenése, a heroin alapú piacról a fentanyl alapú piacra való áttérés, a heroin használó személyek számára biztosított kezelések számának növekedése és a naloxonhoz való hozzáférés kiterjesztése¹⁸.

Oxikodon

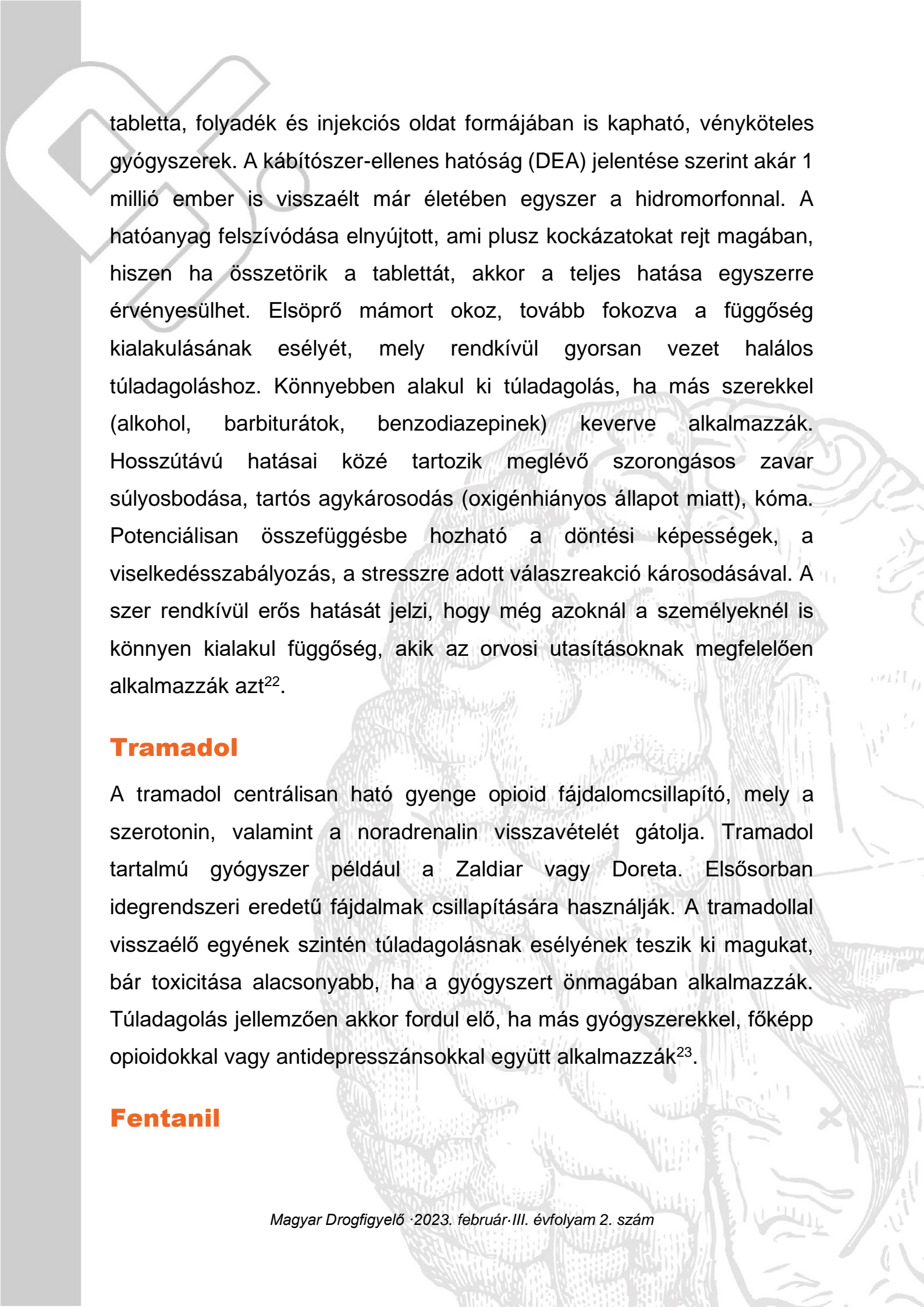
Az oxikodon félszintetikus opioid fájdalomcsillapító, az alábbi márkaneveken ismeretes: OxyContin, Percocet, Percodan és Roxicet. Az oxikodonnal visszaélő személyeknél nagy a túladagolás kockázata, ami végzetes lehet. Csak 2015-ben közel 18 000 ember halt meg oxikodon túladagolás miatt. Az oxikodon készítmények használata rendkívül veszélyes, a vényköteles irányelvek szigorú betartása szükséges¹⁹.

Hidrokodon

Félszintetikus opioid, mely erős köhögéscsillapító és jelentős fájdalomcsillapító hatással rendelkezik. Anexsia, Vicodin, Vicoprofen, Norco nevű vényköteles gyógyszerek hatóanyaga. Az Egyesült Államokban a leggyakrabban felírt opioid fájdalomcsillapító és a 2000-es évek elején nagyobb arányban élnek vissza vele, mint bármely más legális vagy illegális fájdalomcsillapítóval. A hidrokodon 2015-ben közel 18 ezer ember halálát okozta. A túladagolás tüneteit szinte azonnal fel kell ismerni és segítséget kell kérni, ugyanis végzetes kimenetele lehet²⁰.

Hidromorfon

A morfin elsőszámú alternatívája, félszintetikus opioid fájdalomcsillapító²¹. Hidromorfon tartalmú készítmények a Dilaudid és az Exalgo, melyek

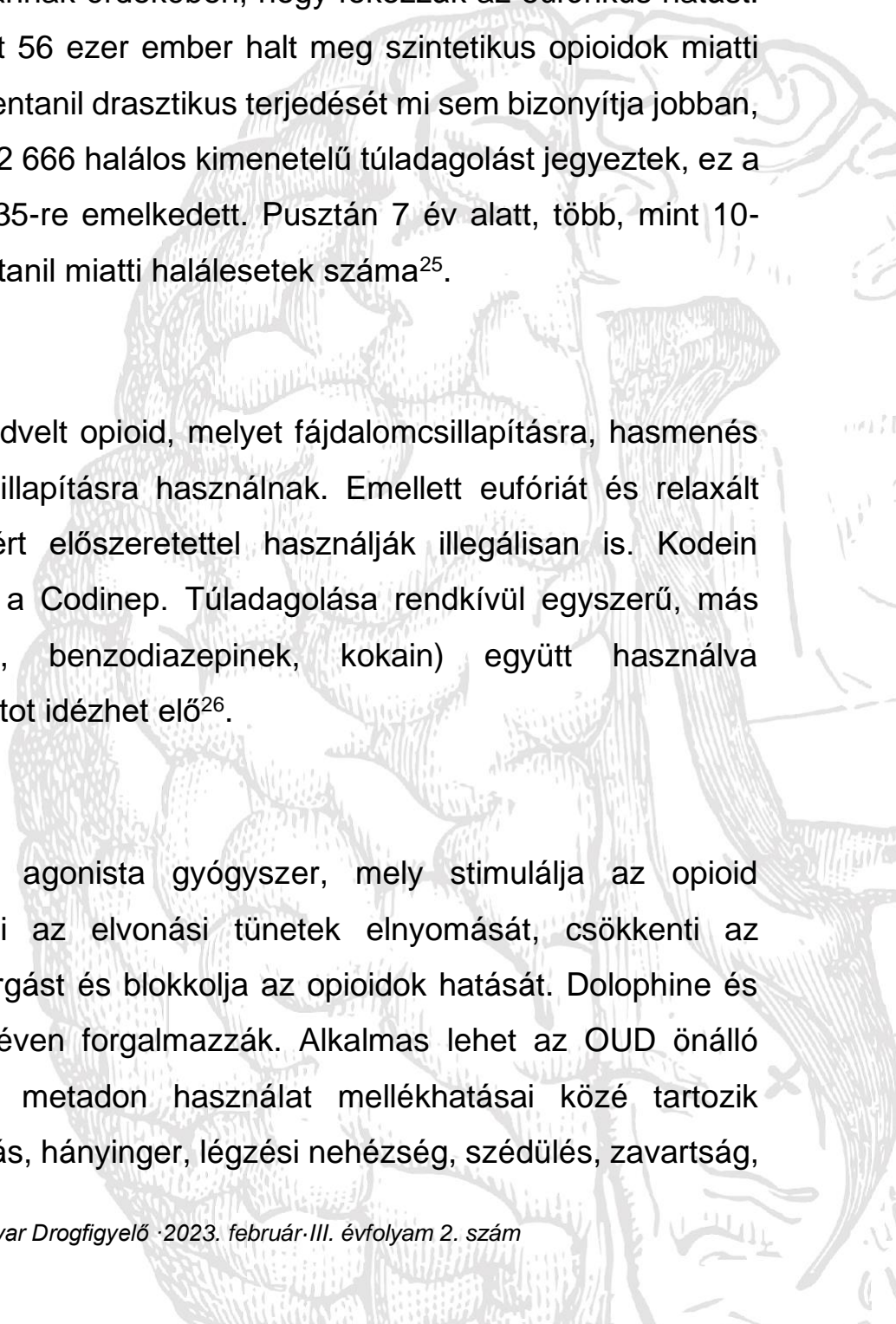


tabletta, folyadék és injekciós oldat formájában is kapható, vényköteles gyógyszerek. A kábítószer-ellenes hatóság (DEA) jelentése szerint akár 1 millió ember is visszaélt már életében egyszer a hidromorfonnal. A hatóanyag felszívódása elnyújtott, ami plusz kockázatokat rejt magában, hiszen ha összetörik a tablettát, akkor a teljes hatása egyszerre érvényesülhet. Elsőprő mámort okoz, tovább fokozva a függőség kialakulásának esélyét, mely rendkívül gyorsan vezet halálos túladagoláshoz. Könnyebben alakul ki túladagolás, ha más szerekkel (alkohol, barbiturátok, benzodiazepinek) keverve alkalmazzák. Hosszútávú hatásai közé tartozik meglévő szorongásos zavar súlyosbodása, tartós agykárosodás (oxigénhiányos állapot miatt), kóma. Potenciálisan összefüggésbe hozható a döntési képességek, a viselkedésszabályozás, a stresszre adott válaszreakció károsodásával. A szer rendkívül erős hatását jelzi, hogy még azoknál a személyeknél is könnyen kialakul függőség, akik az orvosi utasításoknak megfelelően alkalmazzák azt²².

Tramadol

A tramadol centrálisan ható gyenge opioid fájdalomcsillapító, mely a szerotonin, valamint a noradrenalin visszavételét gátolja. Tramadol tartalmú gyógyszer például a Zaldiar vagy Doreta. Elsősorban idegrendszeri eredetű fájdalom csillapítására használják. A tramadollal visszaélő egyének szintén túladagolásnak esélyének teszik ki magukat, bár toxicitása alacsonyabb, ha a gyógyszert önmagában alkalmazzák. Túladagolás jellemzően akkor fordul elő, ha más gyógyszerekkel, főképp opioidokkal vagy antidepresszánsokkal együtt alkalmazzák²³.

Fentanil



A fentanil egy szintetikus opioid, melyet súlyos fájdalmak, jellemzően előrehaladott vagy végstádiumú rákos egyének fájdalmainak csillapítására fejlesztettek. Fentanil tartalmú készítmény a Fentanil-Ratiopharm, Lazanda, Duragesic, Abstral. A morfinnál 50-100x erősebb, transzdermális tapaszok vagy paszták formájában írják fel. Az Egyesült Államokban illegális használata rendkívül mód elterjedt. Heroinszerű hatása miatt az illegális piacokon értékesítik és gyakran keverik heroinnal és/vagy kokainnal, annak érdekében, hogy fokozzák az eufórikus hatást. 2020-ban több, mint 56 ezer ember halt meg szintetikus opioidok miatti túladagolástól²⁴. A fentanil drasztikus terjedését mi sem bizonyítja jobban, minthogy 2011-ben 2 666 halálos kimenetelű túladagolást jegyeztek, ez a szám 2018-ra 31 335-re emelkedett. Pusztán 7 év alatt, több, mint 10-szeresére nőtt a fentanil miatti halálozások száma²⁵.

Kodein

A kodein egy közkedvelt opioid, melyet fájdalomcsillapításra, hasmenés ellen és köhögéscsillapításra használnak. Emellett eufóriát és relaxált állapotot okoz, ezért előszeretettel használják illegálisan is. Kodein tartalmú gyógyszer a Codinep. Túladagolása rendkívül egyszerű, más szerekkel (alkohol, benzodiazepinek, kokain) együtt használva életveszélyes állapotot idézhet elő²⁶.

Metadon

A metadon opioid agonista gyógyszer, mely stimulálja az opioid receptorokat. Segíti az elvonási tünetek elnyomását, csökkenti az opioidok utáni sóvárgást és blokkolja az opioidok hatását. Dolophine és Methadose márkanéven forgalmazzák. Alkalmas lehet az OUD önálló kezelésében is. A metadon használat mellékhatásai közé tartozik nyugtalanság, hányás, hányinger, légzési nehézség, szédülés, zavartság,

hallucináció, ájulás. Más szerekkel (alkohol, benzodiazepinek) együtt alkalmazva légzésdepressziót, de akár halált is okozhat. Bár a metadont más opioid szerek leszokásban való támogatására használják, sajnos szintén függőség kialakulásához vezethet, ezért fokozatosan szükséges elhagyni a szedését, az orvosi utasítások szigorú betartása mellett²⁷.

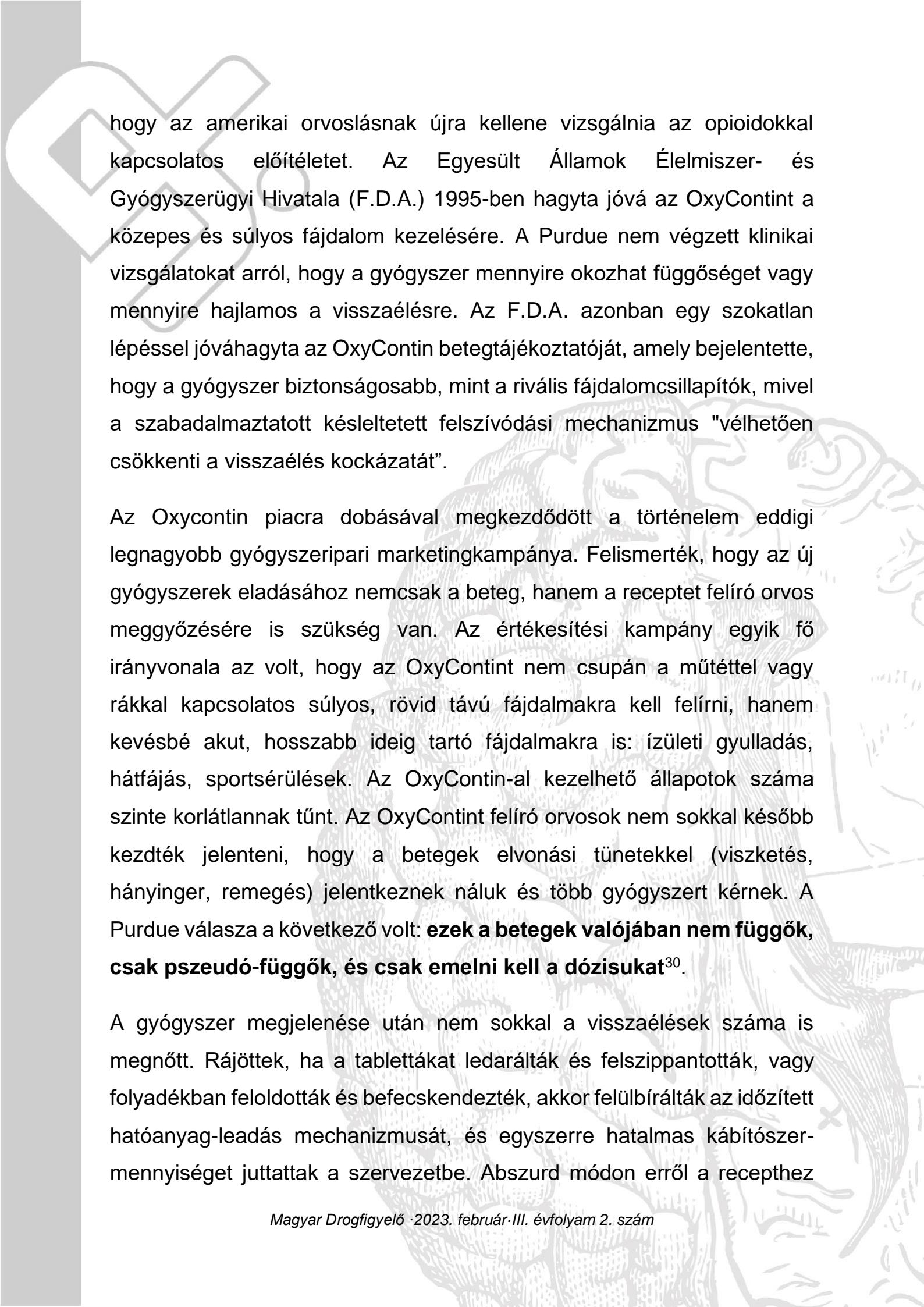
Buprenorfin

Alkalmazása számos előnnyel jár az opioid használati rendellenességek kezelésében. Míg a túl sok opioid lelassítja, vagy leállítja a légzést, addig a buprenorfin másképp fejt ki hatását és a többi opioidhoz képest kisebb valószínűséggel okoz légzésdepressziót, ezért csökkenti a halálos túladagolások kockázatát. Naloxonnal keverve egy olyan készítményt hoztak létre, amely nem okoz eufóriát, de az elvonási tüneteket elnyomja és csökkenti az opioidok utáni sóvárgást. Előnyei ellenére a buprenorfinnak is vannak nem kívánt mellékhatásai, melyek a következők lehetnek: székrekedés, szédülés, szájszárazság, fejfájás, izzadás, álmatlanság, hányás, hányinger, csalánkiütések, fizikai függőség kialakulása, ezért abbahagyása fokozatosan javasolt, alacsony vérnyomás. Mint az összes többi opioidnak, úgy a buprenorfin túladagolása is halálos lehet, különösen ha más anyagokkal együttesen alkalmazza²⁸.

Az Egyesült Államokban egyre súlyosbodó opioid-válság közegészségügyi veszélyt jelent, mely magában hordoz jelentős társadalmi és gazdasági következményeket is. De pontosan hogyan is jutottunk el egy ilyen mértékű, egy egész kontinensre kiterjedő problémához? Az opioid-válság kialakulásának megértéséhez egy oxikodon tartalmú gyógyszer, az úgynevezett OxyContin 1995-ös piacra kerüléséig kell visszamenni.

Az Oxycontint a Purdue Pharma nevű gyógyszer cég szabadalmaztatta, melyet 1952-ben vásárolt meg Mortimer, Raymond és Arthur Sackler. Mindhárom testvér orvosi egyetemet végzett és különösen a pszichiátriai rendellenességek biológiai aspektusai érdekelték, valamint a század közepén alkalmazott módszerek, például az elektrosokk-terápia és a pszichoanalízis gyógyszerészeti alternatívái. A testvérek azonban inkább a kereskedelemben, mintsem az orvosi praxisban szereztek vagyont. Közös volt bennük a vállalkozói hajlam²⁸. A nyolcvanas években Raymond és Mortimer Sackler nagy sikert aratott a Purdue cégnél az MS Contin nevű innovatív fájdalomcsillapítóval, egy morfiumtablettával, amelynek szabadalmaztatott "szabályozott felszabadulású" formulája volt: a gyógyszer több óra alatt fokozatosan oldódott fel a véráramban (a "Contin" a "folyamatos" rövidítése volt). Az MS Contin a Purdue történetének legnagyobb eladási példányszámú gyógyszerévé vált. A nyolcvanas évek végén azonban a szabadalom lejárt előtt állt, és a Purdue vezetői elkezdtek keresni, hogy milyen gyógyszer lépjen a helyébe. Az oxikodont, amelynek előállítása olcsó volt, már korábban is használták más gyógyszerekben, más hatóanyagokkal keverve. A Purdue kifejlesztett egy tiszta oxikodonból készült tablettát, amelynek az MS Continhez hasonló, időzített hatóanyag-leadású formulája volt. A vállalat úgy döntött, hogy olyan alacsony dózisokat gyárt, mint a tíz milligramm, de olyan óriás tablettákat is - nyolcvan milligramm és százhatvan milligramm -, amelyek hatékonysága messze meghaladta a piacon lévő bármely vényköteles opioidét. Ahogy Barry Meier írja a "Pain Killer" című könyvében: "A kábítószeres tűzerejét tekintve az OxyContin egy nukleáris fegyver volt"^{28,29}.

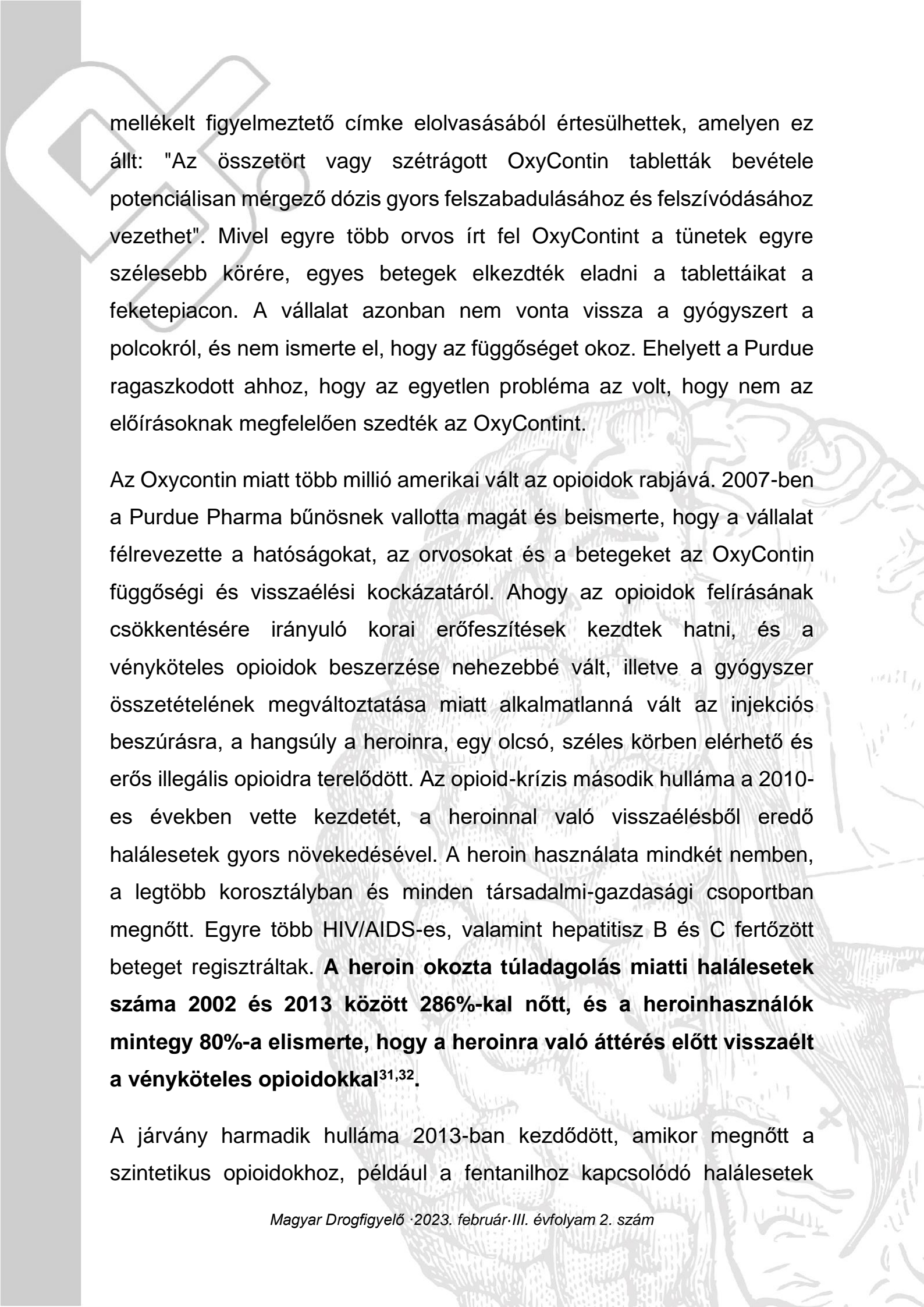
A cég számára szerencsés egybeesés, hogy miközben a vállalat az OxyContin kifejlesztését végezte, néhány orvos azzal kezdett el érvelni,



hogy az amerikai orvoslásnak újra kellene vizsgálnia az opioidokkal kapcsolatos előítéletet. Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (F.D.A.) 1995-ben hagyta jóvá az OxyContint a közepes és súlyos fájdalom kezelésére. A Purdue nem végzett klinikai vizsgálatokat arról, hogy a gyógyszer mennyire okozhat függőséget vagy mennyire hajlamos a visszaélésre. Az F.D.A. azonban egy szokatlan lépéssel jóváhagyta az OxyContin betegtájékoztatóját, amely bejelentette, hogy a gyógyszer biztonságosabb, mint a rivális fájdalomcsillapítók, mivel a szabadalmaztatott késleltetett felszívódási mechanizmus "véltetően csökkenti a visszaélés kockázatát".

Az Oxycontin piacra dobásával megkezdődött a történelem eddigi legnagyobb gyógyszeripari marketingkampánya. Felismerték, hogy az új gyógyszerek eladásához nemcsak a beteg, hanem a receptet felíró orvos meggyőzésére is szükség van. Az értékesítési kampány egyik fő irányvonala az volt, hogy az OxyContint nem csupán a műtéttel vagy rákkal kapcsolatos súlyos, rövid távú fájdalmakra kell felírni, hanem kevésbé akut, hosszabb ideig tartó fájdalmakra is: ízületi gyulladás, hátfájás, sportsérülések. Az OxyContin-al kezelhető állapotok száma szinte korlátlanak tűnt. Az OxyContint felíró orvosok nem sokkal később kezdték jelenteni, hogy a betegek elvonási tünetekkel (viszketés, hányinger, remegés) jelentkeznek náluk és több gyógyszert kérnek. A Purdue válasza a következő volt: **ezek a betegek valójában nem függők, csak pszeudó-függők, és csak emelni kell a dózisukat**³⁰.

A gyógyszer megjelenése után nem sokkal a visszaélések száma is megnőtt. Rájöttek, ha a tablettákat ledarálták és felszippantották, vagy folyadékban feloldották és befecskendezték, akkor felülbírálták az időzített hatóanyag-leadás mechanizmusát, és egyszerre hatalmas kábítószer-mennyiséget juttattak a szervezetbe. Abszurd módon erről a recepthoz



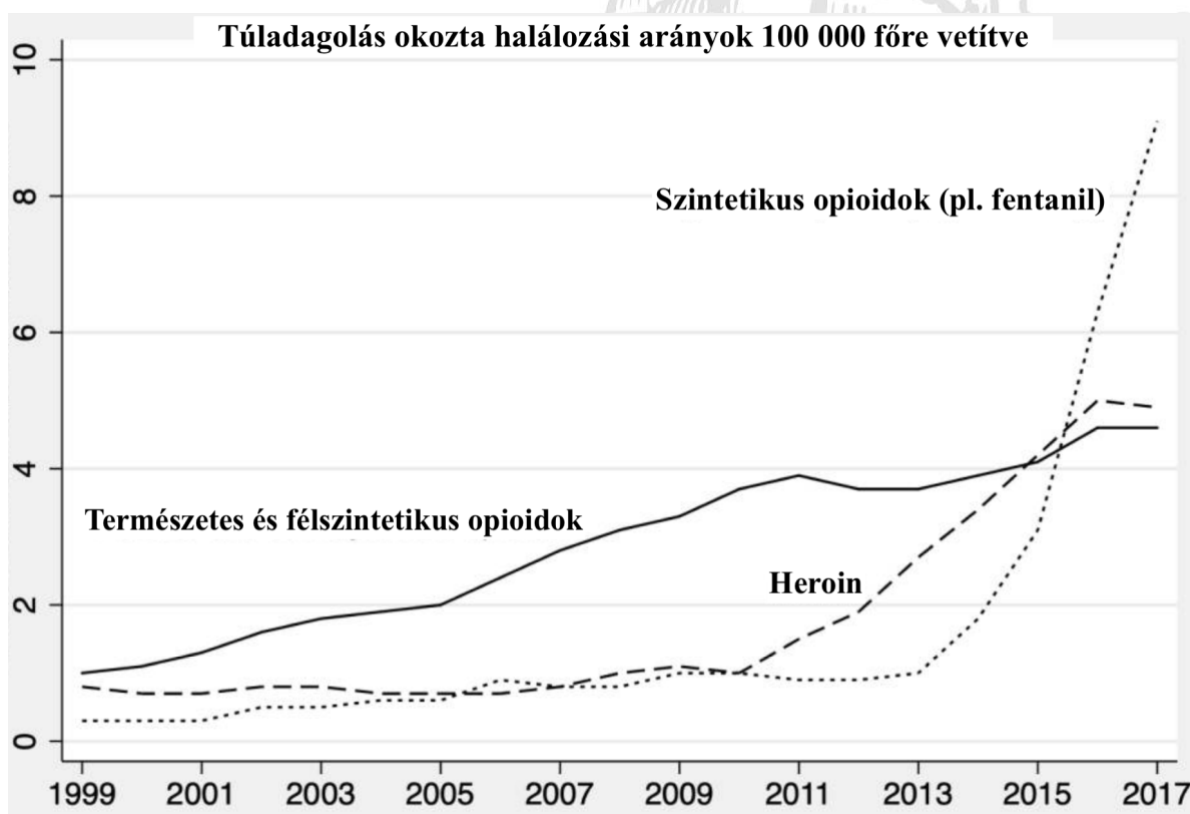
mellékelt figyelmeztető címke elolvasásából értesülhettek, amelyen ez állt: "Az összetört vagy szétrágott OxyContin tabletták bevétele potenciálisan mérgező dózis gyors felszabadulásához és felszívódásához vezethet". Mivel egyre több orvos írt fel OxyContint a tünetek egyre szélesebb körére, egyes betegek elkezdtek eladni a tablettáikat a feketepiacon. A vállalat azonban nem vonta vissza a gyógyszert a polcokról, és nem ismerte el, hogy az függőséget okoz. Ehelyett a Purdue ragaszkodott ahhoz, hogy az egyetlen probléma az volt, hogy nem az előírásoknak megfelelően szedték az OxyContint.

Az Oxycontin miatt több millió amerikai vált az opioidok rabjává. 2007-ben a Purdue Pharma bűnösnek vallotta magát és beismerte, hogy a vállalat félrevezette a hatóságokat, az orvosokat és a betegeket az OxyContin függőségi és visszaélési kockázatáról. Ahogy az opioidok felírásának csökkentésére irányuló korai erőfeszítések kezdtek hatni, és a vényköteles opioidok beszerzése nehezebbé vált, illetve a gyógyszer összetételének megváltoztatása miatt alkalmatlanná vált az injekciós beszúrásra, a hangsúly a heroinra, egy olcsó, széles körben elérhető és erős illegális opioidra terelődött. Az opioid-krízis második hulláma a 2010-es években vette kezdetét, a heroinnal való visszaélésből eredő halálesetek gyors növekedésével. A heroin használata mindkét nemben, a legtöbb korosztályban és minden társadalmi-gazdasági csoportban megnőtt. Egyre több HIV/AIDS-es, valamint hepatitisz B és C fertőzött beteget regisztráltak. **A heroin okozta túladagolás miatti halálesetek száma 2002 és 2013 között 286%-kal nőtt, és a heroinhasználók mintegy 80%-a elismerte, hogy a heroinra való áttérés előtt visszaélt a vényköteles opioidokkal^{31,32}.**

A járvány harmadik hulláma 2013-ban kezdődött, amikor megnőtt a szintetikus opioidokhoz, például a fentanilhoz kapcsolódó halálesetek

száma (ld. 1. ábra). A kábítószerrel kapcsolatos halálesetek számának legjelentősebb növekedése 2016-ban következett be, amikor több mint 20 000 haláleset származott a fentanilból és a rokon kábítószerekből.

A fentanil okozta halálozások számának növekedése a más visszaélési kábítószerek helyettesítésére vagy hamisítására használt, illegálisan előállított fentanilhoz (nem az eltérített orvosi fentanilhoz) köthető. Gyakran por alakban "heroin" néven, vagy hamisított opioid- vagy benzodiazepin tablettaként értékesítik³³. A válság harmadik hulláma jelenleg is tart és minden eddiginél több emberéletet követel.



1. ábra: Opioid-túladagolás okozta halálozások opioid-típusonként³⁴.

Az opioid-válság sokkoló adatai számokban³⁵:

- Amerikában naponta csaknem 100 ember hal meg opioid-túladagolásban - több, mint autóbalesetben és lövöldözésben együttvéve.

- 2021-ben több, mint 107 000 amerikai halt meg kábítószer-túladagolásban.
- A fentanilt és más szintetikus opioidokat érintő túladagolások száma meghaladta a 71 ezret, ami 23%-kal több, mint egy évvel korábban, 2020-ban³⁶.
- Az opioid túladagolás okozta halálesetek száma a 2010-ben 21 089-ről 2017-re 47 600-ra emelkedett. Ezt követően 2020-ban szintén jelentős növekedés következett be 68 630 bejelentett halálessel, ami 2021-ben 80 411 halálesetre emelkedett.
- 2017-ben több, mint 191 millió opioid receptet adtak ki amerikai betegeknek - az egyes államok között igen nagy eltérésekkel¹⁰.

Az amerikai opioid-krízisről dokumentumfilmek (pl. Az évszázad bűnténye), minisorozatok (Dopesick, amely Beth Macy azonos című könyve alapján készült) könyvek (pl.: Empire of Pain – The Secret History of the Sackler Dynasty; Dopesick) sokasága jelent meg, melyek igyekeznek feltárni, hogy mi vezetett az amerikai közegészségügyi válsághoz.

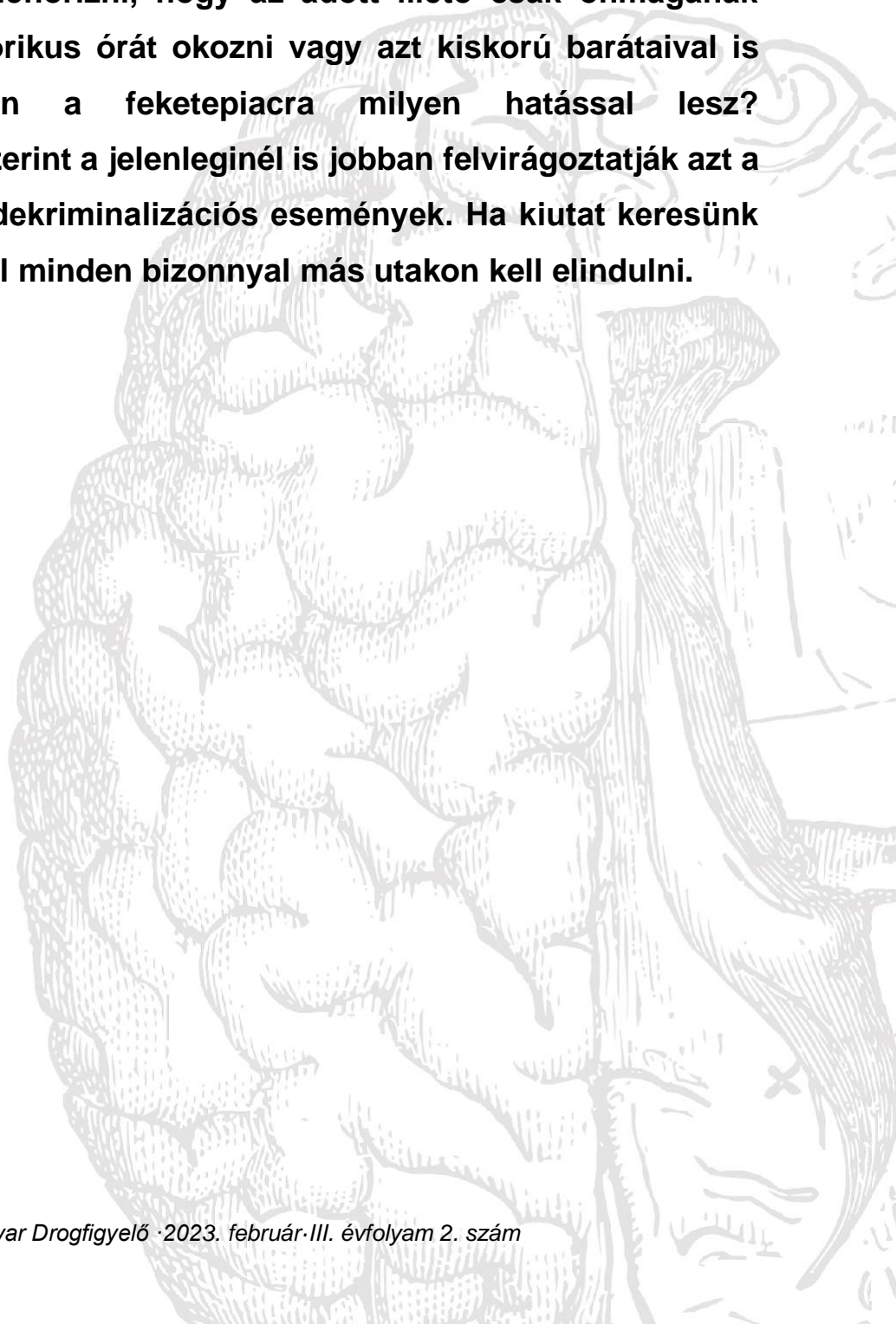
Kiút a válságból

Az opioid járvány visszafordításához javítani kell a fájdalom kezelésének módján. Meg kell előzni a visszaélést, a függőséget és a túladagolást, mielőtt azok elkezdődnének. Bárki, aki vényköteles opioidokat szed, függővé válhat tőlük. Valójában minden negyedik beteg, aki hosszú távú opioid terápiában részesül, opioid függővé válik. Aki egyszer az opioidok rabjává válik, nehezen fogja azt abbahagyni. 2016-ban több mint 11,5 millió amerikai számolt be arról, hogy az elmúlt évben vényköteles opioidokkal élt vissza. A vényköteles opioid-túladagolás okozta halálesetekhez gyakran benzodiazepinek is társulnak. A benzodiazepinek

központi idegrendszeri depresszánsok, amelyeket nyugtatásra, elalvás kiváltására, görcsrohamok megelőzésére és szorongásoldásra használnak. Ilyen például az alprazolám (Xanax®), a diazepam (Valium®) és a lorazepam (Ativan®). A függőség, a visszaélés és a túladagolás súlyos kockázataival mellett a vényköteles opioidok használata számos mellékhatással járhat, még akkor is, ha az előírás szerint szedik őket. Ezek a következők: tolerancia, fizikai függőség - a gyógyszer szedésének abbahagyásakor elvonási tünetei jelentkeznek, fokozott fájdalomérzékenység, székrekedés, hányinger, hányás és szájszárazság. Álmoság és szédülés, zavarodottság, depresszió, viszketés és izzadás, valamint alacsony tesztoszteronszint, ami alacsonyabb nemi vágyat, energiát és erőt eredményezhet¹⁰. Az opioidokkal való visszaélés kezelésének legjobb megközelítése a megelőzés. Az orvostársadalom az opioidok felírásának korlátozására irányuló intézkedések bevezetésével kezd reagálni. Az elsősegélynyújtókkal és más sürgősségi egészségügyi dolgozókkal együtt egyre több kábítószerfüggő személyt látnak el naloxon-készletekkel²³. Ezentúl új terápiás irányvonalakat kell találni, melyek lehetőség szerint mellőzik az opioidok alkalmazását. Az új terápiák végső soron a fájdalom biológiájának teljesebb megértéséből fognak kialakulni. Hosszú távon ezen területnek a fejlődése a leghatékonyabb eszköz lehet, a biztonságosabb és hatékonyabb fájdalomcsillapítók kifejlesztésének felgyorsítására és az opioid-járvány megszüntetésére³⁷.

2023. január 31-étől Brit Kolumbiában a fent ismertetett tények ellenére is a 18 éven felüliek szabadon, mindenféle jogi következmény nélkül tarthatnak maguknál 2,5 grammot, többek között fentanilból és heroinból.

A cikkben felsorolt szerek mindegyike önmagában is több tízezer emberéletet követel évente, 2021-ben a rendelkezésre álló adatok szerint több, mint 80 000 amerikai halt meg opioidok miatt.

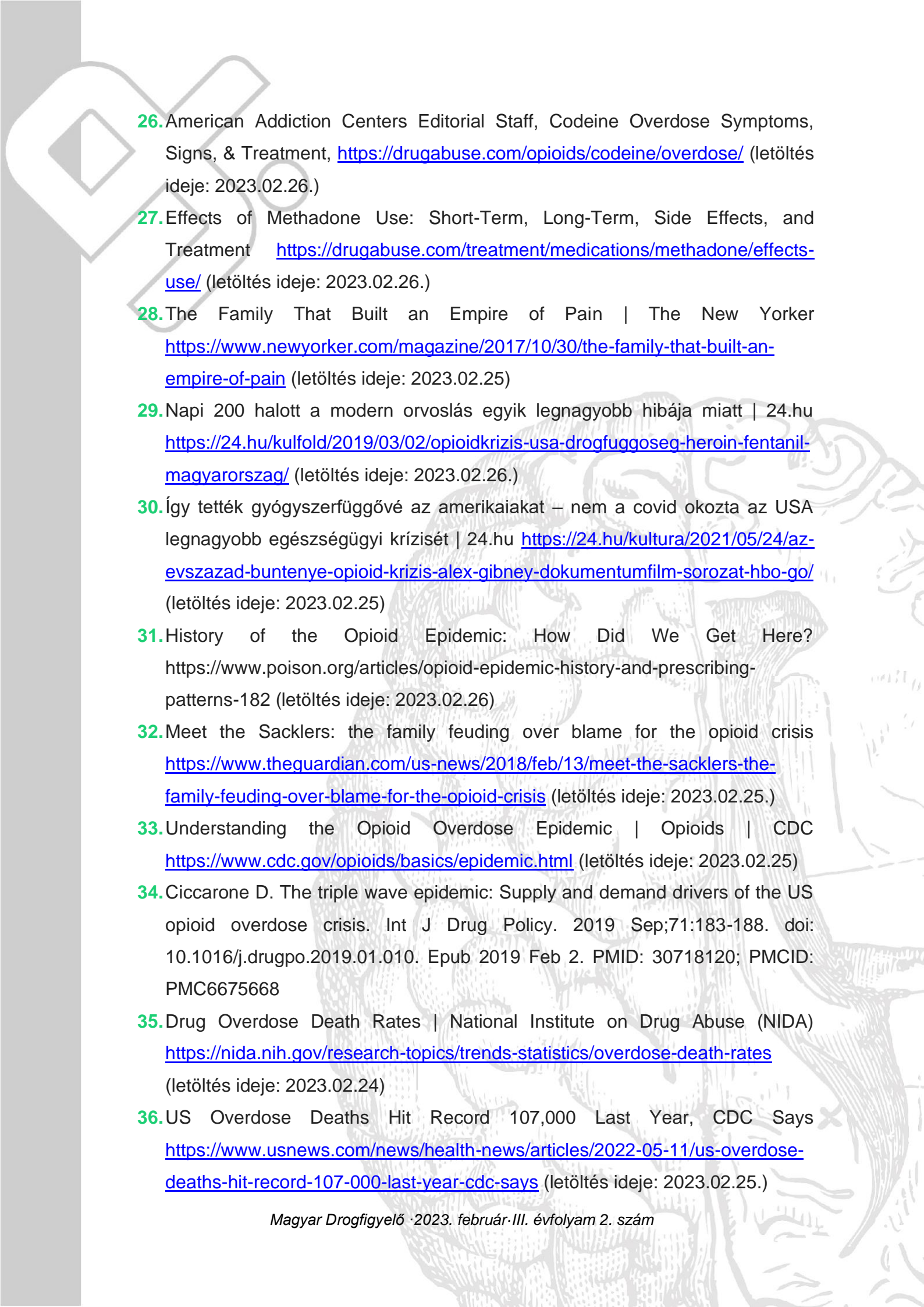


Vajon milyen súlyos következményei lesznek annak, ha ezeket a szereket az érintett tartományban már jogi következmények nélkül, tizenéves fiatalok napi szinten használhatják? Minden bizonnyal volt egy réteg, akik ezen szerek illegalitása miatt igyekeztek elhatárolódni a szerhasználatától, ám ettől kezdve már ez sem lesz visszatartó erő, hiszen mi baj történhet? Továbbikérdésként vetődik fel, hogy bár az opioidokkal való kereskedelem továbbra is illegális, ám ki és milyen formában fogja ellenőrizni, hogy az adott illető csak önmagának kíván néhány eufórikus órát okozni vagy azt kiskorú barátaival is megosztja? Vajon a feketepiacra milyen hatással lesz? Feltételezéseink szerint a jelenleginél is jobban felvirágoztatják azt a folyamatban lévő dekriminalizációs események. Ha kiutat keresünk az opioid válságból minden bizonnyal más utakon kell elindulni.

FELHASZNÁLT IRODALOM

1. Collier R. A short history of pain management. CMAJ. 2018 Jan 8;190(1):E26-E27. doi: 10.1503/cmaj.109-5523. PMID: 29311105; PMCID: PMC5760261.
2. Prof. Dr. Wéber György Dr. Lantos János Dr. Borsiczky Balázs Dr. Ferencz Andrea Dr. Jancsó Gábor Dr. Ferencz Sándor Dr. Horváth Szabolcs Dr. Bahri Hossein Dr. Takács Ildikó Dr. Balatonyi Borbála, Műtéttani alapismeretek., Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar <https://sotepedia.hu/media/aok/mutettanialapismeretek.jegyzet.pdf> (Letöltés ideje: 2023.02.25.)
3. Chaturvedi R, Gogna RL Retd. Ether day: an intriguing history. Med J Armed Forces India. 2011 Oct;67(4):306-8. doi: 10.1016/S0377-1237(11)60098-1. Epub 2011 Oct 22. PMID: 27365835; PMCID: PMC4920664.
4. Bandyopadhyay, S (2019). An 8,000-year History of Use and Abuse of Opium and Opioids: How That Matters For A Successful Control Of The Epidemic ? (P4.9-055), Neurology Apr 2019, 92 (15 Supplement) P4.9-055;
5. Norn S, Kruse PR, Kruse E. Opiumsvalmuen og morfin gennem tiderne [History of opium poppy and morphine]. Dan Medicinhist Arbog. 2005;33:171-84. Danish. PMID: 17152761.
6. mcpres.mayoclinic.org, Rach M. - A brief history of morphine use <https://mcpres.mayoclinic.org/opioids/history-of-morphine/> (letöltés ideje: 2023.02.25.)
7. georgetownbehavioral.com, The Origin and Causes of the Opioid Epidemic <https://www.georgetownbehavioral.com/blog/origin-and-causes-of-opioid-epidemic> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
8. index.hu, A heroin eredetileg köhögés elleni gyógyszer volt https://index.hu/tudomany/til/2015/03/15/a_heroin_eredetileg_kohoges_elleni_gyogyszer_volt/ (letöltés ideje: 2023.02.24.)
9. Dhaliwal A, Gupta M. Physiology, Opioid Receptor. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546642/>
10. Prescription Opioids | Opioids | CDC <https://www.cdc.gov/opioids/basics/prescribed.html> (letöltés ideje: 2023.02.26.)

- 
11. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect.* 2002 Jul;1(1):13-20. doi: 10.1151/spp021113. PMID: 18567959; PMCID: PMC2851054.
 12. Ballantyne, Jane C., The brain on opioids. *PAIN* 159():p S24-S30, September 2018. | DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001270
 13. <https://www.cdc.gov/opioids/basics/> (letöltés ideje: 2023.02.23.)
 14. Kiyatkin E. A. (2019). Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: Morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology*, 151, 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.008>
 15. Miller, L. (2023). Buprenorphine: Treatment for Opioid Use Disorder, <https://drugabuse.com/treatment/buprenorphine/> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
 16. <https://egeszsegvonalo.gov.hu/o-o/720-opioidok.html> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
 17. Cornell, L. (2023). Morphine Overdose Symptoms, Signs & Treatment, <https://drugabuse.com/opioids/morphine/overdose/> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
 18. <https://www.cdc.gov/opioids/basics/heroin.html> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
 19. Cornell, L (2023). Oxycodone Overdose Symptoms, Signs & Treatment, <https://drugabuse.com/opioids/oxycodone/overdose/> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
 20. Brande, L (2023). Hydrocodone Overdose Symptoms, Signs & Treatment, <https://drugabuse.com/opioids/hydrocodone/overdose/> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
 21. Murray, A., & Hagen, N. A. (2005). Hydromorphone. *Journal of pain and symptom management*, 29(5 Suppl), S57–S66. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.01.007>
 22. Patterson, E (2023). Effects of Hydromorphone Abuse: Short-Term, Long-Term, Side Effects, and Treatment, <https://drugabuse.com/opioids/hydromorphone/> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
 23. Brande, L (2023). Tramadol Overdose Symptoms, Signs & Treatment, <https://drugabuse.com/opioids/tramadol/overdose/> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
 24. Fentanyl | Opioids | CDC <https://www.cdc.gov/opioids/basics/fentanyl.html> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
 25. [Drug Fact Sheet: Fentanyl](#)

- 
26. American Addiction Centers Editorial Staff, Codeine Overdose Symptoms, Signs, & Treatment, <https://drugabuse.com/opioids/codeine/overdose/> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
27. Effects of Methadone Use: Short-Term, Long-Term, Side Effects, and Treatment <https://drugabuse.com/treatment/medications/methadone/effects-use/> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
28. The Family That Built an Empire of Pain | The New Yorker <https://www.newyorker.com/magazine/2017/10/30/the-family-that-built-an-empire-of-pain> (letöltés ideje: 2023.02.25)
29. Napi 200 halott a modern orvoslás egyik legnagyobb hibája miatt | 24.hu <https://24.hu/kulfold/2019/03/02/opioidkrizis-usa-drogfuggoseg-heroin-fentanil-magyarorszag/> (letöltés ideje: 2023.02.26.)
30. Így tették gyógyszerfüggővé az amerikaiakat – nem a covid okozta az USA legnagyobb egészségügyi krízisét | 24.hu <https://24.hu/kultura/2021/05/24/az-evszazad-buntenye-opioid-krizis-alex-gibney-dokumentumfilm-sorozat-hbo-go/> (letöltés ideje: 2023.02.25)
31. History of the Opioid Epidemic: How Did We Get Here? <https://www.poison.org/articles/opioid-epidemic-history-and-prescribing-patterns-182> (letöltés ideje: 2023.02.26)
32. Meet the Sacklers: the family feuding over blame for the opioid crisis <https://www.theguardian.com/us-news/2018/feb/13/meet-the-sacklers-the-family-feuding-over-blame-for-the-opioid-crisis> (letöltés ideje: 2023.02.25.)
33. Understanding the Opioid Overdose Epidemic | Opioids | CDC <https://www.cdc.gov/opioids/basics/epidemic.html> (letöltés ideje: 2023.02.25)
34. Ciccarone D. The triple wave epidemic: Supply and demand drivers of the US opioid overdose crisis. Int J Drug Policy. 2019 Sep;71:183-188. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.01.010. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30718120; PMCID: PMC6675668
35. Drug Overdose Death Rates | National Institute on Drug Abuse (NIDA) <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates> (letöltés ideje: 2023.02.24)
36. US Overdose Deaths Hit Record 107,000 Last Year, CDC Says <https://www.usnews.com/news/health-news/articles/2022-05-11/us-overdose-deaths-hit-record-107-000-last-year-cdc-says> (letöltés ideje: 2023.02.25.)

37. Skolnick P. (2018). The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 58, 143–159. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052534>

