



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΟΥΣΙΟΕΞΑΡΤΗΣΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ
ΣΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΧΡΗΣΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

ΔΑΝΑΗ-ΒΑΪΑ ΣΤΡΑΤΙΚΗ

ΑΜ: 00167

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΚΟΒΑΤΣΗ ΛΗΔΑ-ΚΑΛΛΙΟΠΗ

ΧΑΛΑΜΠΑΛΑΚΗ ΜΑΡΙΑ

ΠΑΠΟΥΤΣΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ



UNIVERSITY OF THESSALY
MASTER'S DEGREE PROGRAM IN TOXICOLOGY

POSTGRADUATE THESIS
CURRENT DATA ON SUBSTANCE DEPENDENCE – TREATMENT AND CHALLENGES
IN OPIOID USE DISORDER
DANAI-VAIA STRATIKI
RN: 00167

THREE-MEMBER COMMITTEE

SUPERVISING PROFESSOR

KOVATSI LIDA-KALLIOPI

HALABALAKI MARIA

PAPOUTSIS IOANNIS

Θα ήθελα να αφιερώσω την εργασία αυτή:

*Στους γονείς μου, που συνεχίζουν να
με κάνουν να νιώθω πως μπορώ
να κατακτήσω τον κόσμο.*

*Στον καθηγητή του προπτυχιακού μου Occhiuto Francesco,
καθώς ήταν ο καταλυτικός παράγοντας για να συνεχίσω
στο ακαδημαϊκό μονοπάτι των γνώσεων.*

*Στη γιαγιά μου, που ήθελα τόσο πολύ να μπορούσε
να με δει να «ορκίζομαι», τουλάχιστον εδώ στην Ελλάδα.*

*Στον ανηψιό μου Γ., που βιάστηκε να φύγει
από τον κόσμο αυτόν κι εύχομαι
να δαμάζει σύννεφα και να καβαλάει αστέρια.*

Περίληψη

Έπιρρωσις τῆς υγιείας

Από την αρχαιότητα, η υγεία υπήρξε μία από κυριότερες επιδιώξεις της ανθρωπότητας, που εξερευνήθηκε μέσω της ιατρικής, της φιλοσοφίας και της τέχνης. Αποτελεί την ευαίσθητη ισορροπία σώματος και νου, μια αρμονία που διαμορφώνεται συνεχώς από την αλληλεπίδρασή μας με τον κόσμο. Ωστόσο, η ισορροπία αυτή μπορεί εύκολα να διαταραχθεί, όταν μια πρακτική μετατρέπεται σε κακή πρακτική. Παρομοίως, η ανακάλυψη και η εξερεύνηση διαφόρων ουσιών μπορούν να μετατοπιστούν από τη θεραπευτική χρήση στη κατάχρηση, οδηγώντας σε κύκλους εξάρτησης, οδύνης και περιθωριοποίησης.

Η παρούσα ανάλυση επικεντρώνεται στην κατάχρηση νόμιμων, αλλά και στη χρήση παράνομων οπιοειδών, καθώς και στην κατάχρηση βενζοδιαζεπινών και άλλων ουσιών, αναγνωρίζοντας ότι η πολυφαρμακία είναι συχνό φαινόμενο σε άτομα που πάσχουν από διαταραχή χρήσης οπιοειδών. Επιπλέον, διερευνώνται οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί της εξάρτησης, αποκαλύπτοντας τον τρόπο με τον οποίο οι ουσίες αυτές παρακάμπτουν το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου, μεταβάλλουν τις νευρωνικές οδούς και ενισχύουν την καταναγκαστική χρήση.

Στο τελευταίο μέρος της διατριβής εξετάζονται οι φαρμακολογικές θεραπείες που προσφέρουν μια οδό προς τη σταθεροποίηση και την ανάρρωση, όπως η ναλοξόνη, η ναλτρεξόνη, η μεθαδόνη, η βουπρενορφίνη, η λοφεξιδίνη και η κλονιδίνη. Αν και αυτές οι θεραπείες λειτουργούν ως κρίσιμες παρεμβάσεις, η πραγματική θεραπεία απαιτεί περισσότερα από τη χορήγηση φαρμάκων: Απαιτεί μια ολοκληρωμένη, συμπονετική προσέγγιση, η οποία αναγνωρίζει την εξάρτηση ως ιατρική πάθηση και όχι ως ηθική αποτυχία.

Εν κατακλείδι, η διατριβή αυτή υποστηρίζει ότι η υγεία—η διατήρησή της, η αποκατάστασή της και η ποιότητά της—δεν είναι απλώς ένα προνόμιο, αλλά μια θεμελιώδης ελπίδα για τον κόσμο μας. Η εγκατάλειψη όσων αγωνίζονται με την εξάρτηση—είτε οδηγήθηκαν σε αυτή κατά τύχη είτε από συγκυρίες—είναι άρνηση της ίδιας της ουσίας της ανθρώπινης υπόστασης. Εάν θέλουμε να χτίσουμε έναν καλύτερο κόσμο, οφείλουμε να τηρήσουμε την αρχή ότι κανένας δεν πρέπει να μένει πίσω. Μια δεύτερη ευκαιρία, η υπόσχεση παροχής φροντίδας, η ακλόνητη πίστη στον δρόμο της ανάρρωσης και στη μείωση της βλάβης πρέπει να αποτελέσουν τα θεμέλια πάνω στα οποία θα στεκόμαστε, για να υποστηρίξουμε ένα καλύτερο μέλλον, για όλους.

Λέξεις-κλειδιά: Χρήση ουσιών, κατάχρηση ουσιών, εξάρτηση, εθισμός, νευροβιολογία εθισμού, οπιοειδή, βενζοδιαζεπίνες, διεγερτικά, κανναβινοειδή, παραισθησιογόνα, αποσυνδεδετικά αναισθητικά, καθιόνες, φαρμακολογική θεραπεία διαταραχής χρήσης οπιοειδών,απεξάρτηση.

Abstract

Ἐπίρρωση τῆς υἰείας

Since ancient times, health has been one of the most vital pursuits of humankind, explored through medicine, philosophy, and art. It is the delicate balance of the body and mind, a harmony continuously shaped by our interactions with the world. Yet, this equilibrium can be easily disrupted when any practice becomes a malpractice. Likewise, the discovery and exploration of different substances can shift from healthy use to misuse, leading to cycles of dependence, suffering, and marginalization.

This analysis is centered on the misuse of legal and the use of illegal opioids, as well as the abuse of benzodiazepines and other substances, recognizing that polypharmacy is often observed among individuals suffering from opioid use disorder. Also, it explores the neurobiological mechanisms of addiction, revealing how these substances hijack the brain's reward system, alter neural pathways, and reinforce compulsive use.

The final section of this thesis examines pharmacological therapies that offer a path to stabilization and recovery, including naloxone, naltrexone, methadone, buprenorphine, lofexidine, and clonidine. While these treatments serve as critical interventions, true healing requires more than medication, it demands an integrated, compassionate approach that recognizes addiction as a medical condition rather than a moral failing.

At its core, this thesis argues that health—its preservation, restoration, and quality is not merely a privilege but a fundamental hope for our world. To abandon those struggling with addiction—whether shaped by fate or circumstances—is to turn away from the very essence of humanity. If we are to build a better world, we must uphold the principle that no one is beyond saving. A second chance, the promise of care, the unwavering belief in recovery and harm reduction must be the foundation upon which we stand.

Keywords: Substance abuse, addiction, neurobiology, opioids, benzodiazepines, stimulants, cannabinoids, hallucinogens, dissociative anesthetics, cathinones, opioid use disorder, pharmacological treatment, recovery.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΟΥΣΙΕΞΑΡΤΗΣΗ.....	Σελ. 1
1.1 Ιστορική αναδρομή της χρήσης και της κατάχρησης των ουσιών.....	Σελ. 3
1.2 DSM-5 και διαταραχή χρήσης ουσιών.....	Σελ. 10
1.2.1 Κατανόηση της διαταραχής χρήσης ουσιών.....	Σελ. 11
1.2.2 Ορισμός και διαγνωστικά κριτήρια.....	Σελ. 11
1.2.3 Συμπτώματα εξάρτησης από ουσίες.....	Σελ. 12
1.2.4 Κατηγορίες ουσιών.....	Σελ. 12
1.2.5 Κοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	Σελ. 13
1.2.6 Συμπέρασμα και μελλοντικές κατευθύνσεις.....	Σελ. 13

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΘΕΜΕΛΙΑ ΤΟΥ ΕΘΙΣΜΟΥ.....	Σελ. 15
2.1 Ορισμός της ουσιοεξάρτησης.....	Σελ. 15
2.2 Νευροπροσαρμοστικές αλλαγές.....	Σελ. 16
2.3 Γενετικοί παράγοντες και προδιάθεση στην εξάρτηση.....	Σελ. 17
2.4 Η οδός ανταμοιβής (The reward pathway).....	Σελ. 18
2.4.1 Επίδραση στο σύστημα ανταμοιβής.....	Σελ. 18
2.4.2 Δομικές και λειτουργικές αλλαγές.....	Σελ. 18
2.4.3 Στερητικά συμπτώματα και λαχτάρα για την ουσία.....	Σελ. 19
2.5 Νευροχημικά συστήματα και εθισμός.....	Σελ. 19
2.6 Αλληλεπιδράσεις μεταξύ συστημάτων νευροδιαβιβαστών.....	Σελ. 19

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΟΠΙΟΥΧΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ.....	Σελ. 21
3.1 Η κρίση των οπιοειδών.....	Σελ. 22
3.2 Ορισμός και τύποι οπιοειδών.....	Σελ. 22
3.3 Κλινικές χρήσεις.....	Σελ. 24
3.4 Ενδογενές σύστημα οπιοειδών.....	Σελ. 25
3.4.1 Υποδοχείς οπιοειδών.....	Σελ. 25
3.5 Ανοχή και εξάρτηση.....	Σελ. 28
3.5.1. Μηχανισμοί δράσης οπιοειδών.....	Σελ. 28
3.5.2 Βιοχημικές και φυσιολογικές αλλαγές λόγω χρήσης οπιοειδών.....	Σελ. 29
3.5.3 Ανοχή.....	Σελ. 31
3.5.4 Εξάρτηση.....	Σελ. 31
3.5.5 Στερητικό σύνδρομο.....	Σελ. 32
3.6 Κατάχρηση κοινών οπιοειδών και ηρωίνη.....	Σελ. 34
3.6.1 Φαιντανύλη.....	Σελ. 34
3.6.2 Οξυκωδόνη.....	Σελ. 36
3.6.3 Τραμαδόλη.....	Σελ. 37
3.6.4 Κωδεΐνη.....	Σελ. 38
3.6.5 Ηρωίνη.....	Σελ. 39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ: BENZODIAZEPINES ΚΑΙ BARBITOURICA.....	Σελ. 41
4.1 Εισαγωγή στα αγχολυτικά – ηρεμιστικά.....	Σελ. 43
4.2 Βαρβιτουρικά.....	Σελ. 44
4.2.1 Τοξικότητα και υπερδοσολογία βαρβιτουρικών.....	Σελ. 46
4.2.2 Μηχανισμός δράσης και κίνδυνοι χρόνιας χρήσης.....	Σελ. 46
4.2.3 Αλληλεπιδράσεις και κίνδυνοι συνδυαστικής χρήσης.....	Σελ. 47

4.3 Βενζοδιαζεπίνες.....	Σελ. 48
4.3.1 Μηχανισμός δράσης βενζοδιαζεπινών (BDZ).....	Σελ. 51
4.3.2 Ανοχή, εξάρτηση και απόσυρση.....	Σελ. 53
4.3.3 Κατάχρηση και εθισμός.....	Σελ. 54
4.3.3.1 Συνδυασμός κλοναζεπάμης με αλκοόλ και οπιοειδή.....	Σελ. 56

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....Σελ. 57

5.1 Κοκαΐνη.....	Σελ. 57
5.1.1 Φαρμακολογικές και νευροχημικές επιδράσεις.....	Σελ. 59
5.1.2 Μακροχρόνιες νευροβιολογικές αλλαγές και εξάρτηση.....	Σελ. 60
5.1.3 Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.....	Σελ. 65
5.2 Διεγερτικά του ΚΝΣ και άλλες ουσίες.....	Σελ. 67
5.2.1 Θεραπεία της ΔΕΠ-Υ (ADHD).....	Σελ. 68
5.2.2 Διεγερτικά φάρμακα.....	Σελ. 69
5.2.2.1 Μεθυλφαινιδάτη (MPH).....	Σελ. 70
5.2.2.2 Αμφεταμίνες.....	Σελ. 71
5.2.2.3 Μη διεγερτικά φάρμακα.....	Σελ. 71

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΚΑΝΝΑΒΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ.....Σελ. 73

6.1 Μηχανισμοί δράσης.....	Σελ. 73
6.2 Δυσμενείς επιπτώσεις.....	Σελ. 75
6.3 Συνθετικά κανναβινοειδή και μηχανισμοί δράσης.....	Σελ. 76
6.4 Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.....	Σελ. 77

ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΚΑΘΙΝΟΝΕΣ.....	Σελ. 79
7.1 Γνωστές συνθετικές καθιόνες.....	Σελ. 79
7.2 Μηχανισμός δράσης.....	Σελ. 80
7.3 Τρόποι χρήσης και εξάπλωση.....	Σελ. 81
7.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	Σελ. 82
7.5 Εξάρτηση και σύνδρομο στέρησης.....	Σελ. 82
7.6 Αντιμετώπιση οξείας τοξίκωσης.....	Σελ. 83

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΠΑΡΑΙΣΘΗΣΙΟΓΟΝΑ.....	Σελ. 85
8.1 Μηχανισμός δράσης, φαρμακοδυναμική και ανεπιθύμητες ενέργειες.....	Σελ. 86
8.1.1 Τρυπταμίνες.....	Σελ. 87
8.1.2 Λυσεργαμίδες.....	Σελ. 88
8.1.3 Φαινυλαμίνες.....	Σελ. 89

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΑΠΟΣΥΝΔΕΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ.....	Σελ. 91
9.1 Μηχανισμός δράσης.....	Σελ. 94
9.2 Μηχανισμός εθισμού και επαναλαμβανόμενης χρήσης.....	Σελ. 94
9.2.1 Δυσρύθμιση του γλουταμινεργικού συστήματος.....	Σελ. 95
9.2.2 Διαταραχή του ντοπαμινεργικού συστήματος ανταμοιβής.....	Σελ. 95
9.2.3 Αναστολή του GABAεργικού συστήματος.....	Σελ. 95
9.2.4 Ενεργοποίηση του ενδογενούς οπιοειδούς συστήματος.....	Σελ. 96
9.2.5 Δυσρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA).....	Σελ. 96
9.2.6 Δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο.....	Σελ. 96
9.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες και συνδυασμοί με άλλες ουσίες.....	Σελ. 96

9.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	Σελ. 98
9.5 Πιθανές θεραπευτικές χρήσεις.....	Σελ. 99

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΣΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΧΡΗΣΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ.....Σελ. 100

10.1 Φαρμακοθεραπευτική προσέγγιση στη διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD).....	Σελ. 102
10.1.1 Ναλοξόνη.....	Σελ. 102
10.1.2 Βουπρενορφίνη.....	Σελ. 103
10.1.2.1 Αναδυόμενες θεραπευτικές στρατηγικές.....	Σελ. 104
10.1.2.2 Αποτελεσματικότητα συγχορήγησης ναλοξόνης – βουπρενορφίνης...	Σελ. 105
10.1.2.3 Αλληλεπιδράσεις με άλλες ουσίες.....	Σελ. 106
10.1.3 Ναλτρεξόνη.....	Σελ. 107
10.1.3.1 Οφέλη και περιορισμοί.....	Σελ. 108
10.1.4 Μεθαδόνη.....	Σελ. 109
10.1.4.1 Κλινική χρήση και θεραπευτικά πρωτόκολλα.....	Σελ. 110
10.1.4.2 Ασφάλεια και ανεπιθύμητες ενέργειες.....	Σελ. 111
10.1.4.3 Αλληλεπιδράσεις με άλλες ουσίες.....	Σελ. 111
10.1.5. Επιλογή φαρμακευτικής προσέγγισης: Μεθαδόνη – βουπρενορφίνη.....	Σελ. 113
10.1.6. Κλονιδίνη.....	Σελ. 115
10.1.6.1. Χρήση της κλονιδίνης στη θεραπεία της OUD.....	Σελ. 116
10.1.7 Λοφεξιδίνη.....	Σελ. 117

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΧΡΗΣΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ.....Σελ. 119

11.1. Ανάγκη για νέες θεραπείες.....	Σελ. 119
11.1.1. Νέες φαρμακοθεραπευτικές κατηγορίες για τη OUD.....	Σελ. 119

11.1.1.1 Αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1.....	Σελ. 119
11.1.1.2. Ανταγωνιστές του κ-υποδοχέα των οπιοειδών (KORAs).....	Σελ. 120
11.1.1.3 Θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα.....	Σελ. 120
11.1.1.4 Ψυχεδελικά υποβοηθούμενες θεραπείες.....	Σελ. 121
11.1.1.5 Θεραπεία με ωκυτοκίνη.....	Σελ. 122
11.1.1.6. Μη οπιοειδή φάρμακα.....	Σελ. 123
11.1.1.7 Σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης και εκτεταμένης διάρκειας.....	Σελ. 123
11.1.1.8 Ρυθμιστές νευροπλαστικότητας.....	Σελ. 124
11.2. Επαναξιολόγηση της συνταγογράφησης σε άτομα με OUD.....	Σελ. 125
11.2.1. Προτεινόμενο σύστημα και υλοποίηση.....	Σελ. 126
11.2.1.1. Ενσωμάτωση συστήματος και τεχνικές προδιαγραφές.....	Σελ. 126
11.2.1.2 Βασικές λειτουργίες και προοπτικές.....	Σελ. 126
11.2.1.3. Αναμενόμενα οφέλη.....	Σελ. 127
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	Σελ. 128
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	Σελ. 130

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΟΥΣΙΟΕΞΑΡΤΗΣΗ

Η κατάχρηση ψυχοδραστικών ουσιών αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις της σύγχρονης δημόσιας υγείας, επηρεάζοντας εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και προκαλώντας σοβαρές κοινωνικές, οικονομικές και υγειονομικές επιπτώσεις. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 2023), η χρήση ουσιών συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα, σωματικές και ψυχικές διαταραχές, καθώς και σημαντική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας. Παράλληλα, το Εγχειρίδιο Διαγνωστικών Κριτηρίων DSM-5-TR (APA, 2022) ορίζει τη διαταραχή χρήσης ουσιών ως μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την απώλεια ελέγχου της χρήσης, την ανάπτυξη ανοχής, την εκδήλωση στερητικών συμπτωμάτων και τη συνέχιση της χρήσης παρά τις αρνητικές συνέπειες.

Στα αποτελέσματα της Παγκόσμιας Έκθεσης για τα Ναρκωτικά του 2024 από το Γραφείο των Ηνωμένων Εθνών για τα Ναρκωτικά και το Έγκλημα (UNODC, 2024), παρατηρείται αύξηση στη χρήση διαφόρων ουσιών, όπως η κοκαΐνη, η κάνναβη και ιδιαίτερα των συνθετικών ναρκωτικών, όπως η μεθαμφεταμίνη και τα συνθετικά οπιοειδή. Αυτές οι ουσίες έχουν καταστεί εξαιρετικά επικίνδυνες, καθώς είναι φθηνότερες, εύκολες στη μεταφορά και παρουσιάζουν αυξανόμενη παρουσία στην Ευρώπη. Παράλληλα, η Εθνική Υπηρεσία για την Κατάχρηση Ναρκωτικών των ΗΠΑ (NIDA, 2024) αναφέρει ότι η επιδημία των οπιοειδών συνεχίζει να αποτελεί μείζον πρόβλημα, με τις συνθετικές ουσίες, όπως η φαιντανύλη, να ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων από υπερδοσολογία. Η παρούσα εργασία εστιάζει στην κατάχρηση τόσο νόμιμων όσο και παράνομων ουσιών, με έμφαση σε κατηγορίες που παρουσιάζουν υψηλό δυναμικό εξάρτησης και σοβαρές κλινικές επιπτώσεις.

Οι ουσίες αυτές περιλαμβάνουν τα οπιοειδή, όπως η ηρωίνη, η φαιντανύλη, η οξυκωδόνη και η μορφίνη, τις βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά, τα διεγερτικά του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως η κοκαΐνη και οι μεθαμφεταμίνες, καθώς και άλλες ψυχοδραστικές ουσίες, όπως τα κανναβινοειδή, τα παραισθησιογόνα, τα αποσυνδεδετικά αναισθητικά και τις συνθετικές καθινόνες. Οι ουσίες αυτές είναι υπεύθυνες για ένα μεγάλο ποσοστό εξαρτητικών συμπεριφορών, ενώ ο συνδυασμός διαφορετικών φαρμάκων, φαινόμενο γνωστό ως πολυφαρμακία, επιτείνει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, υπερδοσολογίας και θανάτου.

Στην Ελλάδα, τα τελευταία διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν αυξητικές τάσεις στη χρήση ψυχοδραστικών ουσιών. Σύμφωνα με την Ετήσια Έκθεση του Εθνικού Κέντρου Τεκμηρίωσης & Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (ΕΚΤΕΠΝ, 2023), έχει καταγραφεί αύξηση στη χρήση διεγερτικών ναρκωτικών, όπως η κοκαΐνη και η μεθαμφεταμίνη, καθώς και ψυχοδραστικών φαρμάκων, όπως οι βενζοδιαζεπίνες, ιδιαίτερα στην περιοχή της Αθήνας. Οι ουσίες αυτές χρησιμοποιούνται είτε για ψυχαγωγικούς λόγους είτε ως μέσο αυτοθεραπείας, ωστόσο συχνά καταλήγουν σε εξαρτητικές συμπεριφορές, επιδεινώνοντας την ψυχική και σωματική υγεία των χρηστών.

Η ουσιοεξάρτηση λοιπόν είναι ένα σύνθετο φαινόμενο που σχετίζεται με βιολογικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες. Η νευροβιολογία της εξάρτησης περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση των ουσιών με τα νευροδιαβιβαστικά συστήματα του εγκεφάλου, όπως το ντοπαμινεργικό σύστημα, οδηγώντας σε αλλαγές στα κυκλώματα ανταμοιβής και ελέγχου της συμπεριφοράς. Αυτές οι αλλαγές συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ανοχής, των συμπτωμάτων στέρησης και της αδυναμίας ελέγχου της χρήσης (APA, 2022).

Η παρούσα εργασία, βασισμένη σε εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση, εξετάζει τη χρήση και την κατάχρηση ψυχοδραστικών ουσιών, με έμφαση στα οπιοειδή και τις βενζοδιαζεπίνες, αφού η διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD) έχει εξελιχθεί σε παγκόσμια κρίση δημόσιας υγείας. Τα οπιοειδή αποτελούν την κατηγορία ουσιών με τον υψηλότερο αριθμό θανάτων από υπερδοσολογία, γεγονός που οφείλεται τόσο στη φυσική εξάρτηση που προκαλούν όσο και στην αύξηση της κυκλοφορίας ισχυρών συνθετικών ουσιών, όπως η φαιντανύλη. Στόχος είναι η κατανόηση των μηχανισμών δράσης τους, των επιπτώσεων της εξάρτησης και των διαθέσιμων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η διαχείριση αυτής της κρίσης απαιτεί τόσο προληπτικές πολιτικές όσο και αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Στο πλαίσιο αυτό, η φαρμακολογική αντιμετώπιση της εξάρτησης έχει αναδειχθεί σε βασικό εργαλείο στη θεραπεία των διαταραχών χρήσης ουσιών, με τη χρήση φαρμάκων όπως η ναλοξόνη, η ναλτρεξόνη, η μεθαδόνη, η βουπρενορφίνη, η λοφεξιδίνη και η κλονιδίνη.

Τα φάρμακα αυτά στοχεύουν είτε στην αντιμετώπιση των οξέων συμπτωμάτων στέρησης είτε στη διαχείριση της εξάρτησης σε μακροχρόνιο επίπεδο. Παρότι η φαρμακοθεραπεία αποτελεί μία από τις βασικές στρατηγικές στη θεραπεία της εξάρτησης, η αποτελεσματικότητά της ενισχύεται σημαντικά όταν συνδυάζεται με ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, όπως η ψυχοθεραπεία, η συμβουλευτική υποστήριξη και τα προγράμματα επανένταξης.

Επιπροσθέτως, θα γίνει αναφορά στην ανάγκη για βελτιωμένο έλεγχο της συνταγογράφησης και χορήγησης κατασταλτικών, όπως οι βενζοδιαζεπίνες, σε άτομα που συμμετέχουν σε προγράμματα απεξάρτησης, καθώς θα μπορούσε να αποτελέσει ένα πρωτοποριακό σημείο για την έκβαση της θεραπευτικής πορείας των ωφελούμενων μέσω προγραμμάτων απεξάρτησης από οπιοειδή, αλλά και άλλες ουσίες.

Έτσι, η μελέτη αυτή επιδιώκει να αναλύσει τη χρήση και την κατάχρηση των ψυχοδραστικών ουσιών, εστιάζοντας στη νευροβιολογική βάση της εξάρτησης, τις κλινικές επιπτώσεις και τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Η δομή της ακολουθεί μια προοδευτική προσέγγιση, ξεκινώντας με την ανάλυση των βασικών κατηγοριών ψυχοδραστικών ουσιών, συνεχίζοντας με τη διερεύνηση των μηχανισμών δράσης τους στον εγκέφαλο και των συνεπειών της εξάρτησης, και ολοκληρώνοντας με την παρουσίαση των θεραπευτικών στρατηγικών που εφαρμόζονται στη διαχείριση της διαταραχής χρήσης ουσιών. Μέσα από τη σύνθεση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας και πρόσφατων επιστημονικών δεδομένων, στόχος είναι να προσφέρει μια σφαιρική και τεκμηριωμένη προσέγγιση στο φαινόμενο της εξάρτησης, συμβάλλοντας στην κατανόηση και την αποτελεσματική αντιμετώπισή του.

Συνοψίζοντας, η κατανόηση της πολυπλοκότητας της εξάρτησης και η ανάπτυξη ολοκληρωμένων θεραπευτικών στρατηγικών είναι κρίσιμης σημασίας για την αντιμετώπιση αυτού του διαρκώς εξελισσόμενου ζητήματος, το οποίο επηρεάζει τόσο την παγκόσμια κοινότητα όσο και την ελληνική κοινωνία.

1.1. Ιστορική αναδρομή της χρήσης και της κατάχρησης των ουσιών

Η ιστορική εξερεύνηση της χρήσης διάφορων ουσιών αποκαλύπτει ένα πλούσιο και περίπλοκο υπόβαθρο, συνυφασμένο με τα νήματα πολιτιστικών, κοινωνικών και ιατρικών πρακτικών που έχουν διαφοροποιηθεί και εξελιχθεί σημαντικά στο πέρασμα χιλιάδων ετών. Από την αρχή των πολιτισμών, οι πρώιμες κοινωνίες έχουν χρησιμοποιήσει διάφορες ουσίες, όχι μόνο για τις ψυχοδραστικές τους επιδράσεις που αλλοιώνουν την αντίληψη και τη συνείδηση, αλλά και για τη βαθιά ριζωμένη πνευματική σημασία, όπως φυσικά και για τις θεραπευτικές τους ιδιότητες.

Οι αφηγήσεις γύρω από τη χρήση ουσιών δεν είναι απλώς ιστορίες κατάχρησής τους. Είναι αντανάκλασεις του ανθρώπινου πολιτισμού, που ενσωματώνουν την πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων μας με τη φύση, την αναζήτησή μας για κατανόηση και τους συνεχείς αγώνες για την ανακάλυψη της προσωπική και συλλογική ταυτότητάς μας. Εμβαθύνοντας στο ιστορικό αυτό γαϊτανάκι, μπορούμε να εκτιμήσουμε καλύτερα τον βαθύ αντίκτυπο που είχαν τα ναρκωτικά στη διαμόρφωση των ανθρώπινων εμπειριών και των κοινωνικών κανόνων, ακόμη και στην τροχιά των πολιτισμών σε όλη την ιστορία. Αυτή η κατανόηση είναι ζωτικής σημασίας καθώς πλοηγούμαστε στις συνεχιζόμενες συζητήσεις και προκλήσεις που σχετίζονται με τη χρήση ναρκωτικών και την πολιτική στον σύγχρονο κόσμο μας. (Agora, A.,2011).

Η Μήκων η Υπνοφόρος, με επιστημονική ονομασία *Papaver somniferum*, ευρύτερα γνωστή ως η παπαρούνα οπίου, έχει μια πλούσια και ιστορική σημασία που εκτείνεται σε χιλιετίες, κατά τη διάρκεια των οποίων έχει τιμηθεί και αξιοποιηθεί για τις εξαιρετικές θεραπευτικές της ιδιότητες. Το φυτό αυτό, ενώ εγγενές στην περιοχή της Μεσογείου τώρα καλλιεργείται παγκοσμίως, έχει παίξει καθοριστικό ρόλο στην ανθρώπινη υγεία για αιώνες. Από την αρχαιότητα, οι πολιτισμοί σε όλο τον κόσμο έχουν εκμεταλλευτεί τη δύναμη του οπίου ως ισχυρού αναλγητικού, προσφέροντας ανακούφιση σε άτομα που παλεύουν με εξαντλητικό πόνο ή/και μια σειρά διάφορων παθήσεων. Οι Σουμέριοι, πιστεύεται ότι χρησιμοποιούσαν όπιο ήδη από το 3.400 π.Χ., αναφέροντάς το ως το «φυτό της χαράς». Ομοίως, στην αρχαία Αίγυπτο, ο γαλακτώδης χυμός που παράγεται από τις



Παπαρούνες με μανδραγόρα και κυανή κενταύρια στον κήπο του Sennedjem στη Deir el-Medina (Πηγή: <https://www.atthemummiesball.com/poppies-ancient-egypt/>)

τομές της κάψουλας της παπαρούνας, χρησιμοποιείτο μετά τιμών, όχι μόνο για τις αποτελεσματικές αναλγητικές του ιδιότητες—παρέχοντας ανακούφιση από τον πόνο και την οδύνη—αλλά έπαιξε επίσης πολύπλευρο ρόλο στον πνευματικό και θρησκευτικό ιστό της κοινωνίας. Συχνά ενσωματωνόταν σε ιερές τελετουργίες, χρησιμεύοντας ως ισχυρό σύμβολο που γεφύρωνε τα βασίλεια της ζωής και του θανάτου. (Lovari, L.P., 2016). Η χρήση του απεικονίστηκε ακόμη και μέσω της τέχνης στα ιερογλυφικά, τονίζοντας τη σημασία του στην κοινωνία τους.

Μεταξύ των βασικών συντελεστών του ιατρικού σκοπού του οπίου ήταν οι αρχαίοι Έλληνες, όπου οι επιστημονικές αναζητήσεις τους βοήθησαν να διαφωτιστεί η περίπλοκη σχέση μεταξύ του οπίου και της υγείας. Αξιότιμες προσωπικότητες όπως ο Ιπποκράτης, που συχνά αναγγέλλεται ως ο «Πατέρας της Ιατρικής», έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην τεκμηρίωση των διαφόρων θεραπευτικών εφαρμογών του οπίου. Τα σχολαστικά αρχεία του όχι μόνο κατέγραφαν τις χρήσεις του, αλλά παρείχαν επίσης μια ολοκληρωμένη επισκόπηση της αποτελεσματικότητάς του στη διαχείριση ενός ευρέος φάσματος παθήσεων, από την ανακούφιση από τον πόνο μέχρι την αντιμετώπιση της αϋπνίας και των πεπτικών διαταραχών. Τα γραπτά του Ιπποκράτη, τα οποία τόνιζαν την προσεκτική παρατήρηση και τη σημασία της κλινικής εμπειρίας, έθεσαν μια γερή βάση για την ιατρική κοινότητα της εποχής του και για τις μελλοντικές γενιές. Με τη συστηματική διερεύνηση των επιδράσεων του οπίου, βοήθησε να ανυψωθεί η θέση του από απλή λαϊκή θεραπεία σε σεβαστή συνιστώσα της ιατρικής πρακτικής. Οι γνώσεις του έγιναν ακρογωνιαίος λίθος της ιατρικής φιλοσοφίας, επηρεάζοντας μετέπειτα μελετητές και επαγγελματίες που θα συνέχιζαν να ερευνούν τις δυνατότητες του οπίου.

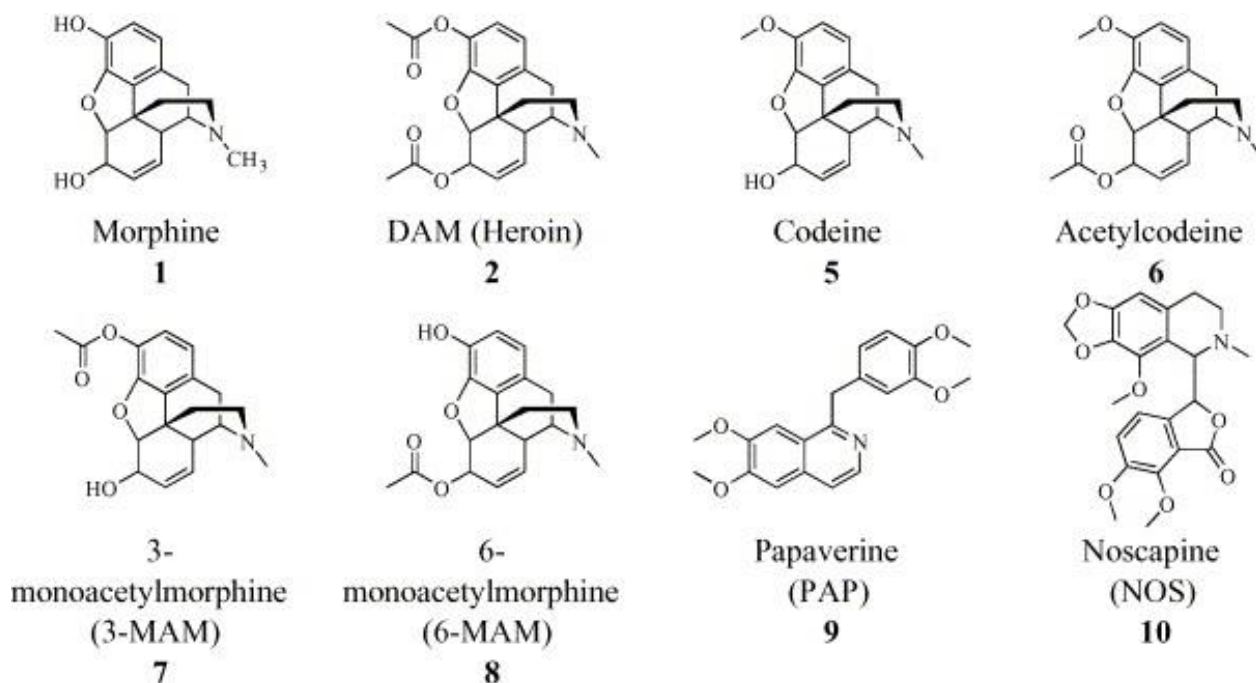
Ομοίως, η Ρωμαϊκή Αυτοκρατορία, γνωστή για τις προόδους της στην ιατρική και την υγειονομική περίθαλψη, ενσωμάτωσε το όπιο στο ιατρικό της ρεπερτόριο. Οι Ρωμαίοι γιατροί αναγνώρισαν το όπιο ως πολύτιμο συστατικό στο φαρμακολογικό τους οπλοστάσιο, χρησιμοποιώντας το για τη διαχείριση του πόνου και την ανακούφιση του πόνου των ασθενών τους. Η συστηματική προσέγγιση των Ρωμαίων στην ιατρική διευκόλυνε την ευρεία διάδοση και αποδοχή του οπίου, το οποίο έγινε βασικό στοιχείο στα πρωτόκολλα θεραπειάς τους.

Στην Ανατολή, το όπιο βρήκε εξέχουσα θέση στην παραδοσιακή κινεζική ιατρική, ιδιαίτερα κατά τις ακμάζουσες δυναστείες Τανγκ και Σονγκ. Κατά τη διάρκεια αυτής της εποχής, το όπιο εμφανίστηκε ως ένα δημοφιλές φάρμακο, το οποίο φημίζεται για την ικανότητά του να διαχειρίζεται τον πόνο και να προάγει τη χαλάρωση. Οι Κινέζοι θεραπευτές χρησιμοποίησαν το όπιο όχι μόνο ως αναλγητικό παράγοντα, αλλά και ως μέσο για τη βελτίωση της συνολικής ευεξίας, εκμεταλλευόμενοι τις ηρεμιστικές του επιδράσεις για να βοηθήσουν τους ασθενείς να αντιμετωπίσουν το άγχος της καθημερινής ζωής. Η ενσωμάτωση του οπίου στην παραδοσιακή κινεζική ιατρική αντανακλά τη βαθιά κατανόηση των πιθανών πλεονεκτημάτων του, καθώς και την πολιτιστική σημασία που είχε για την παροχή άνεσης και ανακούφισης.

Καθώς οι θεραπευτικές εφαρμογές του οπίου συνέχισαν να εξελίσσονται, ο ρόλος του σε διάφορες ιατρικές πρακτικές υπογράμμισε τη διαρκή επίδραση που είχε στην ανάπτυξη της υγειονομικής περίθαλψης σε διαφορετικούς πολιτισμούς. Από την αρχαία Ελλάδα μέχρι τη Ρώμη και τους

ακμάζοντες πολιτισμούς της Κίνας, το όπιο παρέμεινε ένα ισχυρό σύμβολο της τομής μεταξύ των φυσικών θεραπειών και της αναζήτησης αποτελεσματικών ιατρικών θεραπειών σε όλη την ιστορία.

Η κομβική στιγμή στο ταξίδι του οπίου ήρθε το 1804, όταν ο Armand Séguin ανακάλυψε το «θεμελιώδες συστατικό» του, τη μορφίνη ($C_{17}H_{19}NO_3$), ενός ισχυρού αλκαλοειδούς, ενώ την ίδια χρονιά ο Friedrich Sertürner επινόησε μια έγκυρη μέθοδο για την απομόνωση και την παραγωγή της. Αυτό το γεγονός αποτέλεσε σημαντικό ορόσημο, αφού η ισχύς της μορφίνης ως παυσίπονου είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από εκείνη του προδρόμου οπίου της, που οδήγησε στον διπλασιασμό της θεραπευτικής της χρήσης. Παράλληλα, χρησιμοποιήθηκε και ως θεραπεία για την επιδημία του αλκοολισμού που παρουσιαζόταν εκείνη την εποχή αλλά δυστυχώς όμως, η ευρεία χρήση της σε



Φυσικά και συνθετικά οπιοειδή (Πηγή: Odell L. R. et al, 2006)

συνδυασμό με το χαμηλό της κόστος και τις συνθήκες της εποχής, επέφερε κινδύνους που τελικά έγιναν μάλιστα για την κοινωνία (Seefeldt, M., & Bordiga, R. 1990). Η χρήση της μορφίνης εκτοξεύθηκε κατά τη διάρκεια και μετά τον Αμερικανικό Εμφύλιο και τον Γαλλο-Πρωσικό πόλεμο, όπου χρησιμοποιήθηκε εκτενώς για την αναλγησία τραυματισμένων στρατιωτών, όπως και για την ψυχική ανακούφιση σε στρατιώτες με ψυχική δυσφορία ή μετατραυματικό σύνδρομο, λόγω των μαχών. Αμέτρητο στρατιωτικό προσωπικό εξαρτήθηκε από την ουσία, τόσο που ο εθισμός που συνδέεται με αυτήν ονομάστηκε «νόσος του στρατιώτη».

Η εμφάνιση του φαρμάκου με το εμπορικό όνομα «heroin» σηματοδότησε μια σημαντική καμπή στην ιστορία της χρήσης οπιούχων, συνδυάζοντας την ιατρική προσέγγιση με τις βαθιές κοινωνικές προκλήσεις. Η διακετυλμορφίνη (DAM) ($C_{21}H_{23}NO_5$), όπως είναι η χημική της ονομασία της ηρωίνης, συντέθηκε από τον Felix Hoffman τον Αύγουστο του 1897 και παρουσιάστηκε ως αντικατάστατο της μορφίνης, με ισχυρότερη δράση και χωρίς να προκαλεί

εξάρτηση. Εδραιώθηκε γρήγορα ως μια φαινομενικά ευεργετική καινοτομία, αφού προωθήθηκε ως το νέο φάρμακο «ενάντια σε όλους τους πόνους, κατασταλτικό του βήχα, για τη θεραπεία των ουσιοεξαρτώμενων», αλλά ωστόσο αποτέλεσε συνθήκη κρίσης της δημόσιας υγείας, καθώς οι εθιστικές της ιδιότητες έγιναν όλο και πιο εμφανείς και μάλιστα από χαμηλότερες δόσεις, όντας ισχυρότερη από τη μορφίνη (Signore, G., 2013). Καθώς οι κοινωνίες αντιμετώπιζαν τις συνέπειες αυτής της νέας επιδημίας εθισμού, αναγκάστηκαν να διαχειριστούν την πολυπλοκότητα της ρύθμισης των ναρκωτικών, την ηθική του φαρμακευτικού μάρκετινγκ και την επείγουσα ανάγκη για ολοκληρωμένα πρωτόκολλα θεραπείας εθισμού, υπογραμμίζοντας τον συνεχή αγώνα για εξισορρόπηση των θεραπευτικών οφελών με τους κινδύνους της εξάρτησης.

Μια άλλη ουσία που έχει ισχυρή δύναμη κατάχρησης είναι η κοκαΐνη ($C_{17}H_{21}NO_4$), που προέρχεται από το φυτό *Erythroxylon Coca* και η οποία έχει μια ιστορική ιστορία που αντανάκλα την πολιτιστική και οικονομική της σημασία μεταξύ των αυτόχθονων κοινοτήτων της Νότιας Αμερικής. Για αιώνες, ιδιαίτερα στις περιοχές των Άνδεων, έχουν χρησιμοποιήσει φύλλα κόκας για την καταπολέμηση της κόπωσης, την ανακούφιση από τη νόσο των μεγάλων υψομέτρων και την ενίσχυση της αντοχής σε επίπονες εργασίες. Το μάσημα φύλλων κόκας, που συχνά συνδυαζόταν με ασβέστη για να αυξήσει τη δράση της, έγινε καθημερινή πρακτική που διευκόλυνε την εργασία και ενθάρρυνε την κοινωνική συνοχή εντός των κοινοτήτων. Πέρα από τις πρακτικές χρήσεις της, τα φύλλα κόκας δεν ήταν απλώς ένα μέσο για την καταπολέμηση της σωματικής εξάντλησης, αλλά χρησίμευαν και ως μέσο σύνδεσης με τους προγόνους στον φυσικό κόσμο. Ως εκ τούτου, η κόκα ήταν αναπόσπαστο μέρος σε διάφορες τελετές μετάβασης, γιορτές και τελετές θεραπείας, ενισχύοντας τους κοινωνικούς δεσμούς και την πολιτιστική ταυτότητα. Η σημασία της κόκας σε αυτές τις κοινωνίες αποτελεί παράδειγμα μιας αρμονικής σχέσης με τη φύση, δείχνοντας πώς τα φυτά μπορούν να είναι αναπόσπαστο στοιχείο τόσο για την υγεία όσο και για την πολιτιστική έκφραση.

Ωστόσο, με την έλευση της αποικιοκρατίας και την επακόλουθη εμπορευματοποίηση του φυτού, αυτές οι παραδοσιακές πρακτικές αντιμετώπισαν σημαντική αναστάτωση, οδηγώντας σε μια περίπλοκη διχοτόμηση μεταξύ των παραδοσιακών χρήσεων της και των μεταγενέστερων συσχετισμών της με τον εθισμό και το παράνομο εμπόριο. Αυτή η μετατόπιση υπογραμμίζει τις ευρύτερες επιπτώσεις του τρόπου με τον οποίο οι ουσίες γίνονται αντιληπτές και ρυθμίζονται καθώς μεταβαίνουν από τις τοπικές πρακτικές στα παγκόσμια εμπορεύματα. Προς τα τέλη τους 18ου αιώνα η χρήση κοκαΐνης έχει αρχίσει να φτάνει στην Ευρώπη.

Το 1855, ο Friedrich Gaedcke κατάφερε να απομονώσει το αλκαλοειδές βενζοϊλ-μεθυλο-εκγονίνη, το οποίο ονόμασε ερυθροξυλίνη ($C_{17}H_{21}NO_4$), ενώ έπειτα από τέσσερα χρόνια, ο Albert Niemann ανέπτυξε μια βελτιστοποιημένη διαδικασία καθαρισμού και απομόνωσης της ουσίας. Ο Niemann ονόμασε το αλκαλοειδές κοκαΐνη και αμέσως ξεκίνησε μια σειρά από έρευνες σχετικά με τις φαρμακολογικές δράσεις της νέας ουσίας. Προτάθηκε η χρήση της ως αναισθητικό, τοπικό και μη, προωθήθηκε από τη Merck ως φάρμακο κατά της κατάθλιψης και ως θεραπεία για την απεξάρτηση από το αλκοόλ και τη μορφίνη. Το 1863 ο Angelo Mariani δημιούργησε το «*Vin tonique Mariani*», ένα κρασί με εμποτισμένα φύλλα κόκας, το οποίο συνάντησε μεγάλη απήχηση,

έως που απαγορεύτηκε στις αρχές του 20ου αιώνα. Το 1886 ένας Αμερικανός γιατρός και φαρμακοποιός ο John Pemberton δημιουργεί την πατέντα της Coca-cola, ενός τονωτικού ροφήματος που καταπολεμά την κόπωση και τους πονοκεφάλους, ενώ παράλληλα αμβλύνει την προσοχή και βελτιώνει τη διάθεση. Η κυκλοφορία της απαγορεύτηκε το 1903, όπου και ανάγκασε την εταιρεία να αλλάξει τη συνταγή της και να παράξει την Coca-cola χωρίς κοκαΐνη (Grzybowski, A., 2007) . Στη σύγχρονη εποχή, η κοκαΐνη αποτελεί ένα από τα πιο διαδεδομένα ναρκωτικά.

Φυσικά, δεν πρέπει να ξεχνάμε την κάνναβη, όπου η χρήση της παρατηρείται από την προϊστορία, με ποικίλες εφαρμογές στην ιατρική, στην κλωστοϋφαντουργία και στις πνευματικές πρακτικές. Οι αρχαίοι πολιτισμοί επέλεγαν σπόρους και ίνες κάνναβης για τη θρεπτική τους αξία και αντοχή, δημιουργώντας υφάσματα που συνέβαλαν ακόμη και στην ανάπτυξη των πρώιμων οικονομιών. Επιπλέον, αρχαιολογικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η κάνναβη χρησιμοποιήθηκε σε διάφορες τελετουργίες, λειτουργώντας ως αγωγός για πνευματικές εμπειρίες. Η χρήση της στην παραδοσιακή ιατρική χρονολογείται χιλιάδες χρόνια πίσω, με αναφορές που βρέθηκαν σε αρχαίες κινεζικές φαρμακοποιίες, όπου συνταγογραφούνταν για παθήσεις που κυμαίνονταν από την ανακούφιση από τον πόνο έως τα πεπτικά προβλήματα.

Σε όλη την ιστορία, η κάνναβη έχει διατηρήσει μια εξέχουσα θέση σε διάφορους πολιτισμούς, συχνά χρησιμεύει ως γέφυρα μεταξύ ιατρικών πρακτικών και πνευματικών πεποιθήσεων. Στην αρχαία Ινδία, η κάνναβη ήταν αναπόσπαστο μέρος της παρασκευής του bhang, ενός παραδοσιακού ποτού που παρασκευαζόταν από το φυτό που καταναλωνόταν κατά τη διάρκεια των γιορτών και των θρησκευτικών τελετουργιών. Παρομοίως, στην αρχαία Κίνα, η κάνναβη αναγνωρίστηκε όχι μόνο για τις ψυχοδραστικές της επιδράσεις αλλά και για τις θεραπευτικές της δυνατότητες, καθώς χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία παθήσεων που κυμαίνονται από τον πόνο και τη φλεγμονή έως τα γαστρεντερικά προβλήματα. Η ευελιξία του φυτού αποδεικνύεται περαιτέρω στον Μεσαίωνα, όπου συνταγογραφήθηκε από γιατρούς σε όλο τον ισλαμικό κόσμο ως φάρμακο για μια ποικιλία παθήσεων. Τέτοιες ιστορικές χρήσεις αποκαλύπτουν μια λεπτή κατανόηση της κάνναβης που υπερβαίνει την απλή κατανάλωση για ψυχαγωγικούς σκοπούς, υπογραμμίζοντας τη σημασία της ως ζωτικής σημασίας συστατικό της πολιτιστικής ταυτότητας και των θεραπευτικών πρακτικών. Σήμερα, μια πληθώρα κλινικών ερευνών και δεδομένων, αναδεικνύουν τα φαρμακολογικά αποτελέσματα που προκύπτουν από εκχυλίσματα φυτών *Cannabis Sativa*, πλούσια σε κανναβινοειδή (Zuardi, A.W., 2006).

Επίσης, από αρχαιοτάτων χρόνων και σε διάφορους πολιτισμούς, υπήρξε μια ευρεία χρήση παραισθησιογόνων φυτών και ουσιών, ικανών να προκαλέσουν μια κατάσταση αλλοιωμένης συνείδησης, οράματα και παραισθήσεις. Για αιώνες, οι αυτόχθονες πληθυσμοί σε διάφορα μέρη του κόσμου έχουν χρησιμοποιήσει παραισθησιογόνα σε ιερές τελετουργίες που στοχεύουν στην ενίσχυση της πνευματικής ανάπτυξης και της κοινοτικής σύνδεσης.

Στη Μεσοαμερική, για παράδειγμα, η χρήση μανιταριών του γένους *Psilocybe* που περιέχουν - μεταξύ και άλλων ψυχοδραστικών ουσιών- ψιλοκυβίνη ($C_{12}H_{17}N_2O_4P$), έχει τεκμηριωθεί ως αναπόσπαστο μέρος θρησκευτικών τελετών, όπου χρησιμοποιήθηκαν για τη διευκόλυνση της

επικοινωνίας με το θείο και την απόκτηση γνώσεων για την ανθρώπινη εμπειρία. Ομοίως, η μεσκαλίνη ($C_{11}H_{17}NO_3$), που προέρχεται από τον κάκτο πεγιότ, ήταν κεντρική στις πνευματικές πρακτικές των ιθαγενών φυλών της Αμερικής, οι οποίες τη βλέπουν ως μυστήριο που επιτρέπει στους συμμετέχοντες να ξεπεράσουν τη συνηθισμένη συνείδηση και να εμπλακούν σε βαθιά ενδοσκόπηση. Αυτή η ιστορική εξάρτηση από τα παραισθησιογόνα υπογραμμίζει την αντιληπτή σημασία τους για την πλοήγηση σε υπαρξιακά ερωτήματα, τη θεραπεία της ψυχολογικής δυσφορίας και την ενίσχυση της κοινωνικής συνοχής.

Η μεσκαλίνη απομονώθηκε και προσδιορίστηκε από τον Arthur Heffter περίπου το 1897, ενώ το 1919 ο Ernst Späth πετυχαίνει τη σύνθεσή της, γεγονότα που τη μετέτρεψαν γρήγορα σε ουσία προς κατάχρηση, λόγω των παραισθησιογόνων δυνάμεών της. Έτσι, η εξέλιξη γύρω από αυτές τις ουσίες πήρε μια δραματική τροπή στα μέσα του 20ου αιώνα, καθώς ο δυτικός κόσμος άρχισε να εξερευνά τις επιπτώσεις και τις πιθανές χρήσεις τους. Αρχικά, υπήρχε ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για την επιστημονική μελέτη των παραισθησιογόνων, ιδιαίτερα τις θεραπευτικές τους δυνατότητες για τη θεραπεία καταστάσεων όπως η κατάθλιψη, το άγχος και τη διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD). Οι ερευνητές άρχισαν να αποκαλύπτουν την αξιοσημείωτη ικανότητα αυτών των ενώσεων να προάγουν την ψυχολογική θεραπεία και την προσωπική ανάπτυξη, πυροδοτώντας ένα κύμα αισιοδοξίας σχετικά με την ένταξή τους στη σύγχρονη ιατρική.

Όμως, αυτό το νέο ενδιαφέρον συνοδεύτηκε από κατάχρηση και κοινωνική αντίδραση, που οδήγησαν σε ευρεία απαγόρευση και στιγματισμό αυτών των ουσιών. Τα κινήματα αντικουλτούρας της δεκαετίας του 1960 και οι επακόλουθες ρυθμιστικές αντιδράσεις δημιούργησαν ένα περίπλοκο τοπίο, όπου οι θεραπευτικές δυνατότητες των παραισθησιογόνων επισκιάστηκαν από φόβους και παρανοήσεις. Ως αποτέλεσμα, προέκυψε μια διπλή κληρονομιά - αυτή που ενσωματώνει τόσο την ευλάβεια με την οποία χρησιμοποιούνταν αυτές οι ουσίες στους παραδοσιακούς πολιτισμούς όσο και τον σκεπτικισμό που χαρακτηρίζει τη σύγχρονη θέση τους.

Το LSD ή αλλιώς το διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέως ($C_{20}H_{25}N_3O$) είναι μια χημική ένωση που συντέθηκε από τον Albert Hoffmann, ορμώμενος από έναν παρασιτικό μύκητα, γνωστό ως Ερυσίβη (*Claviceps Purpurea*). Ο μύκητας αυτός, αφού έχει προσβάλει διάφορα δημητριακά, κατά τον κύκλο ζωής του αναπτύσσεται υπό τη μορφή σκληρώτιου, που εντός του παράγονται σημαντικές ποσότητες λυσεργικού οξέως και το οποίο μπορεί να αλλάξει βαθιά την αντίληψη της πραγματικότητας. Οι παραισθησιογόνες ιδιότητές του ανακαλύφθηκαν το 1938 από τον Albert Hoffmann, ο οποίος ξεκίνησε την παραγωγή LSD για επιστημονικούς σκοπούς και εξερευνήθηκε αρχικά για τις πιθανές θεραπευτικές του εφαρμογές, ιδιαίτερα στην ψυχιατρική. Η πρώιμη έρευνα πρότεινε ότι αυτό το ισχυρό παραισθησιογόνο θα μπορούσε να ξεκλειδώσει νέα μονοπάτια για την κατανόηση του ανθρώπινου μυαλού και τη θεραπεία διαταραχών ψυχικής υγείας όπως η κατάθλιψη και το άγχος.

Το LSD δοκιμάστηκε επίσης για την αντιμετώπιση ψυχολογικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια και ο αυτισμός. Κατά τις δεκαετίες 1950 και 1960 χρησιμοποιήθηκε παράλληλα με ψυχοθεραπεία για την απεξάρτηση από το αλκοόλ (Grob, C.S., 1994). Ωστόσο, η χρήση των

ουσιών αυτών πέρασε και εκτός ιατρικού πλαισίου, δημιουργώντας σημαντικό κοινωνικό αντίκτυπο και οδηγώντας στην επισήμανση του ως επικίνδυνου ναρκωτικού κατάχρησης (Gicquel, T., 2015).

Η ιστορική τροχιά των μεθαμφεταμινών χαρακτηρίζεται και αυτή από μια περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της ιατρικής καινοτομίας και του κοινωνικού αντίκτυπου. Αρχικά, η αμφεταμίνη συντέθηκε πρώτη φορά το 1887 από τον Lazăr Edeleanu (Lazăr, E., 1887) και την ονόμασε φενυλισοπροπυλαμίνη. Το 1927 ανακαλύφθηκε ξανά από τον Gordon Alles, ο οποίος παρατήρησε τις συμπαθητικομιμητικές ιδιότητές της. Το 1933 πούλησε την πατέντα της και έτσι κυκλοφόρησε σε συσκευή εισπνοής ως αποσυμφορητικό, ενώ στην πορεία χορηγούνταν για μια σειρά παθήσεων, όπως η ναρκοληψία, η παχυσαρκία, η χαμηλή αρτηριακή πίεση, η χαμηλή λίμπιντο, οι χρόνιοι πόνοι.

Η μεθαμφεταμίνη συντέθηκε το 1893 από τον Nagai Nagayoshi (Grobler, S., 2011), ενώ το 1938 η παραγωγή της γινόταν σε εργοστασιακή κλίμακα (Rasmussen, N., 2006). Το 1941 και αναδείχθηκε για τις διεγερτικές της ιδιότητες και τα πιθανά θεραπευτικά της οφέλη. Κέρδισε την προσοχή ως θεραπεία για διάφορες περιπτώσεις και παθήσεις, -όπως και η αμφεταμίνη-, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD), όπως και της παχυσαρκίας, με τους γιατρούς να εκθειάζουν την αποτελεσματικότητά της στην ενίσχυση της συγκέντρωσης και των επιπέδων ενέργειας. Ωστόσο, καθώς αυξανόταν η διαθεσιμότητά της, τόσο αυξανόταν η γοητεία του κοινού με τα διεγερτικά του αποτελέσματα. Το φάρμακο γρήγορα πέρασε από την ιατρική χρήση στην ψυχαγωγική κατάχρηση, ειδικά κατά τις δεκαετίες του 1960 και του 1970. Αυτή η αλλαγή σηματοδότησε μια κρίσιμη στιγμή στην ιστορία της μεθαμφεταμίνης, καθώς η αφήγηση γύρω από την ουσία άρχισε να συνυφαίνεται με ζητήματα εθισμού, κοινωνικού στιγματισμού και ανάγκης για ρυθμιστική εποπτεία. Καθώς η χρήση της για ψυχαγωγία έγινε πιο διαδεδομένη, οι συνέπειες της κατάχρησής της άρχισαν να εμφανίζονται, προκαλώντας μια επανεκτίμηση του ρόλου της τόσο σε ιατρικό όσο και σε κοινωνικό πλαίσιο. Αυτή η διπλή τροχιά χρησιμεύει ως μια οδυνηρή υπενθύμιση του πώς οι ουσίες μπορούν να ταλαντεύονται μεταξύ αποδεκτών ιατρικών πρακτικών και κοινωνικών ανησυχιών, απαιτώντας εκτενείς συζητήσεις σχετικά με τις επιπτώσεις τους στη δημόσια υγεία. (Barad, K., 2003, Johnston Lloyd, D., 2003)

Παράλληλα, άρχισε να εμφανίζεται ένα νέο φαινόμενο κατάχρησης φαρμάκων από το 1950 έως το 1970, που αποτελεί την επιτομή μιας κρίσιμης συγκυρίας στη σχέση του κοινού με τα φαρμακευτικά προϊόντα, ιδιαίτερα στην περίπτωση των βαρβιτουρικών και των βενζοδιαζεπινών. Καθώς αυτές οι ουσίες πλημμύριζαν την αγορά, προωθούνταν ιδιαίτερα «επιθετικά» σε έναν πληθυσμό που αναζητούσε όλο και περισσότερες λύσεις για το άγχος, την αϋπνία και άλλες στρεσογόνες καταστάσεις. Η γοητεία των άμεσων αποτελεσμάτων και η υπόσχεση για ανακούφιση από την ψυχολογική δυσφορία οδήγησαν στο ευρύ αγκάλιασμα αυτών των φαρμάκων, με πολλούς ανθρώπους να στρέφονται σε τέτοιου είδους χάπια ως πρωταρχικό μέσο αντιμετώπισης των πιέσεων της σύγχρονης ζωής. Αυτή η αποδοχή τροφοδοτήθηκε περαιτέρω από επαγγελματίες υγείας της εποχής που θεώρησαν αυτά τα φάρμακα ως επαναστατικές θεραπείες.

Ωστόσο, ο κλιμακούμενος εθισμός που πρόκυπτε από αυτά αποκάλυψε σύντομα ανησυχητικά πρότυπα εξάρτησης και κακής χρήσης, εγείροντας ιδιαίτερα ερωτήματα σχετικά με την ηθική του φαρμακευτικού μάρκετινγκ και την ευθύνη των αρμόδιων υγειονομικής περίθαλψης. Η εποχή της «ταμπλετομανίας» αποτελεί μια οδυνηρή υπενθύμιση της ανάγκης για ισορροπημένη προσέγγιση στις πρακτικές συνταγογράφησης, τονίζοντας τη σημασία της παρακολούθησης και της εκπαίδευσης για την πρόληψη δημιουργίας του όποιου κύκλου εθισμού. Διερευνώντας τις συνέπειες αυτής της φαρμακευτικής έκρηξης όλο το διάστημα που ακολούθησε, γινόταν όλο και πιο προφανές ότι η προσέγγιση της θεραπείας σε θέματα που αφορούν την ψυχική υγεία και η χρήση φαρμακευτικών ουσιών απαιτούσε μια πιο λεπτοφυή κατανόηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων για τα άτομα και τις κοινωνίες. (Thompson, J.W., 2005; Tone, A., 2005; Kabat-Zinn, J. 1992; Wang, C., 2023).

Στο σύγχρονο περιβάλλον, η γραμμή μεταξύ φαρμακευτικών και ψυχαγωγικών ουσιών έχει καταστεί ιδιαίτερα λεπτή. Σε κάθε ιστορική περίοδο έχουν εμφανιστεί συγκεκριμένες ουσίες που έχουν γίνει τάση κι έχουν επηρεάσει τον πολιτισμό και τις κοινωνίες.

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται μια ανησυχητική αύξηση της κατάχρησης συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Αυτό το φαινόμενο τροφοδοτείται από την εύκολη διαθεσιμότητά τους, το προσιτό κόστος και τη διαδεδομένη πεποίθηση ότι η χρήση τους είναι κοινωνικά αποδεκτή και λιγότερο στιγματισμένη από άλλα φάρμακα. Δυστυχώς, αυτή είναι ακριβώς η προσέγγιση που οδήγησε σε αύξηση των περιπτώσεων εθισμού, μετατρέποντας αυτό που αρχικά ήταν θεραπευτική πρακτική σε προβλήματα κατάχρησης και επιβλαβούς συμπεριφοράς, καθιστώντας έτσι αυτές τις ουσίες έναν πραγματικό «δούρειο ίππο» στον τομέα της δημόσιας υγείας.

1.2. DSM-5 και διαταραχή χρήσης ουσιών

Το *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5), χρησιμεύει ως βασικό πλαίσιο για την κατανόηση διαφόρων διαταραχών ψυχικής υγείας, ιδιαίτερα των διαταραχών χρήσης ουσιών (SUDs). Αυτό το εγχειρίδιο όχι μόνο κατηγοριοποιεί αυτές τις καταστάσεις, αλλά υπογραμμίζει επίσης την περίπλοκη αλληλεπίδραση της γενετικής προδιάθεσης, των περιβαλλοντικών παραγόντων και των ψυχολογικών συννοσηροτήτων στην ανάπτυξη και διατήρηση της εξάρτησης από ουσίες. Υπογραμμίζοντας αυτούς τους πολυπαραγοντικούς παράγοντες, το DSM-5 ενθαρρύνει τους κλινικούς γιατρούς να υιοθετήσουν μια σφαιρική προσέγγιση κατά τη διάγνωση και τη θεραπεία ατόμων, ενθαρρύνοντας παρεμβάσεις και χειρισμούς που αντιμετωπίζουν τόσο τα συμπτώματα της εξάρτησης όσο και τα υποκείμενα ζητήματα που μπορεί να επιδεινώσουν τη χρήση ουσιών. Αυτή η ολοκληρωμένη προοπτική είναι ζωτικής σημασίας για την προώθηση καλύτερων μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων για τους ασθενείς.

1.2.1. Κατανόηση της διαταραχής χρήσης ουσιών

Η διαταραχή χρήσης ουσιών (SUD) χαρακτηρίζεται από ένα δυσπροσαρμοστικό πρότυπο κατανάλωσης ουσιών που οδηγεί σε σημαντική βλάβη ή αγωνία. Τα άτομα που παλεύουν με SUD μπορεί να δυσκολεύονται ολόένα και περισσότερο να ανταποκριθούν στις υποχρεώσεις τους -στην εργασία, στο σπίτι ή στο σχολείο-, και μπορεί να εμπλακούν σε επικίνδυνες συμπεριφορές για να αποκτήσουν ή να καταναλώσουν αυτές τις ουσίες. Το DSM-5 οριοθετεί συγκεκριμένα κριτήρια που βοηθούν τους κλινικούς στον εντοπισμό της SUD, δίνοντας έμφαση όχι μόνο στη συχνότητα και την ποσότητα της χρήσης ουσιών αλλά και στις ψυχολογικές και φυσιολογικές συνέπειες που προκύπτουν ως αποτέλεσμα.

1.2.2. Ορισμός και διαγνωστικά κριτήρια

Το DSM-5 κατηγοριοποιεί τη διαταραχή χρήσης ουσιών με βάση συγκεκριμένα συμπεριφορικά και ψυχολογικά κριτήρια που αναδεικνύουν την πολύπλευρη φύση της. Τα κριτήρια για τη διάγνωση της SUD περιλαμβάνουν:

1. Κατανάλωση μεγαλύτερων ποσοτήτων ουσίας από τις προβλεπόμενες.
2. Ανεπιθυμία μείωσης ή ανεπιτυχείς προσπάθειες ελέγχου της χρήσης ουσιών.
3. Δαπάνη σημαντικού χρόνου για απόκτηση και χρήση της ουσίας ή για ανάκαμψη από αυτή.
4. Αποτυχία εκπλήρωσης σημαντικών υποχρεώσεων σε εργασία, σχολείο ή σπίτι λόγω της χρήσης ουσιών.
5. Αίσθηση λαχτάρας ή έντονης επιθυμίας για λήψη της ουσίας.
6. Συνέχιση της χρήσης της ουσίας παρά τα επίμονα κοινωνικά ή διαπροσωπικά προβλήματα που προκαλούνται από τη χρήση της.
7. Χρήση της ουσίας παρά τις επικίνδυνες καταστάσεις (π.χ. οδήγηση σε κατάσταση μέθης).
8. Ελάττωση σημαντικών κοινωνικών, επαγγελματικών ή ψυχαγωγικών δραστηριοτήτων λόγω χρήσης ουσιών.
9. Ανάπτυξη ανοχής (απαιτούνται συνεχώς μεγαλύτερες ποσότητες της ουσίας για να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα).
10. Εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης όταν η χρήση ουσιών μειώνεται ή διακόπτεται.
11. Χρήση της ουσίας παρά τη γνώση ότι υπάρχει ένα επίμονο ή επαναλαμβανόμενο σωματικό ή ψυχολογικό πρόβλημα που ενδέχεται να προκαλείται ή να επιδεινώνεται από την ουσία.

Η σοβαρότητα της διαταραχής χρήσης ουσιών ταξινομείται σε τρία επίπεδα με βάση τον αριθμό των κριτηρίων που πληρούνται:

- Ήπια: 2-3 κριτήρια
- Μέτρια: 4-5 κριτήρια
- Σοβαρή: 6 ή περισσότερα κριτήρια

Αυτός ο διαχωρισμός – κατηγοριοποίηση βοηθά τους κλινικούς γιατρούς να προσαρμόσουν τις παρεμβάσεις τους ανάλογα με τη σοβαρότητα της διαταραχής, προωθώντας πιο αποτελεσματικά θεραπευτικά αποτελέσματα.

1.2.3. Συμπτώματα εξάρτησης από ουσίες

Η Διαταραχή εξάρτησης από ουσίες (Substance Dependence Disorder – SDD) χαρακτηρίζεται από μια σειρά συμπτωμάτων που μπορούν να ταξινομηθούν σε σωματικές και ψυχολογικές κατηγορίες. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

-Σωματικά συμπτώματα:

- Ανοχή: Χρειάζεται περισσότερη ουσία για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα, υποδηλώνοντας φυσιολογική προσαρμογή.
- Στερητικά συμπτώματα: Εμφάνιση συμπτωμάτων όπως άγχος, ευερεθιστότητα, ναυτία, έμετος, τρόμος και κόπωση κατά τη διακοπή της χρήσης.

-Ψυχολογικά συμπτώματα:

- Λόγος: Έντονη επιθυμία ή παρόρμηση για χρήση της ουσίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αγωνία εάν δεν ικανοποιηθεί.
- Απώλεια ελέγχου: Δυσκολία στη ρύθμιση της χρήσης ουσιών παρά την επιθυμία μείωσης.
- Συνεχιζόμενη χρήση παρά τις αρνητικές συνέπειες: Η επιμονή στη χρήση ουσιών παρά τη γνώση ότι προκαλεί προβλήματα υγείας ή κοινωνικά.

1.2.4. Κατηγορίες ουσιών

Η κατανόηση των διαφόρων κατηγοριών ουσιών που εμπλέκονται στην εξάρτηση είναι ζωτικής σημασίας για τη διαμόρφωση αποτελεσματικών στρατηγικών θεραπείας. Οι ουσίες ταξινομούνται ευρέως σε:

- *Κατασταλτικά – Ηρεμηστικά*: Αλκοόλ και βενζοδιαζεπίνες, που προκαλούν χαλάρωση, αλλά εγκυμονούν κινδύνους εξάρτησης και στερητικού συνδρόμου.
- *Διεγερτικά*: Ουσίες όπως η κοκαΐνη και η μεθαμφεταμίνη, που ενισχύουν την ενέργεια αλλά δυνητικά οδηγούν σε σοβαρές ψυχολογικές επιπτώσεις.
- *Παραισθησιογόνα*: Ουσίες που αλλοιώνουν την αντίληψη και τη γνωστική λειτουργία, περιπλέκοντας τη διαδικασία ανάκαμψης.
- *Οπιοειδή*: Αναλγητικά φάρμακα που, αν και αποτελεσματικά, έχουν μεγάλες πιθανότητες κατάχρησης και εξάρτησης.

Η αναγνώριση αυτών των ταξινομήσεων βοηθά στην αναγνώριση προσδιορίζοντας συγκεκριμένα πρότυπα χρήσης και υπογραμμίζει την αναγκαιότητα εξατομικευμένων σχεδίων θεραπείας.

1.2.5. Κοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες

Τα διαγνωστικά κριτήρια για τη διαταραχή χρήσης ουσιών υπογραμμίζουν επίσης τη σημασία των κοινωνικών περιβαλλόντων και των συστημάτων υποστήριξης. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την έναρξη και την ανάρρωση από τη διαταραχή, όπως:

- *Οικογενειακές σχέσεις*: Μια οικογένεια με υποστηρικτική δυναμική ενισχύει δυνητικά την ανάρρωση, ενώ οι δυσλειτουργικές σχέσεις μπορεί να επιδεινώσουν τη χρήση ουσιών.
- *Εργασία και κοινότητα*: Η πρόσβαση σε κοινοτική υποστήριξη και η ευελιξία στο χώρο εργασίας μπορούν να διευκολύνουν τις προσπάθειες απεξάρτησης και ανάκαμψης.
- *Στίγμα και απομόνωση*: Τα άτομα που δεν έχουν κοινωνική υποστήριξη μπορεί να αντιμετωπίσουν αυξημένες προκλήσεις για να ξεπεράσουν την εξάρτηση, τονίζοντας την ανάγκη για θεραπευτικά περιβάλλοντα που προάγουν τη σύνδεση.

1.2.6 Συμπέρασμα και μελλοντικές κατευθύνσεις

Η σύγχρονη κατανόηση της διαταραχής χρήσης ουσιών απαιτεί μια πολυδιάστατη προσέγγιση που ενσωματώνει βιολογικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες στη θεραπεία. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη νευροεπιστήμη παρέχουν σημαντικές γνώσεις σχετικά με τη γενετική προδιάθεση και τους μηχανισμούς του εγκεφάλου που επηρεάζουν την ευαισθησία στην εξάρτηση. Παράλληλα, η έρευνα αναδεικνύει τη σημασία της διπλής διάγνωσης, η οποία συνδέει την ουσιοεξάρτηση με υποκείμενες ψυχιατρικές διαταραχές, τονίζοντας την ανάγκη για ολιστικά θεραπευτικά μοντέλα.

Επιπλέον, η διαμόρφωση αποτελεσματικών στρατηγικών θεραπείας απαιτεί την αναγνώριση κρίσιμων κοινωνικών παραγόντων, όπως η πρόσβαση σε εξειδικευμένη φροντίδα, η οικονομική

κατάσταση και η ανάγκη εξατομικευμένης περίθαλψης. Η εστίαση στη διαφοροποιημένη προσέγγιση της θεραπείας συμβάλλει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων αποκατάστασης, προάγοντας βιώσιμες λύσεις για άτομα που αντιμετωπίζουν την πολυπλοκότητα της εξάρτησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΘΕΜΕΛΙΑ ΤΟΥ ΕΘΙΣΜΟΥ

Η επιστημονική έρευνα έχει αποδείξει ότι η τοξικομανία είναι μια σύνθετη νευροβιολογική διαδικασία, στην οποία εμπλέκονται μηχανισμοί ανταμοιβής, νευροχημικές ανισορροπίες και διαταραχές στις συνάψεις του εγκεφάλου. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων που στοχεύουν στην επαναφορά της λειτουργικότητας του εγκεφάλου και στη διαχείριση των συμπτωμάτων στέρησης.

Παρόλο που οι ψυχολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες επηρεάζουν την πορεία της εξάρτησης, η νευροβιολογία παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση της εξαρτητικής συμπεριφοράς. Μελέτες δείχνουν ότι η έκθεση σε ουσίες προκαλεί αλλαγές στη λειτουργία του μεταχιακού συστήματος και του προμετωπιαίου φλοιού, επηρεάζοντας τη λήψη αποφάσεων, τον αυτοέλεγχο και την παρόρμηση. Αυτή η γνώση ανοίγει νέους δρόμους στην ανάπτυξη φαρμακευτικών και συμπεριφορικών θεραπειών που στοχεύουν στη μακροχρόνια αποκατάσταση.

2.1. Ορισμός της ουσιοεξάρτησης

Ο εθισμός στα ναρκωτικά χαρακτηρίζεται από μια καταναγκαστική εμπλοκή σε ερεθίσματα επιβράβευσης παρά τις δυσμενείς συνέπειες, που τον διακρίνει από την περιστασιακή χρήση ουσιών. Αυτή η καταναγκαστική συμπεριφορά συχνά πηγάζει από αλλαγές στο κύκλωμα ανταμοιβής του εγκεφάλου και αναγνωρίζεται ως χρόνια, υποτροπιάζουσα διαταραχή. Το DSM-5 περιγράφει συγκεκριμένα κριτήρια για τη διάγνωση των διαταραχών χρήσης ουσιών, συμπεριλαμβανομένου του εξασθενημένου ελέγχου της χρήσης ουσιών, της κοινωνικής αναπηρίας, της επικίνδυνης χρήσης, καθώς και φαρμακολογικών κριτηρίων όπως η ανοχή και η απόσυρση. Αυτό το κλινικό πλαίσιο υπογραμμίζει την πολυπλοκότητα του εθισμού, η οποία εκδηλώνεται όχι μόνο στη σωματική εξάρτηση αλλά και σε ψυχολογικές και συναισθηματικές διαστάσεις. Η κατανόηση αυτών των ορισμών είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων, καθώς υπογραμμίζει την ανάγκη για εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές που αντιμετωπίζουν τους μοναδικούς τρόπους με τους οποίους ο εθισμός μπορεί να επηρεάσει τα άτομα με βάση τις συνθήκες ζωής και τα ψυχολογικά τους προφίλ.

-Νευροβιολογικοί Μηχανισμοί Εθισμού

Η εις βάθος ανάλυση των νευροβιολογικών μηχανισμών που διέπουν την εξάρτηση από ψυχοδραστικές ουσίες αποκαλύπτει τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ διαφόρων βιολογικών συστημάτων που ρυθμίζουν τη συμπεριφορά και τη διαδικασία λήψης αποφάσεων (Volkow, N.D., 2016). Στο επίκεντρο αυτής της διαδικασίας εντοπίζονται οι νευροπροσαρμοστικές τροποποιήσεις

που προκύπτουν ως αποτέλεσμα παρατεταμένης έκθεσης σε ουσίες, επιφέροντας μεταβολές στη νευροχημεία και στη λειτουργία νευρωνικών κυκλωμάτων (Koob, G.F. & Volkow, N.D., 2016).

-Συμμετέχοντα Συστήματα Νευροδιαβιβαστών

Η νευροχημική βάση της εξάρτησης χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενός ευρέος δικτύου νευροδιαβιβαστών και των αντίστοιχων υποδοχέων τους, οι οποίοι διαμορφώνουν τη νευρωνική απόκριση στην έκθεση σε ψυχοδραστικές ουσίες (Nestler, 2013). Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι κύριοι νευροδιαβιβαστές που διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην εξαρτησιογόνο συμπεριφορά.

Νευροδιαβιβαστής	Χημικός τύπος	Ρόλος στον εθισμό
Ντοπαμίνη	C8H11NO2	Πρωταρχικός νευροδιαβιβαστής του συστήματος ανταμοιβής, συμβάλλει στην ευφορία και την ενίσχυση εξαρτητικών συμπεριφορών (Hyman et al., 2006; Volkow et al., 2019).
Σεροτονίνη	C10H12N2O	Ρυθμίζει τη διάθεση και τη συναισθηματική σταθερότητα. Δυσλειτουργίες της έχουν συνδεθεί με την κατάθλιψη και το άγχος, που συχνά συνυπάρχουν με τον εθισμό (Sullivan et al., 2018).
Νορεπινεφρίνη	C8H11NO3	Συμμετέχει στην απόκριση στο στρες και στη ρύθμιση της εγρήγορσης. Η απορρύθμισή της ενδέχεται να ενισχύει την αναζήτηση ουσιών μέσω της συσχέτισής της με το άγχος (Koob & Volkow, 2016).
Γάμμα-Αμινοβουτυρικό Οξύ (GABA)	-	Κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής, διατηρεί τη συναπτική ισορροπία. Η δυσλειτουργία του σχετίζεται με άγχος, αυξημένη διεγερσιμότητα και ενίσχυση εξαρτητικών συμπεριφορών (Kalivas & Volkow, 2005).
Γλουταμινικό	C5H9NO4	Κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής, απαραίτητος για τη μάθηση και τη μνήμη. Η απορρύθμισή του συμβάλλει στη διατήρηση του κύκλου της εξάρτησης (Nestler, 2013).

Νευροδιαβιβαστές και ο ρόλος τους στον εθισμό

2.2. Νευροπροσαρμοστικές αλλαγές

Η παρατεταμένη έκθεση σε ψυχοδραστικές ουσίες επιφέρει νευροπροσαρμοστικές μεταβολές στα νευρικά κυκλώματα που σχετίζονται με την ανταμοιβή, μεταβάλλοντας την πυκνότητα των υποδοχέων νευροδιαβιβαστών, τη συναπτική πλαστικότητα και τη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ κρίσιμων εγκεφαλικών περιοχών (Volkow, N.D., 2016).

- **Ντοπαμινεργικές οδοί:** Η επαναλαμβανόμενη χρήση ναρκωτικών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε απορρύθμιση των υποδοχέων D₂ της ντοπαμίνης, μειώνοντας την ανταπόκριση του εγκεφάλου στις φυσικές ανταμοιβές. Αυτός ο μηχανισμός συμβάλλει

στην ενίσχυση της καταναγκαστικής χρήσης ουσιών, καθώς τα άτομα αναζητούν τεχνητούς ενισχυτές προκειμένου να ανακτήσουν τα επιθυμητά συναισθήματα ευχαρίστησης (Hyman, S.E., 2006; Volkow, N.D., 2019).

- **Σεροτονεργική και GABAεργική δυσρύθμιση:** Η διαταραχή της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης σχετίζεται με αυξημένη παρορμητικότητα και συναισθηματική αστάθεια, παράγοντες που επηρεάζουν την ευαλωτότητα στην εξάρτηση. Παράλληλα, η δυσλειτουργία του GABAεργικού συστήματος ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα άγχους και επιληπτικές κρίσεις κατά τη διαδικασία αποχής και στέρησης, ενώ η ισορροπία μεταξύ GABA και γλουταμικού παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του αισθήματος λαχτάρας για χρήση (craving) (Koob, G.F., & Volkow, N.D., 2016).
- **Δομικές αλλαγές:** Περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός – ο οποίος ρυθμίζει τη λήψη αποφάσεων –, και η αμυγδαλή, – υπεύθυνη για τη συναισθηματική επεξεργασία –, εμφανίζουν δομικές μεταβολές που μειώνουν τον έλεγχο των παρορμήσεων και ενισχύουν τη συναισθηματική δυσλειτουργία, συμβάλλοντας στην ενίσχυση της εξαρτητικής συμπεριφοράς (Nestler, E.J., 2013).

2.3. Γενετικοί παράγοντες και προδιάθεση στην εξάρτηση

Οι μελέτες της γενετικής επιρροής στην εξάρτηση υποδεικνύουν ότι η κληρονομικότητα των διαταραχών χρήσης ουσιών εκτιμάται μεταξύ 40% και 60%, με βάση έρευνες σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους (Goldman, D., 2005).

- **Ντοπαμινεργικά γονίδια:** Πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς και μεταφορείς ντοπαμίνης, όπως DRD₂ και DAT₁, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εθισμού, επηρεάζοντας τον βαθμό ανταμοιβής που βιώνεται κατά τη χρήση ουσιών (Blum, K., 2012).
- **Σεροτονινεργικοί και γλουταμινεργικοί παράγοντες:** Γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με το σεροτονινεργικό και το γλουταμινεργικό σύστημα έχουν συνδεθεί με υψηλότερη προδιάθεση για εξάρτηση, επηρεάζοντας τη ρύθμιση της διάθεσης και τη συναπτική πλαστικότητα (Liestner, M.B., 2019).
- **Επιγενετική και νευροπλαστικότητα:** Το γενετικό υπόβαθρο αλληλεπιδρά με περιβαλλοντικούς παράγοντες, τροποποιώντας την έκφραση κρίσιμων γονιδίων μέσω επιγενετικών μηχανισμών, γεγονός που μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης εξαρτητικής συμπεριφοράς (Volkow, N.D., 2013).

2.4. Η οδός ανταμοιβής (The reward pathway)

Η οδός της ανταμοιβής συνιστά έναν θεμελιώδη νευροβιολογικό μηχανισμό μέσω του οποίου τόσο οι εγγενείς ανταμοιβές όσο και οι ψυχοδραστικές ουσίες επιδρούν στη συμπεριφορά. Η λειτουργία της διαμεσολαβείται κυρίως από την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, με κυρίαρχο ρόλο να διαδραματίζει η ντοπαμίνη (Volkow, N.D., 2015).

Οι ντοπαμινεργικές οδοί αποτελούν κεντρικούς νευρωνικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στη νευροβιολογική βάση του εθισμού. Η χορήγηση ψυχοδραστικών ουσιών πυροδοτεί σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης ντοπαμίνης στο σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου, ιδίως στον επικλινή πυρήνα και την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (Hyman, S.E., 2006). Η οξεία αυτή ενίσχυση της ντοπαμινεργικής σηματοδότησης ενδυναμώνει την αίσθηση ευχαρίστησης και εδραιώνει έναν ισχυρό συσχετισμό μεταξύ της ουσίας και της ευφορικής εμπειρίας που απορρέει από τη χρήση της. Η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ψυχοδραστικές ουσίες οδηγεί σε νευροπροσαρμοστικές μεταβολές, οι οποίες μειώνουν τη φυσιολογική απόκριση ανταμοιβής του εγκεφάλου, αυξάνοντας σταδιακά την απαίτηση για μεγαλύτερες δόσεις προκειμένου να επιτευχθούν τα ίδια αποτελέσματα (Volkow, N.D., 2013).

2.4.1. Επίδραση στο σύστημα ανταμοιβής

Οι εθιστικές ουσίες προκαλούν υπερφυσική αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης, υπερβαίνοντας σημαντικά τα επίπεδα που παρατηρούνται κατά τη φυσιολογική ανταμοιβή (Koob & Volkow, 2016). Αυτή η υπερβολική ενεργοποίηση ενισχύει τη συμπεριφορά αναζήτησης ουσιών, καθώς το άτομο επιδιώκει τη συνεχή επανάληψη της εμπειρίας της ευφορίας. Η παρατεταμένη έκθεση μπορεί να επιφέρει νευροπροσαρμοστικές μεταβολές, οι οποίες επηρεάζουν αρνητικά τόσο την ανταπόκριση του εγκεφάλου στις ουσίες όσο και στις φυσικές ανταμοιβές, αναδιαμορφώνοντας τα νευρωνικά κυκλώματα που σχετίζονται με τη λήψη αποφάσεων και τον έλεγχο της παρόρμησης (Nestler, E.J., 2013).

2.4.2. Δομικές και λειτουργικές αλλαγές

Η χρόνια χρήση ουσιών επιφέρει σημαντικές αλλοιώσεις στην πυκνότητα των υποδοχέων νευροδιαβιβαστών, τις συναπτικές συνδέσεις και τη συνολική αρχιτεκτονική του εγκεφάλου (Sullivan, 2018). Οι πλέον χαρακτηριστικές προσαρμογές περιλαμβάνουν:

- **Αύξηση της πυκνότητας υποδοχέων:** Η μακροχρόνια έκθεση στις ουσίες προκαλεί προσαρμογές στην έκφραση και κατανομή των υποδοχέων νευροδιαβιβαστών, μεταβάλλοντας τη φαρμακοδυναμική απόκριση του εγκεφάλου και ενισχύοντας την ευαισθησία στην εκάστοτε ουσία (Kalivas, P. W., 2009).

- **Νευροπλαστικότητα:** Οι προσαρμογές στη συναπτική πλαστικότητα επηρεάζουν την ικανότητα μάθησης και μνήμης, δυσχεραίνοντας τη διαδικασία απεξάρτησης και ενισχύοντας τη σύνδεση μεταξύ της ουσίας και των ερεθισμάτων που την πυροδοτούν (Nestler, E.J., 2013).

2.4.3. Στερητικά συμπτώματα και λαχτάρα για την ουσία

Οι νευροπροσαρμοστικές τροποποιήσεις που επέρχονται λόγω χρόνιας χρήσης ουσιών οδηγούν σε ενίσχυση των στερητικών συμπτωμάτων όταν η ουσία μειώνεται ή διακόπτεται (Koob, G.F. & Volkow, N.D., 2016). Τα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνουν τόσο σωματικές εκδηλώσεις, όπως νευροφυτική αστάθεια, όσο και ψυχολογικές διαταραχές, όπως έντονη ανησυχία και καταναγκαστική αναζήτηση της ουσίας, γεγονός που επιτείνει τη δυσκολία απεξάρτησης (Volkow, N.D., 2018).

2.5. Νευροχημικά συστήματα και εθισμός

Η διαδικασία του εθισμού διέπεται από περίπλοκες νευροχημικές αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν ένα εκτεταμένο δίκτυο νευροδιαβιβαστών και τους αντίστοιχους υποδοχείς τους. Οι μεταβολές σε αυτά τα συστήματα μπορούν να διαταράξουν τη φυσιολογική ισορροπία του εγκεφάλου, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη και διατήρηση της εξαρτητικής συμπεριφοράς (Volkow, N.D., 2016).

- **GABA:** Ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), ο οποίος μειώνει τη νευρωνική διεγερσιμότητα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του άγχους και της ηρεμίας. Η απορρύθμιση του GABAεργικού συστήματος ως αποτέλεσμα της χρήσης ψυχοδραστικών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιέγερση, αυξημένο άγχος και ενίσχυση των συμπτωμάτων στέρησης (Koob, G.F. & Volkow, N.D., 2016).
- **Γλουταμινικό:** Ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής, ο οποίος είναι απαραίτητος για τη συναπτική πλαστικότητα και τη διαδικασία της μάθησης. Στον εθισμό, η απορρύθμιση της γλουταμινεργικής σηματοδότησης μπορεί να εμποδίσει την ικανότητα του ατόμου να μάθει από αρνητικές εμπειρίες που σχετίζονται με τη χρήση ουσιών, ενισχύοντας έτσι την καταναγκαστική αναζήτηση ναρκωτικών (Kalivas, P.W., 2009).

2.6. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ συστημάτων νευροδιαβιβαστών

Η διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για τη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου. Όταν αυτή η ισορροπία διαταράσσεται, οι επιπτώσεις στη συμπεριφορά και στις γνωστικές διεργασίες μπορούν να είναι σημαντικές. Η απορρύθμιση αυτών των νευροχημικών αλληλεπιδράσεων μπορεί να εντείνει τα

συμπτώματα στέρησης, να αυξήσει τη λαχτάρα (craving) και να καταστήσει δυσκολότερη τη διαδικασία απεξάρτησης (Nestler, E.J., 2013).

Η κατανόηση των νευροχημικών μηχανισμών που διέπουν τον εθισμό έχει ουσιώδη σημασία για τη βελτίωση των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Οι κλινικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στην αποκατάσταση αυτής της ισορροπίας μέσω φαρμακολογικών και ψυχοκοινωνικών στρατηγικών μπορούν να συμβάλουν στη μείωση της πιθανότητας υποτροπής και στην αποτελεσματικότερη διαχείριση των διαταραχών χρήσης ουσιών (Liester, 2019). Μέσω μιας τέτοιας πολυδιάστατης προσέγγισης, είναι δυνατόν να ενισχυθεί η ανάρρωση και να βελτιωθεί η πρόγνωση των ατόμων που πάσχουν από εθισμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΟΠΟΙΟΥΧΑ ΑΝΑΛΗΤΙΚΑ

Ο άνθρωπος σε όλη την ιστορία του έχει ανακαλύψει, εφεύρει, πειραματιστεί και χρησιμοποιήσει διάφορες ουσίες. Η χρήση τους προσαρμοζόταν ανάλογα τη συνθήκη, το περιβάλλον, την κοινωνία και τελικά τον στόχο. Είτε αναφερόμαστε σε ουσίες που ήταν -και είναι- πιο αποδεκτές, όπως το αλκοόλ ή ο καπνός, είτε σε άλλες, συνυφασμένες με μια πιο αρνητική σκοπιά και αντίληψη, όπως το όπιο ή και άλλα ναρκωτικά, συνθετικά ή μη, κάθε εποχή χαρακτηρίζεται από την τάση της.

Από την αρχαιότητα όμως, τα οπιοειδή κάθε προέλευσης κατέχουν σημαντική θέση για τη διαχείριση του πόνου, έως και σήμερα. Γεγονός, που οδήγησε και σε μια λανθασμένη προσέγγιση της χρήσης τους -- είτε λόγω φαρμακευτικού μάρκετινγκ είτε ακατάλληλης αξιολόγησης και χορήγησής τους από επαγγελματίες υγείας – και που είχε σαν αποτέλεσμα την κατάχρηση των ουσιών αυτών, με την διάκριση μεταξύ φαρμάκου και ναρκωτικού να γίνεται όλο και πιο ασαφής. Η τάση μέσα στα χρόνια φυσικά αλλάζει, με ανθρώπους όλων των ηλικιών να καταχράζονται φάρμακα και ναρκωτικά, από αγχολυτικά και παυσίπονα, έως και διεγερτικά ή φάρμακα για το αδυνάτισμα.

Ο ορισμός που δημοσιεύτηκε το 1969 από την Επιτροπή Εμπειρογνομόνων για την Εξάρτηση του Π.Ο.Υ. ήταν *«η επίμονη ή σποραδική υπέρμετρη χρήση ουσίας μη ανταποκρινόμενη ή μη σχετιζόμενη με αποδεκτή ιατρική πρακτική»*. (Malliori, M.M., 2010).

Στην Ελλάδα εκτιμάται ότι περίπου από 1,5 έως 2,3 άτομα ανά 1.000 άτομα πληθυσμού ηλικίας 15-64 ετών κάνουν χρήση υψηλού κινδύνου (χρήση οπιοειδών). Ειδικότερα, σύμφωνα με την πιο πρόσφατη εκτίμηση του ΕΚΤΕΠΝ, η οποία βασίζεται στη διεθνώς προτιμώμενη μέθοδο των πολλαπλών εγγραφών (multiple records ή capture-recapture) στα ετήσια δεδομένα του Δείκτη Αίτησης Θεραπείας, ο συνολικός αριθμός των ατόμων που κάνουν χρήση οπιοειδών υπολογίζεται στα 12.351 άτομα, με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (δ.ε.) 9.920—15.746. Η εκτίμηση για το 2020 ήταν κοντά στην αντίστοιχη για το 2019 (14.753, 95% δ.ε. από 12.188 έως 18.183), καθώς και σε εκείνες για το 2018 και το 2017. Ο συνολικός αριθμός των ατόμων που κάνουν ενέσιμη χρήση (στη διάρκεια των τελευταίων 30 ημερών) εκτιμάται στα 2.488 άτομα (95% δ.ε. 1.915—3.370), χαμηλότερη από την αντίστοιχη εκτίμηση της προηγούμενης χρονιάς, η οποία ήταν 3.287 (95% δ.ε. 2.466—4.599). Για το έτος 2021, ο συνολικός αριθμός των ατόμων που κάνουν χρήση υψηλού κινδύνου ηλικίας 15-64 ετών με κύρια ουσία τα οπιοειδή υπολογίζεται στα 10.593 άτομα, με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 7.446 – 16.271 βάσει της καθιερωμένης ανάλυσης με τρεις πηγές. Σε σχέση με το μέγεθος του γενικού πληθυσμού αυτής της ηλικίας, αντιπροσωπεύει μία αναλογία 1,57 τοις χιλίοις (95% δ.ε. 1,10 – 2,41) (ΕΚΤΕΠΝ).

Συνοπτικά, δεν είναι πάντα οι ουσίες που οδηγούν σε εθισμό καθ' αυτές από μοναδική ή σποραδική χρήση. Όταν οι δραστικές ουσίες λαμβάνονται ως θεραπεία, στις κατάλληλες δόσεις, ακολουθώντας τις οδηγίες χρήσης τους και υπό αυστηρή επιτήρηση χορήγησης, αποτελούν

ορόσημο στη θεραπεία ή την ανακούφιση ορισμένων παθολογιών. Από την άλλη, η χρήση φυσικά μπορεί να γίνει επιβλαβής, όταν τα παραπάνω πλαίσια καταρριφθούν, οδηγώντας στην ανεξέλεγκτη χρήση φαρμάκων και ουσιών.

3.1. Η κρίση των οπιοειδών

Η κρίση των οπιοειδών αποτελεί μια πολυδιάστατη κατάσταση, πρωταρχικού ενδιαφέροντος για τη δημόσια υγεία, η οποία επιδεινώνεται σημαντικά από την ευρεία συνταγογράφηση και την παράνομη χρήση οπιοειδών αναλγητικών. Τα οπιοειδή, που αρχικά επανδρώθηκαν για την αποτελεσματικότητά τους στην ανακούφιση του πόνου, εμπλέκονται όλο και περισσότερο σε μια δραματική αύξηση των θανάτων από εθισμό και υπερβολική δόση, σε διάφορους πληθυσμούς. Οι επιθετικές τακτικές μάρκετινγκ φαρμακευτικών εταιρειών, η ανεπαρκής εκπαίδευση στα πρωτόκολλα διαχείρισης του πόνου των επαγγελματιών υγείας και η ελλιπής ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τους συνοδούς κινδύνους των οπιοειδών φαρμάκων, αποτελούν μερικούς από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην όλη κατάσταση. Το στίγμα που περιβάλλει τον εθισμό περιπλέκει περαιτέρω τις προσπάθειες αποκατάστασης, αποτρέποντας συχνά τα άτομα από την αναζήτηση της απαραίτητης θεραπείας. Προς αντιστάθμιση του φαινομένου, διάφορες πολιτικές δημόσιας υγείας έχουν εφαρμόσει αυστηρότερες κατευθυντήριες γραμμές συνταγογράφησης και αυξημένη προσβασιμότητα σε προγράμματα θεραπείας απεξάρτησης, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για μια ολοκληρωμένη προσέγγιση που όχι μόνο μειώνει τις συνταγές οπιοειδών, αλλά παράλληλα ενισχύει την ενσυναίσθηση και την κατανόηση σε όσους πάσχουν από διαταραχές χρήσης ουσιών (CDC 201; NIDA 2021).

3.2. Ορισμός και τύποι οπιοειδών

Ως οπιοειδή ονομάζουμε όλες τις ουσίες που προέρχονται ή μιμούνται, τις φυσικές οπιούχες ουσίες, που απαντώνται στο φυτό *Papaver Somniferum*. Τα οπιοειδή δρουν στους υποδοχείς των οπιοειδών του εγκεφάλου, καθώς και άλλων οργάνων, παράγοντας ένα αποτέλεσμα παρόμοιο με αυτό της μορφίνης. Αξίζει να σημειωθεί πως με τον όρο «οπιοειδή» αναφερόμαστε σε όλες εκείνες τις ουσίες, φυσικές ή συνθετικές, οι οποίες προσδένονται στους υποδοχείς αυτούς και οδηγώντας σε όλες τις ευεργετικές, αλλά και δυσμενείς επιδράσεις και αποτελέσματα. Από την άλλη, προσδίδεται ο όρος «οπιούχες ουσίες» στις αλκαλοειδείς ενώσεις που συναντώνται φυσικά στη ρητίνη της παπαρούνας του οπίου.

Τα οπιοειδή μπορούν να ταξινομηθούν με βάση την προέλευσή τους—φυσικά (π.χ. μορφίνη και κωδεΐνη), ημισυνθετικά οπιοειδή (π.χ. οξυκωδόνη) και συνθετικά οπιοειδή (π.χ. φεντανύλη)—ενώ το καθένα παρουσιάζει ξεχωριστές φαρμακολογικές ιδιότητες που επηρεάζουν την κλινική τους χρήση, το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Τα φυσικά οπιοειδή εξάγονται απευθείας από το όπιο, ενώ τα ημισυνθετικά είναι χημικά τροποποιημένα παράγωγα που προέκυψαν είτε τυχαία είτε στοχευμένα για την ενίσχυση της δράσης τους και του αποτελέσματος. Τα συνθετικά οπιοειδή συντίθενται εξ ολοκλήρου εργαστηριακά και έχουν συνήθως υψηλότερη ισχύ, ενώ ταυτόχρονα η έναρξη της δράσης τους είναι πιο άμεση. Η κατανόηση αυτών των λεπτών διαφορών είναι ύψιστης σημασίας, για την καταλληλότερη προσαρμογή των στρατηγικών διαχείρισης του πόνου από τους κλινικούς, σταθμίζοντας τα θεραπευτικά οφέλη έναντι των πιθανών κινδύνων εθισμού και υπερβολικής δόσης.

-Οπιούχες φυσικές ενώσεις: Μορφίνη, κωδεΐνη, θηβαΐνη – Δεν περιλαμβάνονται οι νοσκαΐνη και η παπαβερίνη, καθώς έχουν άλλο μηχανισμό δράσης. Η μορφίνη και η κωδεΐνη είναι τα πιο αναγνωρισμένα φυσικά οπιοειδή, με τη μορφίνη να χρησιμεύει ως το χρυσό πρότυπο για την ανακούφιση από έντονους πόνους. Η κωδεΐνη χρησιμοποιείται συχνά για ηπιότερο πόνο και ως κατασταλτικό του βήχα. Και τα δύο απαιτούν προσεκτική παρακολούθηση λόγω της πιθανότητας εθισμού.

-Ημισυνθετικές οπιούχες ενώσεις - Εστέρες της μορφίνης: Υδρομορφόνη, υδροκωδόνη, οξυκωδόνη, οξυμορφόνη, διακετυλομορφίνη (ηρωίνη), νικομορφίνη, διπροπανοϋλμορφίνη, δεσομορφίνη, ακετυλπροπιονυλμορφίνη, διβενζοϋλμορφίνη, διακετυλδιδρομορφίνη. Η οξυκωδόνη και η υδροκωδόνη συνταγογραφούνται συνήθως για μέτριο έως σοβαρό πόνο. Αυτά τα οπιοειδή προσφέρουν ενισχυμένα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε σύγκριση με τα φυσικά οπιοειδή, αλλά εξακολουθούν να παρουσιάζουν κινδύνους κατάχρησης και εξάρτησης.

-Οπιοειδείς συνθετικές ενώσεις: Φαιντανύλη, πεθιδίνη, μεθαδόνη, τραμαδόλη, δεξτροπροποξυφαίνιο. Οι συνθετικοί παράγοντες όπως η φαιντανύλη αναγνωρίζονται για την υψηλή τους δράση, με τη φαιντανύλη να είναι 50 έως 100 φορές πιο ισχυρή από τη μορφίνη. Η ταχεία έναρξη δράσης τους είναι πολύτιμη στην οξεία φροντίδα. Ωστόσο, ενέχουν επίσης σημαντικούς κινδύνους υπερβολικής δόσης.

-Ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια: Ενδορφίνες, εγκεφαλίνες, δυνορφίνες και ενδομορφίνες.

-Φυσικά φυτικά οπιοειδή, μη οπιούχα: Τα φύλλα του φυτού κρατόμ (*Mitragyna speciosa*) περιέχουν ορισμένες οπιοειδείς ουσίες που παράγονται φυσικά και αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς των οπιοειδών μ και δ . Επίσης, το φυτό *Salvia Divinorum* παράγει μια ουσία, τη σαλβινόρινη A, που είναι αγωνιστής των υποδοχέων κ (Μαρσέλος Μ., 1997).

-Σκευάσματα με συνδυαστική δράση: Σκευάσματα που συνδυάζουν οπιοειδείς και μη οπιοειδείς αναλγητικές ουσίες (π.χ. ακεταμινοφαίνη) ενισχύοντας την ανακούφιση από τον πόνο και ελαχιστοποιώντας τις συνολικές απαραίτητες δόσεις οπιοειδών. Η στρατηγική τους χρήση στοχεύει στον μετριασμό των κινδύνων που συνδέονται με τη θεραπεία με οπιοειδή.

Τα οπιοειδή ορίζονται όχι μόνο από τη χημική τους προέλευση αλλά και από τις φαρμακολογικές τους επιδράσεις, οι οποίες διαπιστώνονται μέσω της δέσμευσής τους σε συγκεκριμένους υποδοχείς στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Οι κύριοι τύποι υποδοχέων που εμπλέκονται στη δράση των οπιοειδών περιλαμβάνουν τους υποδοχείς μι (μ) ή MOP, δέλτα (δ) ή DOP και κάπα (κ) ή KOP. Ένας πρόσθετος τύπος σύνδεσης οπιοειδών ουσιών υποδοχέας είναι το ORL-1 (όπως ο υποδοχέας οπιοειδών 1, ή υποδοχέας nociceptin). Τρεις επιπλέον τύποι υποδοχέων δέσμευσης οπιοειδών συνδετών έχουν ανακαλυφθεί, οι υποδοχείς οπιοειδών ζήτα, έψιλον και σίγμα.

Όλοι οι τύποι υποδοχέων οπιοειδών παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στην κατανομή τους γεγονός που συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας και των ενδεχόμενων παρενεργειών. Για παράδειγμα, οι υποδοχείς μ είναι κυρίως υπεύθυνοι για τις αναλγητικές και ευφορικές επιδράσεις των οπιοειδών, ενώ οι υποδοχείς δέλτα και κάπα ρυθμίζουν τις συναισθηματικές αποκρίσεις στον πόνο και μπορούν να εξουδετερώσουν ορισμένα ευφορικά αποτελέσματα, αντίστοιχα. Από την άλλη πλευρά, οι δυσμενείς επιπτώσεις της κατάχρησης οπιοειδών περιλαμβάνουν γνωστική εξασθένηση, γαστρεντερικά συμπτώματα (δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος), υπόταση, σεξουαλική δυσλειτουργία, αναπνευστικά και καρδιαγγειακά προβλήματα (Ghelardini, C., 2015; Koob, G.F. & Le Moal, M., 2006; Stein, C., 2003; Gosnell, B.A., 2013).

Αυτή η κατανόηση βοηθά τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης στη δημιουργία εξατομικευμένων σχεδίων διαχείρισης πόνου που λαμβάνουν υπόψη το ιστορικό του ασθενούς, τη σοβαρότητα του πόνου και τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

3.3. Κλινικές χρήσεις

Τα οπιοειδή είναι αναπόσπαστο μέρος της διαχείρισης του πόνου σε διάφορες περιπτώσεις, από τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο έως τις καταστάσεις χρόνιου πόνου.

Ο πόνος είναι το μέσο του σώματος για τη σηματοδότηση της βλάβης ιστού και ορίζεται ως «μια δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται ή μοιάζει με αυτή που σχετίζεται με πραγματική ή πιθανή βλάβη των ιστών», σύμφωνα με τον IASP (International Association for the Study of Pain) και τον WHO (Raja S.N., 2020).

Για τον οξύ πόνο, τα οπιοειδή χρησιμεύουν ως θεραπείες πρώτης γραμμής λόγω της ταχείας αναλγητικής τους δράσης. Ωστόσο, η διαχείριση του χρόνιου πόνου απαιτεί μια πολύπλευρη προσέγγιση για την αποφυγή της ανοχής και της εξάρτησης. Οι πολupoικίλες στρατηγικές διαχείρισης του πόνου, που ενσωματώνουν μη οπιοειδή αναλγητικά, φυσικοθεραπεία και ψυχολογική υποστήριξη, χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων των ασθενών, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τους κινδύνους που σχετίζονται με την παρατεταμένη χρήση οπιοειδών. Επιπλέον, η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με οπιοειδή είναι απαραίτητη για τη διευκόλυνση της τεκμηριωμένης λήψης αποφάσεων.

3.4. Ενδογενές σύστημα οπιοειδών

Τα ενδογενή οπιοειδή, είναι πεπτιδικά μόρια, - τα οποία παράγονται μέσω ενζυμικής υδρόλυσης από μεγαλύτερες μακροπεπτιδικές δομές- που χωρίζονται σε 3 τύπους: *Εγκεφαλίνες*, *ενδορφίνες* και *δυνορφίνες*. Τη δράση αυτών των πεπτιδίων έρχονται να μιμηθούν τα οπιοειδή φάρμακα, ενισχύοντας την αναλγητική τους δράση.

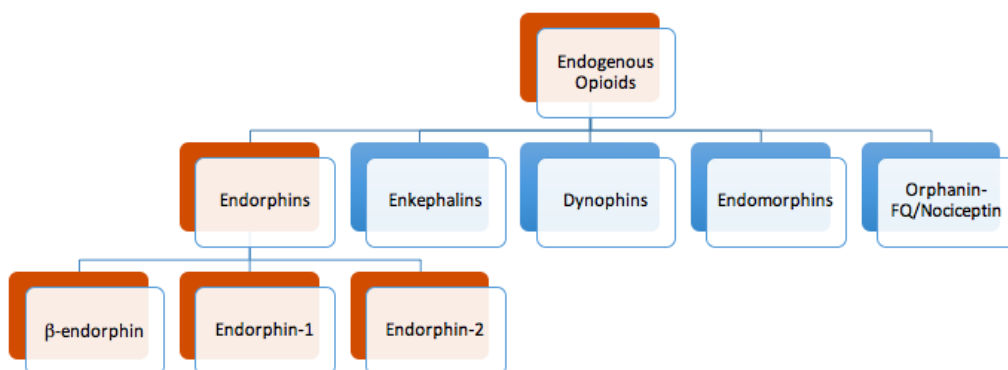
Τα αναλγητικά αποτελέσματα των οπιοειδών συνδέονται κυρίως με την αλληλεπίδρασή τους με τους υποδοχείς οπιοειδών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), τόσο προσυναπτικά όσο και μετασυναπτικά, όπου αναστέλλεται η μετάδοση των σημάτων πόνου και αλλάζει, επί της ουσίας, η αντίληψη του πόνου.

Υπάρχουν 3 τύποι υποδοχέων με τους οποίους τα οπιοειδή αλληλεπιδρούν έχοντας διαφορετική σειρά συγγένειας και επιλεκτικότητας. Κατά την αλληλεπίδρασή τους με τους υποδοχείς που αναφέραμε και παραπάνω, τα οπιοειδή ξεκινούν μια σειρά ενδοκυτταρικών συμβάντων που αναστέλλουν την απελευθέρωση εκείνων των νευροδιαβιβαστών που εμπλέκονται στη σηματοδότηση του πόνου. Για παράδειγμα, τα οπιοειδή μειώνουν την απελευθέρωση της ουσίας P, ενός βασικού νευροδιαβιβαστή στην οδό του πόνου, ρυθμίζοντας έτσι τόσο τα αισθητηριακά όσο και τα συναισθηματικά θεμέλια του πόνου.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες - όπως η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση - επηρεάζουν περαιτέρω την έναρξη και τη διάρκεια της δράσης των οπιοειδών, καθιστώντας αναγκαία μια εξατομικευμένη προσέγγιση στη χορήγησή τους για τη διαχείριση του πόνου.

3.4.1. Υποδοχείς οπιοειδών

Οι υποδοχείς οπιοειδών που βρίσκονται κυρίως στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και τη γαστρεντερική οδό, παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του πόνου και των συναισθηματικών

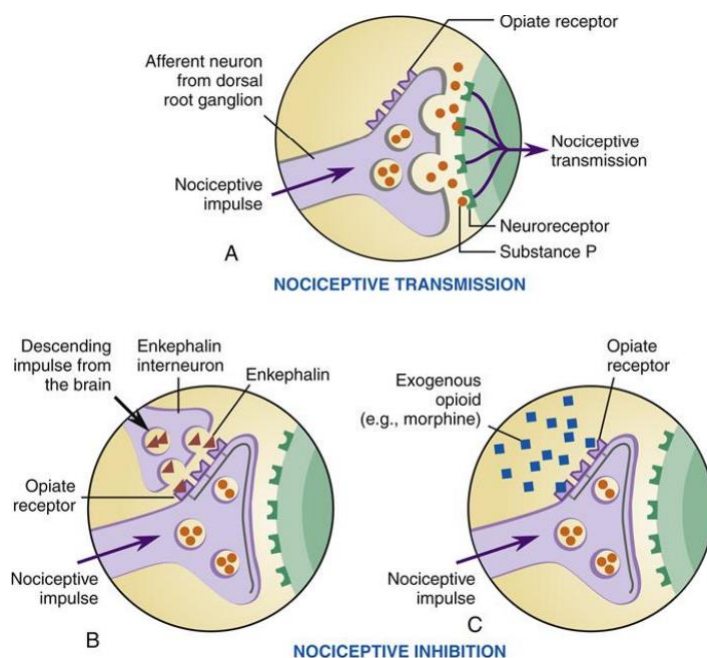


Ταξινόμηση των ενδογενών πεπτιδίων που δρουν στους υποδοχείς του οπίου (Πηγή:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Endogenous_Opioids-Endorphins_Schematic.png)

αποκρίσεων. Η κατανομή και η πυκνότητά τους ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ατόμων, επηρεάζοντας την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία με οπιοειδή.

Οι υποδοχείς των οπιοειδών αποτελούν μέρος της κατηγορίας των υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με την πρωτεΐνη G, ενώ έχουν ανακαλυφθεί πολλές υποκατηγορίες (Al-Hasani, R. & Bruchas, M.R., 2011). Κατανέμονται σε όλα τα όργανα και τους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του ΚΝΣ, του περιφερικού νευρικού συστήματος, του γαστρεντερικού και το ανοσοποιητικού, των ενδοκρινικών αδένων και το δέρμα, όπου επηρεάζουν διαφορετικά.

Δρουν μέσω των αλλαγών (μείωση) που προκαλούν στη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης και τα επίπεδα cAMP, στη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης, της πρωτεΐνης CREB και στη μεταφορά ιόντων ασβεστίου και καλίου. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών οδηγεί σε αλλαγές στην ουσία P, ενώ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην GABAεργική, γλουταμινεργική και ντοπαμινεργική μετάδοση, οδηγώντας σε μείωση της αίσθησης του πόνου, ενεργοποίηση του συστήματος ανταμοιβής και της ευφορικής αίσθησης. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως η τραμαδόλη και η ταπενταδόλη παρουσιάζουν μια μικρή διαφορά στον τρόπο δράσης, καθώς επηρεάζουν και την επαναπρόσληψη των μονοαμινών. Παράλληλα, οι αγωνιστές των οπιοειδών έχει αποδειχθεί πως αλληλεπιδρούν με την ωκυτοκίνη, το νευροπεπτίδιο Y και με το ορμονικό σύστημα της διέγερσης των μελανοκυττάρων (Quinn, D.I., 1997; Ghelardini, C., 2015; Koob, G.F. & Le Moal, M., 2006; Stein, C., 2003; Gosnell, B.A., 2013; Pasternak, G.W., & Pan, Y.X., 2013).



Μηχανισμός μετάδοσης ερεθίσματος πόνου και μηχανισμός δράσης οπιοειδών (Πηγή: Ψηφιακό υλικό Αριστοτέλειου πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης)

Τα μέγιστα αποτελέσματα που παράγονται από ένα συγκεκριμένο οπιοειδές καθορίζονται από τη φύση των αλληλεπιδράσεων του με τους συζευγμένους αυτούς υποδοχείς με την G πρωτεΐνη (Selley, D.E., 1998; 2003). Έτσι, σύμφωνα με την επίδρασή τους στους υποδοχείς οπιοειδών, οι συνδέτες μπορούν να ταξινομηθούν ως αγωνιστές, ανταγωνιστές, μερικοί αγωνιστές και μικτές αγωνιστές/ ανταγωνιστές:

-Πλήρεις αγωνιστές: Μόρια που δεσμεύονται ισχυρά με τους υποδοχείς οπιοειδών και υφίστανται ισχυρές στερεοχημικές αλλαγές για να ασκήσουν τη δράση τους: Μορφίνη, ηρωίνη, υδροκωδόνη, υδρομορφόνη, φαιντανύλη, μεθαδόνη, οξυκωδόνη και οξυμορφόνη.

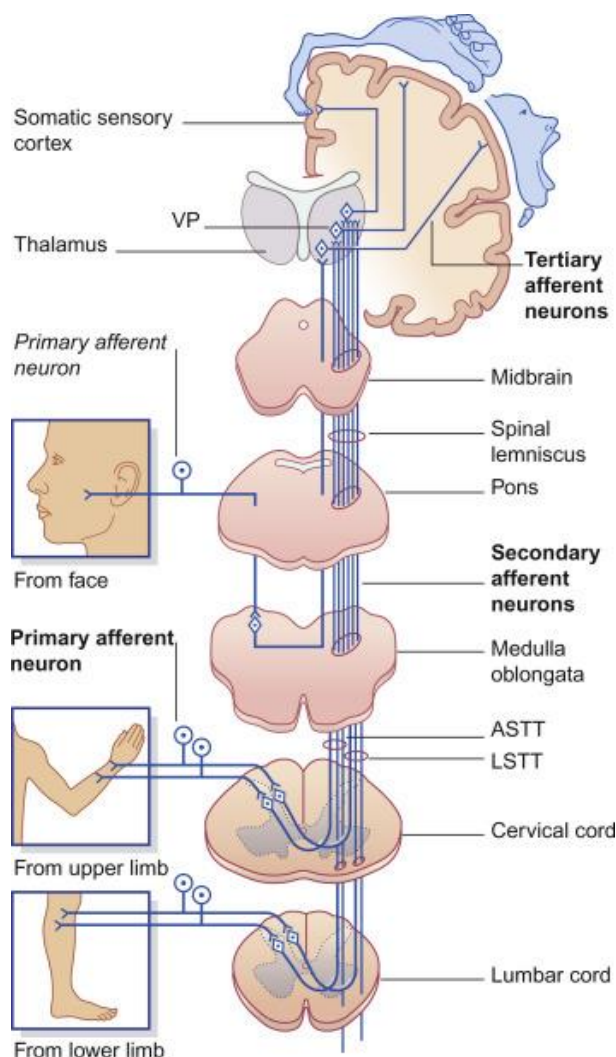
-Μερικοί αγωνιστές: Προσδένονται με τρόπο ασθενέστερο στους υποδοχείς – στόχους και προκαλούν πιο ήπιες στερεοχημικές αλλαγές και ενεργοποίηση των υποδοχέων, ενώ σε χαμηλές δόσεις δίνουν παρόμοια αναλγητικά αποτελέσματα με τους πλήρεις αγωνιστές. Η αύξηση της δόσης δεν οδηγεί σε αύξηση της αναλγητικής δράσης: Βουπρενορφίνη, τραμαδόλη και βουτορφανόλη.

-Μεικτοί ανταγωνιστές: Ουσίες που λειτουργούν ως αγωνιστές σε ορισμένους υποδοχείς και ως ανταγωνιστές σε ορισμένους άλλους, ενώ η δράση τους είναι δοσοεξαρτώμενη, δηλαδή δρουν ως αγωνιστές σε ορισμένες δόσεις και ως ανταγωνιστές σε άλλες: Βουπρενορφίνη, βουτορφανόλη, ναλβουφίνη και πενταζοκίνη. Για παράδειγμα, η βουπρενορφίνη είναι μερικός μ-αγωνιστής και κ-ανταγωνιστής και ασθενής δ-ανταγωνιστής. Η βουτορφανόλη είναι ένας μ-ανταγωνιστής και μερικός κ-αγωνιστής, η πενταζοκίνη είναι ένας μερικός μ-αγωνιστής και κ-αγωνιστής και η ναλβουφίνη είναι ένας μ-ανταγωνιστής και κ-αγωνιστής.

-Ανταγωνιστές: Ναλοξόνη και ναλτρεξόνη.

Επιπλέον, εκτός από τη δράση τους στο ενδογενές οπιοειδές σύστημα, πολλά συνθετικά οπιοειδή έχουν συμπληρωματικά αποτελέσματα (δηλαδή, αναστολή της πρόσληψης νορεπινεφρίνης και αναστολή του υποδοχέα NMDA, με αυξημένη σηματοδότηση γλουταμικού και GABA), έτσι ώστε και άλλα συστήματα σηματοδότησης στον εγκέφαλο, που οδηγούν δυνητικά σε ψυχοδραστικές επιδράσεις, χρησιμοποιούνται ως μεσολαβητές για ενίσχυση των δράσεων των αποτελεσμάτων (Koob, G.F. & Le Moal, M., 2006; Gosnell, B.A., 2013, Pasternak, G.W., and Pan, Y.X., 2013).

Τόσο τα ενδογενή όσο και τα εξωγενή οπιοειδή που δρουν ως αγωνιστές, έχουν καλύτερα αποτελέσματα και μεγαλύτερη ισχύ, αναστέλλοντας τη μετάδοση του ερεθίσματος του πόνου



Οδός οπίσθιας στήλης-έσω λημνίσκου (Πηγή: Hernández-Godínez, B., 2014)

επεμβαίνοντας σε διαφορετικά επίπεδα, έτσι ώστε να μειωθεί η επώδυνη αντίληψη που προκαλείται από τη ενεργοποίηση των αντίστοιχων υποδοχέων.

Τα περισσότερα από αυτά τα αναλγητικά επιδρούν στους μ-υποδοχείς και η ενεργοποίησή τους προκαλεί αίσθημα ευφορίας, αναλγησία έως και αναπνευστική καταστολή (Kreek, M. J., 2012; Zhang, J.; 1998; Ψηφιακό υλικό ΑΠΘ, 2017), αλλά μπορεί να οδηγήσουν σε εξάρτηση και διαταραχές της διάθεσης (Lutz, P. E. & Kieffer, B. L., 2013). Οι πολυποίκιλες αυτές δράσεις προκύπτουν και από την ταυτόχρονη ενεργοποίηση των υποδοχέων κ και δ.

Η αναλγητική δράση των οπιοειδών ασκείται τόσο στο επίπεδο του μυελινικού άξονα της μετάδοσης του σήματος όσο και στο επίπεδο των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού, ενισχύοντας τόσο την ανασταλτική ιδιότητα της κατιούσας οδού, όσο και τη μετάδοση της ανιούσης.

Οι υποδοχείς αυτοί απαντώνται επίσης στο επίπεδο του θαλάμου, των βασικών πυρήνων και σε άλλες σημαντικές περιοχές του ΚΝΣ, μιλάμε και για υπερνωτιαία αναλγητική δράση. Αυτή η δράση συμβαίνει επίσης με την αύξηση της αναστολής της κατιούσας οδού, η οποία είναι κυρίως μονοαμινεργική, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζεται και ευφορική δράση λόγω των πολυάριθμων δομών του ΚΝΣ.

Επομένως, τα αναλγητικά οπιοειδή ασκούν την δράση τους σε (τουλάχιστον) 4 επίπεδα:

- I. Στο περιφερικό νευρικό σύστημα, με όλα τα ακόλουθα αποτελέσματα.
- II. Στο νωτιαίο επίπεδο μέσω του αποκλεισμού της νευροδιαβίβασης σε προσυναπτικό επίπεδο ή/ και τη μετασυναπτική αναστολή του δευτερογενούς νευρώνα.
- III. Στο επίπεδο της περιωδραγωγούς φαιάς ουσίας (PAG) προκαλείται διέγερση που παίζει ρόλο κομβικής σημασίας στη ρύθμιση του πόνου μέσω επιρροής στην κατιούσα οδό raphe-spinalis (θεωρία ελέγχου πύλης).
- IV. Στο επίπεδο της συναισθηματικής διαμόρφωσης, σχετικά με την αντίληψη του πόνου.

3.5. Ανοχή και εξάρτηση

Τα οπιοειδή, ως αναλγητικά, έχουν παίξει καθοριστικό ρόλο στη σύγχρονη ιατρική για τη διαχείριση του έντονου πόνου. Παρακάτω, εμβαθύνουμε στους βιοχημικούς και φυσιοπαθολογικούς μηχανισμούς που διέπουν την ανοχή και την εξάρτηση από τα οπιοειδή.

3.5.1. Μηχανισμοί Δράσης Οπιοειδών

Όπως αναλύσαμε και προηγουμένως, τα οπιοειδή δεσμεύονται στους υποδοχείς των οπιοειδών, κυρίως στον υποδοχέα-μ των οπιοειδών, που βρίσκεται στα νευρωνικά κύτταρα. Αυτή η δέσμευση

προκαλεί αναλγητικά, ηρεμιστικά και ευφορικά αποτελέσματα. Επίσης, θυμίζουμε πως οι υποδοχείς των οπιοειδών είναι συζευγμένοι με την πρωτεΐνη G (GPCR) και ρυθμίζουν τη νευρωνική διεγερσιμότητα επηρεάζοντας τους διαύλους ιόντων καλίου και ασβεστίου. Κατά τη δέσμευση οπιοειδών, υπάρχει εκροή ιόντων καλίου, με αποτέλεσμα την υπερπόλωση και τη μειωμένη διεγερσιμότητα των νευρώνων. Ταυτόχρονα, η εισροή ασβεστίου αναστέλλεται, μειώνοντας την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών.

Η έντονη γρήγορη ευχαρίστηση και ευφορία από τη χρήση (rush) που σχετίζεται με τα οπιοειδή, συνδέεται με το μεσολιμβικό σύστημα ντοπαμίνης και συχνά αναφέρεται ως η οδός ανταμοιβής. Η ενεργοποίηση του μ-υποδοχέα στους GABAεργικούς νευρώνες στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (VTA) μειώνει τον ανασταλτικό έλεγχο των ντοπαμινεργικών νευρώνων, οδηγώντας σε αυξημένη απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα (NAcc) και στον προμετωπιαίο φλοιό (PFC). Αυτή η αύξηση της ντοπαμίνης ενισχύει τις ιδιότητες των οπιοειδών, συμβάλλοντας στη συμπεριφορική εξάρτηση.

3.5.2. Βιοχημικές και φυσιολογικές αλλαγές λόγω χρήσης οπιοειδών

-Αλλαγές ντοπαμινεργικού συστήματος

Η συνεχής διέγερση των υποδοχέων-μ προκαλεί παρατεταμένη αναστολή των ντοπαμινεργικών νευρώνων στο VTA, οδηγώντας σε υπερβολική απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα. Με την πάροδο του χρόνου, τα αυξημένα επίπεδα ντοπαμίνης οδηγούν σε νευροπροσαρμοστικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της ρύθμισης των υποδοχέων και της απευαισθητοποίησης των υποδοχέων ντοπαμίνης, που μειώνουν την απόκριση της οδού ανταμοιβής (μείωση ντοπαμίνης). Αυτή η νευροπροσαρμογή αποτελεί έναν κεντρικό μηχανισμό στην ανάπτυξη καταναγκαστικής συμπεριφοράς αναζήτησης ναρκωτικών και εθισμού.

-Επίδραση στο ενδογενές σύστημα οπιοειδών

Το ενδογενές σύστημα οπιοειδών παίζει ρόλο στη φυσική ανακούφιση από τον πόνο και στη συναισθηματική ρύθμιση, οπότε η παρατεταμένη χρήση οπιοειδών προκαλεί σε αυτό σημαντικές αλλαγές. Η χρόνια έκθεση μειώνει την παραγωγή και την απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών, όπως οι ενδορφίνες, οδηγώντας σε κατάσταση «ανεπάρκειας οπιοειδών» κατά την απόσυρση. Αυτή η ανεπάρκεια συμβάλλει σε αυξημένη ευαισθησία στον πόνο (υπεραλγησία) και συναισθηματική δυσρύθμιση.

-Γλουταμινεργική δυσρύθμιση

Η χρόνια έκθεση μεταβάλλει τη γλουταμινεργική σηματοδότηση στον προμετωπιαίο φλοιό και στην αμυγδαλή, περιοχές υπεύθυνες για τη λήψη αποφάσεων και τη συναισθηματική επεξεργασία.

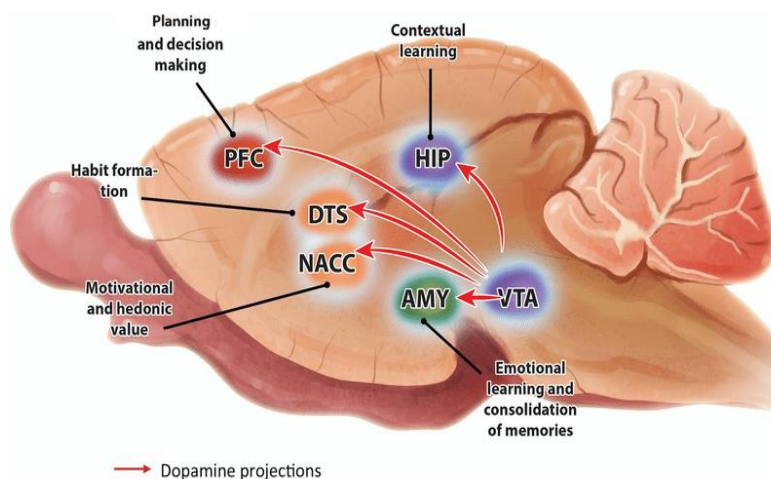
Η έντονη δραστηριότητα γλουταμικού κατά τη διάρκεια της στέρησης επιδεινώνει την έντονη επιθυμία χρήσης (craving) και τα συμπτώματα στέρησης. Η αυξημένη GABAεργική δραστηριότητα που προκύπτει κατά την απόσυρση πιθανώς να οδηγήσει σε υπερδιέγερση, αυξημένο άγχος και συμπτώματα στέρησης. Επίσης, το γλουταμινικό, ως ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής, είναι κρίσιμο για τη συναπτική πλαστικότητα και τη μάθηση.

-Νευροφλεγμονή

Η χρόνια χρήση οπιοειδών ενεργοποιεί τα νευρογλοιακά κύτταρα, ιδιαίτερα τη μικρογλοία και τα αστροκύτταρα, στο ΚΝΣ. Αυτά τα κύτταρα απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και χημοκίνες, οι οποίες συμβάλλουν στη νευροφλεγμονή. Αυτή η φλεγμονώδης απόκριση όχι μόνο επιδεινώνει την ανοχή και την εξάρτηση από τα οπιοειδή αλλά επηρεάζει επίσης τις γνωστικές λειτουργίες και τη συναισθηματική ρύθμιση.

-Δομικές αλλαγές του εγκεφάλου

Μελέτες απεικόνισης έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια χρήση οπιοειδών μπορεί να οδηγήσει σε δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο. Μειώσεις στον όγκο της φαιάς ουσίας έχουν παρατηρηθεί σε περιοχές που σχετίζονται με το σύστημα ανταμοιβής, όπως ο επικλινής πυρήνας, καθώς και σε περιοχές που είναι υπεύθυνες για τον έλεγχο των παρορμήσεων και τη λήψη αποφάσεων, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός. Αυτές οι δομικές αλλαγές διακωδικοποιούν περαιτέρω συμπεριφορές εθισμού.



Schematic diagram of the primary dopaminergic projections of the brain reward circuit. The Ventral tegmental area (VTA) is the main source of DA in the reward system. The amygdala (AMY) contributes to the emotional learning and consolidation of memories. The nucleus accumbens (NACC) or ventral striatum is the central component of the motivation and the hedonic value. The dorsal striatum (DTS) is the basis for habit formation. The prefrontal cortex (PFC) is involved in planning and decision-making. The hippocampus (HIP) is crucial for the contextual learning associated with drug cues (Πηγή: Jiménez González, A. 2022).

3.5.3. Ανοχή

Η ανοχή χαρακτηρίζεται από μειωμένη ανταπόκριση στα οπιοειδή με την πάροδο του χρόνου, απαιτώντας υψηλότερες δόσεις για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται κυρίως σε:

-Απεναισθητοποίηση υποδοχέα

Η παρατεταμένη έκθεση σε οπιοειδή οδηγεί σε φωσφορυλίωση του υποδοχέα-μ από κινάσες, όπως οι κινάσες υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G (GRKs). Αυτή η τροποποίηση ενισχύει τη δέσμευση των β-αρρεστινών στον υποδοχέα, αποσυνδέοντάς τον από τις πρωτεΐνες G και καθιστώντας τον ανενεργό. (Christie M. J., 2008).

-Εσωτερικοποίηση υποδοχέα

Ορισμένα οπιοειδή, όπως η φαιντανύλη, προάγουν την εσωτερικοποίηση των υποδοχέων-μ στα ενδοσώματα, όπου από εκεί οι υποδοχείς μπορούν είτε να επανατοποθετηθούν πίσω στην κυτταρική επιφάνεια είτε να καταστραφούν. Αν και η διαδικασία αυτή έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της υπερδιέγερσης, μειώνει τη διαθεσιμότητα των υποδοχέων και συμβάλλει στην ανοχή (Schultz, S., 2004).

-Αλλαγές μετάδοσης σήματος

Η χρόνια λήψη οπιοειδών τροποποιεί διάφορες οδούς σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης απόκρισης στο κυκλικό AMP (cAMP). Η επίμονη διέγερση οδηγεί σε αντισταθμιστική ανοδική ρύθμιση της αδενυλικής κυκλάσης, εξουδετερώνοντας την αναστολή που προκαλείται από τα οπιοειδή και μειώνοντας την αποτελεσματικότητά τους.

3.5.4 Εξάρτηση

Η εξάρτηση προκύπτει από τις παρατεταμένες νευροπροσαρμοστικές αλλαγές, ιδιαίτερα στο μεσολιμβικό σύστημα ντοπαμίνης. Η χρόνια χρήση οπιοειδών ενισχύει τη ντοπαμινεργική δραστηριότητα ενώ ταυτόχρονα προκαλεί αντισταθμιστικές αλλαγές, όπως είπαμε και νωρίτερα:

i. Αυξημένη ρύθμιση της αδενυλικής κυκλάσης

Καθώς τα οπιοειδή αναστέλλουν την παραγωγή cAMP, οι νευρώνες προσαρμόζονται αυξάνοντας τα επίπεδα αδενυλικής κυκλάσης στον οργανισμό. Κατά τη διακοπή της ουσίας, αυτός ο

αντισταθμιστικός μηχανισμός συνεχίζει να δίνει εντολή για αυξημένη παραγωγή cAMP, προκαλώντας συμπτώματα όπως άγχος και γαστρεντερική δυσφορία.

ii. Μεταβολές στους GABAεργικούς νευρώνες

Η παρατεταμένη έκθεση σε οπιοειδή μειώνει τις ανασταλτικές επιδράσεις του GABA, ενισχύοντας τη διεγερτική κατάσταση του ντοπαμινεργικού συστήματος. Αυτή η ανισορροπία συμβάλλει στα συμπτώματα στέρησης και στην επιθυμία για λήψη της ουσίας (craving) (Fields, H. L. & Margolis, E. B., 2014).

iii. Νευροφλεγμονώδεις Αποκρίσεις

Σύνδεση με αυξημένη ενεργοποίηση των γλοίων, η οποία απελευθερώνει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Αυτές οι ουσίες επιδεινώνουν τις νευροπροσαρμογές, περιπλέκοντας περαιτέρω τη διαχείριση της απόσυρσης και της εξάρτησης.

iv. Το άγχος και ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA)

Η απορρύθμιση του άξονα HPA, οδηγεί σε αλλοιωμένα επίπεδα κορτιζόλης και αυξημένες αντιδράσεις στο στρες. Αυτή η απορρύθμιση επιδεινώνει τα συμπτώματα στέρησης και αυξάνει την πιθανότητα για υποτροπή.

3.5.5. Στερητικό σύνδρομο

Η απότομη διακοπή χρήσης οπιοειδών πυροδοτεί στερητικά συμπτώματα, όπως μυϊκούς πόνους, άγχος, διάρροια και έμετο. Η βαρύτητα και η διάρκεια των συμπτωμάτων επηρεάζονται από τη φαρμακοκινητική του οπιοειδούς και τη διάρκεια της χρήσης του. Για παράδειγμα, τα οπιοειδή μακράς δράσης, όπως η μεθαδόνη, προκαλούν παρατεταμένα αλλά λιγότερο έντονα συμπτώματα στέρησης σε σύγκριση με οπιοειδή βραχύτερης δράσης, όπως η μορφίνη. Η απόσυρση σχετίζεται με:

- **Αυξημένη νοραδρενεργική δραστηριότητα.** Η υπερδραστηριότητα του υπομέλανα τόπου (locus coeruleus), λόγω μειωμένης αναστολής που προκαλείται από οπιοειδή, συμβάλλει σε πολλά σωματικά συμπτώματα στέρησης.
- **Δυσρυθμισμένα επίπεδα ντοπαμίνης.** Η απότομη πτώση της ντοπαμίνης κατά τη διάρκεια της απόσυρσης οδηγεί σε ανηδονία και δυσφορία.

Έτσι λοιπόν, η ανάπτυξη ανοχής και εθισμού εξηγείται από τα παραπάνω φαινόμενα. Τα στερητικά συμπτώματα από οπιοειδή είναι ιδιαίτερα δυσάρεστα και αμβλύνουν περαιτέρω την επιθυμία και τη λαχτάρα για χρήση. Ανάλογα με τη σοβαρότητά τους, αυτά τα συμπτώματα μπορούν να ταξινομηθούν σε 5 βαθμούς (από 0 έως 4) (Koob, G.F. & Le Moal, M., 2006):

- Βαθμός 0: Λαχτάρα (για την ουσία) και άγχος.
- Βαθμός 1: Παρουσιάζεται επιπλέον χασμουρητό, ενώ παρατηρείται αυξημένη εφίδρωση, καταρροή και δακρύρροια.
- Βαθμός 2: Αυξημένη ένταση και ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος (μυδρίαση, ανατρίχιασμα, έντονο τρέμουλο και συσπάσεις/σπασμοί, έξαψη και ρίγη) έντονο πόνο σε αρθρώσεις, οστά και μύες, απώλεια όρεξης.
- Βαθμός 3: Όλα τα παραπάνω και επιπλέον αυξημένη ένταση, αϋπνία, συμπτώματα έντονης δραστηριότητας του συμπαθητικού (αύξηση αρτηριακής πίεσης, θερμοκρασίας σώματος, καρδιακού και αναπνευστικού ρυθμού, ανησυχία, μυϊκές συσπάσεις) και ναυτία.
- Βαθμός 4: Όλα τα παραπάνω, περαιτέρω αυξημένη ένταση, έμετος, διάρροια, απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους, υιοθέτηση εμβρυϊκής θέσης, αυθόρμητη ακούσια εκσπερμάτιση/οργασμός, αφυδάτωση με αιμοσυμπύκνωση και ηωσινοπενία και υψηλή γλυκόζη αίματος.

Τα συμπτώματα μπορούν να μειωθούν με χορήγηση β-αναστολέων, ηρεμιστικών, αντιψυχωσικών, υποστηρικτική θεραπεία (ενυδάτωση, παρεντερική σίτιση, γαστροπροστατευτικοί παράγοντες κ.λπ.) και χορήγηση ανάλογων μορφών. (Tenev, V. 2020).

Οι διπλές προκλήσεις της ανοχής και της εξάρτησης υπογραμμίζουν την ανάγκη για συνετές πρακτικές συνταγογράφησης οπιοειδών. Οι στρατηγικές μετριασμού των παραπάνω ζητημάτων περιλαμβάνουν:

- **Χρήση μερικών αγωνιστών:** Φάρμακα όπως η βουπρενορφίνη, που ενεργοποιούν εν μέρει τους υποδοχείς μ, προσφέρουν αναλγησία με χαμηλότερο κίνδυνο εξάρτησης.
- **Προώθηση της ανακύκλωσης υποδοχέων:** Η φαρμακευτική ανάπτυξη νέων οπιοειδών που δυνητικά θα διευκολύνουν την εσωτερίκευση και την ανακύκλωση των υποδοχέων μ θα μπορούσε να μειώσει το πρόβλημα της ανοχής.
- **Συνδυαστικές θεραπείες:** Ο συνδυασμός οπιοειδών με ανοσοενισχυτικά, όπως οι ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA, μπορεί να αποτρέψει την ανοχή ρυθμίζοντας τη νευρική πλαστικότητα.

Οι βιοχημικοί και φυσιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν την ανοχή και την εξάρτηση από τα οπιοειδή υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα της κλινικής χρήσης τους. Ενώ τα οπιοειδή παραμένουν απαραίτητα για τη διαχείριση του έντονου πόνου, η δυνατότητά τους για ανοχή και

εξάρτηση απαιτεί προσεκτική διαχείριση. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στον σχεδιασμό οπιοειδών που διατηρούν την αναλγητική αποτελεσματικότητα, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τον κίνδυνο νευροπροσαρμοστικών αλλαγών.

3.6 Κατάχρηση κοινών οπιοειδών

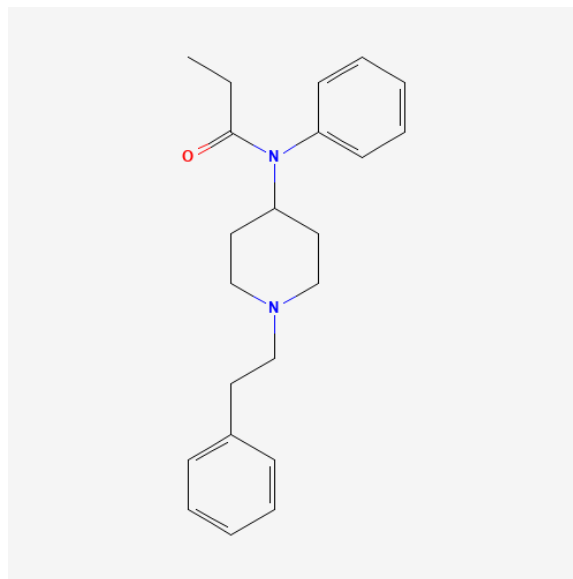
Έχοντας επίγνωση των ψυχοτρόπων και επικίνδυνων επιδράσεων της μορφίνης, η οποία προκαλεί εθισμό, είναι απαραίτητο να αναλυθούν ορισμένα παράγωγα φάρμακα. Οι ουσίες αυτές κερδίζουν δημοτικότητα, ιδιαίτερα στους νέους, ακόμη και στη χώρα μας. Η ακατάλληλη χρήση φαρμάκων, ιδιαίτερα όταν καταναλώνονται για ψυχαγωγικούς σκοπούς και χωρίς ιατρική ανάγκη και συνταγή, μπορεί να είναι εξαιρετικά επικίνδυνα και, σε ορισμένες περιπτώσεις, θανατηφόρα. Η λανθασμένη χρήση εγκυμονεί σοβαρούς κινδύνους για την υγεία και συμβάλλει στην ανάπτυξη εξάρτησης. Αυτό το δοκίμιο εξετάζει ευρέως χρησιμοποιούμενα οπιοειδή:

- Φαιντανύλη
- Οξυκωδόνη
- Τραμαδόλη
- Κωδεΐνη

3.6.1. Φαιντανύλη ($C_{22}H_{28}N_2O$)

Η φαιντανύλη είναι ένα ισχυρό συνθετικό οπιοειδές αναλγητικό που ανήκει στην κατηγορία των φαινυλπυπεριδινών και συγκεκριμένα στις 4-ανιλιδιοπυπεριδίνες. Συντέθηκε το 1960 από τον Janssen (Taylor, D.R., 2005), κατά τη διάρκεια μιας περιόδου που επικεντρώθηκε στη δημιουργία όλο ισχυρότερων οπιοειδών. Η φαιντανύλη είναι 80-100 φορές ισχυρότερη από τη μορφίνη και 25-40 φορές ισχυρότερη από την ηρωίνη, με μια θανατηφόρα δόση για τον άνθρωπο που υπολογίζεται σε περίπου 2 mg (Ellis, C.R., 2018).

Παράλληλα, η μοριακή δομή της φαιντανύλης προσφέρει τουλάχιστον πέντε θέσεις για χημική τροποποίηση, επιτρέποντας τη δημιουργία πολυάριθμων παραγώγων. Αυτά τα παράγωγα έχουν αξιοποιηθεί για την ανάπτυξη και κυκλοφορία νέων μορίων στην παράνομη αγορά ναρκωτικών (Abdulrahim, D. & Bowden Jones, O., 2018). Η φαιντανύλη συνταγογραφείται για



Απεικόνιση χημικής δομής φαιντανύλης (Πηγή: PubChem)

αναισθησία πριν από χειρουργική επέμβαση ή για ανακούφιση του χρόνιου πόνου, ιδιαίτερα εκείνου που σχετίζεται με καρκίνο.

Η δραστηριότητα της φαιντανύλης σχετίζεται στενά με την υψηλή λιποφιλικότητά της, που της επιτρέπει να διασχίζει γρήγορα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Μεταβολίζεται στο ήπαρ από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, κυρίως το CYP3A4, σε νορφεντανύλη, έναν λιγότερο ισχυρό μεταβολίτη. Η ταχεία έναρξη και η σύντομη διάρκεια δράσης της την καθιστούν αποτελεσματική για την ανακούφιση από τον πόνο, αλλά και αυξάνουν τον κίνδυνο εξάρτησης και overdose. Η υψηλή συγγένεια του φαρμάκου με τους υποδοχείς-μ των οπιοειδών έχει ως αποτέλεσμα σημαντική αναλγησία και ευφορία, αλλά και αναπνευστική καταστολή, την κύρια αιτία θανατηφόρων υπερβολικών δόσεων (Taylor, D.R., 2005).

Εμπορικές ονομασίες σκευασμάτων στην Ελλάδα:

- Durogesic®
- Instanyl®
- Vellofent®
- PecFent®

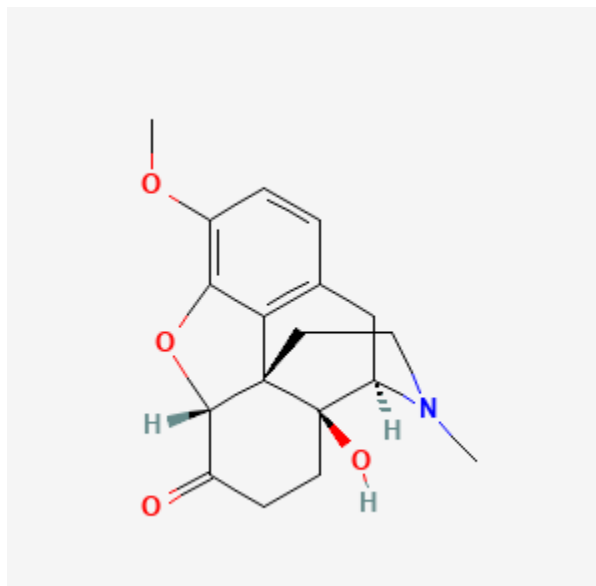
Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η φαιντανύλη ήταν η κύρια αιτία θανάτων που σχετίζονται με τα οπιοειδή, με περίπου 90.000 θανάτους από υπερβολική δόση να αναφέρθηκαν μόνο το 2019 (CDC, 2019).

Στην Ελλάδα, η χρήση φαιντανύλης εγείρει επίσης συναγερμό. Παρά την ταξινόμησή του ως συνταγογραφούμενου φαρμάκου, που καλύπτεται από το Εθνικό Σύστημα Υγείας για βαριά άρρωστους ασθενείς, η παράνομη χρήση φαιντανύλης έχει αυξηθεί. Η ισχυρότερη δράση της σε σύγκριση με τη μορφίνη και την ηρωίνη πηγάζει από τη φαρμακοκινητική και την υψηλή λιποφιλικότητά της, όπως είπαμε και νωρίτερα, επιτρέποντας την ταχεία απορρόφηση μέσω φραγμών όπως το δέρμα, οι βλεννογόνοι και ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (Taylor, D.R., 2005). Αυτές οι ιδιότητες συμβάλλουν σε σοβαρά στερητικά συμπτώματα και συχνή υπερδοσολογία λόγω ταχείας μετάβασης από την απώλεια των αισθήσεων στην αναπνευστική καταστολή και στο θάνατο.

3.6.2. Οξυκωδόνη (C₁₈H₂₁NO₄)

Η οξυκωδόνη είναι ένα ημισυνθετικό οπιοειδές που προέρχεται από τη θηβαΐνη, συστατικό του *Paraver somniferum*. Είναι ένα από τα πιο «κακοποιημένα» οπιοειδή αναλγητικά στη Βόρεια Αμερική, που συχνά θεωρείται ο καταλυτικός πρωταγωνιστής της κρίσης των οπιοειδών λόγω της υπερσυνταγογράφησης και της κακής χρήσης της (Scheck, J., 2016).

Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, συμπεριλαμβανομένων των CYP3A4 και CYP2D6. Αυτές οι οδοί παράγουν μεταβολίτες όπως η οξυμορφόνη (ισχυρότερο οπιοειδές) και η νοροξυκωδόνη (ασθενέστερο οπιοειδές). Οι συνθέσεις βραχείας αποδέσμευσης αναπτύχθηκαν για να παρέχουν παρατεταμένα αναλγητικά αποτελέσματα, αλλά η ακατάλληλη χρήση, όπως η σύνθλιψη δισκίων για άμεση δράση, ενισχύει δυνητικά τον εθισμό. Η υψηλή χημική συγγένεια της οξυκωδόνης για τους υποδοχείς-μ οπιοειδών οδηγεί σε ισχυρά αναλγητικά και ευφορικά αποτελέσματα, αλλά και σημαντική αναπνευστική καταστολή και δυσκοιλιότητα (Mayer, S., 2018).



Απεικόνιση χημικής δομής οξυκωδόνης (Πηγή: PubChem)

Εμπορικές ονομασίες σκευασμάτων στην Ελλάδα:

- Viloxidon®
- Depalgos® (σε συνδυασμό με παρακεταμόλη)
- Oxycodone + Naloxone® (σε συνδυασμό με ναλοξόνη)

Σκεύασμα ελεγχόμενης αποδέσμευσης οξυκωδόνης διανεμήθηκε ευρέως στη Βόρεια Αμερική και αργότερα στην Ευρώπη. Ωστόσο, τουλάχιστον το 25% των ασθενών ανέφερε ανεπαρκή ανακούφιση από τον πόνο, προκαλώντας αυξήσεις της δόσης, επιδείνωση της εξάρτησης και των κινδύνων υπερβολικής δόσης (Mayer, S., 2018).

3.6.3. Τραμαδόλη ($C_{16}H_{25}NO_2$)

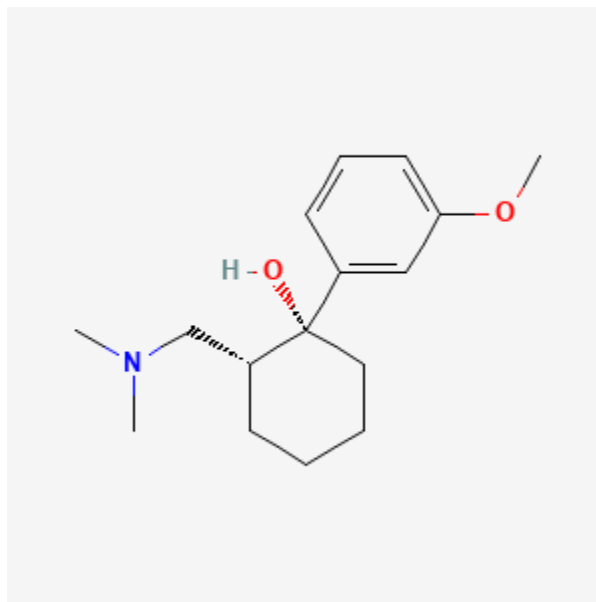
Η τραμαδόλη, που συντέθηκε στη δεκαετία του 1970, είναι ένα συνθετικό οπιοειδές αναλγητικό που χρησιμοποιείται για μέτριο έως σοβαρό πόνο (Gioia S., 2018). Αν και λιγότερο ισχυρή από τη μορφίνη, η κατάχρηση της τραμαδόλης έχει αυξηθεί, ιδιαίτερα στη Μεσόγειο, τη Μέση Ανατολή και την Αφρική, και πρόσφατα στην Κίνα και τη Βόρεια Ιρλανδία. Αναφέρεται επίσης ως «το φάρμακο του μαχητή», αφού έχει χρησιμοποιηθεί ως διεγερτικό σε πολέμους (Scheck, J., 2016).

Η τραμαδόλη έχει διπλό μηχανισμό δράσης. Δρα ως ασθενής αγωνιστής στους υποδοχείς-μ των οπιοειδών, παρέχοντας μέτρια αναλγησία. Επιπλέον, αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης, συμβάλλοντας στην ανακούφιση. Μεταβολίζεται στο ήπαρ από το CYP2D6 σε Ο-δεσμεθυλοτραμαδόλη, μεταβολίτης με ισχυρότερη δράση. Ο διπλός μηχανισμός της αυξάνει τις δυνατότητές της για κατάχρηση, εξάρτηση και συμπτώματα στέρησης (Gioia, S., 2018).

Εμπορικές ονομασίες σκευασμάτων στην Ελλάδα:

- Tramal®
- Zaldiar® (σε συνδυασμό με παρακεταμόλη)
- Skudexa® (σε συνδυασμό με δεξοκετοπροφαίνη)

Αν και οι περιπτώσεις υπερδοσολογίας είναι σπάνιες, τα στερητικά συμπτώματα είναι σημαντικά, ενώ τα διεγερτικά της αποτελέσματα έχουν συμβάλει στην κατάχρησή της σε ιδιαίτερες σωματικές απαιτήσεις, όπως για παράδειγμα σε μάχες πολέμου (Abdulrahim, D. & Bowden-Jones, O., 2018).



Απεικόνιση χημικής δομής τραμαδόλης (Πηγή: PubChem)

3.6.4. Κωδεΐνη (C₁₈H₂₁NO₃)

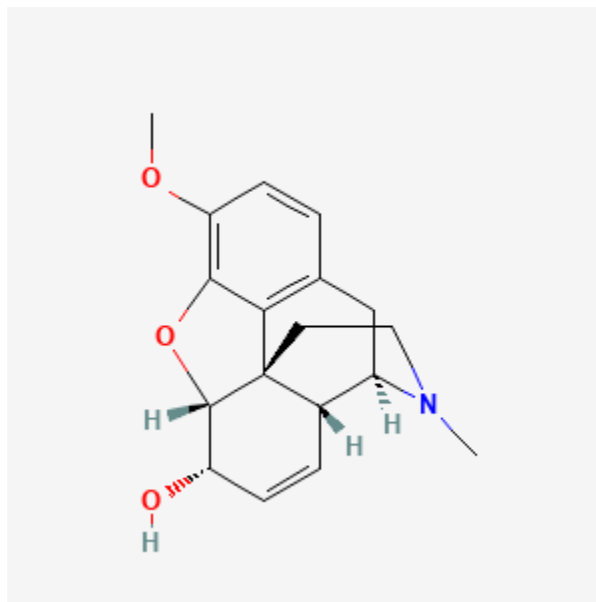
Η κωδεΐνη είναι ένα φυσικό αλκαλοειδές που προέρχεται από το φυτό *Papaver somniferum*, το οποίο χρησιμοποιείται ως αναλγητικό και αντιβηχικό, αφού τροποποιεί την απόκριση του κεντρικού νευρικού συστήματος στον πόνο και καταστέλλει τα αντανακλαστικά του βήχα. Χρησιμοποιείται καταχρηστικά για ψυχαγωγικούς σκοπούς και είναι γνωστό ως «Purple Drank» ή «Sizzurp», ένα ψυχοδραστικό κοκτέιλ που παρασκευάζεται έπειτα από ανάμειξη κωδεϊνούχων σιροπιών με αναψυκτικά (Palamar, J.J., 2018).

Η κωδεΐνη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το CYP2D6 σε μορφίνη, η οποία είναι και αυτή που ευθύνεται για μεγάλο μέρος της αναλγητικής της δράσης. Η μεταβλητότητα στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP2D6 μεταξύ των ατόμων επηρεάζει σημαντικά την αποτελεσματικότητά της και τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα ήπια αναλγητικά και ηρεμιστικά αποτελέσματα της κωδεΐνης την καθιστούν δημοφιλή επιλογή για κατάχρηση, συχνά σε συνδυασμό με άλλες ουσίες για ενισχυμένη ευφορία. Ωστόσο, οι υπερβολικές δόσεις μπορεί να οδηγήσουν σε αναπνευστική καταστολή και θάνατο (Taylor, D.R., 2005).

Εμπορικές ονομασίες σκευασμάτων στην Ελλάδα:

- Lonalgal®
- Brufen plus®
- Sival-B®

Αν και ήταν ευρέως διαδεδομένο στις Ηνωμένες Πολιτείες κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1960, τα τελευταία χρόνια η κατάχρησή έχει εξαπλωθεί παγκοσμίως. Οι υψηλές δόσεις σε συνδυασμό με άλλες ουσίες μπορούν να οδηγήσουν σε αποτελέσματα παρόμοια με άλλα ναρκωτικά, αυξάνοντας την πιθανότητα κατάχρησης και εθισμού.

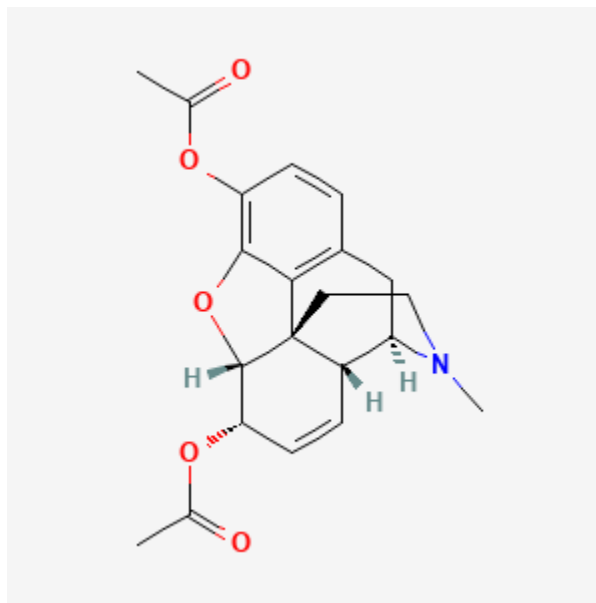


Απεικόνιση χημικής δομής κωδεΐνης (Πηγή: PubChem)

3.6.5. Ηρωίνη (C₂₁H₂₃NO₅)

Η ηρωίνη (διακετυλομορφίνη) είναι ένα ημισυνθετικό οπιοειδές παράγωγο της μορφίνης, με δομή που περιλαμβάνει δύο ακετυλομάδες, αυξάνοντας σημαντικά τη λιποφιλικότητά της. Αυτή η αυξημένη λιποφιλικότητα της επιτρέπει ταχεία διάχυση μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, καθιστώντας την ικανή να ασκεί τις επιδράσεις της στο ΚΝΣ πολύ ταχύτερα από τη μορφίνη (Zacny, J.P., 2003).

Η ηρωίνη δε δρα απευθείας στους οπιοειδείς υποδοχείς, αλλά μετατρέπεται ταχέως σε 6-μονοακετυλομορφίνη (6-MAM) και εν συνεχεία σε μορφίνη, η οποία είναι ο κύριος δραστικός μεταβολίτης της (Inturrisi, C.E., 2002). Οι επιδράσεις της ηρωίνης οφείλονται κυρίως στη μορφίνη, η οποία δρα ως αγωνιστής των υποδοχέων-μ των οπιοειδών, με μικρότερη συγγένεια για τους κάπα και δέλτα υποδοχείς. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων οδηγεί σε:



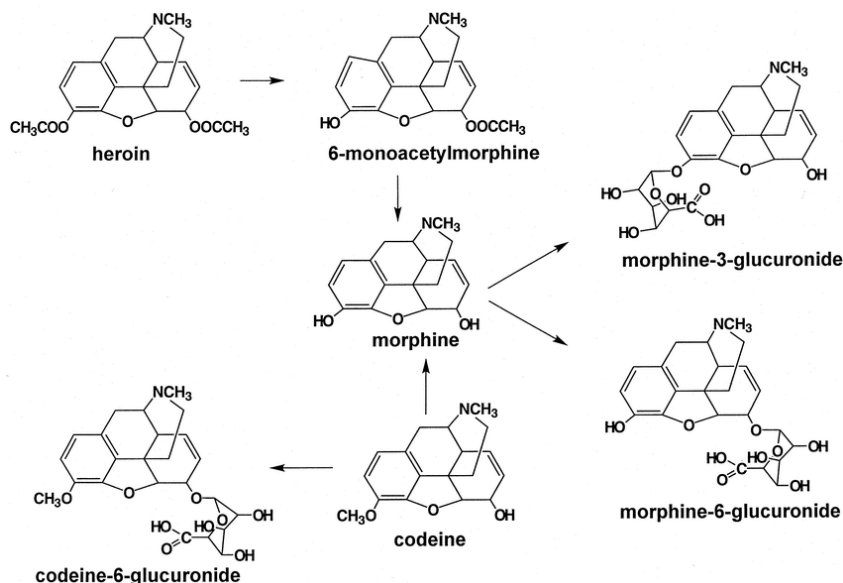
Απεικόνιση χημικής δομής ηρωίνης (Πηγή: PubChem)

1. **Αναλγησία** – Η αναλγητική δράση επιτυγχάνεται μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων-μ στις προσυναπτικές απολήξεις των πρωτοταγών αισθητηριακών νευρώνων στην οπίσθια κεραία του νωτιαίου μυελού. Αυτό αναστέλλει την απελευθέρωση γλουταμάτης και ουσίας P, μειώνοντας τη μεταφορά του πόνου μέσω του νωτιαιοθαλαμικού δεματίου. (Yaksh, T.L., & Wallace, M.S. 2018).
2. **Ευφορία** – Τα οπιοειδή ενεργοποιούν τους μ-υποδοχείς στους GABAεργικούς ενδιάμεσους νευρώνες της κοιλιακής καλυπτρική περιοχής (VTA). Αυτό αναστέλλει την απελευθέρωση GABA, μειώνοντας τη δράση του στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Ως αποτέλεσμα, αυξάνεται η απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα (NAcc), οδηγώντας σε έντονη αίσθηση ανταμοιβής. (Di Chiara, G., & Imperato, A. 1988).
3. **Αναπνευστική Καταστολή** – Η ενεργοποίηση των μ-υποδοχέων στον προμήκη μυελό μειώνει τη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου, μειώνοντας την ευαισθησία του οργανισμού στην υπερκαπνία. Αυτό οδηγεί σε αναπνευστική καταστολή, που μπορεί να προκαλέσει υποξία και θάνατο λόγω ασφυξίας (Pattinson, K.T., 2008).
4. **Μείωση της εντερικής κινητικότητας** – Η ηρωίνη προκαλεί δυσκοιλιότητα λόγω αναστολής της ακετυλοχολίνης στο εντερικό σύστημα, μέσω αλληλεπίδρασης με τους οπιοειδείς υποδοχείς των λείων μυϊκών κυττάρων (Holzer, P., 2009).

Η ηρωίνη, λόγω της υψηλής λιποφιλικότητάς της, εισέρχεται ταχέως στην κυκλοφορία και διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό 50 φορές ταχύτερα από τη μορφίνη (Fredriksson, I.,

2019). Απορροφάται ταχέως με ενδοφλέβια, ενδορρινική, μέσω καπνίσματος και από του στόματος χορήγηση.

Μεταβολίζεται στο πλάσμα και στο ήπαρ και υπόκειται σε υδρόλυση από εστεράσες σε 6-MAM και μορφίνη. Η 6-MAM έχει μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς-μ των οπιοειδών από τη μορφίνη, γεγονός που ενισχύει την ταχεία και ισχυρή ευφορία. (Rook, E.J., 2006). Η μορφίνη μεταβολίζεται περαιτέρω σε μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο (M6G) και μορφίνη-3-γλυκουρονίδιο (M3G), που έχουν διαφορετικά φαρμακολογικά προφίλ (Osborne, R., 1990).



Κύρια προϊόντα μεταβολισμού ηρωίνης, μορφίνης και κωδεΐνης. (Dienes-Nagy, A. 1999)

Τα μεταβολικά προϊόντα της ηρωίνης αποβάλλονται κυρίως από τα νεφρά, ενώ η 6-MAM μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα έως και 24 ώρες μετά τη χρήση. (Cone, E.J., 1993).

Η χρόνια χρήση της ηρωίνης οδηγεί σε ανοχή, εξάρτηση και στερητικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από:

- Αυξημένη ευαισθησία στον πόνο (υπεραλγησία) λόγω αντιστάθμισης των νευροδιαβιβαστών (Jensen, T.S., 2001).

- Συμπτώματα στέρησης, όπως ταχυκαρδία, υπεριδρωσία, ρίγη, μυϊκοί σπασμοί και έντονη ανησυχία, λόγω της απορρύθμισης του νораδρενεργικού συστήματος (Kosten, T.R. & Baxter, L.E., 2019).
- Καρδιαγγειακές επιπλοκές λόγω ενδοφλέβιας χρήσης, συμπεριλαμβανομένων βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας και θρόμβωσης (Degenhardt, L., 2011).

Όπως και τα προηγούμενα χρόνια, έτσι και τα τελευταία, η ηρωίνη συνδέεται άρρηκτα με την κρίση των οπιοειδών, καθώς συχνά νοθεύεται με φαιτανύλη, αυξάνοντας τον κίνδυνο υπερδοσολογίας (CDC, 2020). Στις ΗΠΑ, το 2019 καταγράφηκαν 14.000 θάνατοι από υπερβολική δόση ηρωίνης, ενώ το 2021 το 80% των δειγμάτων ηρωίνης περιείχαν φαιτανύλη, αυξάνοντας δραματικά τον κίνδυνο θνησιμότητας (NIDA, 2022).

Στην Ελλάδα, η ηρωίνη παραμένει το κυρίαρχο παράνομο οπιοειδές, αν και η χρήση της έχει μειωθεί ελαφρώς λόγω της αύξησης των προγραμμάτων υποκατάστασης με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη (EMCDDA, 2022).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ: BENZODIAZEPINES ΚΑΙ BARBITOURICA

Τις τελευταίες δεκαετίες, η κατάχρηση και ο εθισμός σε ψυχοδραστικές ουσίες, ιδιαίτερα βαρβιτουρικά και βενζοδιαζεπίνες, έχουν γίνει σημαντικά ζητήματα δημόσιας υγείας. Αυτά τα φάρμακα, που αρχικά αναπτύχθηκαν για την αντιμετώπιση του άγχους, της αϋπνίας και των επιληπτικών διαταραχών, ενέχουν σημαντικούς κινδύνους εξάρτησης και κακής χρήσης. Η αύξηση αυτή της χρήσης των φαρμάκων αυτών δεν περιορίζεται σε εκείνα που είναι συνταγογραφούμενα αλλά περιλαμβάνει και αυτά που λαμβάνονται παράνομα. Παρά την κλινική τους αποτελεσματικότητα, οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές τους ιδιότητες καθιστούν τις παραπάνω ουσίες ιδιαίτερα «ευάλωτες» στην κατάχρηση και την εξάρτηση. Οι τάσεις της κατάχρησης και του εθισμού τις τελευταίες δύο δεκαετίες είναι ιδιαίτερα ανησυχητικές και στην Ελλάδα (Rang, R., 2005).

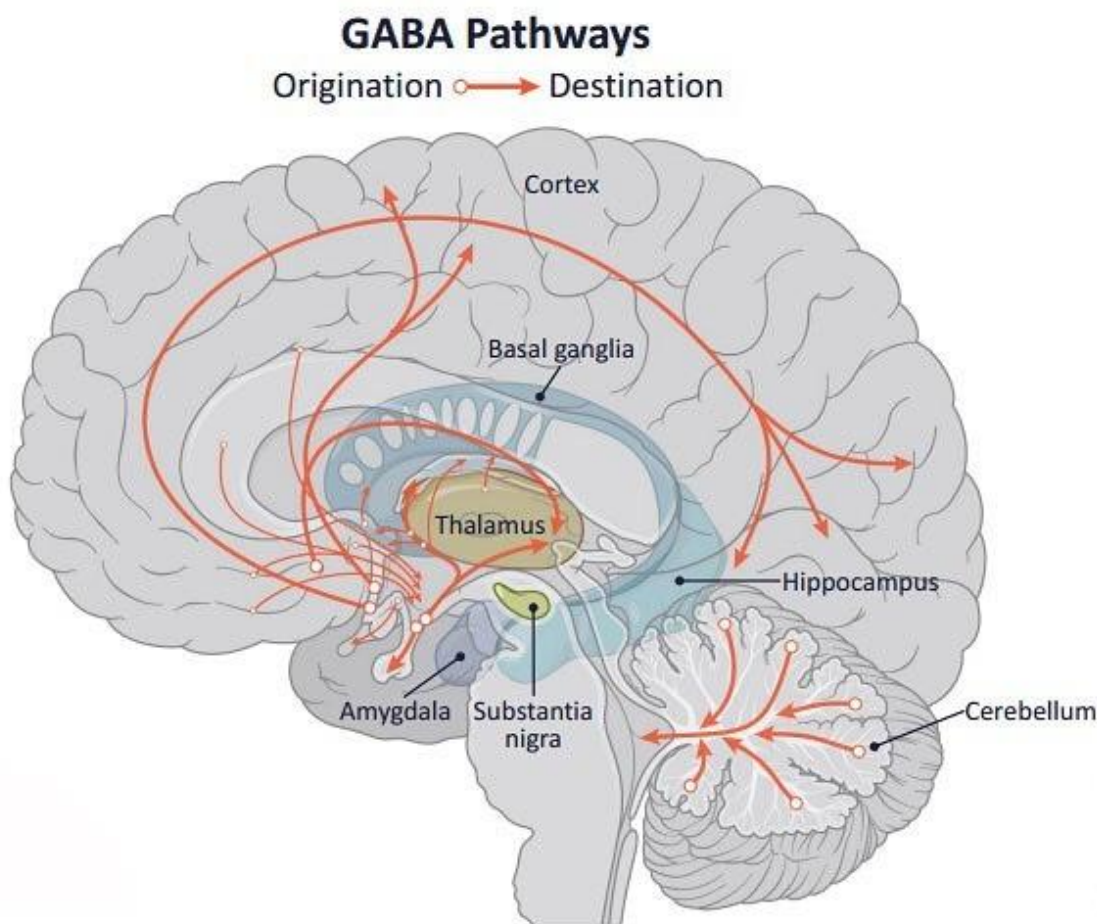
Το άγχος είναι μία από τις πιο διαδεδομένες παθολογικές διαταραχές στον δυτικό κόσμο. Οι γυναίκες καταφεύγουν σε αγχολυτικά και ηρεμιστικά φάρμακα, ιδίως σε βενζοδιαζεπίνες, σε σαφώς μεγαλύτερο βαθμό από τους άνδρες, ενώ παρατηρείται αυξημένη κατανάλωση αυτών των φαρμάκων στην ηλικιακή ομάδα άνω των 35 ετών. Ο νευροδιαβιβαστής στον οποίο δρουν τα αγχολυτικά είναι ο GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ). Η ενεργοποίηση του GABAεργικού συστήματος οδηγεί σε ανασταλτικές δράσεις και είναι το κυριότερο σύστημα στη ρύθμιση της δραστηριότητας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Ο νευροδιαβιβαστής αυτός εκτελεί τις λειτουργίες του όταν δεσμεύεται σε συγκεκριμένους υποδοχείς στους GABA_A, GABA_B και υποδοχείς GABA_γ. Το GABA βρίσκεται, σε χιλιοστογραμμομοριακές συγκεντρώσεις, σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (Rang, R., 2005):

- Μέλαινα ουσία
- Ωχρά σφαίρα
- Τετράδυμο πέταλο
- Εγκεφαλικός φλοιός
- Παρεγκεφαλίδα
- Ιππόκαμπος
- Προμήκης μυελός και γέφυρα
- Λευκή ουσία

Τα αγχολυτικά ή ηρεμιστικά-υπνωτικά φάρμακα δρουν ακριβώς στον υποδοχέα GABA_A. Ο υποδοχέας GABA_A είναι ένας υποδοχέας – διάυλος που τον διαπερνούν ιόντα χλωρίου. Όταν ο υποδοχέας αυτός λοιπόν ενεργοποιηθεί από το GABA, ο διάυλος ανοίγει και επιτρέπει την είσοδο ιόντων χλωρίου στον ενδοκυτταρικό χώρο. Αυτό προκαλεί υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και επακόλουθη αναστολή της κυτταρικής δραστηριότητας. Η διέγερση του GABAεργικού συστήματος με αυτά τα φάρμακα προκαλεί σταδιακή και πολύπλοκη αύξηση της ανασταλτικής δραστηριότητας στα νευρωνικά κυκλώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Οι κύριες ομάδες ηρεμιστικών-υπνωτικών φαρμάκων περιλαμβάνουν:

- ▶ Βενζοδιαζεπίνες
- ▶ Βαρβιτουρικά
- ▶ Φάρμακα μη βενζοδιαζεπίνης (ζολπιδέμη, ζοπικλόνη, εζοπικλόνη, ζαλεπλόνη)



Οδοί του GABA στον εγκέφαλο. Το GABAεργικό σύστημα εκτείνεται σε όλη την αμυγδαλή, τον ιππόκαμπο, τον υποθάλαμο, τον προμετωπιαίο φλοιό, τον οσφρητικό βολβό, καθώς και στον νωτιαίο μυελό και ακόμη και στον αμφιβληστροειδή. Αυτή η ευρεία έκφραση των GABAεργικών κυττάρων υποδηλώνει τον βασικό ρόλο αυτού του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή σε λειτουργίες του ΚΝΣ, όπως η συμπεριφορά, ο έλεγχος της κίνησης, η διάθεση, ο ύπνος, μεταξύ άλλων. (Ochoa-de la Paz, L.D. 2020)

4.1. Εισαγωγή στα αγχολυτικά – ηρεμηστικά

Οι βενζοδιαζεπίνες (BZDs) αποτελούν μια από τις πλέον διαδεδομένες κατηγορίες φαρμάκων που συνταγογραφούνται παγκοσμίως για διάφορες κλινικές ενδείξεις, όπως η αϋπνία, η επιληψία, οι μυϊκοί σπασμοί, η διαχείριση στερεητικών συμπτωμάτων από το αλκοόλ και η αγχώδης διαταραχή (Griffin A.E. III, 2013). Επιπλέον, μαζί με ορισμένα βαρβιτουρικά χρησιμοποιούνται στην αναισθησιολογία ως προφάρμακευτική αγωγή πριν από χειρουργικές επεμβάσεις, λόγω των ηρεμηστικών και αμνησιακών τους ιδιοτήτων.

Ορισμένες βενζοδιαζεπίνες, όπως η φλουνιτραζεπάμη, έχουν υποστεί αυστηρούς περιορισμούς στη χρήση τους, καθώς μπορεί να προκαλέσουν καταστολή, αβουλία και οπισθοδρομική αμνησία, γεγονός που τις έχει συνδέσει με παράνομες ενέργειες, όπως η χρήση τους σε σεξουαλικές επιθέσεις. Επιπλέον, τα φάρμακα αυτά σχετίζονται με την ανάπτυξη αντοχής και εξάρτησης, ενώ το φαρμακολογικό τους προφίλ μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.

Οι βενζοδιαζεπίνες (BZDs) και τα βαρβιτουρικά ασκούν τις φαρμακολογικές τους δράσεις – όπως καταστολή, αγχολυσία, μυοχάλαση και αντιεπιληπτική δράση – μέσω της τροποποίησης της λειτουργίας των υποδοχέων GABA_A. Συγκεκριμένα, δρουν ως αγωνιστές αυτών των υποδοχέων, ενισχύοντας την ανασταλτική δράση του γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Quinn, D. I., 1997; DeVane, C. L., 2016).

Το GABA, όπως αναφέραμε και παραπάνω, αποτελεί τον κύριο ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή του εγκεφάλου, ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα και τη διεγερσιμότητα των νευρώνων. Οι υποδοχείς του διακρίνονται σε τρεις βασικούς τύπους (GABA_A, GABA_B και GABA_C), με τους GABA_A να είναι κανάλια χλωρίου που ενεργοποιούνται από τις βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά. Οι υποδοχείς αυτοί αποτελούνται από πέντε υπομονάδες (δύο άλφα, δύο βήτα και μία γάμμα), με τα παραπάνω φάρμακα να δεσμεύονται σε μια εξειδικευμένη θέση μεταξύ των ορισμένων υπομονάδων. Η αλληλεπίδραση αυτή οδηγεί σε διαρθρωτικές αλλαγές στον υποδοχέα, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα:

- Ενίσχυση της πρόσδεσης του GABA και αύξηση της ανασταλτικής δραστηριότητας.
- Αύξηση της διαπερατότητας των διαύλων χλωρίου.
- Τροποποίηση της διαπερατότητας ιόντων νατρίου, καλίου και ασβεστίου.
- Αναστολή της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών μέσω του ασβεστίου.
- Αναστολή της νευρωνικής πρόσληψης αδενοσίνης, με αδιευκρίνιστες κλινικές επιπτώσεις (DeVane, 2016).

Εκτός από το GABA_A, οι βενζοδιαζεπίνες επηρεάζουν και περιφερειακούς υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται στο περιφερικό νευρικό σύστημα, στη γλοία και σε ανοσολογικές δομές, χωρίς όμως να συνδέονται άμεσα με τη δράση του GABA. Επίσης, παρουσιάζουν ήπια ανασταλτική δράση στην επαναπρόσληψη της αδενοσίνης, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στις αντισπασμωδικές

και αγχολυτικές τους ιδιότητες. Από την άλλη, τα βαρβιτουρικά συνδέονται σε διαφορετικό σημείο του υποδοχέα GABA_A σε σχέση με τις BZD, αλλά επιφέρουν παρόμοια φαρμακολογικά αποτελέσματα ενώ παράλληλα δρουν και σε άλλους υποδοχείς του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος.

Λόγω της πιο έντονης δράσης τους στον υποδοχέα GABA_A και της απουσίας ειδικού ανταγωνιστή, τα βαρβιτουρικά προκαλούν ισχυρότερη καταστολή του νευρικού συστήματος σε σχέση με τις βενζοδιαζεπίνες. Αυτός είναι ένας από τους βασικούς λόγους που η χρήση τους στην κλινική πράξη έχει περιοριστεί σημαντικά (DeVane, C.L., 2016).

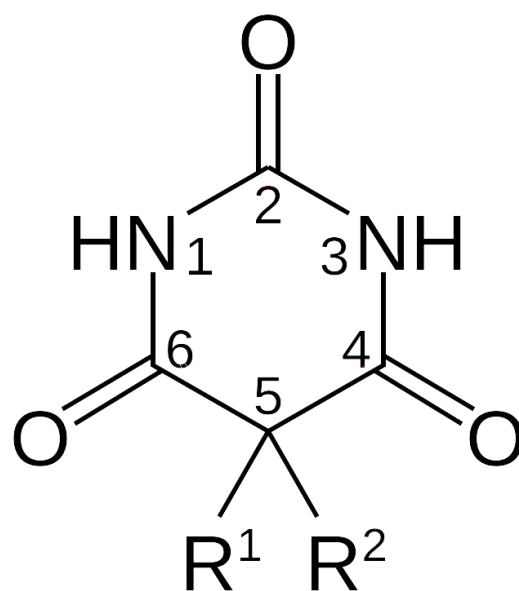
4.2. Βαρβιτουρικά

Μέχρι τη δεκαετία του 1960, τα βαρβιτουρικά αποτελούσαν την κύρια φαρμακευτική επιλογή για τη θεραπεία του άγχους, της αϋπνίας και των σπασμών. Ωστόσο, η υψηλή τους τοξικότητα και ο αυξημένος κίνδυνος υπερδοσολογίας οδήγησαν σταδιακά στην αντικατάστασή τους από τις βενζοδιαζεπίνες, οι οποίες θεωρούνται ασφαλέστερες, ιδιαίτερα σε περίπτωση υπερδοσολογίας (Latt, N., 2014).

Σήμερα, τα βαρβιτουρικά έχουν πολύ περιορισμένη ιατρική χρήση και συνταγογραφούνται κυρίως για:

- Αντιεπιληπτική θεραπεία (ιδίως η φαινοβαρβιτάλη, σε ανθεκτικές μορφές επιληψίας).
- Γενική αναισθησία.
- Θεραπεία οξείας ημικρανίας.
- Υποβοηθούμενη ευθανασία, όπου είναι νόμιμο.

Τα βαρβιτουρικά είναι συνθετικές ουσίες που ανήκουν στις διακετυλουργίες προέρχονται από το βαρβιτουρικό οξύ (C₄H₄N₂O₃), το οποίο συντέθηκε αρχικά από τον Adolf von Baeyer το 1864. Το πρώτο φαρμακολογικά ενεργό παράγωγο, η βαρβιτάλη (C₈H₁₂N₂O₃), κυκλοφόρησε το 1903 με την εμπορική ονομασία Veronal[®] που που παράχθηκε από τον μετασχηματισμό του διαιθυλοβαρβιτουρικού οξέος, ενώ η φαινοβαρβιτάλη (C₁₂H₁₂N₂O₃) εισήχθη το 1912 ως Luminal[®], αποτελώντας μία από τις πιο χρησιμοποιούμενες ουσίες της κατηγορίας αυτής (Latt, N., 2014).



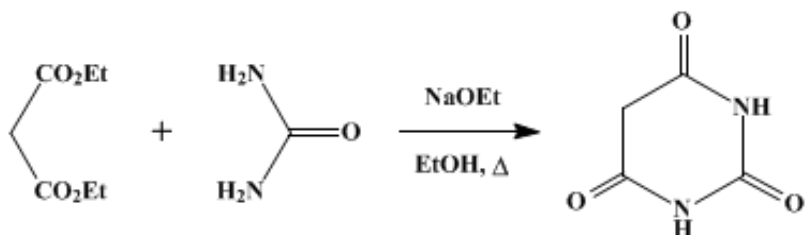
Βασική μοριακή δομή βαρβιτουρικών (Πηγή: Wikipedia)

	R1	R2	R3	X
Δράση μακράς διάρκειας (Πάνω από 6 ώρες)				
Μεφοβαρβιτάλη	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	O
Φενοβαρβιτάλη	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	O
Δράση μέσης διάρκειας (3-6 ώρες)				
Αμορβαβιτάλη	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	H	O
Βουταβαριτάλη	C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	H	O
Δράση βραχείας διάρκειας (λιγότερο από 3 ώρες)				
Φαινοβαρβιτάλη	C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH	H	O
Σεκοβαρβιτάλη	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH	H	O
Δράση υπερβραχείας διάρκειας (15 – 60 λεπτά)				
Θειοπεντάλη	C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH	H	S
Εσοβαρβιτάλη	CH ₃	C ₆ H ₉	CH ₃	O
Χημικές δομές και διάρκεια δράσης ευρέως χρησιμοποιούμενων βαρβιτουρικών στην κλινική πράξη.				

Κατά τη δεκαετία του 1960, ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού στις Ηνωμένες Πολιτείες λάμβανε βαρβιτουρικά ως θεραπεία για την αϋπνία και το άγχος. Ωστόσο, η αυξημένη συχνότητα εξάρτησης και υπερδοσολογίας προκάλεσε ανησυχίες, οδηγώντας σε αυστηρότερα ρυθμιστικά μέτρα. Η Επιτροπή των Ηνωμένων Εθνών για τα Ναρκωτικά κατέταξε τα βαρβιτουρικά στα ελεγχόμενα φάρμακα, καθιστώντας τη συνταγογράφησή τους υποχρεωτική, ενώ το 1971 εντάχθηκαν στη Σύμβαση της Βιέννης, καταχωρούμενα ως εξαρτησιογόνες ουσίες (Latt, N., 2014).

Παρότι τα βαρβιτουρικά χρησιμοποιούνται ακόμη σε ορισμένες ιατρικές εφαρμογές (όπως η αντιεπιληπτική αγωγή και η γενική αναισθησία), η ευρεία συνταγογράφησή τους για αγχώδεις διαταραχές και

διαταραχές ύπνου έχει σχεδόν εξαλειφθεί, καθώς αντικαταστάθηκαν από ασφαλέστερες εναλλακτικές, όπως οι βενζοδιαζεπίνες και τα Z-drugs.



Σύνθεση βαρβιτουρικού οξέως από τη συμπύκνωση ουρίας και μηλονικού διαιθυλεστέρα (Πηγή: Adams, R., 1922)

4.2.1. Τοξικότητα και υπερδοσολογία βαρβιτουρικών

Τα βαρβιτουρικά είναι λιποδιαλυτά φάρμακα, γεγονός που τα καθιστά ισχυρούς καταστολείς του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), καθώς διαπερνούμε με ευκολία τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Δρουν ενισχύοντας τη GABAεργική νευροδιαβίβαση, προκαλώντας χαλάρωση, υπνηλία και αναισθησία. Ωστόσο, ο χαμηλός θεραπευτικός δείκτης τους (ΤΙ) τα καθιστά ιδιαίτερα επικίνδυνα, καθώς η θανατηφόρα δόση είναι μόλις 4-5 φορές υψηλότερη από τη θεραπευτική δόση.

Συμπτώματα υπερδοσολογίας:

- Λήθαργος και ακραία υπνηλία.
- Απώλεια συνείδησης και κώμα.
- Καταστολή του αναπνευστικού συστήματος.
- Θάνατος λόγω καρδιοαναπνευστικής ανακοπής.

Ακριβώς λόγω του υψηλού κινδύνου θανάσιμης υπερδοσολογίας, η χρήση των βαρβιτουρικών ως ηρεμιστικών – υπνωτικών δεν συνιστάται πλέον, ενώ η διάθεση τους υπόκειται σε αυστηρό έλεγχο (Latt, N., 2014).

Τα βαρβιτουρικά μπορούν να προκαλέσουν τόσο σωματική όσο και ψυχολογική εξάρτηση. Η μακροχρόνια χρήση οδηγεί στην ανάπτυξη ανοχής, γεγονός που ωθεί τους χρήστες στην αύξηση των δόσεων, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο τοξικότητας, ανεπιθύμητων ενεργειών και κινδύνων.

Τα συμπτώματα στερητικού συνδρόμου εμφανίζονται μετά από απότομη διακοπή τους, ενώ είναι εντονότερα σε άτομα που καταναλώνουν πάνω από 500 mg ημερησίως, για διάστημα άνω του ενός μηνός. Τα στερητικά συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- Αϋπνία και έντονο άγχος.
- Ζάλη, ναυτία και γαστρεντερικές διαταραχές.
- Σπασμοί, παραισθήσεις και παραλήρημα (σε σοβαρές περιπτώσεις).
- Κατάσταση τύπου “delirium tremens”, παρόμοια με τη στέρηση από αλκοόλ, που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακή καταπληξία και θάνατο.

4.2.2. Μηχανισμός δράσης και κίνδυνοι χρόνιας χρήσης

Η φαρμακολογική τους δράση, όπως αναφέραμε και νωρίτερα, βασίζεται στην ενίσχυση της ανασταλτικής δραστηριότητας του γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), του κύριου ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα, τα βαρβιτουρικά δεσμεύονται σε ειδική θέση στον υποδοχέα GABA_A, ενεργοποιώντας έναν καταρράκτη ανασταλτικών σημάτων, ο οποίος ενισχύει την απόκριση του GABA (Harrison, N., 2000; Siegel, G.J., 1998).

Οφείλουμε να αναφέρουμε πως, σε αντίθεση με άλλες κατηγορίες φαρμάκων, η θανατηφόρα δόση των βαρβιτουρικών δεν αυξάνεται παράλληλα με την ανοχή. Αυτό σημαίνει ότι ένα άτομο μπορεί να αναπτύξει ανοχή στα θεραπευτικά αποτελέσματα, αλλά να παραμένει ιδιαίτερα επηρεπές στην τοξική δράση, αυξάνοντας τον κίνδυνο οξείας τοξίκωσης.

Η τοξικότητα των βαρβιτουρικών είναι υψηλή λόγω του στενού θεραπευτικού τους δείκτη (ΤΙ). Ειδικότερα, είδαμε πως η θανατηφόρα δόση μπορεί να προκύψει όταν η ληφθείσα ποσότητα ξεπερνά 4-5 φορές τη θεραπευτική δόση. Ο κίνδυνος αυτός εντείνεται σημαντικά εάν τα βαρβιτουρικά συνδυαστούν με αλκοόλ ή άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ, όπως οπιοειδή και βενζοδιαζεπίνες (Latt, N., 2014).

Σε αντίθεση με τις βενζοδιαζεπίνες, οι οποίες αυξάνουν τη συχνότητα ανοίγματος των διαύλων χλωρίου στον υποδοχέα GABA_A, τα βαρβιτουρικά παρατείνουν τη διάρκεια του ανοίγματος αυτών των διαύλων, γεγονός που οδηγεί σε ισχυρότερη και πιο παρατεταμένη ανασταλτική επίδραση στο ΚΝΣ.

Επιπλέον, τα βαρβιτουρικά μπορούν να προκαλέσουν αναστολή της νευρωνικής δραστηριότητας ακόμη και απουσία GABA, γεγονός που τα καθιστά πιο επικίνδυνα σε σχέση με τις βενζοδιαζεπίνες, καθώς αυξάνουν τον κίνδυνο αναπνευστικής και καρδιαγγειακής καταστολής (Ho, K. & Yu, S., 1991).

Ακόμη, όπως σημειώθηκε νωρίτερα, αναστέλλουν τη δράση των διεγερτικών γλουταμινεργικών υποδοχέων, όπως οι υποδοχείς AMPA και καϊνικού, οι οποίοι είναι υποτύποι των ιονοτροπικών υποδοχέων γλουταμινικού. Το γλουταμινικό είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ των θηλαστικών και η παρεμπόδιση της δράσης του μειώνει την διέγερση των νευρώνων, ενισχύοντας την κατασταλτική δράση των βαρβιτουρικών.

Η συνδυαστική δράση των βαρβιτουρικών στην ενίσχυση της ανασταλτικής δράσης του GABA και στην αναστολή των διεγερτικών υποδοχέων του γλουταμινικού εξηγεί τον λόγο που οι ουσίες αυτές έχουν ισχυρότερη κατασταλτική δράση στο ΚΝΣ σε σύγκριση με τις βενζοδιαζεπίνες και άλλες κατηγορίες κατασταλτικών ουσιών, όπως τα Z-drugs (π.χ. ζολπιδέμη) και οι κιναζολινόνες (Levine, B.S., 2020).

4.2.3. Αλληλεπιδράσεις και κίνδυνοι συνδυαστικής χρήσης

Λόγω της ισχυρής κατασταλτικής της δράσης, τα βαρβιτουρικά δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλες ουσίες που επιδρούν κατασταλτικά στο ΚΝΣ, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επικίνδυνες αλληλεπιδράσεις. Ιδιαίτερα επικίνδυνος είναι ο συνδυασμός τους με:

- **Αλκοόλ**, το οποίο ενισχύει την κατασταλτική δράση των βαρβιτουρικών, αυξάνοντας τον κίνδυνο αναπνευστικής ανεπάρκειας.

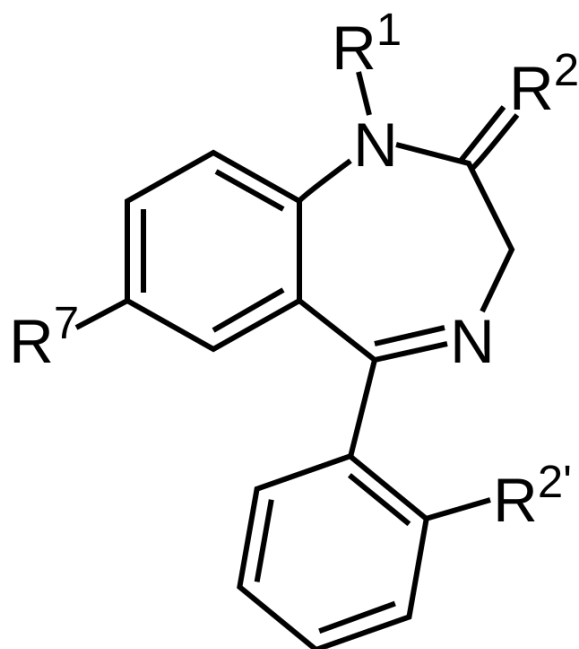
- **Βενζοδιαζεπίνες**, που επίσης ενισχύουν τη δραστηριότητα του GABA και μπορούν να προκαλέσουν ακραία καταστολή του ΚΝΣ.
- **Οπιοειδή**, καθώς αλληλεπιδρούν με τα βαρβιτουρικά, προκαλώντας καταστολή του αναπνευστικού κέντρου και αυξάνοντας τον κίνδυνο θανατηφόρας υπερδοσολογίας.
- **Άλλα ηρεμιστικά**, όπως τα αντικαταθλιπτικά και τα Z-drugs, που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή υπνηλία, σύγχυση, και απώλεια συνείδησης.

Λόγω αυτών των κινδύνων, η χορήγηση βαρβιτουρικών πρέπει να γίνεται υπό αυστηρή ιατρική επίβλεψη, ενώ η χρήση τους έχει περιοριστεί σημαντικά σε σχέση με το παρελθόν.

4.3. Βενζοδιαζεπίνες

Οι βενζοδιαζεπίνες (BZDs) είναι μια κατηγορία ψυχοδραστικών φαρμάκων που διαθέτουν πολλαπλές φαρμακολογικές ιδιότητες, όπως ηρεμιστική, υπνωτική, αγχολυτική, αντισπασμωδική, μυοχαλαρωτική και αναισθητική δράση. Λόγω της αποτελεσματικότητάς τους και του μειωμένου αριθμού παρενεργειών, σε σύγκριση με τα βαρβιτουρικά, έχουν καθιερωθεί ως φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της αγχώδους διαταραχής, στις κρίσεις πανικού και στην αϋπνία.

Ωστόσο, η μακροχρόνια χρήση τους στη διαχείριση της διαταραχής κρίσεων πανικού αποτελεί σημείο επιστημονικής συζήτησης (ScHARR., 2018). Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι η παρατεταμένη χορήγησή τους δεν είναι αποτελεσματική και ότι θα πρέπει να περιορίζεται σε ανθεκτικές περιπτώσεις, ενώ άλλες υποδεικνύουν ότι είναι εξίσου αποτελεσματικές με τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) (Stevens, J.C. & Pollack, M.H., 2005).



Βασική μοριακή δομή βενζοδιαζεπινών

Βενζοδιαζεπίνες βραχείας διάρκεια δράσης (τ ½ 1-6 ώρες)	Υπνωτική δράση	Μπροτιζολάμη (C ₁₅ H ₁₀ BrClN ₄ S)
	Αναισθητική δράση	Τριαζολάμη (C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₄) Μιδαζολάμη C ₁₈ H ₁₃ ClFN ₃)

Βενζοδιαζεπίνες βραχείας διάρκεια δράσης (τ ½ 1-6 ώρες)	Αγχολυτική δράση	Αλπραζολάμη (C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄)
		Λοραζεπάμη (C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂)
	Υπνωτική δράση	Οξαδεπάμη (C ₁₅ H ₁₁ N ₂ O ₂ Cl)
		Εστραζολάμη (C ₁₆ H ₁₁ ClN ₄)
Βενζοδιαζεπίνες μέσης διάρκεια δράσης (τ ½ 24-48 ώρες)	Αγχολυτική δράση	Βρομαζεπάμη (C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O)
		Νιτραζεπάμη (C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃)
	Υπνωτική δράση	Φλουνιτραζεπάμη (C ₁₆ H ₁₂ FN ₃ O ₃)
		Κλοναζεπάμη (C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O ₃)
Βενζοδιαζεπίνες μακράς διάρκεια δράσης (τ ½ πάνω από 48 ώρες)	Αγχολυτική δράση	Χλωροδιαζεποξείδη (C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O)
		Δελοραζεπάμη (C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O)
		Διαζεπάμη (C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O)
	Αντιεπιληπτική δράση	Κλοβαζάμη (C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂)
Πίνακας: Κατηγοριοποίηση ορισμένων βενζοδιαζεπινών βάσει του χρόνου ημιζωής τους (τ 1/2)		

Η χρήση των βενζοδιαζεπινών απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση, καθώς η κατάχρησή τους σχετίζεται με τη μεγάλη διαθεσιμότητά τους, τόσο στη νόμιμη όσο και στην παράνομη αγορά, καθώς και με την ελλιπή ιατρική επίβλεψη στη συνταγογράφηση. Ως αποτέλεσμα, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί καταχρηστική χρήση και εξάρτηση. Στις δυτικές χώρες, εκτιμάται ότι το 10-20% των ενηλίκων λαμβάνουν φάρμακα αυτής της οικογένειας τακτικά, ενώ η αυτοχορήγηση είναι πιο συχνή σε άτομα με εξάρτηση από αλκοόλ, οπιούχα ή ψυχοδιεγερτικά.

Οι βενζοδιαζεπίνες εισήχθησαν στην κλινική πρακτική τη δεκαετία του 1960 για τη βραχυχρόνια αντιμετώπιση του άγχους και της αϋπνίας. Η πρώτη ένωση που συντέθηκε ήταν το χλωροδιαζεποξείδιο (C₁₆H₁₄ClN₃O), το οποίο ανήκει στην κατηγορία των 1,4-βενζοδιαζεπινών

και κυκλοφόρησε ως Librium®. Η ανάπτυξη αυτού του μορίου αποτέλεσε μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις στην ψυχοφαρμακολογία, ανοίγοντας τον δρόμο για την εισαγωγή νέων μορίων αυτής της κατηγορίας.

Με βάση τη δομή του χλωροδιαζεποξειδίου, οι ερευνητές ανέπτυξαν νέα μόρια με βελτιωμένα χαρακτηριστικά. Έτσι, στην πορεία συντέθηκε η διαζεπάμη ($C_{16}H_{13}ClN_2O$), μια ένωση που παρουσίασε 3 έως 10 φορές μεγαλύτερη ισχύ σε σύγκριση με το χλωροδιαζεποξείδιο. Στη δεκαετία του 1980, η διαζεπάμη ήταν η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη βενζοδιαζεπίνη παγκοσμίως, κυκλοφορώντας με την εμπορική ονομασία Valium®.

Σήμερα, έχουν αναπτυχθεί περισσότερες από 3.000 ενώσεις βενζοδιαζεπινών, από τις οποίες πάνω από 120 έχουν μελετηθεί για τη βιολογική τους δράση. Περίπου 35 κυκλοφορούν στην αγορά, με 21 να έχουν λάβει διεθνή έγκριση (Soyka, M., 2017).

Οι βενζοδιαζεπίνες διαφοροποιούνται ως προς τη δραστικότητα τους, την ταχύτητα του μεταβολισμού τους και τον ρυθμό απομάκρυνσής τους από τον οργανισμό, ανάλογα με τη χημική τους δομή. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική τους είναι ο χρόνος ημιζωής, καθώς αυτός καθορίζει τόσο τη συχνότητα χορήγησής τους όσο και την πιθανότητα συσσώρευσης και υπερδοσολογίας. Ο ρυθμός απέκκρισής τους είναι επίσης καθοριστικός για τη διάρκεια της δράσης τους.

Παρόλο που όλες οι βενζοδιαζεπίνες έχουν παρόμοια βασική χημική δομή, διαφέρουν ως προς τις ιδιότητές τους λόγω των πλευρικών αλυσίδων («R» ομάδες) που τους προσδίδουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά.

Επίσης, ανάλογα με τη διάρκεια δράσης τους, ταξινομούνται σε βραχείας, ενδιάμεσης και μακράς δράσης.

- **Βραχείας δράσης** (π.χ. τριαζολάμη): Χρόνος ημιζωής μικρότερος από 6 ώρες, που χρησιμοποιείται κυρίως για οξεία αϋπνία.
- **Ενδιάμεσης δράσης** (π.χ., λοραζεπάμη): Χρόνος ημιζωής 6-24 ώρες, κατάλληλος για αγχώδεις διαταραχές και διαδικαστική καταστολή.
- **Μακράς δράσης** (π.χ. διαζεπάμη): Χρόνος ημιζωής που υπερβαίνει τις 24 ώρες, που χρησιμοποιείται συχνά για χρόνιες διαταραχές άγχους και επιληπτικών κρίσεων (Soyka, M., 2017).

Τα φαρμακοκινητικά προφίλ επηρεάζουν την πιθανότητα κατάχρησής τους. Οι βενζοδιαζεπίνες βραχείας δράσης, οι οποίες έχουν ταχεία έναρξη δράσης, αποτελούν ιδανικούς υποψηφίους για κατάχρηση, λόγω της άμεσης ικανοποίησης που παρέχουν. Οι βραχείας και ενδιάμεσης δράσης βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία της αϋπνίας, ενώ οι μακράς δράσης χορηγούνται για τη διαχείριση του άγχους.

Ο κίνδυνος εθισμού συνδέεται με την ταχεία έναρξη και τη σύντομη διάρκεια δράσης ορισμένων ουσιών της οικογένειας αυτής, που ενισχύουν δυνητικά τη συμπεριφορά αναζήτησης ουσιών. Η

χρόνια χρήση οδηγεί σε φαρμακοδυναμική ανοχή και σωματική εξάρτηση. Τα συμπτώματα στέρησης μπορεί να περιλαμβάνουν άγχος, επιληπτικές κρίσεις και παραλήρημα, που συχνά απαιτούν ιατρική επίβλεψη (Pergolizzi, J.V., 2020).

Σήμερα οι βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται συχνά για την ηρεμιστική τους δράση, ειδικά σε πληθυσμούς με συνυπάρχουσες διαταραχές χρήσης ουσιών. Ο συνδυασμός βενζοδιαζεπινών με αλκοόλ, οπιοειδή ή διεγερτικά ενισχύει τη δυνατότητα κατάχρησής τους. Ένα εντυπωσιακό παράδειγμα είναι η κατάχρηση της κλοναζεπάμης (Rivotril®), που συχνά αναφέρεται ως «ηρωίνη του φτωχού» λόγω της διαθεσιμότητάς της μέσω απάτης με συνταγογραφήσεις και μαύρων αγορών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι βενζοδιαζεπίνες συμβάλλουν σχεδόν στο 30% των θανάτων από υπερβολική δόση οπιοειδών, τονίζοντας τον ρόλο τους στη συνεχιζόμενη κρίση ναρκωτικών (Sun, E.C., 2017; Gladden, R.M., 2019).

Επιπλέον, η κλινική χρήση τους έχει επίσης περιοριστεί λόγω της πιθανότητας κατάχρησης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου συνδέονται με ακατάλληλη ή επικίνδυνη συμπεριφορά και χρήση, όπως η διευκόλυνση σεξουαλικής κακοποίησης (π.χ. λουνιτραζεπάμη). Επιπλέον, οι βενζοδιαζεπίνες παρουσιάζουν αλληλεπιδράσεις με πολλά φάρμακα, όπως τα οπιοειδή, το αλκοόλ και τα υπνωτικά σκευάσματα, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μεταβολίζονται στο ήπαρ, κυρίως μέσω του ενζυμικού συστήματος CYP450, με σημαντικό ρόλο του ισοενζύμου CYP3A4. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις υπερδοσολογίας απαιτούν υποστηρικτική θεραπεία, η φλουμαζενίλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ανταγωνιστής των βενζοδιαζεπινών σε περιπτώσεις οξείας τοξίκωσης.

Τα επίπεδα των βενζοδιαζεπινών στο πλάσμα μπορεί να επηρεαστούν μέσω του CYP3A4. Ισχυροί αναστολείς, όπως η φλουοξετίνη, η ιμιπραμίνη, η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, κ.λπ., αυξάνουν τα επίπεδα των βενζοδιαζεπινών στο πλάσμα μέσω της αναστολής του CYP3A4. Από την άλλη, η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα θα μπορούσε να μειωθεί (μείωση του χρόνου ημιζωής) όταν αλληλεπιδρούν με ουσίες που αυξάνουν την ενζυμική δραστηριότητα, όπως η καρβαμαζεπίνη. Τέλος, οι βενζοδιαζεπίνες δύνανται να ωθήσουν σε αυξημένη καταστολή το ΚΝΣ και το αναπνευστικό σύστημα λόγω συνεργικής δράσης με ουσίες όπως η μιρταζαπίνη, το αλκοόλ, διάφορα βαρβιτουρικά και αντισταμινικά φάρμακα.

Η θεραπεία της εξάρτησης από τις βενζοδιαζεπίνες είναι δύσκολη, καθώς η σωματική και ψυχολογική εξάρτηση αναπτύσσονται γρήγορα. Συχνά απαιτείται σταδιακή μείωση της δόσης σε συνδυασμό με γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία, για τη βέλτιστη διαχείριση της απεξάρτησης.

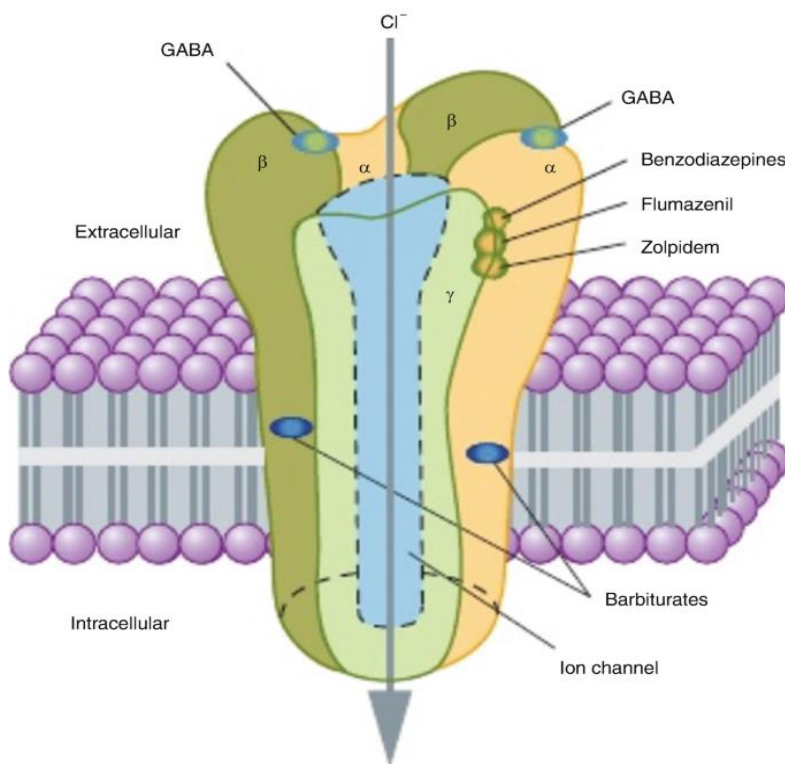
4.3.1. Μηχανισμός δράσης βενζοδιαζεπινών

Η δομή των βενζοδιαζεπινών αποτελείται από έναν αρωματικό δακτύλιο (βενζολικό) και από έναν διαζεπινικό δακτύλιο που αποτελείται από επτά άτομα: Πέντε άτομα άνθρακα και δυο αζώτου με μια φαινυλική ρίζα στη θέση 5. Οι βενζοδιαζεπίνες δεν είναι αγωνιστές των GABA υποδοχέων (γ-

αμινοβουτυρικό οξύ), δηλαδή δεν προκαλούν οι ίδιες ενεργοποίηση τους, αλλά αλλοστερικοί διαμορφωτές τους, δηλαδή μεταβάλλουν την δράση τους αφού συνδεθούν πρώτα σε διαφορετικό σημείο του υποδοχέα από ότι το GABA (βενζοδιαζεπινικός υποδοχέας). Έτσι αυξάνουν την διαπερατότητα των ιόντων χλωρίου στους GABAεργικούς νευρώνες, αυξάνοντας την δραστικότητα των πραγματικών αγωνιστών. Το αποτέλεσμα είναι η υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και η επακόλουθη αναστολή της κυτταρικής δραστηριότητας.

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, οι βενζοδιαζεπίνες επιδρούν κυρίως στην υποομάδα α των GABA υποδοχέων (Campo-Soria, C., 2006-08). Δεσμεύουν τον θύλακα που δημιουργείται από τις υπομονάδες α και γ, προκαλώντας μια διαμορφωτική αλλαγή στο σύμπλεγμα της πρωτεΐνης, αυξάνοντας τη συγγένεια του υποδοχέα για το GABA και αυξάνοντας κατά συνέπεια την αγωγιμότητα στα ιόντα χλωρίου της νευρωνικής μεμβράνης προκαλώντας ανασταλτική δράση στο ΚΣΝ (Kelly, M.D., 2002). Υπενθυμίζεται πως σε αντίθεση με τα βαρβιτουρικά, οι βενζοδιαζεπίνες (BDZ) δεν ενεργοποιούν άμεσα τους υποδοχείς GABA. Αντίθετα, απαιτείται η παρουσία του GABA για να εκδηλώσουν τις ιδιότητές τους. Οι βενζοδιαζεπίνες αυξάνουν τη συχνότητα ανοίγματος του καναλιού του υποδοχέα GABA_A, ενισχύοντας τη φυσιολογική ανασταλτική δράση του GABA.

Ο μηχανισμός αυτός προκαλεί αναστολή σε διάφορα νευροδιαβιβαστικά συστήματα, με σημαντική επίδραση στις νοραδρενεργικές και σεροτονινεργικές οδούς, οι οποίες εμπλέκονται στη ρύθμιση του άγχους. Οι βενζοδιαζεπίνες αλληλεπιδρούν με υποδοχείς GABA_A σε διάφορες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και παρουσιάζουν ποικίλες συγγένειες με συγκεκριμένους. Αυτές οι διαφοροποιήσεις εξηγούν τις ποικίλες φαρμακολογικές επιδράσεις που παρατηρούνται μεταξύ των διαφορετικών ενώσεων της κατηγορίας των BDZ (Soyka, M., 2017).



Υποδοχέας GABA: Διαφορετικά σημεία πρόσδεσης διαφορετικών ουσιών που οδηγούν στην αύξηση της κατασταλτικής δραστηριότητας του GABAεργικού συστήματος (Πηγή: Moore, W., 2020)

4.3.2. Ανοχή, εξάρτηση και απόσυρση

Η παρατεταμένη χρήση βενζοδιαζεπινών μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ανοχής, με αποτέλεσμα τη σταδιακή μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμάκων και την ανάγκη αύξησης της δοσολογίας, για τη διατήρηση του ίδιου αποτελέσματος. Αυτή η διαδικασία σχετίζεται με την εξασθένηση της GABAεργικής δραστηριότητας, πιθανότατα λόγω της μειωμένης ευαισθησίας των υποδοχέων GABAA εξαιτίας της παρατεταμένης έκθεσης στην ουσία (Gallager, D.W, 1985).

Παρότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές στη βραχυχρόνια θεραπεία του άγχους και της αϋπνίας, η μακροχρόνια χρήση τους σχετίζεται με κινδύνους εξάρτησης. Η ανάπτυξη φυσικής και ψυχολογικής εξάρτησης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως:

1. Η διάρκεια και η δόση της θεραπείας.
2. Ο τύπος της βενζοδιαζεπίνης που χρησιμοποιείται.
3. Η ατομική επιρροή στις εν δυνάμει εθιστικές επιπτώσεις των βενζοδιαζεπινών.

Η παρατεταμένη χρήση τους μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη ανοχής, υποτροπή των συμπτωμάτων (rebound effect) μετά τη διακοπή και εμφάνιση στερητικού συνδρόμου. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η εξάρτηση χαρακτηρίζεται από την ανάγκη λήψης του φαρμάκου όχι πλέον για θεραπευτικούς λόγους, αλλά λόγω του έντονου και ανεξέλεγκτου πόθου (craving) για τη λήψη της ουσίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η συνεχιζόμενη λήψη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες δόσεις και επεισόδια τοξίκωσης λόγω υπερδοσολογίας (Griffiths, R.R. & Sunnerund, C.A., 1987; Morgan, W.W., 1990).

Η πιθανότητα εμφάνισης εξάρτησης ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων βενζοδιαζεπινών και εξαρτάται από τη φαρμακοκινητική τους. Εκείνες με ταχεία έναρξη δράσης και σύντομο χρόνο ημιζωής είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν εξάρτηση, λόγω της ισχυρής θετικής ενίσχυσης που προσφέρουν. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι οι βενζοδιαζεπίνες παρουσιάζουν θετικά ενισχυτικά αποτελέσματα, τα οποία αυξάνουν την αναζήτηση της ουσίας μετά τη χορήγηση, αν και σε μικρότερο βαθμό συγκριτικά με τα βαρβιτουρικά (Griffiths, R.R. & Sunnerund, C.A., 1987).

Η ανοχή και η εξάρτηση από τις ουσίες της κατηγορίας αυτής συνδέονται με δύο βασικούς μηχανισμούς: Πρώτον, με την τροποποίηση της ρύθμισης των υποδοχέων GABA_A στο μεταχιακό σύστημα, και δεύτερον, με την αυξημένη ευαισθησία του συμπλέγματος υποδοχέα βενζοδιαζεπίνης-GABA_A στους αντίστροφους αγωνιστές (Quinn, D.I., 1997).

Δεδομένου ότι αυτές οι ουσίες αλληλεπιδρούν με το GABAεργικό σύστημα, είναι εύλογο να θεωρηθεί ότι παρουσιάζουν παρόμοιους μηχανισμούς εξάρτησης με το αλκοόλ. Οι ομοιότητες αυτές έχουν περιγραφεί με μηχανισμούς που αφορούν μεταβολές στην έκφραση της ορμόνης απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRF), στην ευαισθησία του υποδοχέα CRF και του νευροπεπτιδίου Y, καθώς και στην αυξημένη ευαισθησία των υποδοχέων NMDA και AMPA, οι

οποίοι επηρεάζουν τη νευροδιαβίβαση του γλουταμικού. Τέλος, η ενίσχυση της GABAεργικής αναστολής μπορεί να μειώσει τη δράση των ανασταλτικών συστημάτων που ελέγχουν την απελευθέρωση ντοπαμίνης. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα των ντοπαμινεργικών νευρώνων στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (VTA), μηχανισμός που σχετίζεται με την ανάπτυξη εξάρτησης (Soyka, M., 2017).

Όπως συμβαίνει με το αλκοόλ και τα βαρβιτουρικά, η απότομη διακοπή της χρήσης τους μπορεί να οδηγήσει σε στερητικό σύνδρομο. Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς που έχουν λάβει βενζοδιαζεπίνες για διάστημα άνω των τριών μηνών. Η διακοπή της χρήσης τους μπορεί να προκαλέσει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών ύπνου, ευερεθιστότητας, άγχους, κρίσεων πανικού, σύγχυσης, ναυτίας, απώλειας βάρους, αλλαγές στην αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό ρυθμό, μυϊκή δυσκαμψία, πονοκέφαλο, αλλαγές στην ικανότητα αντίληψης, ψυχωτικές αντιδράσεις – συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων και παραληρημάτων –, όπως και αυτοκτονικές σκέψεις και απόπειρες. Ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους οι επιδράσεις τους μπορεί να είναι πιο έντονες και μπορεί να οδηγήσουν σε γνωστική εξασθένηση, καταστολή, υπνηλία, αταξία και αυξημένο κίνδυνο πτώσεων (Griffin A.E. III, , 2013; DeVane, C. L., 2016).

Λόγω των κινδύνων αυτών, η διακοπή τους πρέπει να γίνεται σταδιακά και υπό ιατρική επίβλεψη, με μείωση της δόσης σε μακρά χρονική περίοδο για την αποφυγή σοβαρών στερητικών συμπτωμάτων. Η σταδιακή απόσυρση από τις βενζοδιαζεπίνες μπορεί να συνοδεύεται από γνωστική συμπεριφορική θεραπεία, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα υποτροπής.

4.3.4. Κατάχρηση και εθισμός

Ορισμένες βενζοδιαζεπίνες έχουν χρησιμοποιηθεί εκτός του ιατρικού τους πλαισίου, ιδιαίτερα σε ευπαθείς πληθυσμούς ή σε συνδυασμό με οπιοειδή, αλκοόλ και άλλα κατασταλτικά (Soyka, M., 2017). Κάποιες από αυτές έχουν απαγορευτεί ή η κυκλοφορία τους έχει αυστηρά περιοριστεί, λόγω του υψηλού κινδύνου εξάρτησης και καταχρηστικής ή επικίνδυνης χρήσης.

-Βενζοδιαζεπίνες ως "Δρόγα του Βιασμού"

Ορισμένες βενζοδιαζεπίνες έχουν χρησιμοποιηθεί παρανόμως για εγκληματικούς σκοπούς, όπως η διευκόλυνση επιθέσεων σε ανυποψίαστα θύματα, μέσω καταστολής και απώλειας συνείδησης. Ανάμεσα στις πιο γνωστές ουσίες που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία είναι:

- **Φλουνιτραζεπάμη** ($C_{16}H_{12}FN_3O_3$) – Εμπορικές ονομασίες Rohypnol®, Roophis®, γνωστή και ως «*χάπι του βιασμού*».
- **Ζολπιδέμη** ($C_{19}H_{21}N_3O$) – Εμπορική ονομασία Stilnox®, η οποία ανήκει στα Z-drugs, που έχουν παρόμοια δράση με τις βενζοδιαζεπίνες.

- **Μιδαζολάμη** ($C_{18}H_{13}ClFN_3$) – Ένα ισχυρό κατασταλτικό που χρησιμοποιείται σε νοσοκομειακό περιβάλλον, αλλά έχει καταγραφεί ως ουσία κατάχρησης.
- **Τεμαζεπάμη** ($C_{16}H_{13}ClN_2O_2$) – Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αϋπνίας, αλλά έχει επίσης εντοπιστεί στη μαύρη αγορά.

Η δράση αυτών των ουσιών συνδέεται με την ενίσχυση της ανασταλτικής δραστηριότητας του GABA στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας καταστολή, αμνησία και έλλειψη συνείδησης, γεγονός που μπορεί να τις καταστήσει επικίνδυνες σε περιπτώσεις εγκληματικής χρήσης (Roth, T., 2007).

-Κλοναζεπάμη - η "ηρωίνη των φτωχών"

Η κλοναζεπάμη ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3$), γνωστή με την εμπορική ονομασία Rivotril® είναι μία ισχυρή βενζοδιαζεπίνη, περίπου 20 φορές πιο δραστική από τη διαζεπάμη (Valium®), και χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων και αγχώδους διαταραχής. Είναι μία από τις πιο ισχυρές βενζοδιαζεπίνες, με σημαντική αντιεπιληπτική δράση και παρατεταμένη διάρκεια ημίσειας ζωής, γεγονός που την καθιστά κατάλληλη για τη διαχείριση επιληπτικών κρίσεων και συγκεκριμένα για την προφύλαξη καθώς και τη θεραπεία (Brodie, M.J. & Dichter, M.A., 1996).

Παρότι η κλοναζεπάμη είναι κλινικά χρήσιμη στη θεραπεία επιληψίας, διαταραχών πανικού και διαταραχών ύπνου, η παρατεταμένη χρήση της συνδέεται με ανάπτυξη ανοχής και εξάρτησης, ιδίως όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις ή σε συνδυασμό με κατασταλτικές ουσίες, όπως το αλκοόλ και τα οπιοειδή. Η συνδυαστική χρήση αυτών των ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά στερητικά συμπτώματα, λόγω της νευροπροσαρμογής που προκύπτει από την αυξημένη δραστηριότητα του GABAεργικού συστήματος (μείωση σύνθεσης νέων των υποδοχέων GABA) και αλλοιώσεις στη νευροπλαστικότητα (neuroplasticity). Ο μειωμένος αριθμός υποδοχέων στον οργανισμό, μαζί με τις προαναφερθείσες αλλαγές που προκαλούνται λόγω της παρατεταμένης λήψης της ουσίας προκαλούν μια μείωση της φυσιολογικής δραστηριότητας του συστήματος που εκδηλώνονται με αυξημένη ευερεθιστότητα, άγχος και διέγερση μετά τη διακοπή της χρήσης (Sun, E.C., 2017).

Επειδή μεταβολίζεται αργά, η συσσωρευτική της δράση στον οργανισμό μπορεί να οδηγήσει σε υπερδοσολογία, ειδικά όταν καταναλώνεται σε συνδυασμό με αλκοόλ. Η σωρευτική τοξίκωση αυξάνει την πιθανότητα υπνηλίας, αναπνευστικής καταστολής και σε ακραίες περιπτώσεις, οδηγεί στον θάνατο (Gudin, J. A., 2013).

Παρότι η υπερδοσολογία από βενζοδιαζεπίνες σπάνια είναι θανατηφόρα, λόγω του ευρέος θεραπευτικού δείκτη (TI) αυτών των φαρμάκων, ο κίνδυνος αυξάνεται δραματικά όταν συνδυάζονται με άλλες ουσίες καταστολής του ΚΝΣ, όπως αλκοόλ, οπιοειδή, βαρβιτουρικά και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

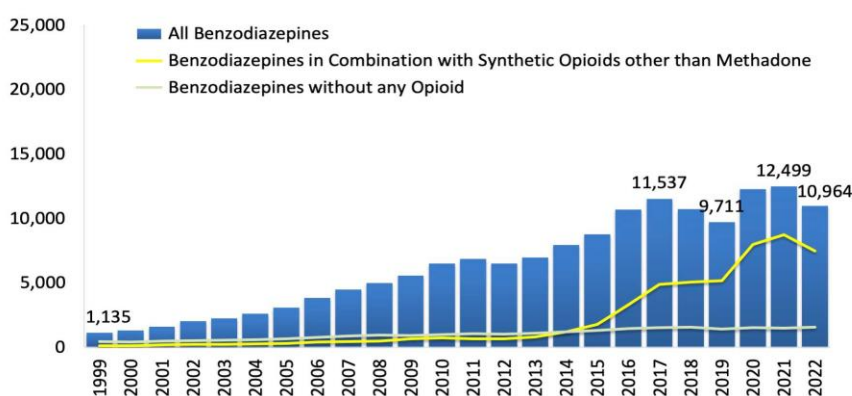
4.3.4.1. Συνδυασμός Κλοναζεπάμης με αλκοόλ και οπιοειδή

Η αυξανόμενη παράνομη χρήση της κλοναζεπάμης σε διάφορες χώρες σχετίζεται με τη χαμηλή τιμή της και την ευκολία απόκτησης. Σε πολλές περιπτώσεις, αποκτάται μέσω πλαστών συνταγών ή παράνομων διαύλων διακίνησης, γεγονός που έχει οδηγήσει σε αυξημένη χρήση του στον δρόμο. Έχει χαρακτηριστεί ως «ναρκωτικό του δρόμου» και «ηρωίνη των φτωχών», λόγω της κατάχρησής του από ουσιοεξαρτημένους, συχνά σε συνδυασμό με ηρωίνη ή άλλα κατασταλτικά. Η ταχεία έναρξη δράσης του και η έντονη ηρεμιστική του επίδραση το καθιστούν ελκυστικό για

άτομα που επιζητούν καταστολή ή αίσθηση ευφορίας σε χαμηλό κόστος.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως η ταχεία απορρόφηση και υψηλή συγγένεια της κλοναζεπάμης για τους υποδοχείς GABA_A την καθιστά ιδιαίτερα εθιστική. Οι χρήστες συχνά αναφέρουν έντονο στερητικό σύνδρομο κατά τη διακοπή, ενώ ο συνδυασμός της με οπιοειδή ή αλκοόλ αυξάνει σημαντικά τον

Figure 9. U.S. Drug Overdose Deaths Involving Benzodiazepines*, by Opioid Involvement, 1999-2022



*Among deaths with drug overdose as the underlying cause, the benzodiazepine category was determined by the T42.4 ICD-10 multiple cause-of-death code. Source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 1999-2022 on CDC WONDER Online Database, released 4/2024.

Ετήσιοι θάνατοι στις Η.Π.Α. από υπερβολική δόση ναρκωτικών που αφορούν στις βενζοδιαζεπίνες (Πηγή: NIDA)

κίνδυνο υπερδοσολογίας και θανάτου (Soyka, M., 2017).

Σύμφωνα με την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), πολλοί γιατροί στις Ηνωμένες Πολιτείες συχνά συνταγογραφούν βενζοδιαζεπίνες και οπιοειδή μαζί, αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής και θανάτου (Gladden, R.M., 2019).

Έρευνα που δημοσιεύθηκε στο *British Medical Journal* διαπίστωσε ότι το 30% των θανάτων από υπερδοσολογία οπιοειδών στις ΗΠΑ συνδέεται με ταυτόχρονη χρήση βενζοδιαζεπινών (Sun, E. C., 2017). Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να οδηγήσει σε καρδιοαναπνευστική καταστολή, κώμα, ακόμη και θάνατο, ειδικά σε περιπτώσεις κατάχρησης υψηλών δόσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η χρήση διεγερτικών ουσιών αποτελεί ένα διαχρονικό φαινόμενο, το οποίο αντανακλά την ανθρώπινη επιδίωξη για αυξημένη ενεργητικότητα, νοητική διαύγεια και ευφορία. Από την παραδοσιακή χρήση των φύλλων κόκας στους αρχαίους πολιτισμούς έως τη σύγχρονη φαρμακευτική και παράνομη διακίνηση αμφεταμινών και κοκαΐνης, οι ουσίες αυτές έχουν διαμορφώσει κοινωνικές και οικονομικές δομές, επηρεάζοντας τόσο τις ατομικές συμπεριφορές όσο και τις πολιτικές δημόσιας υγείας (Nichols, D.E., 2018).

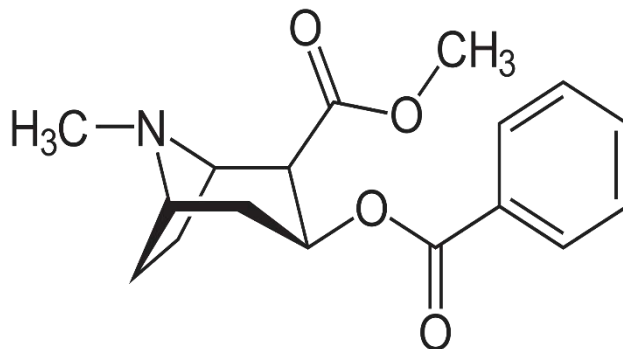
Κοινός παρονομαστής όλων των διεγερτικών είναι η δράση τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η οποία επιφέρει αύξηση της εγρήγορσης, επιτάχυνση του καρδιακού ρυθμού και ενίσχυση της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών, κυρίως της ντοπαμίνης (Volkow, N.D. & Morales, M., 2015). Ωστόσο, τα χαρακτηριστικά που καθιστούν τις ουσίες αυτές ελκυστικές είναι ακριβώς εκείνα που συμβάλλουν στη δυνητική κατάχρηση και εξάρτηση.

Οι επιπτώσεις των διεγερτικών ουσιών υπερβαίνουν τις ατομικές συνέπειες και εκτείνονται στο κοινωνικό και οικονομικό πεδίο. Η κατάχρηση φαρμακευτικών διεγερτικών, όπως η μεθυλφαινιδάτη και οι αμφεταμίνες, έχει καταστεί ιδιαίτερα ανησυχητική σε ακαδημαϊκά και επαγγελματικά περιβάλλοντα, ενώ η παράνομη διακίνηση και χρήση κοκαΐνης και μεθαμφεταμίνης εξακολουθούν να αποτελούν μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας και νομικού δικαίου (Cadet, J.L., & Bisagno, V., 2016).

Το παρόν κεφάλαιο επιχειρεί να αναλύσει τη φαρμακολογία, τις εφαρμογές και τις επιπτώσεις των διεγερτικών ουσιών, με έμφαση στις θεραπείες, τις τάσεις κατάχρησης και τους βιολογικούς μηχανισμούς που διέπουν τον εθισμό σε αυτές. Η ενδελεχής κατανόηση των παραμέτρων αυτών είναι απαραίτητη για τη διαμόρφωση στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισης, με στόχο τον μετριασμό των αρνητικών συνεπειών που επιφέρουν οι διεγερτικές ουσίες στη σύγχρονη κοινωνία.

5.1. Κοκαΐνη

Η κοκαΐνη ($C_{17}H_{21}NO_4$) είναι το δεύτερο πιο διαδεδομένο ψυχαγωγικό ναρκωτικό στον κόσμο μετά την κάνναβη, με εκτιμήσεις να δείχνουν ότι 14-21 εκατομμύρια άνθρωποι τη χρησιμοποιούν ετησίως (Pomara, C., 2012). Πρόκειται για ένα φυσικό αλκαλοειδές που εξάγεται από τα φύλλα του φυτού κόκας (*Erythroxylum coca*), το οποίο ευδοκίμει στη Νότια Αμερική.



Μοριακή δομή κοκαΐνης

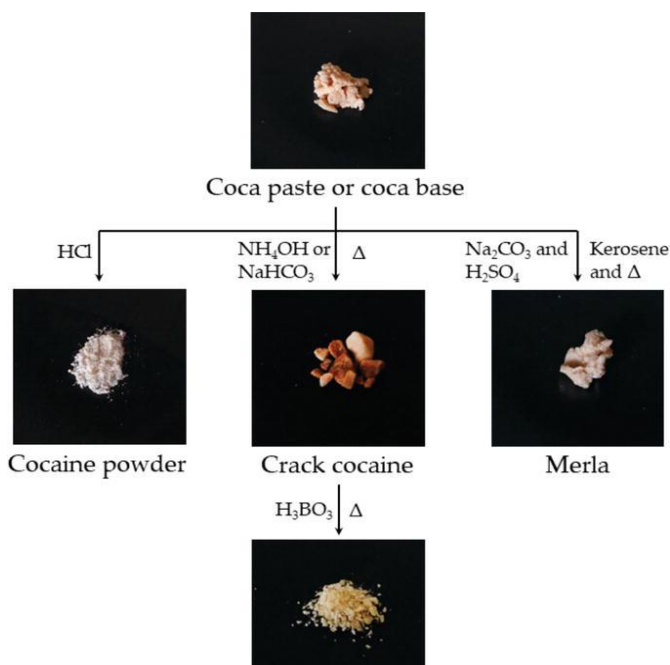
Η χρήση της κοκαΐνης έχει ιστορία χιλιάδων ετών, καθώς ιθαγενείς πληθυσμοί των Άνδεων τη χρησιμοποιούσαν για τελετουργικούς, θρησκευτικούς και ψυχαγωγικούς σκοπούς, μασώντας φύλλα κόκας ή εκχυλίζοντας το αλκαλοειδές (Gay, G.R., 1975).

Οι Ισπανοί κατακτητές περιέγραψαν τις διεγερτικές ιδιότητες των φύλλων κόκας τον 17ο αιώνα, ενώ το 1855, ο Friedrich Gaedcke απομόνωσε για πρώτη φορά την κοκαΐνη, δίνοντάς της το όνομα ερυθροξυλίνη. Αργότερα, το 1898, συντέθηκε η πρώτη συνθετική μορφή της κοκαΐνης, η οποία αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως τοπικό αναισθητικό λόγω της ικανότητάς της να προκαλεί αγγειοσυστολή και να μειώνει την αιμορραγία (Pomara, C., 2012).

Κατά τη διάρκεια πολέμων, η κοκαΐνη χρησιμοποιήθηκε ως διεγερτικό για την καταπολέμηση της κόπωσης. Ωστόσο, οι εξαρτησιογόνες της ιδιότητες έγιναν εμφανείς και η χρήση της άρχισε να περιορίζεται, οδηγώντας στη σταδιακή απαγόρευσή της ως φάρμακο. Σήμερα, η κοκαΐνη χαρακτηρίζεται ως παράνομο ναρκωτικό, με τη φαρμακευτική της χρήση να είναι περιορισμένη, κυρίως ως τοπικό αναισθητικό στην οφθαλμολογία.

Η κοκαΐνη διατίθεται σε διάφορες μορφές, με δύο κύριες κατηγορίες:

- Η **υδροχλωρική κοκαΐνη**, η οποία λαμβάνεται ρινικά (σνιφάρισμα), από του στόματος, ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκά.
- Η **κρακ κοκαΐνη**, η οποία έχει ελεύθερη βάση και μπορεί να καπνιστεί, προσφέροντας ταχεία και έντονη ευφορία.



Παρουσίαση κοκαΐνης στις μορφές που καταναλώνεται περισσότερο.

*HCl = υδροχλωρικό οξύ, NH₄OH = υδροξείδιο του αμμωνίου, NaHCO₃ = διττανθρακικό νάτριο, Na₂CO₃ = ανθρακικό νάτριο, H₂SO₄ = θειικό οξύ, H₃BO₃ = βορικό οξύ, Δ = θερμότητα

Η ουσία μπορεί να καταναλωθεί μόνη της ή σε συνδυασμό με ηρωίνη, σχηματίζοντας το επικίνδυνο μείγμα, το «*speedball*», το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών και θανάτου (Quinn, D.I., 1997).

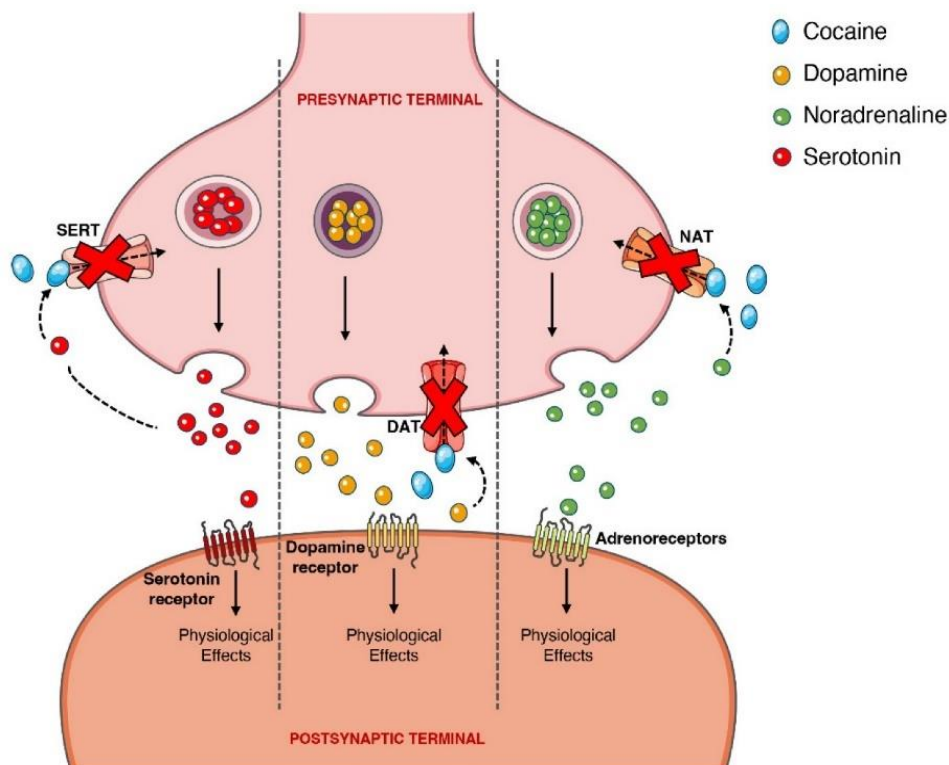
Το γεγονός αυτό εξηγείται από την ιδιαίτερα διαδεδομένη λανθασμένη αντίληψη ότι η λήψη κατασταλτικών θα μειώσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιακών επιδράσεων από διεγερτικά ή το αντίστροφο. Τα διεγερτικά και τα οπιοειδή είναι πιο επικίνδυνα όταν αναμειγνύονται επειδή δρουν με διαφορετικούς τρόπους. Η δράση των διεγερτικών εξασθενεί πριν από αυτή των οπιούχων. Ο καρδιακός ρυθμός λοιπόν, αλλάζει ταχύτατα, αφού αρχικά αυξάνεται γρήγορα από τη δράση του διεγερτικού και

στη συνέχεια πέφτει γρήγορα με την εξασθένηση του διεγερτικού, συνθήκη που οδηγεί στην πλήρη αίσθηση των αποτελεσμάτων των οπιούχων ουσιών. Αυτή η απότομη αλλαγή της κατάστασης του καρδιαγγειακού συστήματος μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή ανεπάρκεια, οδηγώντας ακόμη και σε θάνατο (Cicero, T.J. , 2020).

5.1.1. Φαρμακολογικές και νευροχημικές επιδράσεις

Η κοκαΐνη ανήκει στα συμπαθομιμητικά διεγερτικά, επηρεάζοντας τη νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης, της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης. Οι φαρμακολογικές της επιδράσεις βασίζονται σε τρεις κύριους μηχανισμούς (Pomara, C., 2012):

1. Αύξηση της απελευθέρωσης κατεχολαμινών στη συναπτική σχισμή, σταθεροποιώντας τον μεταφορέα ντοπαμίνης.
2. Αναστολή της επαναπρόσληψης νευροδιαβιβαστών, μπλοκάροντας τον προσυναπτικό μεταφορέα ντοπαμίνης και ενισχύοντας τη διεγερτική δράση της.
3. Αποκλεισμός των διαύλων νατρίου στις νευρωνικές μεμβράνες, προκαλώντας τοπικό αναισθητικό αποτέλεσμα.



Σχηματική αναπαράσταση της φαρμακοδυναμικής της κοκαΐνης στη νοραδρενεργική, σεροτονινεργική ή ντοπαμινεργική σύναψη. Η κοκαΐνη δρα αναστέλλοντας τους προσυναπτικούς μεταφορείς ντοπαμίνης, σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης, εμποδίζοντας την επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών στο προσυναπτικό τερματικό, γεγονός που θα προκαλέσει έντονη και παρατεταμένη διέγερση των μετασυναπτικών υποδοχέων. (Πηγή: Roque Bravo, R 2022)

*DAT= μεταφορέας ντοπαμίνης, NAT= μεταφορέας νοραδρεναλίνης, SERT= μεταφορέας σεροτονίνης

Λόγω αυτών των δράσεων, η κοκαΐνη προκαλεί ταχεία ευφορία, αυξημένη ενέργεια και έντονη ψυχοδιέγερση, αλλά ταυτόχρονα αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, υπερδιέγερσης και ψυχωτικών συμπτωμάτων. Παράλληλα, επιδρά σε πολλαπλά νευροδιαβιβαστικά συστήματα, επηρεάζοντας τόσο τη σεροτονινεργική, τη ντοπαμινεργική όσο και την οπιοειδή νευροδιαβίβαση.

5.1.2. Μακροχρόνιες νευροβιολογικές αλλαγές και εξάρτηση

Η αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα αποτελεί μια φυσιολογική διαδικασία, η οποία είναι μέρος του μηχανισμού αντίδρασης μάχης ή φυγής (fight or flight) απέναντι σε καταστάσεις στρες. Αυτή η διαδικασία παρέχει στον οργανισμό και το μυαλό μια αίσθηση ασφάλειας ότι το ερέθισμα που προκάλεσε το στρες έχει εξαλειφθεί, δημιουργώντας έτσι ένα αίσθημα ανακούφισης και ευχαρίστησης. Για παράδειγμα, όταν ένα άτομο που διψά πίνει νερό ή όταν λαμβάνει μια ανταμοιβή για μια επιτυχία, ενεργοποιείται αυτός ο μηχανισμός (Nestler, E.J., 2005).

Ωστόσο, όταν η εξωγενής διέγερση από την κοκαΐνη προκαλεί τη συσσώρευση ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα, το αποτέλεσμα είναι πολύ ισχυρότερο από τη φυσιολογική ανταπόκριση, οδηγώντας σε έντονη ευφορία και διέγερση. Αυτή η διαδικασία αποτελεί τη βασική νευροβιολογική βάση του εθισμού και της εξάρτησης.

Εκτός από τον επικλινή πυρήνα, η κοκαΐνη επιδρά και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, όπως εκείνες που συνδέονται με το μεταχίμαικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των κέντρων μνήμης, όπως ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή, καθώς και του μετωπιαίου φλοιού. Θεωρείται ότι η επαναλαμβανόμενη έκθεση στην κοκαΐνη, μέσω της αυξημένης διαθεσιμότητας ντοπαμίνης στον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή, οδηγεί σε λειτουργικές και οργανικές μεταβολές, που κάνουν κάθε ανάμνηση χρήσης της ουσίας να ενισχύει την επιθυμία για επαναλαμβανόμενη κατανάλωση (Volkow, N.D. & Morales, M., 2015).

Η συνεχής αύξηση της ντοπαμίνης στον μετωπιαίο φλοιό από τη χρόνια χρήση κοκαΐνης σχετίζεται με νευροβιολογικές αλλαγές που μειώνουν τη ρυθμιστική του ικανότητα, αφήνοντας ανεξέλεγκτες τις παρορμήσεις που προέρχονται από τον επικλινή πυρήνα, τον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή, ενισχύοντας έτσι το εθιστικό μοτίβο.

Οι αλληλεπιδράσεις της κοκαΐνης με τους υποδοχείς σεροτονίνης δύνανται να συμβάλλουν στην αναστολή της όρεξης και τη μεταβολή της διάθεσης, δύο επιδράσεις που παρατηρούνται συχνά στους χρήστες της ουσίας. Ένας πιο σύνθετος μοριακός μηχανισμός, ο οποίος ενδέχεται να ερμηνεύσει την εθιστική δυναμική της κοκαΐνης, αφορά τη γενετική επίδρασή της στο νευρικό σύστημα. Συγκεκριμένα, η κοκαΐνη έχει τεκμηριωθεί ότι επάγει μεταβολές στη γονιδιακή έκφραση, τροποποιώντας τόσο τον αριθμό των μεταφορέων ντοπαμίνης όσο και τη διαθεσιμότητα των υποδοχέων ντοπαμίνης στα νευρικά κύτταρα (Volkow, N.D. & Morales, M., 2015).

Μεταξύ των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη ρύθμιση αυτών των μεταβολών, η ΔFosB έχει αναδειχθεί ως κρίσιμος παράγοντας. Πρόκειται για μια πρωτεΐνη που φυσιολογικά απαντάται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στα νευρικά κύτταρα, κυρίως στον επικλινή πυρήνα. Η ΔFosB διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο στη γονιδιακή μεταγραφή και τις κυτταρικές λειτουργίες. Ωστόσο, η χρόνια χρήση κοκαΐνης οδηγεί σε προοδευτική συσσώρευση της ΔFosB στον επικλινή πυρήνα, γεγονός που έχει συσχετιστεί με την εθιστική δράση της κοκαΐνης (Robison, A.J. & Nestler, E.J., 2011).

Μελέτες σε μοντέλα πειραματόζωων υποδεικνύουν ότι η παρατεταμένη έκθεση σε κοκαΐνη οδηγεί σε αυξημένη έκφραση της ΔFosB, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση γονιδίων, όπως το CDK5

(κυκλοεξαρτώμενη κινάση 5). Η CDK5 διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη νευροανάπτυξη, επηρεάζοντας τη ρύθμιση γονιδιακών παραγόντων, όπως ο πυρηνικός παράγοντας κάπα-B (NF-κB) και ο παράγοντας ενίσχυσης μυοκυττάρων-2 (MEF2). Παρά το γεγονός ότι οι ακριβείς επιπτώσεις αυτών των τροποποιήσεων δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, εικάζεται ότι η μεταγραφική και επιγενετική αναδιοργάνωση που επάγεται από την κοκαΐνη σχετίζεται με τις μακροχρόνιες νευροβιολογικές προσαρμογές που συμβάλλουν στη διατήρηση της εξάρτησης (Volkow, N.D. & Morales, M., 2015).

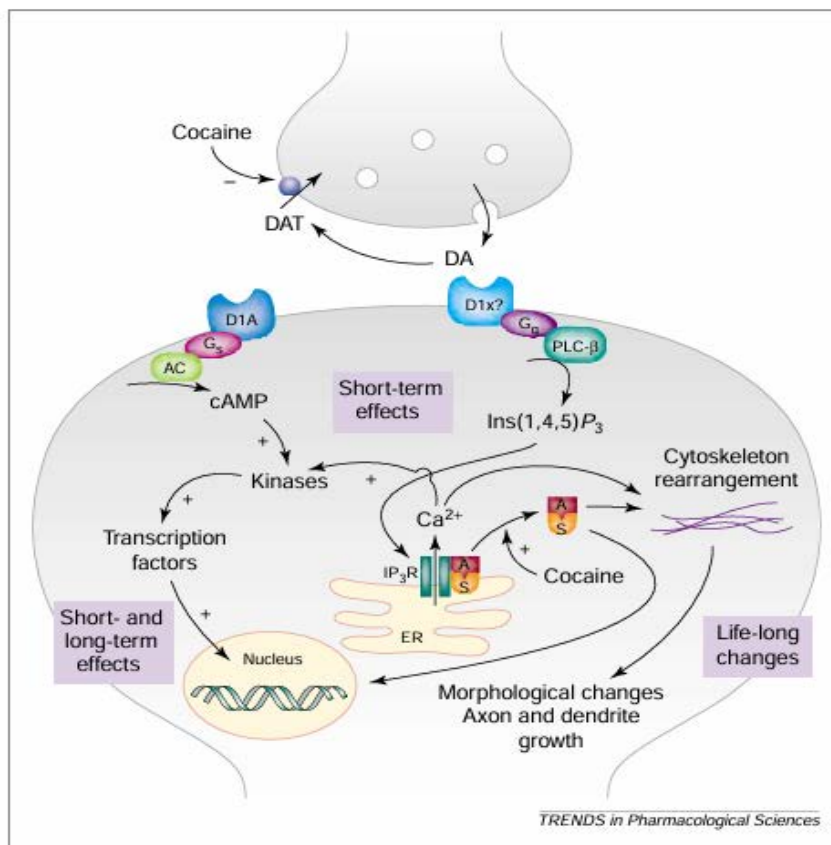


Fig. 1. Biochemical cascades induced by cocaine and the potential relationship to the short-term, long-term and life-long effects caused by cocaine. By blocking the dopamine transporter (DAT), cocaine causes an increase in the synaptic concentration of dopamine (DA), which activates both adenylyl cyclase (AC) and phospholipase C β (PLC-β) via DA D1A and D1x (unknown subtype) receptors, respectively. Activation of PLC-β results in an increase in the concentration of intracellular inositol (1,4,5)-trisphosphate [Ins(1,4,5)P₃] and an increase in the efflux of Ca²⁺ from the endoplasmic reticulum (ER). This Ca²⁺ participates in the activation of kinases and transcription factors that might lead to the short-term and long-term effects induced by cocaine. At the ER, cocaine can also cause the dissociation of a complex of the sigma₁ receptor (S) and ankyrin [A (specifically the 220-kDa isomer)] from the Ins(1,4,5)P₃ receptors (IP₃R) at the ER. As a result, Ins(1,4,5)P₃ binding to Ins(1,4,5)P₃ receptors is enhanced and the efflux of Ca²⁺ from the ER is increased. The sigma₁-receptor-ankyrin complex translocates to the plasma membrane and the nucleus¹². The translocation of the sigma₁-receptor-ankyrin complex, together with an increase of [Ca²⁺], resulting from either the ankyrin dissociation from Ins(1,4,5)P₃ receptors or the D1x receptor stimulation (or both), might alter gene expression, intrinsic activity and structural reorganization of cytoskeletal proteins, morphology of cells and dendrites, protein trafficking, and topographical rearrangements of receptors and ion channels in specialized areas of the plasma membrane. The effect of cocaine on cytoskeletal proteins might represent a biochemical route by which psychostimulants such as cocaine affect life-long changes in cells.

Βιοχημικοί καταρράκτες που προκύπτουν λόγω κοκαΐνης και η ισχυρή σχέση των επιδράσεών της βραχυπρόθεσμα, αλλά και μακροπρόθεσμα. (Πηγή: Tsung-Ping Su and Teruo Hayashi, 2001)

Η χρόνια χρήση κοκαΐνης έχει, επίσης, συσχετιστεί με νευροδομικές μεταβολές, οι οποίες περιλαμβάνουν αυξημένη ανάπτυξη δενδριτικών απολήξεων και τροποποιήσεις στις νευρωνικές συνδέσεις του επικλινούς πυρήνα. Οι συγκεκριμένες προσαρμογές ενδέχεται να οδηγήσουν στη δημιουργία ενισχυμένων νευρωνικών αλληλεπιδράσεων με άλλες περιοχές του εγκεφάλου, με συνέπεια αλλοιώσεις στη νευρωνική σηματοδότηση και τροποποιήσεις της συμπεριφοράς. Οι αλλαγές αυτές εκτιμάται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μονιμοποίηση της εξαρτητικής συμπεριφοράς, καθιστώντας τη θεραπευτική αντιμετώπιση του εθισμού στην κοκαΐνη εξαιρετικά απαιτητική (Robison, A.J. & Nestler, E.J., 2011). Επιπλέον, μια από τις μακροπρόθεσμες νευροχημικές επιπτώσεις της κοκαΐνης είναι η μείωση των επιπέδων ντοπαμίνης, ένας μηχανισμός που έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης σε πρώην χρήστες (Quinn, D.I., 1997).

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη διαχείριση του εθισμού και του συνδρόμου στέρησης από την κοκαΐνη περιλαμβάνουν διάφορες φαρμακευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες στοχεύουν στην τροποποίηση της νευροχημικής ανισορροπίας που προκύπτει από τη χρήση της ουσίας. Σημαντικό ρόλο στη φαρμακευτική αντιμετώπιση διαδραματίζουν τα αντικαταθλιπτικά, όπως η δεσιπραμίνη, η οποία δρα μέσω αναστολής της επαναπρόσληψης νευροδιαβιβαστών. Επιπλέον, η χρήση αγωνιστών ντοπαμίνης συμβάλλει στην αντιστάθμιση της μειωμένης διαθεσιμότητας ντοπαμίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις εφαρμόζεται η χορήγηση ανταγωνιστών ντοπαμίνης, αντισπασμωδικών φαρμάκων και οπιοειδών. Μεταξύ των τελευταίων, η βουπρενορφίνη έχει διερευνηθεί ως θεραπευτική επιλογή, καθώς πιθανολογείται ότι επηρεάζει την αλληλεπίδραση μεταξύ οπιοειδών και ντοπαμινεργικών οδών (Quinn, D. I., 1997).

Η αντιμετώπιση της οξείας τοξίκωσης από κοκαΐνη και αμφεταμίνες βασίζεται σε υποστηρικτικές παρεμβάσεις:

1. Αποκατάσταση της ενυδάτωσης και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.
2. Έλεγχος της υπέρτασης και των καρδιαγγειακών διαταραχών, μέσω της ρύθμισης του ρυθμού και της αγωγιμότητας της καρδιάς.
3. Χορήγηση αγγειοδιασταλτικών και γαστροπροστατευτικών φαρμάκων.

Η κοκαΐνη και οι αμφεταμίνες, παρόμοια με την ηρωίνη, έχουν συνδεθεί με σοβαρές επιπλοκές, όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και το αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο, καταστάσεις που επιβάλλουν την εφαρμογή αντιθρομβωτικής προφύλαξης σε συγκεκριμένους ασθενείς (Kavanagh, D., 2006).

Όσον αφορά τη μεταβολική αποικοδόμηση της κοκαΐνης, έχουν ταυτοποιηθεί τρεις κύριοι μεταβολίτες:

- Η **βενζοϋλεκγονίνη**, η οποία διαθέτει ισχυρές αγγειοσυσταλτικές ιδιότητες, αλλά δεν δύναται να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

- Ο **μεθυλεστέρας εκγονίνης (EME)**, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αγγειοδιασταλτική δράση.
- Η **νορκοκαΐνη**, η οποία αποτελεί ενεργό μεταβολίτη της κοκαΐνης.

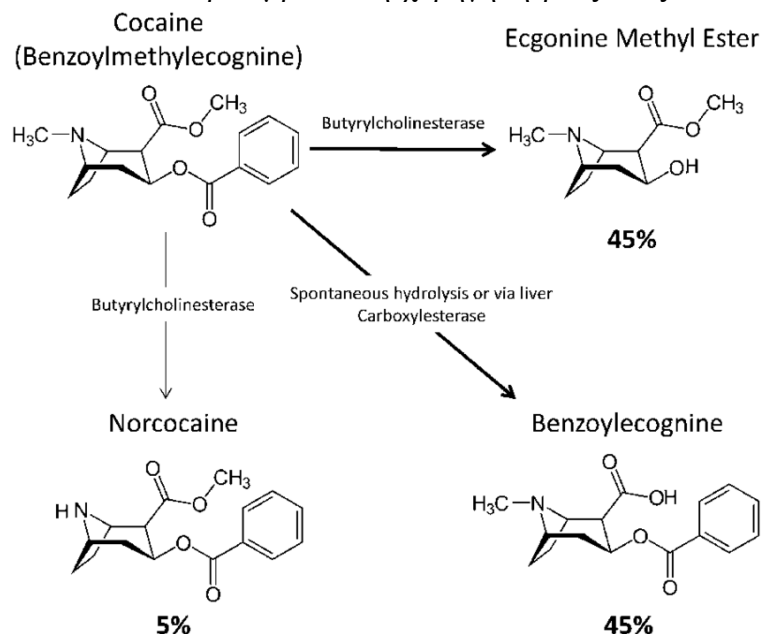
Η μετατροπή της κοκαΐνης σε μεθυλεστέρα εκγονίνης πραγματοποιείται μέσω ενζυμικής διάσπασης από τη χολινεστεράση του πλάσματος, μια πρωτεΐνη που είναι επίσης γνωστή ως ψευδοχολινεστεράση ή βουτυρυλοχολινεστεράση.

Ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στην κατάσταση της ανεπάρκειας ψευδοχολινεστεράσης, η οποία σχετίζεται με γονιδιακές μεταλλάξεις του γονιδίου BCHE. Η συγκεκριμένη γενετική διαφοροποίηση καθιστά ορισμένα άτομα πιο ευάλωτα στην τοξίκωση από κοκαΐνη, καθώς και σε παρατεταμένη παράλυση μετά από χορήγηση σουκινυλοχολίνης (succinylcholine) ή μιβακουρίου (mivacurium).

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της κοκαΐνης μπορούν να εξεταστούν υπό τρεις βασικές συνθήκες:

Την οξεία τοξίκωση, την απόσυρση και τη μακροχρόνια θεραπεία με σκοπό την αποτροπή της έντονης επιθυμίας για χρήση. Τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αλληλεπίδραση της κοκαΐνης με τους αναστολείς του ενζύμου CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη, η ερυθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη, είναι περιορισμένη. Επιπλέον, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση, όπως η ανεπάρκεια της υπεροξειδάσης-1 της γλουταθειόνης και η δράση των microRNAs (Gallelli, L., 2017).

Η τοξίκωση από κοκαΐνη προκαλεί σημαντικές φυσιολογικές επιδράσεις, όπως ταχυκαρδία, υπέρταση και αγγειοσπασμό. Η θεραπευτική διαχείριση αυτών των δυνητικά επικίνδυνων επιπτώσεων περιλαμβάνει τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών, αναστολέων των διαύλων ασβεστίου



και αγγειοδιασταλτικών που δρουν μέσω του μονοξειδίου του αζώτου. Ωστόσο, η χρήση της νιτρογλυκερίνης μπορεί να οδηγήσει σε αντανάκλαστική ταχυκαρδία λόγω της πρόκλησης σοβαρής υπότασης, γεγονός που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγησή της. Οι αναστολείς των α -1 αδρενεργικών υποδοχέων έχουν μελετηθεί, αλλά τα στοιχεία που επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητά τους είναι περιορισμένα. Αντίθετα, οι

αγωνιστές των α-2 αδρενεργικών υποδοχέων, όπως η δεξμεδετομιδίνη, έχουν αποδείξει μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα.

Παλιότερες αντιλήψεις υποστήριζαν ότι οι β-αναστολείς θα μπορούσαν να επιδεινώσουν την υπέρταση που προκαλείται από την κοκαΐνη (Lange, R.A., 1990). Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες αμφισβήτησαν αυτή την άποψη. Ερευνητικά δεδομένα που βασίζονται σε μελέτες Φάσης I/II, Επιπέδου III και Φάσης IV/V, με συμμετοχή 1.744 ατόμων, ανέφεραν μόνο 7 ανεπιθύμητες ενέργειες και 3 περιπτώσεις αποτυχίας της θεραπείας. Επιπλέον, δεν καταγράφηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις από τη χρήση της λαβεταλόλης και της καρβεδιλόλης, οι οποίες φάνηκαν να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της υπέρτασης και της ταχυκαρδίας (Richards J.R., 2016).

Τα αντιψυχωσικά έχουν χρησιμοποιηθεί για τη ρύθμιση της υπέρτασης και της ταχυκαρδίας, καθώς και για τη διαχείριση των ψυχωτικών συμπτωμάτων που μπορεί να προκληθούν από τη χρήση κοκαΐνης. Ωστόσο, η χρήση τους συνδέεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η παράταση του διαστήματος QTc και η εμφάνιση εξωπυραμидικών συμπτωμάτων. Οι νεότερης γενιάς αντιψυχωσικοί παράγοντες, οι οποίοι διαθέτουν σεροτονινεργική δράση, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο πρόκλησης συνδρόμου σεροτονίνης, λόγω της αλληλεπίδρασής τους με τη φαρμακοδυναμική της κοκαΐνης. Εκτός από τα προαναφερθέντα φάρμακα, στη θεραπευτική αντιμετώπιση συμπεριλαμβάνονται επίσης η λιδοκαΐνη, το διττανθρακικό νάτριο, η αμιωδαρόνη, η προκαϊναμίδη, η προποφόλη, το ενδοφλέβιο γαλάκτωμα λιπιδίων (ILE) και η κεταμίνη.

Η απόσυρση από την κοκαΐνη συνοδεύεται από έντονη επιθυμία για χρήση και αποτελεί μια πολύπλοκη κλινική κατάσταση, η οποία επηρεάζεται από μηχανισμούς ευαισθητοποίησης της συμπεριφοράς. Παρόλο που τα αντιψυχωσικά έχουν εξεταστεί ως θεραπευτική προσέγγιση, τα αποτελέσματα των μελετών είναι ασαφή. Οι μηχανισμοί με τους οποίους αυτά τα φάρμακα φαίνεται να δρουν σχετίζονται με την προσυναπτική ρύθμιση των ντοπαμινεργικών και σεροτονινεργικών οδών, ενώ η κοκαΐνη δρα κυρίως μετασυναπτικά. Ωστόσο, τα δεδομένα δείχνουν ότι τα αντιψυχωσικά δεν υπερτερούν έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) όσον αφορά στη μείωση της χρήσης ή της έντονης επιθυμίας για χρήση κοκαΐνης. Επιπλέον, υπάρχει ο κίνδυνος να συμβάλουν σε καταστάσεις δυσφορίας ή ακόμη και κατάθλιψης που σχετίζονται με τη διακοπή της χρήσης (Kishi, T., 2013). Σε αναφερόμενη ανασκόπηση δεν επιβεβαιώνεται η αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών στη θεραπεία της απόσυρσης από την κοκαΐνη (Pani, P.P., 2011). Ταυτόχρονα, έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τη συγχορήγηση σιταλοπράμης και κοκαΐνης, λόγω της ενίσχυσης της σεροτονινεργικής αγγειοσυστολής (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2016). Η πιο ελπιδοφόρα φαρμακευτική παρέμβαση φαίνεται να είναι η χρήση αγωνιστών του GABA, όπως η τοπιραμάτη, αν και δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα που να επιβεβαιώνουν οριστικά την αποτελεσματικότητά της.

5.1.3. Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Οι αντιψυχωσικοί παράγοντες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης οξείας δυστονίας τόσο σε περιπτώσεις οξείας τοξίκωσης όσο και κατά τη χρόνια θεραπεία. Ιδιαίτερα, η κλοζαπίνη ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων κοκαΐνης στο πλάσμα, ενώ παράλληλα μπορεί να μειώσει τις ψυχωτικές και αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις της.

Substance	
Effect of interaction	
Antipsychotics	↑ risk of acute dystonia. Clozapine: ↑ plasma cocaine levels & ↓ psychotic effects.
Mood Stabilizers (Carbamazepine)	↑ plasma norcocaine levels, ↑ risk of hepatotoxic and cardiotoxic effects.
Benzodiazepines	Potential excessive sedation and increased risk of benzodiazepine dependence
Disulfiram	↑ Plasma cocaine levels, heightening the risk of cardiotoxic complications
Beta- Blockers	↑ Risk of myocardial ischemia

Nicotine	Synergistic dopamine release in brain reward areas. ↓ Oxygen supply & ↑ risk of cardiac complications
Ethanol (Cocaethylene)	Cocaethylene is more reinforcing than cocaine and potentially more toxic.
Methadone	 Cocaine metabolism ↑ Plasma levels □ ↑ neurotoxic and cardiotoxic effects
Buprenorphine	May lead to respiratory depression Altered opioid-cocaine pharmacodynamic ↑ Overdose risk

Οι σταθεροποιητές διάθεσης, όπως η καρβαμαζεπίνη, συνδέονται με αύξηση των επιπέδων της νορκοκαΐνης στο πλάσμα, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατοτοξικών και καρδιοτοξικών επιπτώσεων (Tenev, V., 2020).

Η συγχορήγηση βενζοδιαζεπινών ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερβολική καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ παράλληλα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης εξάρτησης από τις βενζοδιαζεπίνες.

Η δισουλφιδράμη έχει συσχετιστεί με τριπλάσια αύξηση των επιπέδων κοκαΐνης στο πλάσμα, γεγονός που επιφέρει αυξημένο κίνδυνο σοβαρών καρδιοτοξικών επιπλοκών.

Η χρήση β-αναστολέων ενέχει σημαντικό κίνδυνο πρόκλησης ισχαιμίας του μυοκαρδίου και απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό χρήσης κοκαΐνης.

Η νικοτίνη εμφανίζει συνεργική δράση με την κοκαΐνη στην απελευθέρωση ντοπαμίνης στις περιοχές ανταμοιβής του εγκεφάλου. Επιπλέον, μειώνει την οξυγόνωση του μυοκαρδίου, την αρτηριακή πίεση και τη συσταλτικότητα του καρδιακού μυός, αυξάνοντας έτσι τη συχνότητα

εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με τη χρήση κοκαΐνης. Ο μεταβολίτης της κοκαΐνης που σχηματίζεται παρουσία αιθανόλης, το κοκααιθυλένιο, έχει ισχυρότερη ενισχυτική δράση συγκριτικά με την ίδια την κοκαΐνη και θεωρείται δυνητικά πιο τοξικός.

5.2. Διεγερτικά του ΚΝΣ και άλλες ουσίες

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξημένη χρήση φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες χρησιμοποιούνται με μη ενδεδειγμένο τρόπο για τη βελτίωση της απόδοσης τόσο στον εργασιακό χώρο όσο και στον ακαδημαϊκό τομέα. Οι φαρμακολογικές ουσίες που επιδρούν στην ενίσχυση των γνωστικών λειτουργιών χορηγούνται κυρίως για την αντιμετώπιση τριών παθολογικών καταστάσεων:

- Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD)
- Άνοια
- Ναρκοληψία

Therapeutic Intervention	Indication for Use	Drug(s) of Choice	Recommended Dosage
BZDs	Relief of chest pain; ↓ heart rate and blood pressure	Diazepam Lorazepam	IV: 5 mg every 5 min for total of 15 mg IV: 2-3 mg IV every 5 min; may titrate up to 4-8 mg/day
Nitrates	Relief of chest pain; reversal of coronary vasoconstriction induced by cocaine; STEMI	Nitroglycerin Nitroprusside	IV: 5 mcg/min; increase by 5 mcg/min every 3-5 min to 20 mcg/min; if unresponsive at 20 mcg/min, may increase by 10-20 mcg/min every 3-5 min (max dose 400 mcg/min) IV: initial—0.3-0.5 mcg/kg/min; may titrate by 0.5 mcg/kg/min every few min to achieve desired hemodynamic effect (max dose 10 mcg/kg/min)
CCBs	Prevention of cocaine-induced VF; reversal of cocaine-induced coronary artery vasoconstriction and elevated arterial pressure	Verapamil	IV: 5-10 mg over 2 min
Alpha-blockers	Reversal of cocaine-induced ischemia and vasoconstriction	Phentolamine	IV: 1-5 mg bolus (max single dose: 15 mg); may administer continuous infusion post initial bolus dose (e.g., 1 mg/h) to max infusion rate of 40 mg/h
Antiplatelets/antithrombotics	Reduction of cocaine-associated chest pain	Aspirin	Oral: 62-325 mg at initial presentation. Maintenance: 81 mg daily
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors	During PCI in patients with cocaine-associated STEMI	Abciximab Eptifibatide Tirofiban	IV: Loading dose—0.25 mg/kg bolus administered at time of PCI. Maintenance infusion—0.125 mcg/kg/min for up to 12 h IV: bolus of 180 mcg/kg (max dose 22.6 mg) administered immediately before PCI initiation IV: Loading dose—25 mcg/kg administered over 3 min at time of PCI. Maintenance—0.15 mcg/kg/min for up to 24 h

BZD: benzodiazepine; CCB: calcium channel blocker; CIC: cocaine-induced cardiomyopathy; max: maximum; min: minute; PCI: percutaneous coronary intervention; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; VF: ventricular fibrillation.
Source: References 19-23.

Αντιμετώπιση καρδιοτοξικότητας συσχετιζόμενη με κοκαΐνη (Πηγή: US Pharm. 2015;40(2):HS11-HS1)

Οι συγκεκριμένες ουσίες αναφέρονται συχνά ως «*smart drugs*». Ο όρος αυτός περιλαμβάνει έναν ευρύ φάσμα ουσιών που επιδρούν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και είναι ικανές να βελτιώσουν την προσοχή και τις γενικότερες γνωστικές επιδόσεις.

Η αυξημένη κατανάλωση αυτών των ουσιών, η οποία αρχικά καταγράφηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες, έχει αρχίσει να επεκτείνεται και στην Ευρώπη. Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη σε δείγμα περίπου 100.000 ατόμων, υπό την καθοδήγηση ερευνητών του Τμήματος Ψυχιατρικής του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνιας στο Σαν Φρανσίσκο, σε συνεργασία με ερευνητές από το Πανεπιστήμιο του Κουίνσλαντ στην Αυστραλία και το University College London, τα ευρήματα που δημοσιεύθηκαν στο *International Journal of Drug Policy* έδειξαν σημαντική αύξηση στη χρήση αυτών των ουσιών. Συγκεκριμένα, το 14% των ερωτηθέντων ανέφερε ότι είχε κάνει χρήση τέτοιων φαρμάκων τουλάχιστον μία φορά το 2017, σε σύγκριση με το 5% που καταγράφηκε το 2015, γεγονός που υποδηλώνει αύξηση 9% μέσα σε δύο χρόνια.

Το υψηλότερο ποσοστό χρήσης καταγράφηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες, όπου το 30% των συμμετεχόντων στη μελέτη ανέφερε ότι είχε καταναλώσει τις εν λόγω ουσίες τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια του 2017. Ωστόσο, η αύξηση της χρήσης παρατηρήθηκε κυρίως στην Ευρώπη, με τη Γαλλία να καταγράφει αύξηση 13% και τη Μεγάλη Βρετανία 18%, γεγονός που έχει προκαλέσει ανησυχία στη διεθνή επιστημονική κοινότητα (Maier, L.J., 2018).

5.2.1. Θεραπεία της ΔΕΠ-Υ (ADHD)

Η ADHD αποτελεί μία χρόνια νευροβιολογική διαταραχή που εκδηλώνεται κατά την παιδική ηλικία και χαρακτηρίζεται από δυσκολίες συγκέντρωσης, παρορμητικότητα και υπερκινητικότητα. Ο επιπολασμός της διαταραχής εκτιμάται μεταξύ 5%-10% στα παιδιά, ενώ στο 60% των περιπτώσεων τα συμπτώματα επιμένουν και στην ενήλικη ζωή (American Psychiatric Association, 2013; Bloom, B., 2013). Η διαταραχή περιγράφεται στο DSM-5 και χαρακτηρίζεται από διαταραχές προσοχής, υπερκινητικότητα και παρορμητικότητα ή από συνδυασμό αυτών των στοιχείων (American Psychiatric Association, 2013).

Η ADHD σχετίζεται με δυσλειτουργία της νευροχημικής μετάδοσης σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, με ιδιαίτερη επίδραση στον προμετωπιαίο φλοιό (PFC), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την προσοχή και τις εκτελεστικές λειτουργίες (Del Campo, N., 2011). Τα νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται ρυθμίζονται από μηχανισμούς σηματοδότησης, στους οποίους συμμετέχουν η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και η σεροτονίνη. Έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα με ADHD εμφανίζουν μειωμένη πυκνότητα ντοπαμινεργικών υποδοχέων, ενώ η μειωμένη ντοπαμινεργική και νοραδρενεργική νευροδιαβίβαση φαίνεται να αποτελεί τον κύριο νευροβιολογικό παράγοντα που συμβάλλει στην εκδήλωση της διαταραχής. Συνεπώς, τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χορηγούνται για την ADHD στοχεύουν στην τροποποίηση αυτών των μηχανισμών (Sharma, A. & Couture, J. 2013).

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στην ADHD διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες:

- Διεγερτικές ουσίες
- Μη διεγερτικές ουσίες

Τα διεγερτικά φάρμακα αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας και περιλαμβάνουν τη μεθυλφαινιδάτη (MPH), συμπεριλαμβανομένης της δεξμεθυλφαινιδάτης (d-MPH), καθώς και τις αμφεταμίνες (AMP). Αντιθέτως, τα μη διεγερτικά φαρμακευτικά σκευάσματα συνιστούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές και περιλαμβάνουν την ατομοξετίνη (ATX) και τους αγωνιστές των $\alpha 2$ -αδρενεργικών υποδοχέων, όπως η γουανφασίνη και η κλονιδίνη.

5.2.2. Διεγερτικά Φάρμακα

Τα διεγερτικά φαρμακευτικά σκευάσματα επιφέρουν τη φαρμακολογική τους δράση μέσω της ρύθμισης των επιπέδων ντοπαμίνης (DA) και νοραδρεναλίνης (NE) στον συναπτικό χώρο, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της νευροδιαβίβασης. Ειδικότερα, η μεθυλφαινιδάτη (MPH) και οι αμφεταμίνες (AMP) δρουν μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τους προσυναπτικούς μεταφορείς της ντοπαμίνης (DAT) και της νοραδρεναλίνης (NET), αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη αυτών των νευροδιαβιβαστών και αυξάνοντας τις εξωκυττάριας συγκεντρώσεις τους (Clemow, D.B. & Walker, D.J., 2014).

Οι αμφεταμίνες, επιπλέον, προάγουν την απελευθέρωση των μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών στον εξωκυττάριο χώρο, καθώς και την αναστολή της δράσης των μονοαμινοξειδασών (MAO), οι οποίες είναι υπεύθυνες για τον μεταβολισμό των μονοαμινών (Stephen, P., 2018, Heal, D.J., 2009).

Ο συνδυασμός αυτών των μηχανισμών εξηγεί την αποτελεσματικότητα των διεγερτικών φαρμάκων στη ρύθμιση των διαταραγμένων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων στην ADHD, συμβάλλοντας στη βελτίωση της προσοχής, του αυτοελέγχου και των εκτελεστικών λειτουργιών του ατόμου. Ωστόσο, η φαρμακολογική τους δράση στο ΚΝΣ απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

5.2.2.1. Μεθυλφαινιδάτη ($C_{14}H_{19}NO_2$) (MPH)

Η μεθυλφαινιδάτη (MPH) αποτελεί το προτιμώμενο φαρμακευτικό σκεύασμα για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 6 έως 12 ετών, καθώς και εφήβων που πάσχουν από Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ).

Χημικά, η μεθυλφαινιδάτη ανήκει στην κατηγορία των παραγώγων της πιπεριδίνης, με τη μοριακή της δομή να περιγράφεται ως μεθυλ-α-φαινυλο-2-πιπεριδίνη.

Στην Ελλάδα, η μεθυλφαινιδάτη διατίθεται με τις εμπορικές ονομασίες Ritalin® και Concerta®.

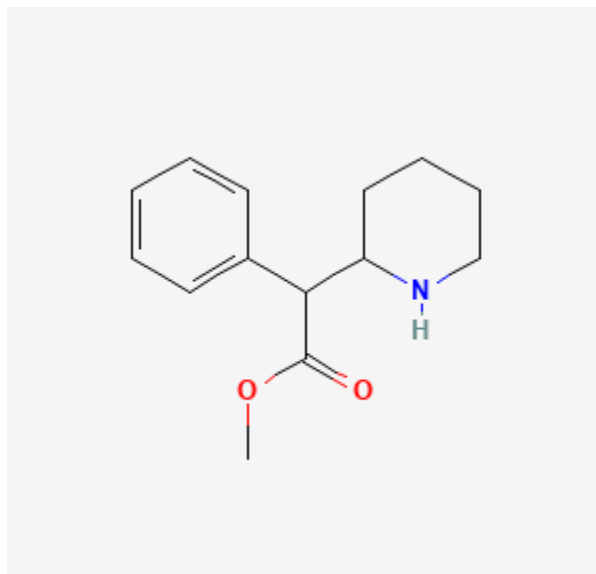
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση της μεθυλφαινιδάτης είναι παρόμοιες με αυτές των υπολοίπων διεγερτικών φαρμάκων και περιλαμβάνουν:

- Αϋπνία.
- Μειωμένη όρεξη.
- Μεταβολές στη συχνότητα των καρδιακών παλμών.
- Καρδιαγγειακά προβλήματα.
- Απώλεια σωματικού βάρους.

Επιπλέον, ως διεγερτικό του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), η ουσία ενδέχεται να προκαλέσει άγχος, ευερεθιστότητα, διακυμάνσεις της διάθεσης και συναισθηματική εξασθένιση.

Μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος εξάρτησης και κατάχρησης της μεθυλφαινιδάτης είναι αμελητέος στα παιδιά, όταν αυτή χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες ιατρικές οδηγίες (Panei P., 2009). Αντιθέτως, η χρήση της στην ενήλικη ζωή έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κατάχρησης, συμβάλλοντας στη μη ιατρική χρήση και την παράνομη διακίνησή της.

Σύμφωνα με στατιστικές αναφορές, το 5,1 εκατομμύρια άτομα άνω των 12 ετών (1,9% του πληθυσμού) ανέφεραν μη ιατρική χρήση προϊόντων που περιέχουν αμφεταμίνη ή μεθυλφαινιδάτη το 2018 (Shellenberg, T.P., 2020). Ειδικότερα, μελέτες δείχνουν ότι οι φοιτητές και οι έφηβοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο μη ιατρικής χρήσης της μεθυλφαινιδάτης, συχνά σε συνδυασμό με άλλες ουσίες (Barrett, S.P., 2005).

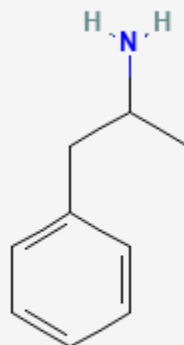


Απεικόνιση χημικής δομής μεθυλφαινιδάτης (Πηγή: PubChem)

5.2.2.2. Αμφεταμίνες

Διάφορες φαρμακευτικές μορφές αμφεταμινών είναι διαθέσιμες στην αγορά, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται:

- Αμφεταμίνη ($C_9H_{13}N$) – Adzenys XR ODT®
- Αμφεταμίνη/Δεξτροαμφεταμίνη – Adderall®
- Δεξτροαμφεταμίνη – Dexedrine®, ProCentra®, Zenzedi®
- Λισδεξαμφεταμίνη – Vyvanse®



Απεικόνιση χημικής δομής αμφεταμίνης (Πηγή: PubChem)

Μεταξύ αυτών, το Adderall® έχει καταγράψει σημαντική αύξηση στη χρήση του για μη ιατρικούς σκοπούς στις Ηνωμένες Πολιτείες τα τελευταία χρόνια. Το φάρμακο αποτελεί συνδυασμό αλάτων αμφεταμίνης και απαιτεί ιατρική συνταγή για τη νόμιμη χορήγησή του. Ωστόσο, έρευνες δείχνουν ότι ένας αυξανόμενος αριθμός ατόμων το χρησιμοποιεί χωρίς να έχει διαγνωστεί με ΔΕΠ-Υ. Στην Ελλάδα δεν κυκλοφορεί κάποιο σχετικό φαρμακευτικό σκεύασμα.

Ο κίνδυνος κατάχρησης των αμφεταμινών είναι πιο έντονος στους ενήλικες, καθώς η δοσολογία που καταναλώνεται τείνει να είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τα παιδιά. Επιπλέον, ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου στους ενήλικες εκτιμάται ότι είναι περίπου δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τα παιδιά (Clemow, D.B. & Walker, D.J., 2014).

5.2.2.3. Μη διεγερτικά φάρμακα (Non-Stimulant Medications)

Τα μη διεγερτικά φαρμακευτικά σκευάσματα που έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ΔΕΠ-Υ περιλαμβάνουν τους αγωνιστές των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων, όπως η γουανφασίνη και η κλονιδίνη, καθώς και την ατομοξετίνη.

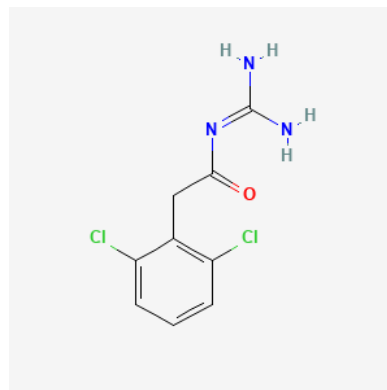
Ο μηχανισμός δράσης αυτών των φαρμάκων διαφέρει από εκείνον των διεγερτικών, γεγονός που θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς τα συγκεκριμένα φάρμακα δεν φαίνεται να παρουσιάζουν κίνδυνο εξάρτησης ή κατάχρησης (Kawara, A., 2014).

Οι αγωνιστές των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων μιμούνται τη δράση της νοραδρεναλίνης (NE), ενεργοποιώντας τους μετασυναπτικούς α_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς. Ωστόσο, δεν αλληλεπιδρούν με το μεσολιμβικό ντοπαμινεργικό σύστημα, το οποίο συνδέεται με τους μηχανισμούς ανταμοιβής

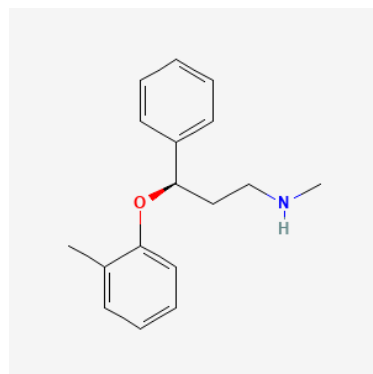
και κατάχρησης ουσιών. Ως αποτέλεσμα, η πιθανότητα εξάρτησης από αυτά τα φάρμακα είναι ελάχιστη.

Η γουανφασίνη ($C_9H_9Cl_2N_3O$), γνωστή με την εμπορική ονομασία Intuniv®, εμφανίζει υψηλότερη εκλεκτικότητα για τους α_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς σε σύγκριση με την κλονιδίνη ($C_9H_9Cl_2N_3$), η οποία διατίθεται στο εξωτερικό ως Catapresan® (Clemow, D. B. & Walker, D. J., 2014).

Η ατομοξετίνη ($C_{17}H_{21}NO$), που κυκλοφορεί και στην Ελλάδα με την εμπορική ονομασία Strattera®, δρα ως αναστολέας της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης (NE) σε προσυναπτικό επίπεδο. Η δραστηριότητα του φαρμάκου στους μεταφορείς άλλων μονοαμινών, όπως της ντοπαμίνης (DA) και της σεροτονίνης (5-HT), είναι χαμηλή.



Απεικόνιση χημικής δομής γουανφασίνης (Πηγή: PubChem)



Απεικόνιση χημικής δομής ατομοξετίνης (Πηγή: PubChem)

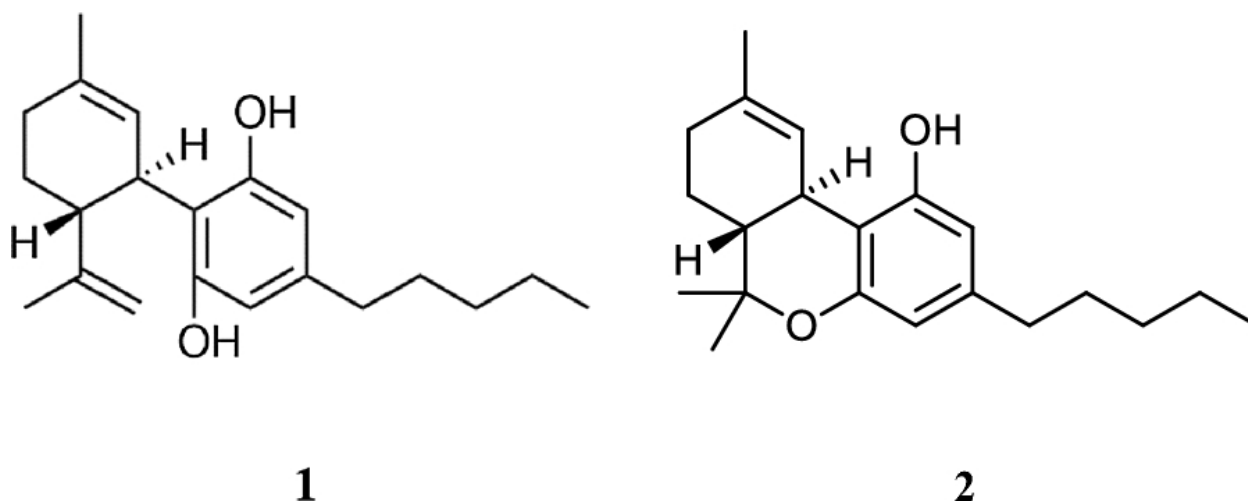
Μέσω αυτού του μηχανισμού, η ατομοξετίνη αυξάνει τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης στη συναπτική σχισμή, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων. Παρότι η αμοξετίνη είναι εκλεκτική για τον μεταφορέα της νοραδρεναλίνης (NET), η αναστολή του εν λόγω μεταφορέα οδηγεί επίσης σε αύξηση των εξωκυττάρια επιπέδων ντοπαμίνης στον εγκεφαλικό φλοιό. Σημειώνεται ότι μόνο στον εγκεφαλικό φλοιό η ντοπαμίνη επαναπροσλαμβάνεται μέσω του NET (Bymaster, F. P., 2002; Swanson C. J., 2006).

Αυτός ο μηχανισμός συμβάλλει στη ρύθμιση των γνωστικών λειτουργιών του προμετωπιαίου φλοιού, χωρίς να επηρεάζει τους μεσολιμβικούς ντοπαμινεργικούς κυκλώματα, γεγονός που καθιστά την ατομοξετίνη φάρμακο χαμηλού δυναμικού κατάχρησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΚΑΝΝΑΒΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ

Η κάνναβη αποτελεί την πλέον διαδεδομένη παράνομη ουσία παγκοσμίως, με ιστορική χρήση που εκτείνεται επί αιώνες για ψυχαγωγικούς σκοπούς (Sharma, P., 2012). Το φυτό περιέχει περισσότερες από 400 βιοδραστικές ουσίες, εκ των οποίων 61 ανήκουν στην κατηγορία των κανναβινοειδών και διαθέτουν ψυχοδραστικές ιδιότητες. Η βασική δραστική ουσία είναι η δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC), η οποία επηρεάζει τόσο το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) όσο και άλλα οργανικά συστήματα. Παρότι η THC χρησιμοποιείται για ψυχαγωγικούς σκοπούς, η ικανότητά της να προκαλεί εξάρτηση και να επιφέρει σημαντικές συμπεριφορικές μεταβολές έχει οδηγήσει στην απαγόρευσή της σε πολλές χώρες (Sharma, P., 2012).



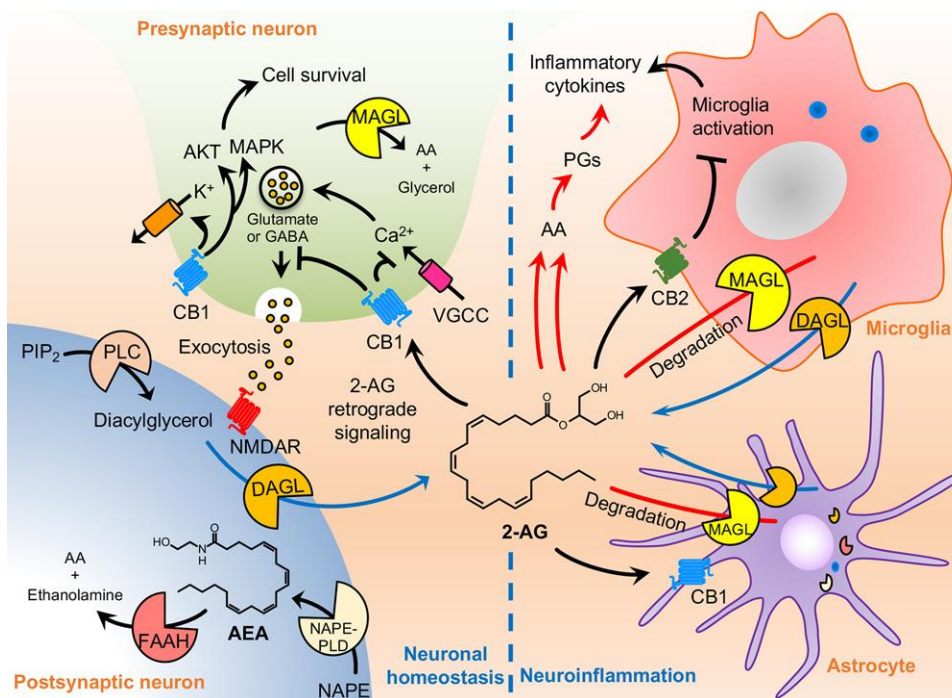
Χημικές δομές CBD (1) και THC (2) (Lee S., 2024)

Η THC εξάγεται από τα φύλλα, τους μίσχους και τους σπόρους του φυτού *Cannabis sativa*. Τα μέρη του φυτού μπορούν είτε να καπνιστούν είτε να καταναλωθούν από το στόμα, συχνά σε συνδυασμό με τρόφιμα. Όταν καπνίζεται, η καύση της *Cannabis sativa* απελευθερώνει περισσότερες από 2.000 διαφορετικές ουσίες, πολλές από τις οποίες προκύπτουν μέσω πυρόλυσης. Παρ' όλα αυτά, η κύρια ψυχοδραστική ουσία που ευθύνεται για τις νευροβιολογικές επιδράσεις είναι η THC (Sharma, P., 2012).

6.1. Μηχανισμοί δράσης

Τα κανναβινοειδή ασκούν τις φυσιολογικές τους επιδράσεις μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τους κανναβινοειδείς υποδοχείς CB1 και CB2. Οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούνται φυσιολογικά από ενδογενείς κανναβινοειδείς συνδέτες, όπως οι ανανδαμίδες, οι οποίες ανήκουν στα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος. Η δραστηριοποίηση των υποδοχέων CB1 και CB2 ρυθμίζει τη

μεταβολική σηματοδότηση εντός των κυττάρων, επηρεάζοντας τη συγκέντρωση του κυκλικού AMP (cAMP) και τη μεταφορά ιόντων ασβεστίου και καλίου σε διάφορα όργανα.



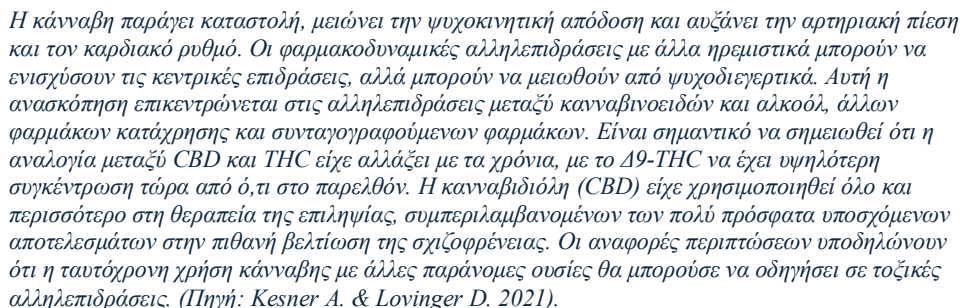
Επισκόπηση της βιοσύνθεσης και της αποδόμησης των ενδοκανναβινοειδών και των πολλαπλών κυτταρικών τους δράσεων στον εγκέφαλο. (Πηγή: Choi S., 2019)

Οι υποδοχείς CB1 εκφράζονται κυρίως στον εγκέφαλο, σε περιοχές που σχετίζονται με τη μνήμη, τη γνωστική λειτουργία, τον πόνο, την ανταμοιβή, το άγχος και τις ενδοκρινικές διεργασίες, ενώ οι CB2 εντοπίζονται σε περιφερειακούς ιστούς και όργανα, όπως το ανοσοποιητικό σύστημα και το γαστρεντερικό σύστημα. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης των κανναβινοειδών δεν είναι πλήρως κατανοητοί, θεωρείται ότι η ενεργοποίηση των CB1 και CB2 οδηγεί στη ρύθμιση νευροδιαβιβαστικών μονοπατιών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων της ντοπαμίνης, της σεροτονίνης, της νορεπινεφρίνης, του GABA, των οπιοειδών, των γλυκοκορτικοειδών και των προσταγλανδινών (Sharma, P., 2012).

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι τα κανναβινοειδή αλληλεπιδρούν άμεσα με υποδοχείς οπιοειδών και βενζοδιαζεπινών, ενώ ενδέχεται να επηρεάζουν και τη σύνθεση πρωτεϊνών, νουκλεϊκών οξέων και προσταγλανδινών. Παράλληλα, έχει αναφερθεί η επίδραση των κανναβινοειδών στην έκκριση ορμονών, καθώς και στη διαδικασία επιδιόρθωσης και αντιγραφής του DNA (Sharma, P., 2012; Reece, A.S. & Hulse, G.K., 2016; Li, J.H. & Lin, L.F., 1998; Reece, A.S., 2009).

Οι CB2 υποδοχείς εκφράζονται σε διάφορους ιστούς και όργανα, συμπεριλαμβανομένου του γαστρεντερικού συστήματος, των ενδοκρινών αδένων και του ανοσοποιητικού συστήματος, γεγονός που πιθανώς εξηγεί τις πολλαπλές φυσιολογικές επιδράσεις των κανναβινοειδών σε αυτές τις δομές. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα κανναβινοειδή αλληλεπιδρούν με υποδοχείς

6.2. Δυσμενείς επιπτώσεις



- Ψυχικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων ψυχωτικών επεισοδίων.
- Αναπνευστικές επιπλοκές, όπως αποφρακτική πνευμονοπάθεια και καρκίνος του πνεύμονα.
- Καρδιαγγειακές επιδράσεις, όπως μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, ισχαιμική βλάβη, φλεγμονώδης αγγειίτιδα, αρρυθμίες και επιδείνωση του μεταβολικού προφίλ.
- Οστική αποδόμηση και αναπτυξιακές διαταραχές του εμβρύου (Reece, A.S., 2009).

75

κάνναβης. Ιδιαίτερης σημασίας είναι οι μόνιμες γενετικές αλλοιώσεις που δύνανται να προκύψουν εξαιτίας της ενδομήτριας έκθεσης σε κανναβινοειδή, οι οποίες ενδέχεται να οδηγήσουν στην ανάπτυξη κληρονομικών κακοηθειών, όπως παιδικό νευροβλάστωμα, λευχαιμία και ραβδομυοσάρκωμα (Reece, A.S., 2009).

Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα αποδίδονται σε τρεις βασικούς μηχανισμούς (Reece, A.S., 2009):

- Οξείδωση του DNA και αναστολή των μηχανισμών επιδιόρθωσης, λόγω σχηματισμού αζωτοκεντρικών ειδών και αναστολής της μιτοχονδριακής οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, με αποτέλεσμα τη μετατροπή της γουανοσίνης σε οξο-γουανοσίνη, που αποτελεί μέρος της ενδοκανναβινοειδούς σηματοδότησης.
- Τροποποίηση της ενζυμικής δραστηριότητας, μέσω διέγερσης της οδού MAP κινάσης (βασικού παράγοντα για την ανάπτυξη μη λεμφοβλαστικής λευχαιμίας), αναστολής της τοποϊσομεράσης II και αναστολής της RAD-1.
- Μεταβολές στη σταθερότητα των τελομερών, μέσω αναστολής της τελομεράσης, ενός ενζύμου που είναι παρόν σε βλαστοκύτταρα, γοναδικά κύτταρα και καρκινικά κύτταρα, αλλά απουσιάζει από τα φυσιολογικά σωματικά κύτταρα.

Πειραματικές μελέτες σε κυτταροκαλλιέργειες έχουν καταδείξει ότι ο καπνός της μαριχουάνας, σε συμπυκνωμένη μορφή, επαυξάνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών (ROS), ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει τη σύνθεση του μεταγραφικού παράγοντα p53, ο οποίος αποτελεί πρωτεΐνη καταστολής όγκων (Kim, H.R., 2012).

6.3. Συνθετικά κανναβινοειδή και μηχανισμοί δράσης

Τα συνθετικά κανναβινοειδή, γνωστά και ως «*Spice*», «*K2*» ή «*ψεύτικη μαριχουάνα*», είναι παράγωγα της κάνναβης, τα οποία εμφανίζουν ισχυρότερη συγγένεια με τους υποδοχείς CB1 και CB2, με αποτέλεσμα την εντονότερη ψυχοτρόπο δράση και αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις τους και οι γενετικές τροποποιήσεις που προκαλούν παραμένουν ασαφείς και δύσκολα προβλέψιμες.

Η πολυπλοκότητα των κανναβινοειδών, η επιγενετική και γονιδιακή δράση τους, καθώς και ο ασαφής μηχανισμός με τον οποίο μεταβάλλουν τη νευρωνική σηματοδότηση, σε συνδυασμό με τη σημαντική διάδοσή τους, καθιστούν την αντιμετώπιση του εθισμού σε κανναβινοειδή εξαιρετικά απαιτητική.

Η τετραϋδροκανναβινόλη (THC) και η κανναβιδιόλη (CBD) μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ, μέσω των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP2Cs και CYP3A4). Μελέτες *in vitro* έχουν καταδείξει ότι τόσο η THC όσο και η CBD δρουν ως αναστολείς των CYP1A1, CYP1A2 και

CYP1B1, ενώ πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η CBD είναι επίσης ισχυρός αναστολέας των CYP2C19 και CYP3A4.

Η αλληλεπίδραση των κανναβινοειδών με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από τα ίδια ένζυμα ή από επαγωγείς/αναστολείς των εν λόγω ισοενζύμων μπορεί να έχει κλινικά σημαντικές επιπτώσεις. Επιπλέον, η διαφορετική μεταβολική οδός κάθε ουσίας σχετίζεται με τον τρόπο χορήγησής της.

- Τα παρασκευάσματα που περιέχουν Δ⁹-THC είναι αναστολείς των CYP2C9 και CYP3A4.
- Η CBD αναστέλλει κυρίως τα CYP2C19 και CYP3A4.
- Η εισπνοή μαριχουάνας (πυρόλυση) προκαλεί επαγωγή των CYP1A1 και CYP1A2.

6.4. Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Ασθενείς με χαμηλή ενζυμική δραστηριότητα του CYP2C9 και CYP3A4 μπορεί να εμφανίσουν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ίδια ένζυμα. Αντίστοιχα, η χορήγηση CBD σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία των CYP2C19 και CYP3A4 δύναται να οδηγήσει σε απρόβλεπτο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παρόλο που οι τεκμηριωμένες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα είναι περιορισμένες, έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αντιδράσεις με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCA) και αντιχολινεργικά, οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν σοβαρή ταχυκαρδία. Αυτή η αντίδραση πιθανώς οφείλεται στη βήτα-αδρενεργική δράση της κάνναβης, σε συνδυασμό με την αντιχολινεργική επίδραση των TCA.

Πολλές από τις υπόλοιπες αλληλεπιδράσεις παραμένουν θεωρητικές, καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς κλινικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν τις συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα που επηρεάζονται από την κάνναβη.

Στην Ελλάδα, η κανναβιδιόλη (CBD) έχει αναγνωριστεί για συγκεκριμένες θεραπευτικές χρήσεις και διατίθεται μέσω συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία, τα σκευάσματα που περιέχουν κανναβινοειδή διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες: α) εκείνα που περιέχουν Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλη (Δ⁹-THC) σε ποσοστό μικρότερο του 0,2%, τα οποία δεν υπόκεινται σε ειδικό έλεγχο από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), και β) εκείνα με περιεκτικότητα σε Δ⁹-THC άνω του 0,2%, τα οποία υπόκεινται σε αυστηρότερη ρύθμιση.

Τα εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν CBD χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση συγκεκριμένων ιατρικών καταστάσεων και όχι ως πρώτη φαρμακευτική επιλογή. Ενδεικτικά, η CBD έχει εγκριθεί για τη θεραπεία κρίσεων συσχετιζόμενων με το σύνδρομο Lennox-Gastaut ή το σύνδρομο Dravet. (Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων, Ε.Ι.Ε.Κ.). Ακόμη, συνταγογραφείται για:

- Πρόληψη και αντιμετώπιση σοβαρής ναυτίας ή εμέτου από χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και συνδυαστική θεραπεία έναντι HIV ή ηπατίτιδας C.
- Αντιμετώπιση χρόνιου πόνου, που σχετίζεται με καρκίνο ή παθήσεις του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος, όπως νευροπαθητικός πόνος που προκαλείται από: Νευρική βλάβη, «μέλος φάντασμα», νευραλγία τριδύμου, μεθερπητική νευραλγία.
- Αντιμετώπιση σπαστικότητας που σχετίζεται με σκλήρυνση κατά πλάκας ή βλάβες του νωτιαίου μυελού.
- Ως ορεξιογόνο στην παρηγορική (ανακουφιστική) φροντίδα ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπείες για καρκίνο ή επίκτητη ανοσολογική ανεπάρκεια (AIDS).

Η συνταγογράφηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν CBD πραγματοποιείται από εξειδικευμένους ιατρούς, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΕΟΦ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΚΑΘΙΝΟΝΕΣ

Οι συνθετικές καθιόνες αποτελούν παράγωγα της φαινυλαλκυλαμίνης, με χημική συγγένεια προς τη φυσική καθιόνη, ένα μονοαμινικό αλκαλοειδές που απαντάται στο φυτό khat (*Catha edulis*) (Prosser & Nelson, 2012). Αν και οι πρώτες συνθετικές καθιόνες αναπτύχθηκαν πριν από περίπου έναν αιώνα, η χρήση τους ως ψυχαγωγικά ναρκωτικά αυξήθηκε σημαντικά κατά την πρώτη δεκαετία του 21ου αιώνα (Schifano, F., 2011).

Η φυσική καθιόνη (S-2-αμινο-1-φαινυλ-1-προπανόνη) αποτελεί ανάλογο βήτα-κετόνης της αμφεταμίνης, που βρίσκεται στα φρέσκα φύλλα του φυτού khat. Τα φύλλα αυτά καταναλώνονται παραδοσιακά στη Μέση Ανατολή (ειδικά στην Υεμένη) λόγω των διεγερτικών και ευφορικών τους ιδιοτήτων (EMCDDA, 2022).

Η πρόσληψη καθιόνης έχει συμπαθομιμητική δράση, προκαλώντας ευφορία, αυξημένη εγρήγορση, καθώς και αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης (Perrone D., 2013).

7.1. Γνωστές Συνθετικές Καθιόνες

Αρκετές συνθετικές καθιόνες έχουν παραχθεί και χρησιμοποιηθεί είτε ως ψυχαγωγικά ναρκωτικά είτε για θεραπευτικούς σκοπούς.

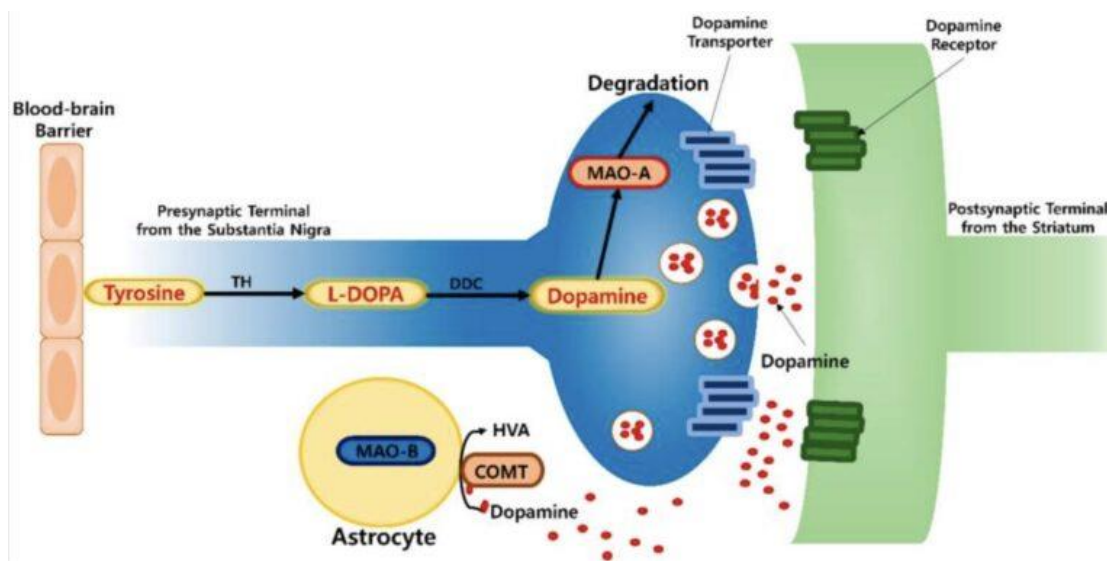
Ουσία	Χρήση
Μεφεδρόνη (4-MMC)	Ψυχαγωγική χρήση (Schifano, F., 2011)
Μεθυλενοδιοξυπυροβαλερόνη (MDPV)	Ισχυρό διεγερτικό, χρησιμοποιείται ψυχαγωγικά με έντονες ψυχοδραστικές επιδράσεις (Prosser, J. M. & Nelson, L. S., 2012)
Μεθυλόνη	Ψυχαγωγική χρήση (παρόμοια δράση με MDMA) (Perrone, D., 2013)
Βουτυλόνη	Ψυχαγωγική χρήση συχνά υποκατάστατο της μεθυλόνης (EMCDDA, 2022)
Διμεθυλοκαθιόνη	Ψυχαγωγική χρήση (Prosser, J. M. & Nelson, L. S., 2012)
Αιθακαθιόνη	Ψυχαγωγική χρήση (Schifano, F., 2011)
Αιθυλόνη	Ψυχαγωγική χρήση (EMCDDA, 2022)
Φθορομεθακαθιόνη	Ψυχαγωγική χρήση (Prosser, J. M. & Nelson, L. S., 2012)

Πυροβαλερόνη	Έχει διερευνηθεί για χρήση σε χρόνια κόπωση και παχυσαρκία, αλλά αποσύρθηκε λόγω κατάχρησης και εξάρτησης. (Schifano, F., 2011)
Μεθκαθινόνη	Χρησιμοποιήθηκε ως αντικαταθλιπτικό (1930-1940), αλλά αργότερα έγινε ουσία κατάχρησης (Prosser, J. M. & Nelson, L. S., 2012)
Βουπροπιόνη	Η μόνη συνθετική καθινόνη που είναι σήμερα εγκεκριμένη για ιατρική χρήση (αντικαταθλιπτικό, βοήθημα διακοπής καπνίσματος) (EMCDDA, 2022)

7.2. Μηχανισμός δράσης

Οι συνθετικές καθινόνες επηρεάζουν τη νευροδιαβίβαση μέσω αύξησης της συγκέντρωσης μονοαμινών στη συναπτική σχισμή. Οι δύο βασικοί μηχανισμοί δράσης είναι (Prosser, J.M. & Nelson, L.S., 2012):

- **Αναστολή των μεταφορέων πρόσληψης μονοαμινών**, αποτρέποντας την απομάκρυνση της ντοπαμίνης, της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης από τη συναπτική σχισμή.
- **Απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από τις ενδοκυτταρικές αποθήκες**, μέσω τροποποίησης του φυσαλιδώδους pH και αναστολής του φυσαλιδώδους μεταφορέα μονοαμινών (VMAT2).



Μηχανισμός δράσης MAO-A και MAO-B (Moon, D., 2024)

7.3. Τρόποι χρήσης και εξάπλωση

Η αναζωπύρωση της χρήσης των συνθετικών καθινονών καταγράφηκε στις αρχές του 21ου αιώνα, αρχικά στο Ηνωμένο Βασίλειο και αργότερα στις ΗΠΑ, όπου πωλούνταν ως "άλατα μπάνιου" (*bath salts*) (EMCDDA, 2022). Οι κύριες οδοί χορήγησής τους περιλαμβάνουν:

- Ρινική εισπνοή (σνιφάρισμα).
- Από του στόματος χορήγηση.
- Ορθική χορήγηση.
- Χορήγηση μέσω των ούλων.
- Εισπνοή ατμών.
- Ενδομυϊκή & ενδοφλέβια ένεση (Schifano, F., 2011).

Η έναρξη της δράσης εμφανίζεται 10-15 λεπτά μετά τη λήψη, ενώ η διάρκεια των επιδράσεων κυμαίνεται από 30 λεπτά έως 4 ώρες, ανάλογα με τη μέθοδο χορήγησης (Prosser, J.M. & Nelson, L.S., 2012).

Από νευροβιολογική σκοπιά, ο κυριότερος παράγοντας που οδηγεί στη συμπεριφορά αυτοχορήγησης, στην κατάχρηση και τελικά στην εξάρτηση είναι η μεσολιμβική ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση (Baumann, M.H., 2014). Οι μηχανισμοί δράσης αρκετών συνθετικών καθινονών έχουν μελετηθεί, τουλάχιστον σε πειραματικά ζωικά μοντέλα (Baumann, M.H., 2014; Prosser, J.M. & Nelson, L.S., 2012).

- Μεθυλόνη: Αναστολή της πρόσληψης της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης μέσω αναστολής των μεταφορέων μονοαμινών (παρόμοιας ισχύος με αυτή της μεθαμφεταμίνης και της MDMA). Αναστολή του VMAT2 (λιγότερο ισχυρή από τη μεθαμφεταμίνη και την MDMA). Ανταγωνιστική πρόσληψη νορεπινεφρίνης και μη-ανταγωνιστική για σεροτονίνη και ντοπαμίνη. Προκαλεί αντίστροφη μεταφορά νευροδιαβιβαστών από την *presynaptic* αποθήκη στη συναπτική σχισμή, παρόμοια με τη μεθαμφεταμίνη (Baumann, M.H., 2014).
- Μεφεδρόνη: Παρόμοιος μηχανισμός δράσης με τη μεθυλόνη, αλλά λιγότερο ισχυρή στην αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης. Τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών επιστρέφουν στη βασική γραμμή ταχύτερα σε σύγκριση με την MDMA και την αμφεταμίνη (Baumann, M.H., 2014).
- Πυροβαλερόνη: Αναστολή της πρόσληψης νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης, με ελάχιστη επίδραση στην επαναπρόσληψη της σεροτονίνης. Το S-εναντιομερές της πυροβαλερόνης παρουσιάζει υψηλότερη βιολογική δραστηριότητα (Prosser, J.M. & Nelson, L.S., 2012).

Λόγω της χημικής συγγένειας των συνθετικών καθινόνων με τις αμφεταμίνες, οι δράσεις τους είναι πολύ παρόμοιες με εκείνες των παραγώγων της αμφεταμίνης. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τις συμπαθομιμητικές και σεροτονινεργικές επιδράσεις τους (Prosser, J.M. & Nelson, L.S., 2012).

7.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η χρήση συνθετικών καθινόνων σχετίζεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως λόγω των συμπαθομιμητικών και σεροτονινεργικών επιδράσεών τους (Baumann, M.H., 2014).

Η κατάχρηση των συνθετικών καθινόνων συχνά συνοδεύεται από ταυτόχρονη κατανάλωση αλκοόλ, γεγονός που ενισχύει τις ψυχοδιεγερτικές τους επιδράσεις. Μελέτες σε πειραματικά ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η συγχορήγηση μεφεδρόνης και αλκοόλ προκαλεί περαιτέρω αύξηση των επιπέδων της ντοπαμίνης στη συναπτική σχισμή, με αποτέλεσμα την ενίσχυση των ψυχοδιεγερτικών επιδράσεων.

Η αύξηση της δράσης της καθινόνης που προκαλείται από το αλκοόλ μπορεί να ανασταλεί με αλοπεριδόλη, αλλά όχι με κετανσερίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτός ο μηχανισμός δεν σχετίζεται άμεσα με τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς, αλλά μάλλον με ντοπαμινεργικές οδούς (Cuidad-Roberts, A., 2015).

7.5. Εξάρτηση και στερητικό σύνδρομο

Η έρευνα για την εξάρτηση από τις συνθετικές καθινόνες είναι περιορισμένη, καθώς δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες σε ανθρώπους. Ωστόσο, μελέτες υποδηλώνουν ότι οι καθινόνες είναι εθιστικές ουσίες, σχετιζόμενες με συμπτώματα εξάρτησης και κοινωνική δυσλειτουργία (Prosser, J.M. & Nelson, L.S., 2012).

Οι χρήστες αναφέρουν έντονη επιθυμία (craving) για επαναλαμβανόμενη χρήση ή αύξηση της δόσης της μεφεδρόνης, ενώ δεν έχει καταγραφεί σωματική εξάρτηση (Prosser, J.M. & Nelson, L.S., 2012). Παρόλα αυτά, έχουν αναφερθεί σοβαρές ψυχολογικές επιδράσεις, όπως:

- Καταθλιπτικά συμπτώματα.
- Άγχος.
- Αναγκαστική επιθυμία για συνεχή χρήση, ακόμη και χωρίς φυσικά στερητικά συμπτώματα.

Δεδομένου ότι οι καθινόνες είναι ανάλογα των αμφεταμινών, θεωρείται πιθανή η εμφάνιση μακροχρόνιων αλλαγών στα συμπαθομιμητικά και σεροτονινεργικά συστήματα του εγκεφάλου (Prosser, J. M. & Nelson, L. S., 2012).

Επίδραση	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Καρδιαγγειακό σύστημα	Ταχυκαρδία, αυξημένη αρτηριακή πίεση λόγω αγγειοσύσπασης, αίσθημα παλμών, ρινορραγία (epistaxis) (Prosser & Nelson, 2012).
Μυϊκό σύστημα	Σοβαρή ραβδομυόλυση λόγω αγγειοσύσπασης και αφυδάτωσης, που προκαλείται από μειωμένη αίσθηση δίψας και αυξημένη σωματική δραστηριότητα (π.χ. έντονος χορός) (Baumann et al., 2014).
Οφθαλμικό σύστημα	Μυδρίαση, διαταραχές όρασης (Baumann et al., 2014).
Νευρικό σύστημα	Διέγερση ΚΝΣ, διέγερση, επιθετικότητα, παρανοϊκές ιδέες, παραισθήσεις, τρόμος, σπασμοί, ταχύπνοια, δύσπνοια (Prosser & Nelson, 2012).
Θερμορυθμιστικό σύστημα	Υπεριδρωσία, υπερθερμία (Baumann et al., 2014).
Νεφρικό σύστημα	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια που σχετίζεται με ραβδομυόλυση, αφυδάτωση και έντονη αγγειοσύσπαση (Prosser & Nelson, 2012).
Ηπατικό σύστημα	Ηπατική ανεπάρκεια, πιθανώς λόγω αγγειοσύσπασης, θρόμβωσης και συνοδής χρήσης ηπατοτοξικών ουσιών (Moon et al., 2008). Δεν είναι γνωστό αν οι καθιόνες έχουν άμεση ηπατοτοξική δράση, όπως η MDMA, η οποία προκαλεί οξειδωτική τροποποίηση των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών (Moon et al., 2008).
Μεταβολικό σύστημα	Σε περιπτώσεις χρήσης αλάτων μπάνιου έχουν καταγραφεί επεισόδια σοβαρής υπονατριαιμίας, πιθανώς λόγω υπερβολικής κατανάλωσης υγρών (όπως συμβαίνει σε χρήστες MDMA/αμφεταμινών που πίνουν υπερβολικά νερό για να αποφύγουν την αφυδάτωση) σε συνδυασμό με μεταβολές στην έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (Prosser & Nelson, 2012).

7.6. Αντιμετώπιση οξείας τοξίκωσης

Η αντιμετώπιση της οξείας δηλητηρίασης από καθιόνες είναι κυρίως υποστηρικτική και περιλαμβάνει πολλαπλές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αποκατάσταση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών και τη διαχείριση των συμπτωμάτων (Prosser, J.M. & Nelson, L.S., 2012).

Κύριες Θεραπευτικές Παρεμβάσεις:

- Χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών για πρόληψη αφυδάτωσης και υπονατριαιμίας.
- Χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών και διουρητικών της αγκύλης για την επιτάχυνση της αποβολής τοξινών μέσω των ούρων.
- Χορήγηση απορροφητικών παραγόντων (ενεργός άνθρακας) για δέσμευση της ουσίας στον γαστρεντερικό σωλήνα.

- Χορήγηση ανταγωνιστών αδρενεργικών υποδοχέων (β-αναστολείς), για έλεγχο της ταχυκαρδίας και της υπέρτασης.
- Χορήγηση κατασταλτικών (βενζοδιαζεπίνες), με στόχο τη διαχείριση της διέγερσης του ΚΝΣ, η οποία είναι παρόμοια με την τοξίκωση από αμφεταμίνες και κοκαΐνη. Οι βενζοδιαζεπίνες αντιμετωπίζουν την υπερβολική απελευθέρωση μονοαμινών και την αναστολή της επαναπρόσληψής τους (Prosser, J.M. & Nelson, L.S., 2012).
- Χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων, για την αντιμετώπιση σπασμών σε σοβαρές περιπτώσεις τοξίκωσης.
- Αντεμτώπιση της υπερθερμίας με βοήθεια εξωγενούς ψύξης και χορήγησης δροσερών υγρών.
- Αντιμετώπιση της ραβδομυόλυσης, μέσω χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών και διουρητικών της αγκύλης, αλκαλοποίησης των ούρων, έγχυσης μαννιτόλης, χορήγησης κορτικοστεροειδών και αιμοκάθαρση σε προχωρημένα στάδια (Prosser, J.M. & Nelson, L.S., 2012).
- Χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων ή H₂ ανταγωνιστών.
- Πρόληψη αγγειακών επιπλοκών μέσω χορήγησης αντιπηκτικών φαρμάκων.

Κατηγορία	Ουσία	Προέλευση
Φυσικά Παραισθησιογόνα	Ψιλοκυβίνη & Ψιλοκίνη	Ψυχοδραστικά μανιτάρια (<i>Psilocybe spp.</i> , <i>Gymnopilus spp.</i> , <i>Panaeolus spp.</i>)
	Διμεθυλτροπταμίνη (DMT)	<i>Ayahuasca</i> (μείγμα <i>Psychotria viridis</i> και <i>Banisteriopsis caapi</i>)
	Μεσκαλίνη	Κάκτος πεγιότ (<i>Lophophora williamsii</i>), <i>San Pedro</i> (<i>Echinopsis pachanoi</i>)
	Ιβογαΐνη	Φλοιός της <i>Tabernanthe iboga</i> (χρησιμοποιείται σε αφρικανικά τελετουργικά)
	Σαλβινορίνη Α	<i>Salvia divinorum</i> (παραδοσιακό παραισθησιογόνο των Αζτέκων)
Συνθετικά Παραισθησιογόνα	LSD (Λυσεργικό Διαιθυλαμίδιο)	Παράγωγο της ερυσίβης του σίτου (<i>Claviceps purpurea</i>)
	DOI (2,5-διμεθοξυ-4-ιωδοαμφεταμίνη)	Παράγωγο αμφεταμινών
	25I-NBOMe	Παράγωγο των φαινυλεθλαμινών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΠΑΡΑΙΣΘΗΣΙΟΓΟΝΑ

Τα κλασικά παραισθησιογόνα είναι φυσικές ουσίες ή συνθετικά παράγωγά τους με ψυχοδραστικές ιδιότητες που επηρεάζουν την αντίληψη, τη γνωστική λειτουργία και τη συνειδητότητα. Οι αλλοιώσεις αυτές συχνά περιγράφονται ως παραισθήσεις, αν και στην πραγματικότητα αντιπροσωπεύουν παραμόρφωση της πραγματικότητας (Baumeister, D., 2014). Οι ουσίες αυτές χρησιμοποιούνται για θρησκευτικούς και ψυχαγωγικούς σκοπούς επί αιώνες και χορηγούνται κυρίως από το στόματος, είτε ως «φίλτρα» ή «μαγικά ποτά» είτε σε μορφή δισκίων, ενώ η εισπνεόμενη μορφή τους είναι λιγότερο συνήθης. Οι μηχανισμοί δράσης τους επικεντρώνονται κυρίως στην ενεργοποίηση των υποδοχέων σεροτονίνης 5-HT_{2A}, οδηγώντας σε εκτεταμένες νευροχημικές αλλαγές (Nichols, D.E., 2018).

Τα παραισθησιογόνα διακρίνονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες, βάσει της χημικής δομής και του μηχανισμού δράσης τους (Baumeister, D., 2014):

Τρυπταμίνες

Οι τρυπταμίνες είναι παράγωγα της ινδόλης, μιας μοριακής δομής που μοιάζει με τη σεροτονίνη (5-HT). Χάρη σε αυτή την ομοιότητα, οι ουσίες αυτές δρουν ως μερικοί αγωνιστές στους 5-HT_{2A} υποδοχείς, προκαλώντας αισθητηριακές και γνωσιακές αλλοιώσεις.

- *Ψιλοκυβίνη & Ψιλοκίνη*: Βρίσκονται στα ψυχοδραστικά μανιτάρια (*Psilocybe spp.*). Μεταβολίζονται ταχύτατα από τον οργανισμό, μετατρέποντας την ψιλοκυβίνη στην ψιλοκίνη, τη δραστική της μορφή (Baumeister, D., 2014).
- *Διμεθυλτρυπταμίνη (DMT)*: Το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό του ayahuasca, ενός τελετουργικού ποτού των φυλών του Αμαζονίου. Σε αντίθεση με άλλα παραισθησιογόνα, το DMT δεν είναι δραστικό από το στόμα, εκτός αν χορηγηθεί μαζί με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO-I) (Baumeister, D., 2014).

Λυσεργαμίδες

Η υποκατηγορία αυτή περιλαμβάνει τις λυσεργαμίδες, οι οποίες αποτελούν παράγωγα του λυσεργικού οξέος.

- *LSD (Διαθυλαμίδιο του Λυσεργικού Οξέος)*: Είναι η ισχυρότερη συνθετική παραισθησιογόνος ουσία, με μακρά ημιζωή (έως 12 ώρες). Προκαλεί έντονες αλλαγές στην αντίληψη, ενώ μπορεί να οδηγήσει και σε παρατεταμένες ψυχολογικές επιπτώσεις (Baumeister, D., 2014).

- *LSP* (3-πεντυλαμίδιο του Λυσεργικού Οξέος): Παρόμοια με το LSD, αλλά με διαφορετική συγγένεια στους υποδοχείς 5-HT_{2A} (Baumeister, D., 2014).

Φαινυλαμίνες

Οι φαινυλαμίνες είναι παράγωγα αμφεταμινών, και παρουσιάζουν διπλή διπλή δράση, αφού ενεργοποιούν τους υποδοχείς 5-HT_{2A}, όπως τα τρυπταμινούχα παραισθησιογόνα, ενώ παράλληλα δρουν και συμπαθομιμητικά, παρόμοια με την αμφεταμίνη.

- *Μεσκαλίνη*: Βρίσκεται στον κάκτο πεγίωτ (*Lophophora williamsii*) και προκαλεί έντονες οπτικές ψευδαισθήσεις. Έχει μακρόχρονη δράση (8-12 ώρες) (Baumeister, D., 2014).
- *DOI* (2,5-διμεθοξυ-4-ιωδοαμφεταμίνη): Ισχυρό παραισθησιογόνο και διεγερτικό, με παρατεταμένη διάρκεια δράσης (Baumeister, D., 2014).

Η ψιλοκυβίνη, η DMT και η μεσκαλίνη προέρχονται από φυσικές πηγές, ενώ οι υπόλοιπες ουσίες είναι συνθετικές. Παρόλο που κεταμίνη, MDMA και σαλβινอรีνη-A προκαλούν παρόμοιες αλλαγές στη συνείδηση, δεν ταξινομούνται ως κλασικά παραισθησιογόνα, καθώς δρουν μέσω διαφορετικών νευροβιολογικών μηχανισμών.

Όλα τα κλασικά παραισθησιογόνα δρουν μέσω της διέγερσης των υποδοχέων 5-HT_{2A}, προκαλώντας παραμόρφωση των αισθητηριακών ερεθισμάτων και αλλοιώσεις στην αντίληψη της πραγματικότητας. Αυτές οι ουσίες έχουν επίσης δυνητικά αντικαταθλιπτικές ιδιότητες.

Φαρμακοδυναμικές μελέτες έδειξαν ότι οι ουσίες αυτές προκαλούν διασταυρούμενη ανοχή, δηλαδή η ανεκτικότητα στο LSD επεκτείνεται στην ψιλοκυβίνη (Baumeister, D., 2014). Η χορήγηση ανταγωνιστών 5-HT₂ (όπως κετανσερίνη και ρισπεριδόνη) μπορεί να αναστείλει τη δράση τους.

Θεραπευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τη χρήση ανταγωνιστών 5-HT_{2A} (κετανσερίνη και ρισπεριδόνη), οι οποίοι μπορούν να αντιμετωπίσουν τα νευροβιολογικά επακόλουθα της χρήσης. Ωστόσο, ορισμένες επιδράσεις των παραισθησιογόνων, όπως οι αλλαγές στην αντίληψη των αισθητηριακών ερεθισμάτων, μπορεί να επιμένουν για μήνες ή και χρόνια μετά τη διακοπή της χρήσης.

8.1. Μηχανισμός δράσης, φαρμακοδυναμική και ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε αυτή την ανάλυση, παρουσιάζονται οι μηχανισμοί δράσης, η φαρμακοδυναμική και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των τριών κύριων κατηγοριών των ψυχοδραστικών ουσιών.

8.1.1. Τρυπταμίνες

Οι τρυπταμίνες (Ψιλοκυβίνη, DMT, Ιβογαΐνη, Σαλβινορίνη Α) είναι ανάλογα της σεροτονίνης (5-HT) και παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια με τους 5-HT_{2A} υποδοχείς, οι οποίοι εντοπίζονται στον προμετωπιαίο φλοιό, τον θάλαμο και το μεταιχμιακό σύστημα (Nichols, D. E., 2018).

Από φαρμακοδυναμική σκοπιά αξίζει να σημειωθεί πως παρατηρείται Luppi, A.I., 2021; Bedford, P., 2023):

- **Ενεργοποίηση των 5-HT_{2A} υποδοχέων.** Οι τρυπταμίνες ενεργοποιούν τη Gq πρωτεΐνη, αυξάνοντας τη δραστηριότητα της φωσφολιπάσης C (PLC). Αυτό οδηγεί στην παραγωγή IP₃ (τριφωσφορική ινοσιτόλη) και DAG (διακυλογλυκερόλη), που αυξάνουν την απελευθέρωση Ca²⁺ από το ενδοπλασματικό δίκτυο, προκαλώντας ενίσχυση της νευρωνικής δραστηριότητας της περιοχής του θαλάμου οδηγώντας σε παραισθήσεις, διαστρέβλωση του χρόνου και αλλοιώσεις στη συνειδητότητα.
- **Απελευθέρωση γλουταμινικού στον φλοιό.** Η ενεργοποίηση των 5-HT_{2A} υποδοχέων σε GABAεργικούς νευρώνες μειώνει την ανασταλτική δράση στο γλουταμινεργικό σύστημα, προκαλώντας αυξημένη απελευθέρωση γλουταμινικού στον προμετωπιαίο φλοιό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ενίσχυση της γνωσιακής επεξεργασίας και αλλαγές στην αντίληψη.
- **Αυξημένη συναπτική πλαστικότητα μέσω BDNF.** Η διέγερση των 5-HT_{2A} υποδοχέων επάγει την παραγωγή του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF), ο οποίος προάγει τη συναπτική πλαστικότητα, την επιβίωση των νευρώνων και την ενίσχυση των συνάψεων (Baumeister, D., 2014).
- **Αλλαγές στη μεταφορά αισθητηριακών σημάτων.** Η τρυπταμινική δράση στον θάλαμο επηρεάζει την αισθητηριακή επεξεργασία, προκαλώντας παραισθήσεις, αλλαγές στην αντίληψη του χρόνου και του χώρου, καθώς και αύξηση της συνειδητότητας.
- **Δράση στους 5-HT_{1A} υποδοχείς.** Οι τρυπταμίνες, όπως η ψιλοκυβίνη και το DMT, εμφανίζουν αγωνιστική δράση και στους 5-HT_{1A} υποδοχείς, γεγονός που συμβάλλει στην αγχολυτική και αντικαταθλιπτική τους δράση (Carhart-Harris, R.L., 2016).

Από τις πολλαπλές δράσεις των ουσιών της οικογένειας αυτής, προκύπτουν και μια σειρά ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αυξημένη απελευθέρωση γλουταμινικού, που υπερδιεγείρει τις αισθητηριακές περιοχές του φλοιού, οδηγεί σε ψευδαισθήσεις και αισθητηριακές διαταραχές, ενώ η υπερβολική διέγερση του προμετωπιαίου φλοιού μπορεί να οδηγήσει σε υπερανλυτική σκέψη, που ενισχύει παρανοϊκές ιδέες (ψυχολογική δυσφορία, αγχώδεις κρίσεις, παράνοια).

Στον υπόκαμπο προκαλούνται πολλές νευρωνικές αλλαγές, αποθηκεύοντας έτσι παραισθησιογόνες αναμνήσεις, οι οποίες δύνανται να επανενεργοποιηθούν μετά από μέρες ή εβδομάδες (Flashbacks & Hallucinogen Persisting Perception Disorder – HPPD).

Η κατάχρηση ωθεί στην ταχεία εσωτερίκευση των 5-HT_{2A} υποδοχέων, γεγονός που μειώνει την απόκριση του εγκεφάλου με την επαναλαμβανόμενη χρήση και οδηγεί τελικά σε ανοχή και ψυχολογική εξάρτηση (Nichols, D.E., 2018).

Μεταξύ των διάφορων δράσεων, ερευνώνται παράλληλα και πιθανές θεραπευτικές χρήσεις, όπως για παράδειγμα η χρήση της ψιλοκυβίνης για τη θεραπεία κατάθλιψης ανθεκτικής στη θεραπεία (Carhart-Harris, R.L., 2016), της διμεθυλτρυπταμίνης στη φαρμακευτική αντιμετώπιση PTSD (διαταραχή μετα-τραυματικού στρες) και άγχους (Palhano-Fontes, F., 2019) και της ιβogaΐνης στην απεξάρτηση από οπιοειδή (Brown, T.K., 2013).

8.1.2. Λυσεργαμίδες

Οι λυσεργαμίδες (LSD, LSP, Εργολίνες) είναι παράγωγα του λυσεργικού οξέος, με έντονη παραισθησιογόνο δράση και υψηλή συγγένεια στους 5-HT_{2A} υποδοχείς, αλλά και σημαντική αλληλεπίδραση με το ντοπαμινεργικό σύστημα (Luppi, A.I., 2021; Bedford, P., 2023).

Σε βιοχημικό επίπεδο παρατηρείται:

- **Ενεργοποίηση των 5-HT_{2A} υποδοχέων.** Όπως και οι τρυπταμίνες, οι λυσεργαμίδες δεσμεύονται με υψηλή συγγένεια στους 5-HT_{2A} υποδοχείς, ενεργοποιώντας τη σηματοδότηση μέσω Gq πρωτεΐνης, η οποία αυξάνει τα επίπεδα IP₃ και DAG, προκαλώντας αυξημένη απελευθέρωση ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Το αποτέλεσμα είναι αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα στον προμετωπιαίο φλοιό, γεγονός που οδηγεί σε παραισθήσεις και διαταραχές στην αντίληψη της πραγματικότητας (Nichols, D.E., 2018).
- **Αλληλεπίδραση με υποδοχείς D₂ της ντοπαμίνης.** Οι λυσεργαμίδες εμφανίζουν μέτρια συγγένεια με τους D₂ υποδοχείς, ενισχύοντας την ψυχοκινητική διέγερση και την ευφορία. Αυτός ο μηχανισμός διαφοροποιεί το LSD από άλλες τρυπταμίνες, καθώς επηρεάζει τη ντοπαμινεργική σηματοδότηση, ενισχύοντας την κινητική δραστηριότητα και τα συναισθήματα ευφορίας (Halberstadt, A. L., 2015).
- **Δράση στους 5-HT_{1A} και 5-HT_{1B} υποδοχείς.** Αυτή η επίδραση ρυθμίζει τα επίπεδα της σεροτονίνης στον εγκέφαλο και μπορεί να συμβάλει σε αγχολυτικά ή αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα, ειδικά στις κλινικές μελέτες του LSD (Luppi, A.I., 2021; Bedford, P., 2023).
- **Παρατεταμένη διάρκεια δράσης.** Το LSD δεσμεύεται ισχυρά στους 5-HT_{2A} υποδοχείς, καθυστερώντας την αποδέσμευσή του, γεγονός που συμβάλλει στην παρατεταμένη επίδρασή του (έως και 12 ώρες) (Luppi, A.I., 2021; Bedford, P., 2023).

- **Απελευθέρωση γλουταμινικού στον προμετωπιαίο φλοιό.** Έτσι έχουμε μια ενίσχυση της συναπτικής πλαστικότητας και της γνωσιακής διεργασίας, μέσω της διέγερσης των NMDA υποδοχέων.

Λόγω της υπερβολικής ενεργοποίησης των 5-HT_{2A} υποδοχέων στον προμετωπιαίο φλοιό και της συμμετοχής του ντοπαμινεργικού συστήματος, προκαλείται υπερσύνδεση των σκέψεων και απορρύθμιση της κανονικής γνωσιακής λειτουργίας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παράνοια, αποπροσωποποίηση και έντονο φόβο, συμπτώματα και ψυχωτικά επεισόδια που θυμίζουν εκείνα από παροδικές ψυχωτικές διαταραχές.

Αλλαγές στη νευρωνική συνδεσιμότητα του ιππόκαμπου και παρατεταμένη καταγραφή των παραισθησιογόνων αναμνήσεων, φέρνουν ως αποτέλεσμα την ακούσια αναβίωση παραισθησιογόνων εμπειριών μετά από εβδομάδες ή μήνες, όπως και στην περίπτωση των τριπταμινών. Παράλληλα, μπορεί να παρουσιαστούν παραισθησιογόνες αναμνήσεις (HPPD), αφού προκαλείται από πλαστικές αλλαγές στις συνδέσεις του θαλάμου και του οπτικού φλοιού, με αποτέλεσμα διαταραχές της οπτικής αντίληψης, οι οποίες μπορεί να διαρκέσουν εβδομάδες ή μήνες.

Τέλος, λόγω της αλληλεπίδραση με τους αδρενεργικούς υποδοχείς, παρατηρείται αγγειοσύσπαση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και καρδιακού ρυθμού.

8.1.3. Φαινυλαμίνες

Οι φαινυλαμίνες (Μεσκαλίνη, DOI, DOM) αποτελούν μια διαφορετική κατηγορία ψυχοδραστικών ουσιών, που επηρεάζουν τόσο το σεροτονινεργικό όσο και το αδρενεργικό σύστημα, προκαλώντας ισχυρή παραισθησιογόνο δράση σε συνδυασμό με σωματική διέγερση.

Στη συγκεκριμένη περίπτωση διαπιστώνεται:

- **Διέγερση των 5-HT_{2A} υποδοχέων.** Προκαλεί παρόμοιες επιδράσεις με τις τρυπταμίνες, με έντονες παραισθήσεις και αλλαγές στη γνωσιακή επεξεργασία.
- **Αλληλεπίδραση με αδρενεργικούς υποδοχείς** (νορεπινεφρίνη και ντοπαμίνη). Οι φαινυλαμίνες έχουν ισχυρή δράση στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, αυξάνοντας τη δράση των κατεχολαμινών, προκαλώντας αύξηση καρδιακού ρυθμού, υπέρταση και αγγειοσύσπαση (Nichols, D.E., 2018). Η δράση στη ντοπαμίνη συμβάλλει στην αίσθηση ευφορίας και στην ψυχοκινητική διέγερση.
- **Απελευθέρωση γλουταμινικού στον προμετωπιαίο φλοιό.** Προκαλεί ενίσχυση της γνωσιακής λειτουργίας και των παραισθήσεων μέσω της διέγερσης των NMDA υποδοχέων.

Η έντονη διέγερση των αδρενεργικών υποδοχέων, λόγω της αυξημένης απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης, οδηγεί σε υπερβολική δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, προκαλώντας αυξημένο καρδιακό ρυθμό, υπέρταση και δημιουργώντας σημαντικό κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Κατηγορία	Ψυχολογικές Παρενέργειες	Σωματικές Παρενέργειες	Μηχανισμός Ανοχής & Εξάρτησης
Τρυπταμίνες	Ψυχολογική δυσφορία, άγχος, flashbacks	Ήπιες: ναυτία, αύξηση καρδιακού ρυθμού	Ταχεία ρύθμιση προς τα κάτω των 5-HT _{2A} υποδοχέων. Όχι σωματική εξάρτηση.
Λυσεργαμίδες	Παράνοια, ψυχωτικά επεισόδια, HPPD	Αυξημένη αρτηριακή πίεση, αγχωτικές κρίσεις	Ανάπτυξη ταχείας ανοχής. Όχι σωματική εξάρτηση, αλλά πιθανή ψυχολογική εξάρτηση.
Φαινυλαμίνες	Παράνοια, διαταραχές διάθεσης	Υπέρταση, καρδιαγγειακός κίνδυνος	Δεν προκαλεί σωματική εξάρτηση, αλλά υψηλός κίνδυνος υπερδιέγερσης.

Συγκριτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών και κινδύνων των τριών διαφορετικών κατηγοριών παραισθησιογόνων

Παράλληλα, η υπερέκκριση κατεχολαμινών (νορεπινεφρίνη & ντοπαμίνη) μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιέγερση, άγχος και παρανοϊκές σκέψεις, όπως είπαμε αντίστοιχα και για τις άλλες ουσίες που δρουν με παρόμοιο τρόπο. Ακόμη, διακρίνεται ανησυχία και υπερδιέγερση λόγω της υπερβολικής δραστηριότητας του αμυγδαλοειδούς πυρήνα, που ρυθμίζει τον φόβο και το άγχος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΑΠΟΣΥΝΔΕΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Τα αποσυνδεδετικά αναισθητικά είναι ουσίες με παραισθησιογόνες ιδιότητες, οι οποίες προκαλούν μεταβολές στην αντίληψη, διαταραχή της σύνδεσης του ατόμου με την πραγματικότητα και δημιουργούν το αίσθημα της αποσύνδεσης – αποστασιοποίησης τόσο από το περιβάλλον όσο και από τον εαυτό (Sleigh, J., 2014). Η διαχωριστική γραμμή μεταξύ αυτών των ουσιών και των αμιγώς παραισθησιογόνων έγκειται στη φαρμακοδυναμική τους, καθώς τα παραισθησιογόνα δρουν κυρίως μέσω των υποδοχέων σεροτονίνης, ενώ τα αποσυνδεδετικά αναισθητικά βασίζονται κυρίως στην αναστολή των υποδοχέων NMDA. Κάποια από αυτά τα φάρμακα έχουν αναισθητικές ιδιότητες και εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται στην ιατρική πρακτική για την αναισθησία ανθρώπων και ζώων (Jevtovic-Todorovic, V., 1998). Οι κύριες ουσίες που ταξινομούνται ως αποσυνδεδετικά αναισθητικά είναι:

- Υποξείδιο του αζώτου (Νιτροξείδιο)
- Φαινκυκλιδίνη (PCP)
- Κεταμίνη
- Δεξτρομεθορφάνη (DXM)
- Salvia divinorum

Οι αποσυνδεδετικές ιδιότητες αυτών των ουσιών σχετίζονται με την ανταγωνιστική δράση τους στους υποδοχείς N-methyl-D-aspartate (NMDA), οι οποίοι ρυθμίζουν τη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση (Anis, N.A., 1983). Το γλουταμινικό είναι ένας από τους κύριους διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές του κεντρικού νευρικού συστήματος και η αναστολή της δράσης του μέσω των αποσυνδεδετικών αναισθητικών προκαλεί διαταραχές στη συνείδηση, την αντίληψη και τη γνωστική λειτουργία (Jevtovic-Todorovic, V., 1998).

Βασικοί μηχανισμοί δράσης των αποσυνδεδετικών αναισθητικών:

-Ανταγωνισμός των υποδοχέων NMDA

Διακοπή της διέγερσης των νευρώνων από το γλουταμικό, οδηγώντας σε αισθήματα αποπροσωποποίησης και αλλοιωμένης αντίληψης του περιβάλλοντος (Jevtovic-Todorovic, V., 1998). Το υποξείδιο του αζώτου, η φαινκυκλιδίνη (PCP), η κεταμίνη και η δεξτρομεθορφάνη λειτουργούν ως ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA. Αυτή η αναστολή εμποδίζει τη διέγερση

των νευρώνων από το γλουταμινικό, οδηγώντας σε αποσύνδεση της αντίληψης και διαταραχή της μνήμης (Anis, N.A., 1983).

-Αλληλεπιδράσεις με άλλους υποδοχείς:

- Η φαινκυκλιδίνη και η κεταμίνη αλληλεπιδρούν με υποδοχείς D2 της ντοπαμίνης (μερικοί αγωνιστές), ενισχύοντας τη δράση της ντοπαμίνης και επηρεάζοντας έτσι το σύστημα ανταμοιβής, συμβάλλοντας τελικά στον εθισμό (Sleigh, J., 2014).
- Η φαινκυκλιδίνη αναστέλλει τους υποδοχείς νικοτίνης (nACh) και επηρεάζει τους υποδοχείς ενδορφίνης και εγκεφαλίνης, προκαλώντας ψυχοκινητικές διαταραχές (Sleigh, J., 2014).
- Το υποξείδιο του αζώτου ενισχύει τη σηματοδότηση των υποδοχέων GABAA και γλυκίνης, ενώ αναστέλλει τους υποδοχείς καϊνικού και AMPA (Jevtovic-Todorovic, V., 1998).
- Η δεξτρομεθορφάνη (DXM) επηρεάζει τους οπιοειδείς υποδοχείς, ενισχύοντας την αναλγητική του δράση (Capasso, R., 2006).
- Η *Salvia divinorum* δρα ως ισχυρός αγωνιστής των υποδοχέων-κ των οπιοειδών, επηρεάζοντας τη συνείδηση και τη διάθεση, διαφοροποιώντας τη δράση της από τις υπόλοιπες αποσυνδεδετικές ουσίες (Capasso, R., 2006).

Σχετικά με την αναστολή των υποδοχέων NMDA, αυτή σχετίζεται με τρεις κύριες επιδράσεις:

1. **Αποσυνδεδετική δράση**, η οποία συμβάλλει στην αποσύνδεση από την πραγματικότητα.
2. **Νευροπροστατευτική δράση**, η οποία αποτρέπει τη γλουταμινεργική υπερδιέγερση των νευρώνων, στοιχείο κρίσιμο για την αντιμετώπιση ισχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών.
3. **Νευροτοξική δράση**, η οποία συνδέεται με την αναστολή της GABAεργικής και χολινεργικής διέγερσης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε νευρωνικές βλάβες (Jevtovic-Todorovic, V., 1998).

Αξιοσημείωτο είναι ότι οι παραπάνω επιδράσεις μεταβάλλονται ανάλογα με την ηλικία του ατόμου (Jevtovic-Todorovic, V., 1998).

Κατηγορία	Κύριος Υποδοχέας	Δευτερεύοντες Υποδοχείς	Νευροδιαβιβαστές που επηρεάζονται	Διάρκεια Δράσης	Κύριες Επιδράσεις
Τρυπταμίνες (Ψιλοκυβίνη, DMT, Ιβογαΐνη)	5-HT _{2A}	5-HT _{1A} , NMDA (Ιβογαΐνη), κ-οπιοειδείς (Σαλβινορίνη Α)	Σεροτονίνη, γλουταμινικό	30 λεπτά – 6 ώρες	Παραισθήσεις, αυξημένη συνείδηση, συναισθηματική ενίσχυση
Λυσεργαμίδες (LSD, LSP, Εργολίνες)	5-HT _{2A}	D ₂ (ντοπαμίνη), 5-HT _{1A}	Σεροτονίνη, ντοπαμίνη, γλουταμινικό	8-12 ώρες	Παραισθήσεις, ευφορία, έντονη γνωσιακή διέγερση
Φαινυλαμίνες (Μεσκαλίνη, DOI, DOM)	5-HT _{2A}	Αδρενεργικοί (νορεπινεφρίνη)	Σεροτονίνη, νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη	6-12 ώρες	Παραισθήσεις, ψυχοκινητική διέγερση, αγγειοσυσπασση

Συγκριτικός πίνακας μηχανισμού δράσης και επιδράσεων των τριών διαφορετικών κατηγοριών παραισθησιογόνων

Το πρώτο αποσυνδεδετικό αναισθητικό που συντέθηκε ήταν το υποξείδιο του αζώτου, το οποίο ανακαλύφθηκε το 1772 από τον Joseph Priestley, ενώ αργότερα απέκτησε τη φήμη του ως « το αέριο του γέλιου». Μετέπειτα, μελέτες ανέδειξαν τις αναισθητικές του ιδιότητες, ενώ παράλληλα διαπιστώθηκε ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο ως ψυχαγωγική ουσία όσο και ως νευροπροστατευτικός παράγοντας, αν και συνοδεύεται από κάποιο σχετικό κίνδυνο νευροτοξικότητας (Jevtovic-Todorovic, V., 1998).

Στη συνέχεια, ανακαλύφθηκαν οι ουσίες κεταμίνη και φαινκυκλιδίνη, οι οποίες εισήχθησαν στην κλινική πρακτική ως γενικά αναισθητικά. Η δεξτρομεθορφάνη αντίθετα, συντέθηκε αρχικά ως παράγωγο των οπιοειδών και χρησιμοποιήθηκε ως κατασταλτικό του βήχα. Σήμερα, αποτελεί βασικό συστατικό σε διάφορα σιρόπια κατά του βήχα που συχνά διατίθεται σε συνδυασμό με αντισταμινικές ουσίες, παρακεταμόλη και αποσυμφορητικά.

Η *Salvia divinorum* είναι ένα φυτό που απαντάται κυρίως στο Μεξικό και τη Νότια Αμερική και έχει ιστορικά χρησιμοποιηθεί για θρησκευτικές τελετουργίες, καθώς και για τη διαχείριση διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος (Capasso, R., 2006). Η κύρια ψυχοδραστική του ουσία, η σαλβινορίνη Α, αποτελεί ένα μοναδικής δομής διτερπενοειδές, το οποίο δρα ως ισχυρός αγωνιστής των υποδοχέων-κ των οπιοειδών. Παράλληλα, αναστέλλει τη χολινεργική νευροδιαβίβαση στο έντερο, γεγονός που εξηγεί την αντιδιαρροϊκή του δράση, ενώ εμφανίζει και κάποια συγγένεια με τους υποδοχείς mu-οπιοειδών (Capasso, R., 2006).

Τα αποσυνδεδετικά αναισθητικά μπορούν να χορηγηθούν μέσω διαφορετικών οδών. Το υποξείδιο του αζώτου λαμβάνεται μέσω εισπνοής, ενώ η κεταμίνη, η φαινκυκλιδίνη και η δεξτρομεθορφάνη μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα ή ενδοφλεβίως. Τέλος, η *Salvia divinorum* καταναλώνεται συνήθως μέσω μάσησης των φύλλων της.

Ένα κρίσιμο ζήτημα που σχετίζεται με την κεταμίνη είναι ότι υπό μορφή ξηράς σκόνης στερείται γεύσης, οσμής και χρώματος. Αυτή η ιδιότητά της επιτρέπει την αδιάκριτη προσθήκη της σε ποτά, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει αποσυνδετική κατάσταση στο θύμα, καθιστώντας το ευάλωτο σε σεξουαλική επίθεση ή απαγωγή.

9.1. Μηχανισμός δράσης

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα κλασσικά αποσυνδετικά αναισθητικά, όπως η φαινκυκλιδίνη (PCP), η κεταμίνη και η δεξτρομεθορφάνη (DXM), ασκούν τη φαρμακολογική τους δράση πρωτίστως μέσω της αναστολής των υποδοχέων N-μεθυλο-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA), διακόπτοντας τη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση. Το γλουταμινικό οξύ αποτελεί τον κυριότερο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμμετέχοντας ενεργά τόσο στην επεξεργασία του πόνου όσο και στις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες. Η αναστολή της εν λόγω διαβίβασης δύναται να επιφέρει δυσλειτουργίες στη γνωστική απόδοση, καθώς και μείωση της ικανότητας αίσθησης του πόνου.

Επιπλέον, η αναστολή της γλουταμινεργικής μετάδοσης ενδέχεται να επηρεάσει τις βασικές φυσιολογικές λειτουργίες, προκαλώντας μεταβολές στη διάθεση, αισθήματα αποσύνδεσης από το εξωτερικό περιβάλλον και τον εαυτό, αποπροσωποποίηση και αποπραγματοποίηση. Παράλληλα, έχει τεκμηριωθεί ότι η φαινκυκλιδίνη και η κεταμίνη επιδρούν και στη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση, επηρεάζοντας τη λεγόμενη «οδό ανταμοιβής». Παρότι οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης των αποσυνδετικών αναισθητικών παραμένουν εν μέρει αδιευκρίνιστοι, εκτιμάται ότι οι εν λόγω ουσίες επιφέρουν προσωρινή αποδιοργάνωση της επικοινωνίας μεταξύ των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων σε εγκέφαλο και νωτιαίο μυελό. Η αποδιοργάνωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της επεξεργασίας πληροφοριών που ρυθμίζουν την αντίληψη (περιλαμβανομένης της αίσθησης του πόνου), τις ζωτικές λειτουργίες (όπως ο ύπνος, η όρεξη, η θερμορύθμιση, η κινητικότητα και η σεξουαλική συμπεριφορά), τις γνωστικές διεργασίες και τη συναισθηματική ρύθμιση.

Με την πάροδο του χρόνου, η πλαστικότητα του νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες μεταβολές στα παραπάνω συστήματα, με πιθανές μακροχρόνιες συνέπειες, όπως διαταραχές στη διάθεση, τον ύπνο, την όρεξη και τη σωματική κινητικότητα.

9.2. Μηχανισμός εθισμού και επαναλαμβανόμενης χρήσης

Τα αποσυνδετικά αναισθητικά έχουν υψηλό εθιστικό δυναμικό λόγω της πολύπλοκης αλληλεπίδρασής τους με διάφορα νευροδιαβιβαστικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένων της γλουταμάτης, της ντοπαμίνης, του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και του συστήματος των οπιοειδών.

9.2.1. Δυσρύθμιση του γλουταμινεργικού συστήματος (ανταγωνισμός του NMDA υποδοχέα)

Ο κύριος μηχανισμός δράσης των αποσυνδεδετικών αναισθητικών είναι ανταγωνιστικός ως προς τους υποδοχείς NMDA. Η αναστολή αυτή διαταράσσει τη διεγερτική νευρομεταβίβαση, επηρεάζοντας τη συναπτική πλαστικότητα και λειτουργίες όπως η μνήμη και η μάθηση—θεμελιώδεις μηχανισμοί στην ανάπτυξη εθισμού (Bates, M.L.S. & Trujillo, K.A., 2021). Διακρίνεται:

- *Τοξικότητα λόγω υπερδιέγερσης:* Ο αποκλεισμός των NMDA υποδοχέων οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση γλουταμάτης, προκαλώντας τοξικότητα λόγω της υπερβολικής υπερδιέγερσης (excitotoxicity) και βλάβη στους νευρώνες, ιδιαίτερα στον προμετωπιαίο φλοιό και τον υπόκαμπο (Killinger, B.A., 2010).
- *Νευροπλαστικές Αλλαγές:* Η χρόνια αναστολή του NMDA υποδοχέα προκαλεί αλλαγές παρόμοιες με αυτές της μακροχρόνιας ενίσχυσης (LTP) στην επικλινή μοίρα, ενισχύοντας την ευαισθησία σε ερεθίσματα που σχετίζονται με το φάρμακο και προάγοντας εθιστικές συμπεριφορές (Gardner, E. L., 2011).

9.2.2. Διαταραχή του ντοπαμινεργικού συστήματος ανταμοιβής

Το μεσολιμβικό ντοπαμινεργικό σύστημα παίζει κρίσιμο ρόλο στον εθισμό, με τα αποσυνδεδετικά αναισθητικά να αυξάνουν την απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα (NAcc), μέσω αναστολής των GABAεργικών διανευρώνων στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (VTA) (Szumlinski, K.K., 2007).

- Ο αποκλεισμός των υποδοχέων NMDA προκαλεί αυξήσεις ντοπαμίνης που ενισχύουν τις εμπειρίες ανταμοιβής, ενισχύοντας τη συμπεριφορά αναζήτησης φαρμάκων (Armario, A., 2010).
- Η επανειλημμένη έκθεση σε αυτές τις ουσίες ευαισθητοποιεί τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, με αποτέλεσμα μια προοδευτικά αυξημένη απόκριση στην επακόλουθη λήψη φαρμάκου (Koob G.F. & Le Moal, M., 2008).

9.2.3. Αναστολή του GABAεργικού συστήματος

Τα αποσυνδεδετικά αναισθητικά καταστέλλουν έμμεσα την GABAεργική δραστηριότητα, κυρίως επηρεάζοντας τα διεγερτικές ερεθίσματα στους GABAεργικούς διανευρώνες.

- Η καταστολή των ανασταλτικών διανευρώνων οδηγεί σε υπερβολική δραστηριότητα της ντοπαμίνης, ενισχύοντας την ανταμοιβή που σχετίζεται με ουσίες και μειώνοντας τον έλεγχο πάνω στη συμπεριφορά αναζήτησης ουσιών (Szumlinski, K.K., 2007).

9.2.4. Ενεργοποίηση του ενδογενούς οπιοειδούς συστήματος

Μελέτες δείχνουν ότι η κεταμίνη και η PCP μπορούν να ενεργοποιήσουν τον υποδοχέα-μ των οπιοειδών, ρυθμίζοντας το σύστημα ντοπαμίνης και συμβάλλοντας στα ενισχυτικά τους αποτελέσματα (Somer, E., 2005).

- Η ενεργοποίηση του υποδοχέα-μ των οπιοειδών αυξάνει την απόκριση του συστήματος ανταμοιβής, συμβάλλοντας στην αίσθηση της ευφορίας και στον κίνδυνο ανάπτυξης εξάρτησης.

9.2.5. Δυσρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA)

Τα αποσυνδεδετικά αναισθητικά διαταράσσουν τον άξονα HPA, προκαλώντας αύξηση της κορτιζόλης, η οποία συνδέεται με την αίσθηση άγχους (Armario, A., 2010).

- Το χρόνιο στρες μπορεί να ενισχύσει την απόκριση του εγκεφάλου σε συνθήματα που σχετίζονται με τη χρήση ή κατάχρηση ουσιών, αυξάνοντας την πιθανότητα υποτροπής (Koob G.F. & Le Moal, M., 2008).

9.2.6. Δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο

Μελέτες νευροαπεικόνισης δείχνουν ότι η χρόνια χρήση αυτών των ουσιών οδηγεί σε αλλοιώσεις στη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου:

- ❖ **Προμετωπιαίος Φλοιός:** Εξασθένηση της λήψης αποφάσεων και της εκτελεστικής λειτουργίας (Killinger, B.A., 2010).
- ❖ **Ιππόκαμπος:** Διαταραχές στη μνήμη, ειδικά στη συσχετιστική μνήμη που αφορά ουσίες (Van Dort, C.J., 2008).
- ❖ **Αμυγδαλή:** Αυξημένη συναισθηματική αντίδραση σε ερεθίσματα που σχετίζονται με τις ουσίες (craving) (Gardner, E.L., 2011).

9.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες και συνδυασμοί με άλλες ουσίες

Η συγχορήγηση αποσυνδεδετικών αναισθητικών με άλλες εθιστικές ή ψυχοδραστικές ουσίες δύναται να εγκυμονεί σοβαρούς κινδύνους, δεδομένης της ισχυρής επίδρασής τους τόσο στις ζωτικές λειτουργίες όσο και στη νευροψυχολογική κατάσταση.

-Αλληλεπιδράσεις με άλλες ψυχοδραστικές ουσίες

- **Συνδυασμός με αντικαταθλιπτικά.** Κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλοπάθεια και θάνατο (Jevtovic-Todorovic, V., 1998).
- **Συνδυασμός με διεγερτικά (π.χ. κοκαΐνη, MDMA).** Υπέρμετρη αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακής ανεπάρκειας.
- **Συνδυασμός με ηρεμιστικά ή αλκοόλ.** Καταστολή της αναπνοής, ιδιαίτερα με την κεταμίνη και φαικυκλιδίνη, αυξάνοντας τον κίνδυνο ασφυξίας.

-Ειδικοί Κίνδυνοι σε Ιατρικά Πλαίσια

- **Στην αναισθησιολογία,** η χρήση υποξειδίου του αζώτου και κεταμίνης απαιτεί χορήγηση οξυγόνου, καθώς η αναστολή της αναπνευστικής λειτουργίας μπορεί να μειώσει τον κορεσμό οξυγόνου και να προκαλέσει υποξία (Sleigh, J., 2014).
- **Η παρατεταμένη έκθεση** στο μονοξείδιο του αζώτου οδηγεί σε έλλειψη βιταμίνης B12, προκαλώντας μεγαλοβλαστική αναιμία και εκφύλιση των περιφερικών νευρών (Jevtovic-Todorovic, V., 1998).

-Τοξικότητα από Δεξτρομεθορφάνη (DXM)

- Η δεξτρομεθορφάνη συχνά καταναλώνεται μέσω **σιροπιών για τον βήχα**, τα οποία περιέχουν αντισταμινικά, παρακεταμόλη και αποσυμφορητικά. Για την επίτευξη παραισθησιογόνων επιδράσεων απαιτούνται υψηλές δόσεις DXM, που οδηγούν σε ηπατοτοξικότητα και καρδιαγγειακές διαταραχές (Capasso, R., 2006). **Γενετικός πολυμορφισμός** στον μεταβολισμό της δεξτρομεθορφάνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερδοσολογίας και να εντείνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ουσίας, καθώς ορισμένα άτομα τη μεταβολίζουν πιο αργά (Sleigh, J., 2014).

Κατηγορία	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Νευρολογικές & Ψυχολογικές	Αποπροσανατολισμός, διαταραχές μνήμης & προσοχής
	Παραισθήσεις, αποπροσωποποίηση, συναισθηματικής απομόνωσης
	Ανησυχία, παράνοια, επιθετικότητα
	Έντονες ψυχωτικές αντιδράσεις, παρατεταμένα επεισόδια σύγχυσης (1 δόσεις)
Ψυχιατρικές Διαταραχές	Ψυχοκινητική διέγερση, αποπροσωποποίηση, παραισθήσεις, σύγχυση, μανιοκατάθλιψη
Νευρολογικές Επιπτώσεις	Τρόμος, σπασμοί, διαταραχές μνήμης & προσοχής, νευροτοξικότητα
Καρδιαγγειακές Αντιδράσεις	↑ Αρτηριακής πίεσης, ↑ καρδιακού ρυθμού, αγγειοσπασση, κίνδυνος αρρυθμιών
Αναπνευστική Καταστολή	Καταστολή αναπνοής, πιθανή αναπνευστική ανεπάρκεια (με ηρεμιστικά/αλκοόλ)
Γαστρεντερικές Επιπτώσεις	Ναυτία, έμετος, διαταραχές ήπατος (ιδιαίτερα με υπερδοσολογία DXM)
Φυσιολογικές Παρενέργειες	↑ Καρδιακού ρυθμού & αρτηριακής πίεσης
	Ναυτία, έμετος, ζάλη
	Απώλεια κινητικού συντονισμού & μυϊκής αδυναμίας
	Καταστολή αναπνοής (1 δόσεις, ιδιαίτερα με κεταμίνη & PCP)

Ανεπιθύμητες ενέργειες και φυσιολογικές παρενέργειες αποσυνδεδετικών αναισθητικών

9.4. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η διακοπή της χρήσης αποσυνδεδετικών αναισθητικών και η αντιμετώπιση της εξάρτησης από αυτά συνιστά μια εξαιρετικά σύνθετη διαδικασία, δεδομένου ότι εμπλέκονται πολλαπλά νευροδιαβιβαστικά συστήματα. Παράλληλα, στις περισσότερες περιπτώσεις έχουν ήδη επέλθει σημαντικές διαταραχές στις ζωτικές λειτουργίες, στις γνωστικές ικανότητες και στη συμπεριφορά του ατόμου, αλλαγές που παραμένουν ακόμα και μετά τη διακοπή της χρήσης (Jevtovic-Todorovic, V., 1998).

Δεδομένου ότι ο μηχανισμός δράσης των εν λόγω ουσιών περιλαμβάνει την αναστολή της GABAεργικής νευροδιαβίβασης και τη διαταραχή της χολινεργικής διεγερτικής μετάδοσης,

δύναται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη διαχείριση των συμπτωμάτων της εξάρτησης και της στέρησης:

- Η ενεργοποίηση της GABAεργικής σηματοδότησης μπορεί να συμβάλει στη μείωση των συμπτωμάτων απόσυρσης (Sleigh, J., 2014).
- Οι αγωνιστές GABA και τα αντιχολινεργικά φάρμακα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην αναχαίτιση της υπερβολικής χολινεργικής διέγερσης, η οποία προκαλείται από τη χρόνια χρήση αποσυνδεδετικών ουσιών (Capasso, R., 2006).

9.5. Πιθανές θεραπευτικές χρήσεις

Παρότι τα αποσυνδεδετικά αναισθητικά έχουν σημαντικές ψυχοδραστικές επιδράσεις, πρόσφατες μελέτες διερευνούν τις πιθανές θεραπευτικές τους εφαρμογές.

Κεταμίνη

- Αντικαταθλιπτική δράση σε ανθεκτική κατάθλιψη (Berman, R. M., 2000).
- Διερευνάται ως πιθανή θεραπεία για διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD) (Feder, A., 2014; 2020).

Δεξτρομεθορφάνη

- Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κινιδίνη για τη θεραπεία της ψευδοπροοδευτικής παράλυσης και της νευροπαθητικής δυσκαμψίας (Werling, L. L., 2007).

Salvia divinorum

- Μελετάται η πιθανή χρήση της σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες λόγω της αγωνιστικής δράσης στους κάπα-οπιοειδείς υποδοχείς (Capasso, R., 2006).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΧΡΗΣΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

Η θεραπεία της εξάρτησης από τα οπιοειδή προσφέρει περισσότερες φαρμακευτικές επιλογές σε σύγκριση με άλλες ουσίες κατάχρησης, ωστόσο, καμία από αυτές δεν αποτελεί οριστική λύση για την απεξάρτηση. Οι διαθέσιμες θεραπείες μπορούν να μειώσουν σημαντικά τα συμπτώματα στέρησης και την επιθυμία χρήσης, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις αναστέλλουν τη δράση των οπιοειδών, αποτρέποντας έτσι την επανειλημμένη κατανάλωση (Volkow, N.D., 2019).

Η αποτελεσματικότερη στρατηγική για τη διαχείριση της στέρησης περιλαμβάνει την αντικατάσταση και σταδιακή μείωση της μεθαδόνης ή της βουπρενορφίνης. Παράλληλα, οι α-2 αδρενεργικοί αγωνιστές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που δεν καλύπτονται από άλλες θεραπείες ή ως εναλλακτική όταν δεν είναι διαθέσιμα τα οπιοειδή υποκατάστατα (Gowing, L., 2017). Η ταχεία απεξάρτηση με τη χρήση ανταγωνιστών των οπιοειδών έχει ερευνηθεί, αλλά οι μέθοδοι αυτές συχνά σχετίζονται με ζητήματα ασφαλείας και έντονα συμπτώματα στέρησης. Επιπλέον, η επιτυχία της απεξάρτησης δεν εξαρτάται αποκλειστικά από τη φαρμακολογική παρέμβαση, αλλά κυρίως από την υποστήριξη μετά την αποτοξίνωση, συμπεριλαμβανομένης της ψυχοκοινωνικής φροντίδας (Bisaga, A., 2018).

Για όσους εμφανίζουν βραχυπρόθεσμη χρήση οπιοειδών, μπορεί να προτιμηθούν διαφορετικές στρατηγικές διαχείρισης. Ωστόσο, τα βέλτιστα αποτελέσματα παρατηρούνται σε άτομα που ακολουθούν μακροχρόνια συντήρηση με μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη, σε συνδυασμό με κατάλληλες ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις (Mattick, R.P., 2014). Όσοι διαθέτουν ισχυρό εσωτερικό κίνητρο απεξάρτησης μπορούν να ωφεληθούν από τη θεραπεία με ναλτρεξόνη, η οποία δρα ως ανταγωνιστής των οπιοειδών και αποτρέπει την υποτροπή. Παρόλα αυτά, η ιδανική διάρκεια θεραπείας με υποκατάστατα οπιοειδών παραμένει ασαφής και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να καθοριστεί η πλέον αποδοτική προσέγγιση (SAMHSA, 2020). Η έρευνα συνεχίζεται προκειμένου να αναπτυχθούν νέες φαρμακολογικές λύσεις που θα στοχεύουν στις νευροχημικές διεργασίες που σχετίζονται με την εξάρτηση, με στόχο πιο στοχευμένες και αποτελεσματικές θεραπείες (Koob, G.F. & Volkow, N.D., 2016).

Αποτοξίνωση

Αν και η μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης με αγωνιστές οπιοειδών γενικά οδηγεί σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα για τα περισσότερα άτομα με εξάρτηση από οπιοειδή (Bisaga, A. 2018; Mattick, R.P., 2014; Volkow, N.D., 2019), πολλοί εξακολουθούν να επιλέγουν την αποτοξίνωση ως κύρια προσέγγιση. Η απόφαση αυτή συνήθως επηρεάζεται από οικονομικούς περιορισμούς, την ανάγκη προετοιμασίας για ένταξη σε θεραπευτικά προγράμματα κατοικίας ή τη μετάβαση σε θεραπεία συντήρησης με ανταγωνιστές. Παρά τη διαθεσιμότητα ιατρικά υποβοηθούμενης αποτοξίνωσης, τα ποσοστά υποτροπής παραμένουν υψηλά, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αποτοξίνωση από μόνη της δεν αρκεί για τη μακροπρόθεσμη ανάρρωση (Strang.

J., 2016; Eastwood, B., 2017). Η πιθανότητα υποτροπής φαίνεται να εξαρτάται περισσότερο από το κίνητρο του ατόμου για αποτοξίνωση, το είδος της μετέπειτα θεραπείας που λαμβάνει και τις νευροβιολογικές αλλαγές που αναπτύσσονται λόγω της παρατεταμένης χρήσης οπιοειδών. Επιπλέον, όσοι ολοκληρώνουν με επιτυχία τη διαδικασία αποτοξίνωσης, εμφανίζουν γενικά μεγαλύτερη περίοδο αποχής πριν την υποτροπή σε σύγκριση με εκείνους που διακόπτουν τη θεραπεία πρόωρα (Gossop, M., 2000; Amato, L., 2011).

Κλινικές Παράμετροι

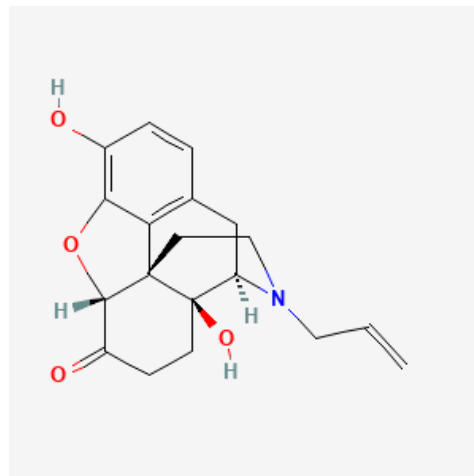
Η ένταση των στερητικών συμπτωμάτων εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως ο τύπος του οπιοειδούς που χρησιμοποιείται, ο χρόνος ημιζωής του, η δοσολογία και η διάρκεια της χρήσης. Γενικά, τα οπιοειδή βραχείας δράσης, όπως η ηρωίνη, προκαλούν πιο έντονα αλλά συντομότερα σε διάρκεια συμπτώματα στέρησης, ενώ τα μακράς δράσης, όπως η μεθαδόνη, οδηγούν σε παρατεταμένες περιόδους στέρησης (Kosten, T.R. & Baxter, L.E., 2019). Τα συμπτώματα στέρησης είναι συνήθως το αντίθετο των επιδράσεων που προκαλεί η λήψη των οπιοειδών. Στην περίπτωση της ηρωίνης, η στέρηση ξεκινά περίπου 8 έως 12 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης, κορυφώνεται σε 36 έως 72 ώρες και μειώνεται σημαντικά μετά από περίπου 5 ημέρες (Bisaga, A., 2018). Αντίθετα, η στέρηση από μεθαδόνη εμφανίζεται 24 έως 36 ώρες μετά την τελευταία λήψη, κορυφώνεται μεταξύ 96 και 144 ωρών και μπορεί να διαρκέσει για εβδομάδες (Gowing, L., 2017). Η σοβαρότητα και η διάρκεια των συμπτωμάτων διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ατόμων, επηρεαζόμενη από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και σωματικούς παράγοντες (Koob, G.F. & Volkow, N.D., 2016).

Μετά τη λήξη της οξείας στερητικής φάσης, πολλοί ασθενείς βιώνουν ένα παρατεταμένο στερητικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από επίμονη δυσφορία, κόπωση, διαταραχές ύπνου και ευερεθιστότητα και το οποίο μπορεί να διαρκέσει 6 έως 8 μήνες (Williams, A.R., 2020). Αυτή η κατάσταση μπορεί να συμβάλει στην υποτροπή, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για μακροχρόνια ιατρική και ψυχολογική υποστήριξη στην πορεία προς την ανάρρωση (SAMHSA, 2020).

10.1. Φαρμακοθεραπευτική προσέγγιση στη διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD)

10.1.1. Ναλοξόνη ($C_{19}H_{21}NO_4$)

Η υπερδοσολογία από οπιοειδή έχει φτάσει σε ιστορικά υψηλά επίπεδα, καθώς η αυξημένη χρήση αυτών των ουσιών μπορεί να προκαλέσει καταστολή ζωτικών λειτουργιών, όπως η αναπνοή και ο καρδιακός ρυθμός, οδηγώντας σε θάνατο (Volkow, N.D., 2019). Η **ναλοξόνη** είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων των οπιοειδών, ο οποίος έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) από το 1970 και χρησιμοποιείται για την άμεση αναστροφή των επιδράσεων της υπερδοσολογίας. Δρα αποτρέποντας τη σύνδεση των οπιοειδών στους αντίστοιχους υποδοχείς τους, καθιστώντας την ένα σωτήριο φάρμακο έκτακτης ανάγκης.



Απεικόνιση χημικής δομής ναλοξόνης (Πηγή: PubChem)

Η ναλοξόνη αποτελεί βασικό εργαλείο στη διαχείριση της κρίσης των οπιοειδών και έχει καταστεί ευρέως διαθέσιμη, επιτρέποντας τη χορήγησή της χωρίς ιατρική συνταγή σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο υπερδοσολογίας ή σε όσους βρίσκονται κοντά σε χρήστες οπιοειδών (Strang, J., 2016; Eastwood, B., 2017). Ωστόσο, επειδή η ναλοξόνη έχει σύντομο χρόνο δράσης (ημιζωή 30-90 λεπτά), οι ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρά ή μακράς δράσης οπιοειδή (π.χ. φαιτανύλη, μεθαδόνη) ενδέχεται να χρειαστούν πολλαπλές δόσεις ή συνεχή έγχυση για την πλήρη αναστροφή των επιδράσεων (Sell, R., 2021; Crepeault, H., 2022).

Δρα ως ανταγωνιστής στους κύριους υποδοχείς οπιοειδών, ιδιαίτερα στους οπιοειδείς υποδοχείς-μ, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τις αναλγητικές και κατασταλτικές δράσεις των οπιοειδών (Bisaga, A., 2018).

Χαρακτηριστικό	Ναλοξόνη
Τύπος δράσης	Ανταγωνιστής των MOR
Ημιζωή	30-90 λεπτά
Οδός χορήγησης	Ενδοφλέβια (IV), ενδομυϊκή (IM), ρινική (IN)
Έναρξη δράσης	IV: 1-2 λεπτά, IM/IN: 5-10 λεπτά
Διάρκεια δράσης	30-120 λεπτά
Σύνδεση με MOR	Ισχυρή, αναστρέφει την καταστολή της αναπνοής

Η ισχυρή της σύνδεση με τους υποδοχείς-μ επιτρέπει την άμεση εκτόπιση των οπιοειδών από τους υποδοχείς, επαναφέροντας τη φυσιολογική λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος. Ωστόσο,

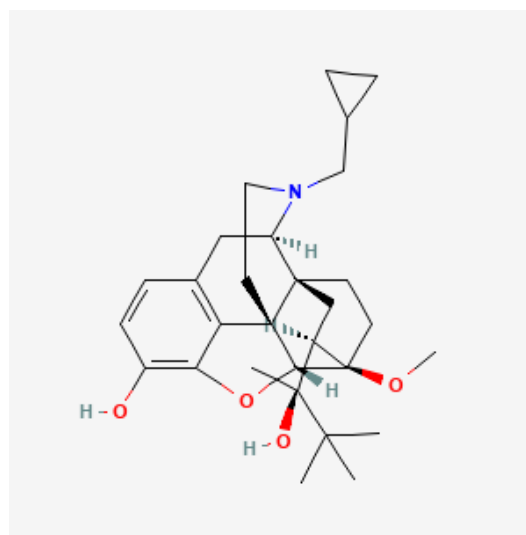
η ταχεία απομάκρυνσή της από την κυκλοφορία του αίματος σημαίνει ότι οι ασθενείς που έχουν λάβει οπιοειδή μακράς δράσης ενδέχεται να εμφανίσουν εκ νέου καταστολή μετά τη μεταβολή της ναλοξόνης, απαιτώντας συνεχή παρακολούθηση και πιθανή επανάληψη της δόσης (Foglia, R., 2021).

Εκτός των άλλων, η χρήση της ναλοξόνης εντάσσεται στις στρατηγικές μείωσης βλάβης, καθώς δεν αποτρέπει τη χρήση οπιοειδών αλλά μειώνει άμεσα τον κίνδυνο θανατηφόρας υπερδοσολογίας (Green, C.T., 2018). Παρότι η κύρια χρήση της είναι στην επείγουσα αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να συμβάλει και στη μακροχρόνια διαχείριση της διαταραχής χρήσης οπιοειδών (OUD) όταν χορηγείται σε συνδυασμό με βουπρενορφίνη (Mattick, R.P., 2014).

Η βουπρενορφίνη, ένας μερικός αγωνιστής των υποδοχέων-μ (MOR) που θα δούμε αμέσως μετά, έχει την ικανότητα να μειώνει την επιθυμία για χρήση οπιοειδών και να προλαμβάνει την υποτροπή, καθιστώντας την μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή (Bisaga, A., 2018). Ο συνδυασμός βουπρενορφίνης-ναλοξόνης χρησιμοποιείται συχνά στη θεραπεία OUD, καθώς η παρουσία ναλοξόνης αποτρέπει τη μη ενδεδειγμένη ενδοφλέβια χρήση βουπρενορφίνης, μειώνοντας την πιθανότητα κατάχρησης (Ling, W., 2019).

10.1.2. Βουπρενορφίνη ($C_{29}H_{41}NO_4$)

Η βουπρενορφίνη αποτελεί μία από τις βασικές φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD), έχοντας εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) το 2000 ως θεραπεία υποκατάστασης (Galanter, M., 2020). Πρόκειται για μερικό αγωνιστή των υποδοχέων-μ των οπιοειδών, ο οποίος χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα πρόκλησης ευφορίας και αναπνευστικής καταστολής συγκριτικά με τους πλήρεις αγωνιστές, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα κατάχρησης (Ling, W., 2019). Επιπλέον, η λήψη της βουπρενορφίνης συμβάλλει αποδεδειγμένα στη μείωση της επιθυμίας για οπιοειδή και στην πρόληψη της υποτροπής (Hämmig, R., 2016; Cisewski, D.H., 2019).



Απεικόνιση χημικής δομής βουπρενορφίνης (Πηγή: PubChem)

Η βουπρενορφίνη δρα ως μερικός αγωνιστής των υποδοχέων-μ, ανταγωνιστής των υποδοχέων- κ (KOR) και -δ των οπιοειδών και αγωνιστής των υποδοχέων-δ (DOR), προσδίδοντάς της ένα μοναδικό φαρμακολογικό προφίλ (Cisewski, D.H., 2019). Η παρατεταμένη διάρκεια δράσης της βουπρενορφίνης (έως 72 ώρες) αποδίδεται στη βραδεία αποδέσμευσή της από τους υποδοχείς-μ, γεγονός που προσδίδει πλεονεκτήματα στη θεραπεία συντήρησης της OUD (Hjelmström, P., 2020; Robbins, J.L., 2021).

Επιπροσθέτως, η συγχορήγηση βουπρενορφίνης - ναλοξόνης αποτελεί μια στρατηγική μείωσης βλάβης, όπως αναφέραμε και νωρίτερα. Η ναλοξόνη έχει εξαιρετικά χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα όταν λαμβάνεται υπογλώσσια, αλλά όταν χορηγείται παρεντερικά, αναστέλλει τις επιδράσεις της βουπρενορφίνης, αποτρέποντας την ενδοφλέβια χρήση της (Strang, J., 2016; Eastwood, B., 2017).

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν βουπρενορφίνη από τα πρώτα στάδια της θεραπείας, σε συνδυασμό με ψυχοκοινωνική υποστήριξη, παρουσιάζουν υψηλότερη συμμόρφωση στη θεραπεία και χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής (Mattick, R.P., 2014).

Πρόσφατη πολυετής μελέτη σε περίπου 30.000 Αμερικανούς βετεράνους με OUD έδειξε ότι τα άτομα που δεν έλαβαν θεραπεία με βουπρενορφίνη είχαν τέσσερις φορές υψηλότερη πιθανότητα αυτοκτονίας ή υπερδοσολογίας, συγκριτικά με εκείνα που έλαβαν θεραπεία με βουπρενορφίνη, ακόμη και αν χρησιμοποιούσαν άλλες μορφές θεραπείας (Vakkalanka, P., 2021). Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την αναγκαιότητα της ευρείας χρήσης της βουπρενορφίνης ως μέσο μείωσης της θνησιμότητας που σχετίζεται με την OUD.

10.1.2.1. Αναδυόμενες Θεραπευτικές Στρατηγικές

-Μικροεπαγωγή Βουπρενορφίνης

Η «μικροεπαγωγή» (micro-induction) αποτελεί μία νεότερη προσέγγιση που στοχεύει στη σταδιακή μετάβαση ασθενών από πλήρεις αγωνιστές σε βουπρενορφίνη, χωρίς την εμφάνιση οξέων στερητικών συμπτωμάτων (Sell, R., 2021; Crepeault, H., 2022). Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τη χορήγηση πολύ χαμηλών δόσεων βουπρενορφίνης, σε συνδυασμό με τη συνέχιση του πλήρους αγωνιστή, ακολουθούμενη από σταδιακή μείωση του τελευταίου. Μελέτες περίπτωσης υποστηρίζουν ότι η προσέγγιση αυτή μειώνει τη σοβαρότητα των στερητικών συμπτωμάτων και αυξάνει τη συμμόρφωση στη θεραπεία (Foglia, R., 2021; Martell, J. P., 2022).

-Βουπρενορφίνη Μακράς Δράσης

Η ανάπτυξη ενέσιμων σκευασμάτων παρατεταμένης αποδέσμευσης, που επιτρέπουν εβδομαδιαία ή μηνιαία χορήγηση, ενδέχεται να βελτιώσει την πρόσβαση στη θεραπεία για άτομα που ζουν σε απομακρυσμένες περιοχές ή δυσκολεύονται να συμμορφωθούν με την καθημερινή λήψη του φαρμάκου (Lofwall, M. R., 2021). Κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη, με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της υπογλώσσιας βουπρενορφίνης (24 mg ημερησίως) ως θεραπευτική επιλογή για την OUD (Leyrer-Jackson, J.M., 2022).

10.1.2.2. Αποτελεσματικότητα συγχορήγησης ναλοξόνης -βουπρενορφίνης

Η υπογλώσσια συγχορήγηση βουπρενορφίνης και ναλοξόνης αποτελεί μια σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση για τη διαταραχή χρήσης οπιοειδών, συνδυάζοντας τα θεραπευτικά οφέλη της βουπρενορφίνης με τη στρατηγική μείωσης της βλάβης που προσφέρει η ναλοξόνη (Volkow, N.D., 2019). Η βουπρενορφίνη, ως μερικός αγωνιστής των μ-οπιοειδών υποδοχέων (MOR), παρέχει ικανοποιητική ανακούφιση από τα στερητικά συμπτώματα, χωρίς να προκαλεί ισχυρή ευφορία ή αναπνευστική καταστολή, μειώνοντας τον κίνδυνο κατάχρησης (Bisaga, A., 2018). Η προσθήκη ναλοξόνης αποτρέπει την παρεντερική κατάχρηση του σκεύασματος, καθώς δρα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων-μ, αναστέλλοντας τις αγωνιστικές επιδράσεις της βουπρενορφίνης όταν χορηγείται ενδοφλέβια (Ling, W., 2019).

Η βουπρενορφίνη και η ναλοξόνη διαθέτουν συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης, που ενισχύουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η πρώτη ενεργοποιεί τους υποδοχείς-μ, αποτρέποντας την εκδήλωση στερητικών συμπτωμάτων, ενώ η δεύτερη διασφαλίζει ότι το σκεύασμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί καταχρηστικά μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης, μειώνοντας τον κίνδυνο εξάρτησης και υπερδοσολογίας (Strang, J., 2016; Eastwood, B., 2017).

Η χρήση του συνδυασμού βουπρενορφίνης-ναλοξόνης προσφέρει πολλαπλά θεραπευτικά οφέλη σε σύγκριση με άλλες μορφές θεραπείας για την OUD, όπως η μεθαδόνη. (Brar, R., 2020).

Χαρακτηριστικό	Βουπρενορφίνη	Ναλοξόνη
Δράση στους MOR	Μερικός αγωνιστής	Ανταγωνιστής
Δράση στους KOR	Ανταγωνιστής	-
Δράση στους DOR	Αγωνιστής	-
Ημιζωή	24-42 ώρες	30-90 λεπτά
Δυνατότητα πρόκλησης ευφορίας	Χαμηλή	-
Δυνατότητα καταστολής του ΚΝΣ	Περιορισμένη	-
Αντίσταση στην ενδοφλέβια κατάχρηση	Μεμονωμένα: Όχι	Σε συνδυασμό: Ναι

Φαρμακοδυναμικά Χαρακτηριστικά του Συνδυασμού Βουπρενορφίνης-Ναλοξόνης

Πλεονεκτήματα

- **Μειωμένος κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής:** Η βουπρενορφίνη παρουσιάζει ένα «ανώτατο όριο» στις επιδράσεις ως αγωνιστής, μειώνοντας την πιθανότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (Bisaga, A., 2018).
- **Αποτροπή της ενδοφλέβιας χρήσης:** Η ναλοξόνη εξουδετερώνει τη δράση της βουπρενορφίνης εάν χορηγηθεί παρεντερικά, μειώνοντας τον κίνδυνο παρεκκλίνουσας χρήσης (Leyrer-Jackson, J.M., 2022).

- **Αποτελεσματική μείωση της επιθυμίας για χρήση οπιοειδών:** Η βουπρενορφίνη προσφέρει σταθερή κάλυψη των υποδοχέων-μ, αποτρέποντας τις υποτροπές (Mattick, R.P., 2014; Volkow, N.D., 2014).
- **Βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών:** Μελέτες δείχνουν ότι η μακροχρόνια θεραπεία με βουπρενορφίνη-ναλοξόνη μειώνει τη θνησιμότητα και αυξάνει τη λειτουργικότητα των ασθενών με OUD (Ponizovsky, A.M. & Grinshpoon, A., 2007).

Παρά τα σημαντικά οφέλη της θεραπείας, η συγχρόνηση βουπρενορφίνης-ναλοξόνης παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητά της.

Μειονεκτήματα

- **Πιθανότητα εκδήλωσης στερητικών συμπτωμάτων:** Δεδομένου ότι η βουπρενορφίνη έχει υψηλή συγγένεια με τους υποδοχείς-μ των οπιοειδών, μπορεί να εκτοπίσει πλήρεις αγωνιστές, προκαλώντας στερητικά συμπτώματα σε ασθενείς που βρίσκονται υπό τη δράση άλλων οπιοειδών (Hämmig R., 2016; Robbins J.L., 2021).
- **Απαιτείται αποχή πριν από την έναρξη της θεραπείας:** Οι ασθενείς ενθαρρύνονται να απέχουν από οπιοειδή πριν τη λήψη του σκευάσματος, ώστε να αποφευχθεί η πρόκληση απότομης στέρησης (Blum, K., 2018).
- **Προκλήσεις στη συμμόρφωση:** Παρότι η θεραπεία είναι αποτελεσματική, οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίσουν δυσκολίες στη διατήρηση της θεραπευτικής αγωγής λόγω κοινωνικών ή οικονομικών παραγόντων.

Έρευνες δείχνουν ότι ο συνδυασμός βουπρενορφίνης-ναλοξόνης μπορεί να μειώσει έως και δέκα φορές τον κίνδυνο υποτροπής, ενώ η παρατεταμένη θεραπεία για διάστημα έξι μηνών σχετίζεται με βελτίωση της νευρογνωστικής λειτουργίας (Tkacz, J., 2012).

Ωστόσο, η πρόσβαση και η διατήρηση των ασθενών στη θεραπεία παραμένουν προκλήσεις. Νεότερες στρατηγικές, όπως η ανάπτυξη σκευασμάτων παρατεταμένης αποδέσμευσης και η μικροεπαγωγή, ενδέχεται να βελτιώσουν τη συμμόρφωση και τα θεραπευτικά αποτελέσματα (Hämmig R., 2016; Robbins, J.L., 2021; Martell, J.P., 2022)

10.1.2.3. Αλληλεπιδράσεις με άλλες ουσίες

Η βουπρενορφίνη μπορεί να εμφανίσει σημαντικές αλληλεπιδράσεις με διάφορες ουσίες, οι οποίες επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της.

-Αλληλεπιδράσεις με νόμιμες ουσίες

- **Βενζοδιαζεπίνες** (π.χ. διαζεπάμη, αλπραζολάμη): Η ταυτόχρονη χρήση αυξάνει τον κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής και καταστολής του ΚΝΣ (Bisaga, A., 2018).

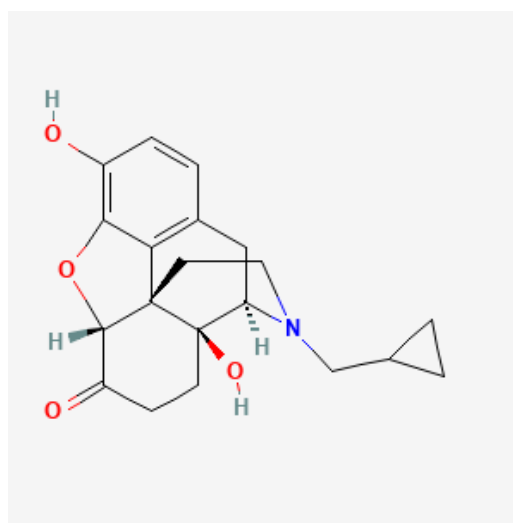
- **Αλκοόλ:** Ενισχύει τη δράση της βουπρενορφίνης στο ΚΝΣ, αυξάνοντας την πιθανότητα υπνηλίας και αναπνευστικής καταστολής (Ling, W., 2019).
- **Αναστολείς CYP3A4** (π.χ. κετοконаζόλη, ερυθρομυκίνη): Μπορούν να αυξήσουν τη συγκέντρωση της βουπρενορφίνης στο πλάσμα, ενισχύοντας τη φαρμακολογική της δράση.

-Αλληλεπιδράσεις με παράνομες ουσίες

- **Ηρωίνη, φαιντανύλη:** Η βουπρενορφίνη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα αυτών των ουσιών μέσω ανταγωνιστικής δράσης στους υποδοχείς-μ, προκαλώντας στερητικά συμπτώματα σε χρήστες (Bisaga, A., 2018).
- **Μεθαμφεταμίνη, MDMA:** Πιθανή αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών επιπλοκών λόγω επιπρόσθετης επιβάρυνσης στο καρδιαγγειακό σύστημα (Boyd, 2021).

10.1.3. Ναλτρεξόνη ($C_{20}H_{23}NO_4$)

Η ναλτρεξόνη, όπως και η ναλοξόνη, αποτελεί ανταγωνιστή των υποδοχέων των οπιοειδών, αλλά διαφέρει στον τρόπο και τη διάρκεια δράσης της. Χρησιμοποιείται κυρίως για την πρόληψη της χρήσης οπιοειδών και τη διατήρηση της αποχής, καθώς αποτρέπει τη δραστηριότητα των εξωγενώς χορηγούμενων οπιοειδών, χωρίς όμως να προκαλεί αγωνιστικές επιδράσεις. Σε αντίθεση με τη βουπρενορφίνη ή τη μεθαδόνη, η ναλτρεξόνη δεν δρα ως υποκατάστατο, αλλά ως φαρμακολογικός αποκλειστής των οπιοειδών υποδοχέων, γεγονός που την καθιστά αποτελεσματική για ασθενείς που έχουν ήδη επιτύχει μια περίοδο αποχής από τα οπιοειδή (Bisaga, A., 2018).



Απεικόνιση χημικής δομής ναλτρεξόνης (Πηγή: PubChem)

Η ναλτρεξόνη δρα κυρίως ως ανταγωνιστής των μ-οπιοειδών υποδοχέων (MOR), ενώ διαθέτει επίσης κάποια συγγένεια για τους κ-οπιοειδείς (KOR) και δ-οπιοειδείς (DOR) υποδοχείς, με αποτέλεσμα την αναστολή των κεντρικών και περιφερικών επιδράσεων των οπιοειδών.

Χαρακτηριστικό	Ναλτρεξόνη
Δράση στους MOR	Ανταγωνιστής
Δράση στους KOR	Ασθενής ανταγωνιστής
Δράση στους DOR	Ασθενής ανταγωνιστής
Ημιζωή (per os)	4-6 ώρες
Ημιζωή (ενέσιμη μορφή)	~5-10 ημέρες
Μεταβολισμός	Ηπατικός (CYP450)
Βιοδιαθεσιμότητα	~5-40%

Φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά της ναλτρεξόνης

Η παρατεταμένη διάρκεια δράσης της ναλτρεξόνης την καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμη ως μακροχρόνια θεραπευτική επιλογή για τη διατήρηση της αποχής, χωρίς την ανάγκη καθημερινής χορήγησης. Επιπλέον, η ναλτρεξόνη παρουσιάζει εφαρμογή και στη θεραπεία της διαταραχής χρήσης αλκοόλ (AUD), καθώς αναστέλλει την ενεργοποίηση του μetailχμιακού συστήματος μέσω των υποδοχέων-μ, μειώνοντας την ανταμοιβή που σχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ (Hood, L.E., 2020).

10.1.3.1. Οφέλη και περιορισμοί

Η ναλτρεξόνη έχει υψηλό προφίλ ασφαλείας, καθιστώντας τη χρήσιμη τόσο για ενήλικες όσο και για εφήβους, ωστόσο η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται από την ικανότητα του ασθενούς να διατηρήσει την αποχή από τα οπιοειδή πριν από την έναρξη της θεραπείας (Bisaga, A., 2018).

Πλεονεκτήματα

- Δεν προκαλεί σωματική εξάρτηση ή στερητικά συμπτώματα κατά τη διακοπή της. (Stancil, S.L., 2021).
- Αποτρέπει πλήρως τη δράση των οπιοειδών, εμποδίζοντας τις υποτροπές.
- Διατίθεται σε ενέσιμη μορφή μακράς δράσης, μειώνοντας την ανάγκη για καθημερινή συμμόρφωση. (Lee J.D., 2018; Tanum L., 2017).
- Έχει εφαρμογή και στη θεραπεία της διαταραχής χρήσης αλκοόλ (AUD) (Hood, L.E., 2020).

Μειονεκτήματα

- Απαιτεί τουλάχιστον 7-10 ημέρες αποχής από τα οπιοειδή πριν από τη χορήγηση, διαφορετικά μπορεί να προκαλέσει έντονα στερητικά συμπτώματα (Mitchell, M.M., 2021).
- Η χαμηλή συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία αποτελεί σημαντικό περιορισμό. (Na, P.J., 2022)
- Μειωμένη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τη βουπρενορφίνη στη διατήρηση της θεραπείας (Mattick, R.P., 2014).

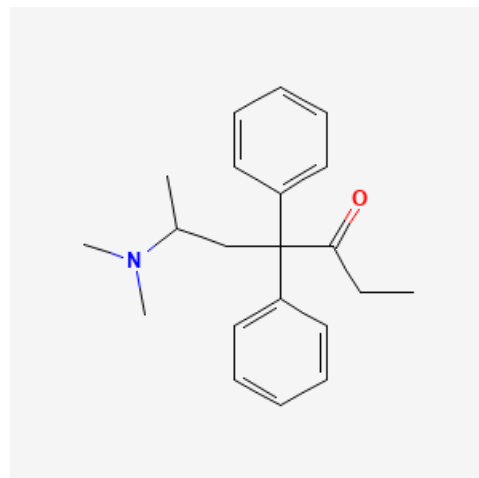
Πρόσφατες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η ναλτρεξόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη βουπρενορφίνη στη μείωση της χρήσης οπιοειδών (Lee, J. D., 2018; Tanum, L., 2017). Ωστόσο, τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας παραμένουν αντικρουόμενα, καθώς:

- Ορισμένες μελέτες καταδεικνύουν ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής και τη χρήση ηρωίνης σε σύγκριση με τη θεραπεία βουπρενορφίνης-ναλοξόνης. (Mitchell, M.M., 2021; Orheim, A., 2021).
- Άλλες μελέτες δείχνουν ότι η βουπρενορφίνη-ναλοξόνη προσφέρει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη διατήρηση της θεραπείας, καθώς οι ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερη συμμόρφωση (Erdoğan, A., 2022).

10.1.4. Μεθαδόνη ($C_{21}H_{27}NO$)

Η μεθαδόνη είναι ένας πλήρης αγωνιστής των μυοπιοειδών υποδοχέων-μ και χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της διαταραχής χρήσης οπιοειδών (OUD) και ως αναλγητικό σε περιπτώσεις σοβαρού πόνου (Bisaga, A., 2018). Διαθέτει υψηλή συγγένεια για τους υποδοχείς-μ, ωστόσο, σε αντίθεση με άλλους πλήρεις αγωνιστές, η έναρξη της δράσης της είναι αργή, γεγονός που μειώνει την ικανότητά της να προκαλεί ευφορία (Ling, W., 2019). Αυτό το χαρακτηριστικό την καθιστά κατάλληλη για θεραπεία συντήρησης, μειώνοντας την επιθυμία για οπιοειδή και την πιθανότητα υποτροπής (Mattick, R.P., 2014).

Η μεθαδόνη έχει εκτεταμένο χρόνο ημιζωής (24-60 ώρες), που μπορεί να φτάσει και τις 120 ώρες σε ορισμένα άτομα,



Απεικόνιση χημικής δομής μεθαδόνης (Πηγή: PubChem)

επιτρέποντας τη χορήγηση της μία φορά την ημέρα (Amram, O., 2021). Αυτό το χαρακτηριστικό τη διακρίνει από άλλους αγωνιστές οπιοειδών, καθώς προσφέρει σταθερά επίπεδα στο πλάσμα, μειώνοντας τις διακυμάνσεις και τα συμπτώματα στέρησης.

Κατά τον ηπατικό μεταβολισμό της (κυρίως μέσω του ενζύμου CYP3A4), η μεθαδόνη μετατρέπεται σε δύο πρωτεύοντες ανενεργούς μεταβολίτες, με κυριότερο το 2-αιθυλιδενο-1,5-διμεθυλ-3,3-διφαινυλοπυρρολιδίνη (EDDP). Έτσι, η δράση της εξαρτάται αποκλειστικά από τη μητρική ένωση και δεν ενισχύεται από ενεργούς μεταβολίτες, όπως συμβαίνει με άλλα οπιοειδή (Bisaga, A., 2018).

Χαρακτηριστικό	Μεθαδόνη
Δράση στους MOR	Πλήρης αγωνιστής
Ημιζωή	24-60 ώρες (έως 120 ώρες σε κάποιες περιπτώσεις)
Μεταβολισμός	Ηπατικός (CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6)
Κύριοι μεταβολίτες	EDDP (ανενεργός)
Κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής	Υψηλός, ειδικά στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας
Ικανότητα πρόκλησης ευφορίας	Χαμηλότερη σε σχέση με τη μορφίνη και την ηρωίνη

Φαρμακολογικά Χαρακτηριστικά της Μεθαδόνης

10.1.4.1. Κλινική χρήση και θεραπευτικά πρωτόκολλα

Η μεθαδόνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της OUD με σκοπό τη μείωση της χρήσης οπιοειδών μέσω ενός θεραπευτικού πρωτοκόλλου που περιλαμβάνει αρχικές υψηλές δόσεις και σταδιακή μείωση σε διάστημα εβδομάδων ή μηνών (Hood, L.E., 2020).

Έως το 2020, η συνταγογράφησης της επιτρεπόταν μόνο σε πιστοποιημένα κέντρα θεραπείας οπιοειδών στις Ηνωμένες Πολιτείες, απαιτώντας από τους ασθενείς να μεταβαίνουν καθημερινά στις δομές αυτές. Ωστόσο, λόγω της πανδημίας COVID-19, εφαρμόστηκε προσωρινή εξαίρεση από τις ομοσπονδιακές κανονιστικές απαιτήσεις, επιτρέποντας σε σταθερούς ασθενείς να λαμβάνουν κατ' οίκον δόσεις για διάστημα έως και 28 ημερών (Amram, O., 2021).

Αξιοσημείωτο είναι ότι αυτή η ρύθμιση οδήγησε σε σχεδόν διπλασιασμό της διανομής δόσεων μεθαδόνης, χωρίς να παρατηρηθούν αρνητικές επιπτώσεις στη θεραπευτική έκβαση των ασθενών (Hood, L.E., 2020).

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, ο Οργανισμός Κατά των Ναρκωτικών (OKANA) στην Ελλάδα προχώρησε σε προσαρμογές στη χορήγηση μεθαδόνης για να διασφαλίσει τη συνέχεια της θεραπείας και την προστασία της δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με την Ετήσια Έκθεση του Συντονιστικού Οργάνου Δίωξης Ναρκωτικών (ΣΟΔΝ) για το 2021, οι περιορισμοί στις μετακινήσεις λόγω της πανδημίας οδήγησαν σε αλλαγές στις μεθόδους διανομής ναρκωτικών ουσιών, με τις εγκληματικές ομάδες να προσαρμόζονται στη νέα πραγματικότητα. (ΕΚΘΕΣΗ-ΣΟΔΝ-ΕΜΠ, 2021).

Επιπλέον, η πανδημία επηρέασε τη λειτουργία των θεραπευτικών μονάδων. Σύμφωνα με μελέτη που εξετάζει την πολιτική μείωσης της βλάβης από τη χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών, οι περιορισμοί λόγω COVID-19 επηρέασαν την αναζήτηση βοήθειας από τα προγράμματα μείωσης της βλάβης, με αποτέλεσμα την ανάγκη για προσαρμογή των υπηρεσιών. (Ράντης, Κ., 2023)

Παρά τις προκλήσεις, ο ΟΚΑΝΑ συνέχισε να παρέχει υπηρεσίες στους εξαρτημένους, προσαρμόζοντας τις πρακτικές του στις νέες συνθήκες που επέβαλε η πανδημία. Επίσης, το 2024 το Υπουργείο Υγείας ανακοίνωσε τη δημιουργία της πρώτης Κινητής Μονάδας Μεθαδόνης στη χώρα, με στόχο την παροχή υπηρεσιών σε δύσκολα προσβάσιμους πληθυσμούς. (Υπουργείο Υγείας, 2024)

Αυτές οι προσαρμογές αντικατοπτρίζουν την ευελιξία του ελληνικού συστήματος υγείας στην αντιμετώπιση των προκλήσεων που προέκυψαν από την πανδημία, διασφαλίζοντας τη συνεχή υποστήριξη των ατόμων με διαταραχή χρήσης οπιοειδών.

10.1.4.2. Ασφάλεια και ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρά την αποτελεσματικότητά της, η μεθαδόνη ενέχει αυξημένο κίνδυνο υπερδοσολογίας, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, λόγω της μακράς ημιζωής της.

Ακόμη, η μεθαδόνη αναστέλλει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης, αυξάνοντας τη σύνθεση και την απελευθέρωσή της όταν συγχορηγείται με σεροτονινεργικά φάρμακα (π.χ. αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης - MAOIs). Αυτό μπορεί να προκαλέσει σεροτονινεργικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, υπέρταση, τρόμο και σπασμούς. Για τον λόγο αυτό, η συγχορήγηση της με αντικαταθλιπτικά και άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα πρέπει να γίνεται με προσοχή (Baldo, B.A., 2018).

10.1.4.3. Αλληλεπιδράσεις με άλλες ουσίες

Η μεθαδόνη είναι ένας πλήρης αγωνιστής των υποδοχέων-μ των οπιοειδών με εκτεταμένο χρόνο ημιζωής, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλες νόμιμες και παράνομες ουσίες. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να επηρεάσουν είτε τον μεταβολισμό της μεθαδόνης είτε τη φυσιολογική απόκριση του οργανισμού, οδηγώντας σε σοβαρές κλινικές επιπλοκές (McCance-Katz, E.F 2010; Heiskanen, T. & Kalso, E., 2012).

-Αλληλεπιδράσεις με κατασταλτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)

- **Βενζοδιαζεπίνες** (π.χ. διαζεπάμη, λοραζεπάμη, αλπραζολάμη): Η συγχορήγηση αυξάνει τον κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής και υπερδοσολογίας, λόγω του αθροιστικού κατασταλτικού αποτελέσματος στο ΚΝΣ (Strang, J., 2016; Eastwood, B., 2017).
- **Αλκοόλ**: Η ταυτόχρονη χρήση με μεθαδόνη ενισχύει την καταστολή του ΚΝΣ, αυξάνοντας τον κίνδυνο υπνηλίας, υποξίας και θανάτου από αναπνευστική καταστολή (Ling, W., 2019).

- **Αντιεπιληπτικά** (π.χ. φαινytoϊνη, καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ): Τα αντιεπιληπτικά που επάγουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 μπορούν να επιταχύνουν τον μεταβολισμό της μεθαδόνης, μειώνοντας τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα και ενδεχομένως την αποτελεσματικότητά της.

-Αλληλεπιδράσεις με καρδιοτοξικές ουσίες

- **Ανταρρυθμικά φάρμακα** (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη): Αυξάνουν τον κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT και εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών τύπου "torsades de pointes".
- **Αντιβιοτικά** (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη): Οι μακρολίδες μπορεί να επηρεάσουν τη μεταβολική οδό της μεθαδόνης (CYP3A4), αυξάνοντας τη συγκέντρωσή της στο αίμα και προκαλώντας τοξικότητα.

-Αλληλεπιδράσεις με σεροτονινεργικά φάρμακα

- **Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs)**: Η μεθαδόνη αναστέλλει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης, αυξάνοντας τον κίνδυνο σεροτονινεργικού συνδρόμου, όταν συγχωρηγείται με αντικαταθλιπτικά όπως η φλουοξετίνη ή η παροξετίνη (Baldo, B.A., 2018).

-Αλληλεπιδράσεις με Οπιοειδή

- **Ηρωίνη, φαιντανύλη, οξυκωδόνη**: Η συγχωρήγηση αυξάνει τον κίνδυνο υπερδοσολογίας, καθώς η μεθαδόνη ήδη καταλαμβάνει τους MOR, καθιστώντας δύσκολη την ακριβή πρόβλεψη της αλληλεπίδρασης μεταξύ των ουσιών.
- **Τραμαδόλη**: Παρόλο που είναι ασθενέστερο οπιοειδές, η συγχωρήγηση με μεθαδόνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο σπασμών και νευρολογικών επιπλοκών.

-Αλληλεπιδράσεις με Διεγερτικά του ΚΝΣ

- **Κοκαΐνη, μεθαμφεταμίνη**: Αυτές οι ουσίες έχουν αντίθετες δράσεις στη μεθαδόνη. Ενώ η μεθαδόνη προκαλεί καταστολή, η κοκαΐνη και οι αμφεταμίνες αυξάνουν τη διέγερση του ΚΝΣ, δημιουργώντας ένα απρόβλεπτο προφίλ τοξικότητας και αυξημένο κίνδυνο καρδιακών επεισοδίων.

10.1.5. Επιλογή φαρμακευτικής προσέγγισης: Μεθαδόνη – βουπρενορφίνη

1. Εξάρτηση από οπιοειδή και ιστορικό χρήσης

Υγειονομική Κατάσταση	Προτεινόμενη Θεραπεία	Επεξήγηση
Ήπια έως μέτρια εξάρτηση από οπιοειδή	Βουπρενορφίνη	Η βουπρενορφίνη έχει ανώτατο όριο δράσης (ceiling effect), αποτρέποντας την αναπνευστική καταστολή και είναι αποτελεσματική σε ήπιες περιπτώσεις εξάρτησης (Kosten & George, 2018).
Βαριά εξάρτηση από ηρωίνη ή φαιντανύλη	Μεθαδόνη	Η μεθαδόνη είναι πλήρης αγωνιστής των MOR και προσφέρει ισχυρότερη ανακούφιση από τα στερητικά συμπτώματα (Mattick et al., 2014).
Ιστορικό αποτυχημένων θεραπειών με βουπρενορφίνη	Μεθαδόνη	Η μεθαδόνη μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική όταν η βουπρενορφίνη δεν επαρκεί για τον έλεγχο των συμπτμάτων (Ling et al., 2019).

2. Αναπνευστικές παθήσεις

Υγειονομική Κατάσταση	Προτεινόμενη Θεραπεία	Επεξήγηση
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή Άπνοια Ύπνου	Βουπρενορφίνη	Η βουπρενορφίνη έχει μικρότερο κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής σε σχέση με τη μεθαδόνη (Sullivan et al., 2020).
Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια	Καμία	Και οι δύο θεραπείες μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστική καταστολή, απαιτώντας στενή παρακολούθηση ή εναλλακτικές παρεμβάσεις (Boyd et al., 2021).

3. Καρδιολογικές παθήσεις

Υγειονομική Κατάσταση	Προτεινόμενη Θεραπεία	Επεξήγηση
Ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT	Βουπρενορφίνη	Η μεθαδόνη μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του QT, αυξάνοντας τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών (Kosten & George, 2018).
Ιστορικό εμφράγματος ή καρδιακής ανεπάρκειας	Βουπρενορφίνη	Λιγότερες καρδιαγγειακές επιπλοκές σε σύγκριση με τη μεθαδόνη (Kim et al., 2020).

4. Ψυχιατρικές παθήσεις

Υγειονομική Κατάσταση	Προτεινόμενη Θεραπεία	Επεξήγηση
Σοβαρή κατάθλιψη	Βουπρενορφίνη	Η μεθαδόνη μπορεί να αυξήσει την καταστολή του ΚΝΣ, επιδεινώνοντας τα συμπτώματα της κατάθλιψης (Strang et al., 2018).
Ιστορικό ψύχωσης ή διπολικής διαταραχής	Μεθαδόνη (με προσοχή)	Αν και η μεθαδόνη μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη καταστολή, είναι πιο σταθερή σε ασθενείς με έντονες συναισθηματικές διακυμάνσεις (Ling et al., 2019).

5. Ηπατικά και νεφρικά νοσήματα

Υγειονομική Κατάσταση	Προτεινόμενη Θεραπεία	Επεξήγηση
Ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία	Βουπρενορφίνη	Η μεθαδόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, αυξάνοντας τον κίνδυνο τοξικότητας σε περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας (Kosten & George, 2018).
Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια	Μεθαδόνη (με προσοχή)	Παρόλο που η μεθαδόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ, η μακρά ημιζωή της επιτρέπει προσαρμογές της δόσης (Boyd et al., 2021).
Νεφρική ανεπάρκεια	Μεθαδόνη	Η μεθαδόνη αποβάλλεται λιγότερο από τα νεφρά σε σχέση με τη βουπρενορφίνη, καθιστώντας την πιο ασφαλή επιλογή (Kim et al., 2020).

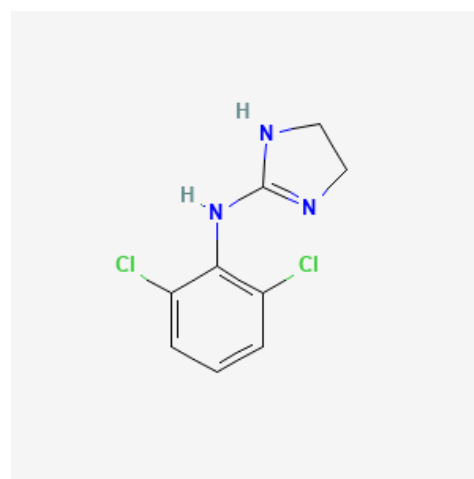
6. Κύηση και θηλασμός

Υγειονομική Κατάσταση	Προτεινόμενη Θεραπεία	Επεξήγηση
Εγκυμοσύνη	Βουπρενορφίνη	Προκαλεί λιγότερο σοβαρό νεογνικό σύνδρομο στέρησης (NAS) σε σύγκριση με τη μεθαδόνη (Sullivan et al., 2020).
Θηλασμός	Μεθαδόνη (με προσοχή)	Η μεθαδόνη περνά στο μητρικό γάλα, αλλά σε χαμηλές συγκεντρώσεις (Kosten & George, 2018).

10.1.6. Κλονιδίνη ($C_9H_9Cl_2N_3$)

Η κλονιδίνη, ένας α_2 -αδρενεργικός αγωνιστής, αποτελεί φαρμακευτική επιλογή για τη διαχείριση της υπέρτασης, αλλά έχει επίσης αποδειχθεί αποτελεσματική στην ανακούφιση των συμπτωμάτων στέρησης από τα οπιοειδή (Gowing, L., 2016).

Η χρόνια χρήση οπιοειδών καταστέλλει τη δραστηριότητα της νораδρενεργικής οδού, ειδικά στον υπομέλανα τόπο (locus coeruleus), έναν πυρήνα του εγκεφαλικού στελέχους που ρυθμίζει τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) (Kosten, T.R. & Baxter, L.E., 2019). Κατά τη διάρκεια της στέρησης από τα οπιοειδή, η δραστηριότητα του ΣΝΣ αυξάνεται υπερβολικά, προκαλώντας ταχυκαρδία, υπέρταση, εφίδρωση, άγχος και αϋπνία.



Απεικόνιση χημικής δομής κλονιδίνης (Πηγή: PubChem)

Η κλονιδίνη αναστέλλει αυτή την υπερδραστηριότητα, διεγείροντας τους κεντρικούς α_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς, γεγονός που μειώνει την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης και σταθεροποιεί το αυτόνομο νευρικό σύστημα, συμβάλλοντας έτσι στην ανακούφιση των σωματικών συμπτωμάτων της στέρησης (Sullivan, 2020).

Με τη μείωση της δραστηριότητας του ΣΝΣ, η κλονιδίνη αντιμετωπίζει τα αυτόνομα συμπτώματα στέρησης, όπως υπερβολική εφίδρωση, ταχυκαρδία, υπέρταση, ρίγη και αϋπνία (Kosten, T.R. & Baxter, L.E., 2019).

Χαρακτηριστικό	Κλονιδίνη
Υποδοχείς στόχευσης	α2-Αδρενεργικοί υποδοχείς
Κύρια δράση	Αναστολή της απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης
Επίδραση στο ΚΝΣ	Μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας
Χρόνος ημιζωής	6-24 ώρες
Τρόπος χορήγησης	Από του στόματος, διαδερμικά

Φαρμακολογικά Χαρακτηριστικά της Κλονιδίνης: Η κλονιδίνη δρα ως αγωνιστής των α2-αδρενεργικών υποδοχέων, αναστέλλοντας την υπερβολική νοραδρενεργική δραστηριότητα στον εγκέφαλο

10.1.6.1. Χρήση κλονιδίνης στη θεραπεία της OUD

Η κλονιδίνη αποτελεί μια μη-οπιοειδική επιλογή για την ανακούφιση των συμπτωμάτων στέρησης από τα οπιοειδή, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου η βουπρενορφίνη ή η μεθαδόνη δεν είναι διαθέσιμες ή δεν προτιμώνται από τον ασθενή (Wesson, D.R. & Ling, W., 2003).

Σε σύγκριση με τα υποκατάστατα οπιοειδών (μεθαδόνη, βουπρενορφίνη):

- Η κλονιδίνη μειώνει τα σωματικά συμπτώματα στέρησης, αλλά δεν αντιμετωπίζει άμεσα την επιθυμία (craving) για οπιοειδή (Gowing, L., 2016).
- Είναι αποτελεσματική για βραχυχρόνια αποτοξίνωση, αλλά δεν ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία της OUD.
- Δεν προκαλεί εξάρτηση, γεγονός που την καθιστά κατάλληλη για ασθενείς που θέλουν να αποφύγουν τη χορήγηση οπιοειδών υποκατάστατων.

Σχετικά με τη διαχείριση των στερητικών συμπτωμάτων:

- Μειώνει την υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.
- Δεν απαιτεί ειδικά ιατρικά προγράμματα εποπτευόμενης χορήγησης.
- Διατίθεται σε διαφορετικές μορφές (δισκία, διαδερμικά έμπλαστρα), επιτρέποντας εξατομικευμένη θεραπεία.

Παρά τα οφέλη της, η κλονιδίνη μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις όπως υπόταση και βραδυκαρδία, λόγω της καταστολής του συμπαθητικού συστήματος.

καταστολή του ΚΝΣ, προκαλώντας υπνηλία και ζάλη, ξηροστομία και γαστρεντερικές διαταραχές.

Η χορήγηση της πρέπει να αποφεύγεται σε:

- Ασθενείς με σοβαρή υπόταση ή βραδυκαρδία.
- Άτομα με προϋπάρχουσες καρδιολογικές παθήσεις.
- Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, καθώς η κάθαρση της κλονιδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία.

Επιπλέον, η ξαφνική διακοπή της κλονιδίνης μπορεί να προκαλέσει απότομη υπέρταση (rebound hypertension), αυξημένο καρδιακό ρυθμό και έντονο άγχος (Kosten, T.R. & Baxter, L.E., 2019).

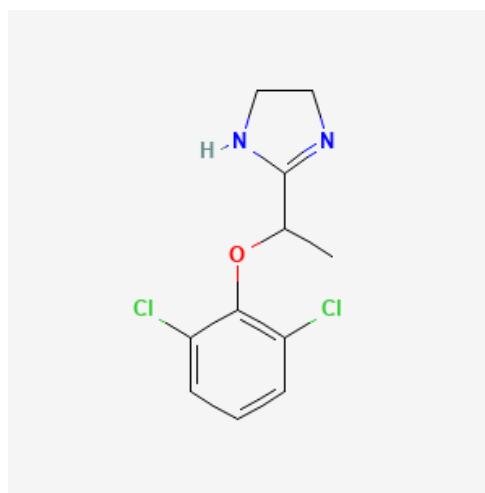
Η συνδυαστική χρήση της κλονιδίνης με άλλα φάρμακα, όπως η βουπρενορφίνη, βρίσκεται υπό μελέτη για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας στη διαχείριση της OUD. Νεότεροι α2-αδρενεργικοί αγωνιστές, όπως η γουανφακίνη (guanfacine), εξετάζονται ως εναλλακτικές με λιγότερες παρενέργειες.

10.1.7. Λοφεξιδίνη ($C_{11}H_{12}Cl_2N_2O$)

Η λοφεξιδίνη (lofexidine) είναι ένας εκλεκτικός α2-αδρενεργικός αγωνιστής, εγκεκριμένος από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) το 2018, για τη διαχείριση των συμπτωμάτων στέρησης από οπιοειδή (Sullivan, 2020). Σε αντίθεση με την κλονιδίνη, η λοφεξιδίνη εμφανίζει λιγότερες καρδιαγγειακές παρενέργειες, γεγονός που επιτρέπει τη χρήση της με μεγαλύτερη ασφάλεια σε ασθενείς με ιστορικό υπότασης ή καρδιαγγειακών παθήσεων (Kosten, T.R. & Baxter, L.E., 2019).

Δεν επηρεάζει άμεσα την επιθυμία (craving) για οπιοειδή, αλλά συμβάλλει στην ανακούφιση των αυτόνομων συμπτωμάτων στέρησης, επιτρέποντας στους ασθενείς να διαχειριστούν καλύτερα την αποχή από τα οπιοειδή και να προχωρήσουν σε μακροχρόνιες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η αγωγή με ναλτρεξόνη (Gowing, L., 2016).

Τα πλεονεκτήματα της λοφεξιδίνης στη διαχείριση της διαταραχής χρήσης οπιοειδών είναι:



Απεικόνιση χημικής δομής λοφεξιδίνης (Πηγή: PubChem)

- Μικρότερος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και βραδυκαρδίας, καθιστώντας την καταλληλότερη για ασθενείς με προϋπάρχοντα καρδιολογικά προβλήματα. (Pergolizzi, J. V. Jr, 2019; Urits, I., 2020).
- Μεγαλύτερη διάρκεια ημιζωής από την κλονιδίνη (11-13 ώρες), γεγονός που επιτρέπει λιγότερες ημερήσιες δόσεις και καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία (Kosten, T.R. & Baxter, L.E., 2019).
- Δυνατότητα χρήσης της σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν οπιοειδή υποκατάστατα, όπως η βουπρενορφίνη ή η μεθαδόνη.
- Παρά το βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας της σε σχέση με την κλονιδίνη, η λοφεξιδίνη εξακολουθεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπόταση, υπνηλία και ξηροστομία Pergolizzi, J. V. Jr, 2019; Urits, I., 2020).

Επιπλέον, η ξαφνική διακοπή της λοφεξιδίνης μπορεί να προκαλέσει αναπήδηση της υπέρτασης (rebound hypertension), γι' αυτό συνιστάται η σταδιακή μείωση της δόσης πριν τη διακοπή της θεραπείας (Kosten, T.R. & Baxter, L.E., 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΧΡΗΣΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

Η ευρεία χρήση παράνομων, αλλά και η κατάχρηση των νόμιμων οπιοειδών παραμένει μια διαρκής πρόκληση για τη δημόσια υγεία, που απαιτεί συνεχή εξέλιξη στις στρατηγικές προσέγγισης και στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Για την επίτευξη της συνθήκης αυτής είναι απαραίτητη η διαρκής διερεύνηση των γνώσεων για την ανάπτυξη και την επιστράτευση νέων ή και ήδη υπαρχόντων ουσιών. Οι αναδυόμενες φαρμακοθεραπευτικές προσεγγίσεις, η διεπαγγελματική επικοινωνία καθώς και οι καινοτόμες στρατηγικές συνταγογράφησης αποτελούν μερικούς από τους πυλώνες που μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά τα αποτελέσματα των ασθενών που ωφελούνται από προγράμματα με υποβοηθούμενη φαρμακευτική θεραπεία ή από στεγνά προγράμματα αποτοξίνωσης.

11.1. Ανάγκη για νέες θεραπείες

Η επίμονη αύξηση των υπερβολικών δόσεων που σχετίζονται με τα οπιοειδή και οι περιορισμοί των τρεχουσών θεραπευτικών μεθόδων έχουν οδηγήσει στην αναζήτηση νέων φαρμακοθεραπειών για τη διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD). Ενώ φάρμακα όπως η μεθαδόνη, η βουπρενορφίνη και η ναλτρεξόνη παραμένουν το χρυσό πρότυπο για τη θεραπεία, η αποτελεσματικότητά τους μπορεί να περιοριστεί από παράγοντες όπως η συμμόρφωση των ασθενών, οι ρυθμιστικοί περιορισμοί και η πιθανότητα κατάχρησης (Wakeman, S. E., 2020). Επιπλέον, με την αυξανόμενη εξάπλωση των συνθετικών οπιοειδών, όπως η φαιντανύλη, υπάρχει επείγουσα ανάγκη ανάπτυξης θεραπευτικών στρατηγικών που να αντιμετωπίζουν πιο αποτελεσματικά τις ισχυρές εξαρτήσεις από οπιοειδή και τα στερητικά συμπτώματα (Madras, B. K., 2020).

Οι παραδοσιακές θεραπείες με υποκατάστατα οπιοειδών στοχεύουν κυρίως στον μ-υποδοχέα των οπιοειδών, ωστόσο έχουν εντοπιστεί εναλλακτικά συστήματα υποδοχέων ως ελπιδοφόροι στόχοι για παρέμβαση. Οι ερευνητές έχουν αρχίσει να εξερευνούν μηχανισμούς που ξεπερνούν την απλή υποκατάσταση οπιοειδών, συμπεριλαμβανομένων προσεγγίσεων που δεν βασίζονται σε οπιοειδή και θα μπορούσαν να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο εθισμού και εξάρτησης (Tofighi, B., 2019). Οι πρόοδοι στη νευροβιολογία και τη φαρμακολογία έχουν προσφέρει νέες γνώσεις για νέους θεραπευτικούς στόχους, οδηγώντας στην εμφάνιση πιθανών θεραπειών που στοχεύουν στη μείωση της επιθυμίας για χρήση, στην ανακούφιση από τα συμπτώματα στέρησης και στην πρόληψη της υποτροπής (Salvador, J. G., 2021).

11.1.1. Νέες φαρμακοθεραπευτικές κατηγορίες για την OUD

11.1.1.1 Αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, οι οποίοι αρχικά σχεδιάστηκαν για τη θεραπεία του διαβήτη και της παχυσαρκίας, έχουν πρόσφατα εξεταστεί για την πιθανή τους επίδραση στη διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD). Αυτά τα φάρμακα, όπως η Λιραγλουτίδη και η Σεμαγλουτίδη, έχουν

αποδειχθεί ότι επηρεάζουν το μεσομεταιχμιακό σύστημα ντοπαμίνης, το οποίο παίζει καθοριστικό ρόλο στις εθιστικές συμπεριφορές. Με τη μείωση των αιχμών ντοπαμίνης που προκαλεί η χρήση οπιοειδών, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 μπορούν να μειώσουν την επιθυμία για χρήση και τις ενισχυτικές επιδράσεις των οπιοειδών, καθιστώντας τους μια πολλά υποσχόμενη επικουρική θεραπεία για την αντιμετώπιση του OUD (Gordon, A.J., 2020).

- **Μηχανισμός Δράσης:** Εξασθενούν τη νευροπλαστικότητα που προκαλείται από τα ναρκωτικά και ρυθμίζουν τη σηματοδότηση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου, συμβάλλοντας έτσι στη διακοπή του κύκλου του εθισμού.
- **Κλινική Δυναμική:** Τρέχουσες κλινικές δοκιμές αξιολογούν την αποτελεσματικότητα των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1 ως επικουρικές θεραπείες σε τυπικές θεραπείες OUD, όπως τα προγράμματα συντήρησης με βουπρενορφίνη (Wakeman, S.E., 2020).

11.1.1.2. Ανταγωνιστές του κ-υποδοχέα των οπιοειδών (KORAs)

Οι ανταγωνιστές του κ-υποδοχέα των οπιοειδών (KORAs) στοχεύουν τον υποδοχέα KOR, ο οποίος συνδέεται με το άγχος και τις αρνητικές συναισθηματικές καταστάσεις. Φάρμακα όπως η Σεμπρανοπαδόλη και η Ατिकाπράντη λειτουργούν αποκλείοντας την ενεργοποίηση του KOR, μειώνοντας έτσι τη δυσφορία και τη συναισθηματική καταπόνηση που μπορεί να συμβάλουν στην υποτροπή (Kelley, A. T., 2022). Οι KORAs προσφέρουν μια νέα προσέγγιση στη θεραπεία της OUD, στοχεύοντας τις ψυχολογικές συνιστώσες του εθισμού στα οπιοειδή, ιδιαίτερα σε άτομα με συνυπάρχουσες διαταραχές διάθεσης ή διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD).

- **Μηχανισμός Δράσης:** Αυτές οι ενώσεις αναστέλλουν την αντίδραση στο στρες που προκαλείται από τη δυνορφίνη, η οποία διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στον αρνητικό κύκλο ενίσχυσης του εθισμού.
- **Κλινική Εφαρμογή:** Οι KORAs μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι για ασθενείς με υψηλή αντιδραστικότητα στο στρες, όπως άτομα με PTSD ή ιστορικό χρήσης ουσιών που προκλήθηκε από τραυματική εμπειρία (Salvador, J.G., 2021).

11.1.1.3 Θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα

Οι θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα αντιπροσωπεύουν μια καινοτόμο προσέγγιση στη διαχείριση του εθισμού στα οπιοειδή, εξουδετερώνοντας τα οπιοειδή στην κυκλοφορία του αίματος πριν φτάσουν στον εγκέφαλο. Σε αντίθεση με τις παραδοσιακές φαρμακευτικές προσεγγίσεις, αυτές οι θεραπείες εμποδίζουν τα οπιοειδή από το να ασκήσουν τις ψυχοδραστικές τους επιδράσεις, μειώνοντας έτσι τόσο τον κίνδυνο υπερδοσολογίας όσο και την πιθανότητα υποτροπής (Olsen, Y. & Sharfstein, J.M., 2014).

- **Εμβόλιο κατά της Φαιτανύλης:** Αυτό το εμβόλιο επάγει την παραγωγή αντισωμάτων που συνδέονται με τη φαιτανύλη, αποτρέποντάς την από το να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αυτό μειώνει σημαντικά τις ψυχοδραστικές επιδράσεις της φαιτανύλης και μειώνει τον κίνδυνο υπερδοσολογίας, καθιστώντας το μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για άτομα υψηλού κινδύνου δηλητηρίασης από οπιοειδή (Madras, B.K., 2020).
- **Κλινικές Εκτιμήσεις:** Τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα εμβόλια οπιοειδών είναι πιο κατάλληλα για άτομα με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, ιδιαίτερα για όσους έχουν ήδη επιτύχει αποχή, αλλά παραμένουν ευάλωτοι σε ακούσια έκθεση σε οπιοειδή.

11.1.1.4 Ψυχεδελικά υποβοηθούμενες θεραπείες

Οι ψυχεδελικά υποβοηθούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων της *Ψιλοκυβίνης* και της *Ιμπογαΐνης*, έχουν συγκεντρώσει αυξανόμενο ενδιαφέρον στη θεραπεία του εθισμού στα οπιοειδή. Αυτές οι ουσίες πιστεύεται ότι διευκολύνουν τη νευροπλαστικότητα, ενισχύουν τη συναισθηματική επεξεργασία και βοηθούν τους ασθενείς να σπάσουν δυσλειτουργικά πρότυπα συμπεριφοράς που σχετίζονται με τη χρήση ουσιών (Ford, J.H., 2017).

- **Ψιλοκυβίνη:** Ως αγωνιστής του υποδοχέα 5-HT_{2A}, έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη συναισθηματική ανθεκτικότητα, προάγει τη διερευνητική μάθηση και διακόπτει δυσλειτουργικούς κύκλους σκέψης που συνήθως παρατηρούνται στις διαταραχές χρήσης ουσιών.
- **Ιμπογαΐνη:** Αυτό το φυσικά απαντώμενο ψυχοδραστικό αλκαλοειδές είναι γνωστό για την ικανότητά του να μειώνει τη σοβαρότητα του στερητικού συνδρόμου λόγω απόσυρσης από οπιοειδή και την επιθυμία για χρήση, μέσω της τροποποίησης των οπιοειδών υποδοχέων και της προώθησης μακροχρόνιων νευροπλαστικών αλλαγών. Η ιμπογαΐνη έχει δείξει δυναμική για τη διακοπή του κύκλου του εθισμού, αν και οι κίνδυνοι καρδιοτοξικότητας απαιτούν προσεκτική κλινική παρακολούθηση (Tofighi, B., 2019).

Τα ψυχεδελικά ρυθμίζουν τους υποδοχείς 5-HT_{2A} (σεροτονινεργικές οδοί) και ενισχύουν τις ενδοσκοπικές ικανότητες, επιτρέποντας στους ασθενείς να επεξεργαστούν εκ νέου τραυματικές εμπειρίες τους, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στη χρήση ουσιών.

Η ψιλοκυβίνη ερευνάται για πιθανή θεραπευτική χρήση στη διαταραχών χρήσης ουσιών, συμπεριλαμβανομένης της OUD. Μελέτες σε ποντίκια παρουσιάζουν μείωση της αναζήτησης ηρώνης, έπειτα από χορήγηση ψιλοκυβίνης, γεγονός που οφείλει να διερευνηθεί περαιτέρω (van der Meer, P.B., 2023; Floris, G., 2024).

11.1.1.5 Θεραπεία με ωκυτοκίνη

Η ωκυτοκίνη (ΟΤ), ένα νευροπεπτίδιο που εμπλέκεται στη δημιουργία κοινωνικών δεσμών και στη ρύθμιση του στρες, έχει πρόσφατα μελετηθεί για τη θεραπευτική της δυναμική στη διαταραχή χρήσης οπιοειδών (ΟUD). Έρευνες δείχνουν ότι η ωκυτοκίνη ρυθμίζει βασικά νευρικά συστήματα, όπως τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) και τη μεσομεταιχμιακή ντοπαμινεργική οδό ανταμοιβής, τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στις συμπεριφορές που σχετίζονται με τη χρήση ουσιών. Η ωκυτοκίνη φαίνεται να αναστέλλει ή να μειώνει την ανάπτυξη διαταραχών χρήσης οπιοειδών σε προκλινικά μοντέλα, αν και η κλινική της εφαρμογή βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση ως ένας πιθανός φαρμακολογικός παράγοντας για τη θεραπεία της ΟUD (Kovatsi, L. & Nikolaou, K., 2019).

Παράλληλα, η ωκυτοκίνη φαίνεται να έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες στις βλάβες που προκαλούνται από τη χρήση ουσιών στο ενδογενές ωκυτοκινεργικό σύστημα. Η κατάχρηση οπιοειδών συχνά καταστέλλει την ενδογενή παραγωγή ωκυτοκίνης, ενώ η εξωγενής χορήγησή της μπορεί να συμβάλει στην αποκατάσταση της λειτουργίας των σχετικών νευρωνικών κυκλωμάτων.

Έτσι λοιπόν, η ωκυτοκίνη μειώνει την επιθυμία για χρήση που προκαλείται από το στρες και τα στερητικά συμπτώματα, ομαλοποιώντας τη δραστηριότητα του άξονα HPA. Η δράση αυτή μπορεί να μειώσει το άγχος και την ψυχική δυσφορία που συνδέονται με την απόσυρση από τα οπιοειδή, ενώ παράλληλα ενισχύει τη συναισθηματική σταθερότητα, βοηθώντας στην προσκόλληση των ασθενών στη θεραπεία.

Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η ενδορρινική χορήγηση ωκυτοκίνης μπορεί να μειώσει τη συμπεριφορά αναζήτησης ναρκωτικών, να ανακουφίσει τη δυσφορία από τη στέρηση και να βελτιώσει τη γνωστική ρύθμιση που σχετίζεται με την εξάρτηση από τα οπιοειδή. Επιπλέον, η ικανότητα της ωκυτοκίνης να ενισχύει τους κοινωνικούς μηχανισμούς ανταμοιβής μπορεί να υποστηρίξει την ψυχοθεραπεία και τις συμπεριφορικές παρεμβάσεις για ασθενείς με ΟUD (Nikolaou, K., 2017).

Οι κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της ωκυτοκίνης ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με τις καθιερωμένες θεραπείες στη θεραπεία με υποκατάστατο – βουπρενορφίνη ή μεθαδόνη – . Επισημαίνεται ότι η ωκυτοκίνη μπορεί να συμβάλει στη μείωση της έντασης των στερητικών συμπτωμάτων και να βελτιώσει τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία.

Αν και τα ευρήματα είναι ενθαρρυντικά, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να καθοριστεί η βέλτιστη δοσολογία, η διάρκεια της θεραπείας και οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της οξυτοκίνης πριν από την ευρεία κλινική εφαρμογή της (Kovatsi, L., & Nikolaou, K., 2019).

11.1.1.6. Μη οπιοειδή φάρμακα

Τα μη οπιοειδή φάρμακα μπορούν να αποτελέσουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές για τη διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD), στοχεύοντας στη μείωση των στερητικών συμπτωμάτων και στη μείωση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τα οπιοειδή (Blessing, E., 2020). Τα φάρμακα αυτά επηρεάζουν διαφορετικές νευροβιολογικές οδούς, προσφέροντας ανακούφιση από τα όποια συμπτώματα χωρίς να ενεργοποιούν τους οπιοειδείς υποδοχείς, γεγονός που μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης εξάρτησης.

- *Λοφεξιδίνη (Lofexidine)*: Πρόκειται για έναν α -2 αδρενεργικό αγωνιστή, εγκεκριμένο από τον FDA για τη θεραπεία απόσυρσης και αποτοξίνωσης από οπιοειδή. Η λοφεξιδίνη μειώνει την υπερδραστηριότητα του νοραδρενεργικού συστήματος, η οποία είναι κεντρικός μηχανισμός των στερητικών συμπτωμάτων, όπως η διέγερση, το άγχος και η αυξημένη καρδιακή συχνότητα (Blessing, E., 2020). Σε σύγκριση με την κλονιδίνη (clonidine), η λοφεξιδίνη έχει μικρότερο κίνδυνο πρόκλησης υπότασης, καθιστώντας την ασφαλέστερη επιλογή για τη διαχείριση της στέρησης σε εξωτερικό περιβάλλον θεραπείας.
- *Γκαμπαπεντίνη (Gabapentin) και Πρεγκαμπαλίνη (Pregabalin)*: Αυτά τα GABAεργικά φάρμακα βρίσκονται υπό μελέτη λόγω των αγχολυτικών και αναλγητικών τους ιδιοτήτων, οι οποίες μπορούν να ανακουφίσουν το άγχος, την επιθυμία για χρήση και τον νευροπαθητικό πόνο που σχετίζονται με την απόσυρση από τα οπιοειδή (Weber, A. N., 2024). Έρευνες υποδεικνύουν ότι η χορήγηση γκαμπαπεντίνης και πρεγκαμπαλίνης μπορεί να συμβάλει στην παραμονή των ασθενών στη θεραπεία, μειώνοντας τη ψυχολογική δυσφορία και βελτιώνοντας τις διαταραχές ύπνου, που αποτελούν συχνά εμπόδια στη διακοπή της χρήσης οπιοειδών.

Αυτά τα μη οπιοειδή φάρμακα στοχεύουν κυρίως τις νοραδρενεργικές και GABAεργικές οδούς, συμβάλλοντας στον έλεγχο των στερητικών συμπτωμάτων χωρίς να αλληλεπιδρούν άμεσα με τους οπιοειδείς υποδοχείς (Das, A., 2022). Μέσω της μείωσης των στρεσογόνων αντιδράσεων που προκαλεί η αποχή και της ανακούφισης του άγχους, μπορούν να βελτιώσουν τη συμμόρφωση των ασθενών σε προγράμματα αποτοξίνωσης και συντήρησης.

11.1.1.7 Σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης και εκτεταμένης διάρκειας

Για την αντιμετώπιση ζητημάτων μη συμμόρφωσης, υποτροπών και ασυνεπούς προσκόλλησης στη θεραπεία, έχουν αναπτυχθεί φαρμακευτικά σκευάσματα μακράς δράσης που παρέχουν συνεχή θεραπευτική επίδραση για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι φαρμακοτεχνικές μορφές διασφαλίζουν τη λήψη σταθερών δόσεων και την απόδοση σταθερών επιπέδων της φαρμακευτικής αγωγής, μειώνοντας την πιθανότητα υποτροπής, χρήσης ή/και κατάχρησης (Poliwoda, S., 2022).

- Εμφύτευμα βουπρενορφίνης: Πρόκειται για επιδερμικό εμφύτευμα βουπρενορφίνης που απελευθερώνει χαμηλή, σταθερή δόση χωρίς να απαιτείται καθημερινή λήψη, για διάστημα έξι μηνών. Το εμφύτευμα αυτό βοηθά στην πρόληψη των συμπτωμάτων στέρησης και της επιθυμίας χρήσης, εξαλείφοντας τις ανησυχίες σχετικά με παραλείψεις δόσεων ή κατάχρηση των υπογλώσσων σκευασμάτων (Poliwoda, S., 2022).
- Ενέσιμη βουπρενορφίνη depot: Πρόκειται για μια μηνιαία ενέσιμη μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης βουπρενορφίνης, η οποία καταστέλλει διαρκώς την επιθυμία για χρήση οπιοειδών και τα στερητικά συμπτώματα. Η ενέσιμη βουπρενορφίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (Sublocade[®]) αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή με βελτιωμένα ποσοστά συμμόρφωσης σε σύγκριση με τις καθημερινές από του στόματος μορφές, μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής (Chappuy, M., 2020).

Αυτές οι φαρμακοτεχνικές μορφές που προσφέρουν εύκολη χορήγηση και παρατεταμένη δράση ενισχύουν τη συμμόρφωση των ασθενών, μειώνουν τον κίνδυνο υπερδοσολογίας και περιορίζουν την εκτροπή φαρμάκων, καθιστώντας τις πολύτιμα εργαλεία στη θεραπεία της διαταραχής χρήσης οπιοειδών (OUD) (Rosenthal, R.N., 2019).

II.1.1.8 Ρυθμιστές νευροπλαστικότητας

Οι σύγχρονες έρευνες ερευνούν θεραπείες που ενισχύουν τη νευροπλαστικότητα, με στόχο να υποστηρίξουν τη μακροπρόθεσμη ανάρρωση από τον εθισμό στα οπιοειδή. Αυτές οι θεραπείες επικεντρώνονται στην αναδιαμόρφωση των δυσλειτουργικών νευρικών οδών που σχετίζονται με τη χρήση ουσιών, προωθώντας ανθεκτικότητα ενάντια στην υποτροπή. Μέσω της τροποποίησης της συναπτικής πλαστικότητας και της γνωστικής επεξεργασίας, αυτές οι προσεγγίσεις βοηθούν τους ασθενείς να αποβάλουν τις εξαρτητικές συμπεριφορές και να αναπτύξουν νέους μηχανισμούς αντιμετώπισης (Torregrossa, M., 2018).

- D-Κυκλοσερίνη (D-Cycloserine): Πρόκειται για μερικό αγωνιστή του υποδοχέα NMDA, ο οποίος διευκολύνει τη μάθηση εξαφάνισης (extinction learning) όταν συνδυάζεται με Γνωσιακή-Συμπεριφορική Θεραπεία (CBT). Αυτή η προσέγγιση ενισχύει την ικανότητα του εγκεφάλου να μειώνει τις ναρκωτικές ενδείξεις και την επιθυμία για χρήση, βελτιώνοντας τα αποτελέσματα τροποποίησης συμπεριφοράς σε ασθενείς με OUD (Pablo, B.C., 2017).
- Ανάλογα Οξυτοκίνης: Η οξυτοκίνη, ένα νευροπεπτίδιο που εμπλέκεται στη δημιουργία κοινωνικών δεσμών και στη ρύθμιση του στρες, μελετάται για τη δυνατότητά της να μειώσει την επιθυμία για οπιοειδή, να ανακουφίσει το άγχος που προκαλείται από τη στέρηση και να ενισχύσει τη συναισθηματική ρύθμιση. Η ενδορρινική χορήγηση οξυτοκίνης έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη μείωση των παραγόντων υποτροπής που προκαλούνται από το στρες και στη βελτίωση των ποσοστών παραμονής στη θεραπεία (D'Souza, M.S., 2019).

- **Μηχανισμός Δράσης:** Οι ρυθμιστές νευροπλαστικότητας βελτιώνουν τη συναπτική πλαστικότητα, ενισχύουν την ικανότητα του εγκεφάλου να αναπτύξει υγιέστερες συμπεριφορικές αποκρίσεις και μειώνουν τις δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές αναζήτησης ναρκωτικών. Αυτές οι προσεγγίσεις μπορούν να λειτουργήσουν ως επικουρικές θεραπείες δίπλα σε φαρμακολογικές θεραπείες για το OUD, βελτιώνοντας μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ανάρρωσης (Chen, H.T. & Chen, J.C., 2015).

Η συνεχής ανάπτυξη αυτών των καινοτόμων θεραπευτικών στρατηγικών αντικατοπτρίζει την επείγουσα ανάγκη για διεύρυνση του φαρμακοθεραπευτικού οπλοστασίου για τη διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD). Δεδομένης της διαρκώς εξελισσόμενης φύσης της κρίσης των οπιοειδών, η ενσωμάτωση αυτών των αναδυόμενων θεραπειών στην κλινική πρακτική θα μπορούσε να βελτιώσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα και να μειώσει το βάρος του εθισμού στα οπιοειδή τόσο σε ατομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο.

11.2. Επαναξιολόγηση της συνταγογράφησης σε άτομα με OUD

Η συγχορήγηση βενζοδιαζεπινών σε άτομα που υποβάλλονται σε αποτοξίνωση ή θεραπεία με υποκατάστατο για τη διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD) αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στην ιατρική των εξαρτήσεων. Η ταυτόχρονη χρήση βενζοδιαζεπινών και υποκατάστατων οπιοειδών (π.χ. μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη) αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καταστολής του αναπνευστικού, υπερδοσολογίας και θνησιμότητας. Παρά τις κλινικές οδηγίες που συνιστούν προσοχή στη συνταγογράφηση των κατασταλτικών σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα, πολλοί ασθενείς εξακολουθούν να τα χορηγούνται από ιδιώτες ιατρούς ή γιατρούς νοσοκομείων, καθώς δεν γνωρίζουν ότι συμμετέχουν σε κάποιο πρόγραμμα θεραπείας OUD.

Για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος, προτείνεται η αναβάθμιση του ηλεκτρονικού συστήματος συνταγογράφησης, η οποία θα ενσωματώνει δεδομένα από τα προγράμματα θεραπείας OUD με εθνικές και περιφερειακές βάσεις δεδομένων των ασθενών. Αυτό το σύστημα θα λειτουργεί ως ρυθμιστικός μηχανισμός ασφαλείας, διασφαλίζοντας ότι οι BZDs συνταγογραφούνται υπεύθυνα, ενώ θα διατηρείται μια προσέγγιση εξαίρεσης υπό επιτήρηση, επιτρέποντας τη χορήγησή τους μόνο με έγκριση του υπεύθυνου ιατρού απεξάρτησης. Οι στόχοι της πρότασης αυτής είναι:

- Ελαχιστοποίηση της ακατάλληλης συνταγογράφησης βενζοδιαζεπινών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία OUD (είτε σε στεγνό πρόγραμμα, είτε με υποκατάστατη θεραπεία).
- Ενίσχυση της επικοινωνίας μεταξύ εξειδικευμένων φορέων αντιμετώπισης των εξαρτήσεων και των υπόλοιπων ιατρών και επαγγελματιών υγείας, μέσω ενός διασυνδεδεμένου ηλεκτρονικού συστήματος.
- Βελτίωση της διασφάλισης της ασφάλειας των ασθενών μέσω μείωσης του κινδύνου συγχρονισμένης χορήγησης οπιοειδών-βενζοδιαζεπινών και σχετικών υπερδοσολογιών.

- Δημιουργία μηχανισμού ελεγχόμενης εξαίρεσης, ώστε οι BZDs να χορηγούνται μόνο υπό ιατρική επίβλεψη.

11.2.1. Προτεινόμενο σύστημα και υλοποίηση

11.2.1.1. Ενσωμάτωση συστήματος και τεχνικές προδιαγραφές

Το προτεινόμενο σύστημα θα είναι διασυνδεδεμένο με υπάρχοντα ηλεκτρονικά συστήματα συνταγογράφησης (ERPs) που χρησιμοποιούνται τόσο από δημόσιες δομές υγείας, όσο και από ιδιωτικές. Η επέκταση αυτή περιλαμβάνει την αναβάθμιση των υπάρχοντων συστημάτων συνταγογράφησης σε όλους τους φορείς υγείας. Παράλληλα, αυτό θα υποστηριχθεί από τη δημιουργία ψηφιακού μητρώου θεραπείας OUD με δεδομένα για τη φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς, τη δοσολογία (π.χ., 80 mg μεθαδόνης ημερησίως) και τον υπεύθυνο γιατρό, όπου έτσι θα διασφαλίζεται μια ασφαλής ροή δεδομένων μεταξύ διαφορετικών δομών υγείας. Φυσικά, η νέα αυτή προοπτική ένταξης δεδομένων σε μια τέτοια ηλεκτρονική πλαφόρμα, θα προβλέπει τη συμμόρφωση με τους κανονισμούς προστασίας προσωπικών δεδομένων, με περιορισμένη πρόσβαση και μόνο από τα εξουσιοδοτημένα άτομα, όπου αυτό απαιτείται.

11.2.1.2 Βασικές λειτουργίες και προοπτικές

1. **Αυτόματο μπλοκάρισμα συνταγογράφησης BZDs:** Εάν ένας ασθενής σε πρόγραμμα θεραπείας OUD προσπαθήσει να λάβει συνταγή BZD από γενικό ιατρό ή νοσοκομείο, το σύστημα θα εμποδίσει αυτόματα τη συνταγογράφηση.
2. **Μηχανισμός εξαίρεσης υπό επίβλεψη:** Σε περιπτώσεις ιατρικής αναγκαιότητας, η απαγόρευση θα μπορεί να παρακαμφθεί μόνο με έγκριση του υπεύθυνου γιατρού της θεραπείας OUD.
3. **Προειδοποιητικό μήνυμα:**
 - ο Όταν ένας γιατρός προσπαθεί να συνταγογραφήσει BZDs σε ασθενή σε MAT, θα εμφανίζεται προειδοποιητικό μήνυμα με πληροφορίες για τη θεραπεία OUD και την υποχρέωση επικοινωνίας με τον εξειδικευμένο γιατρό.

4. Υποχρεωτική τεκμηρίωση για εξαιρέσεις:

- ο Οι γιατροί που επιμένουν να συνταγογραφήσουν BZDs θα πρέπει να τεκμηριώνουν το λόγο και το αίτημα να εξετάζεται από τους υπεύθυνους γιατρούς των προγραμμάτων απεξάρτησης.

11.2.1.3. Αναμενόμενα οφέλη

Με την ανάπτυξη ενός τέτοιου συστήματος και την εδραίωση μιας τέτοιας προσέγγισης μεταξύ άλλων, θα μπορούσαμε να αναμένουμε τη μείωση της υπερσυνταγογράφησης βενζοδιαζεπινών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, καθώς και τη μείωση των περιπτώσεων συνδυασμένης χρήσης οπιοειδών-βενζοδιαζεπινών και των σχετικών υπερδοσολογιών. Αυτή η αρτιότερη ροή συνεργασίας και επικοινωνίας μεταξύ των φορέων θεραπείας και πρόληψης των εξαρτήσεων και γενικών των παρόχων υγείας σε ευρύτερο πλαίσιο, θα ωφελούσε τους ασθενείς μέσω της ενίσχυσης της συμμόρφωσης στη θεραπεία OUD και της αυξημένης επίβλεψης και πλαισίωσής τους, καθώς και τη μείωση των δαπανών σε περιττές συνταγογραφήσεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη εξέτασε εκτενώς το φαινόμενο της διαταραχής χρήσης ουσιών (SUD), με ιδιαίτερη έμφαση στη διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD). Μέσα από μια εις βάθος ανάλυση των ιστορικών, νευροβιολογικών, φαρμακολογικών και κοινωνικών διαστάσεων, η έρευνα αυτή αναδεικνύει την πολυπλοκότητα και τη πολυδιάστατη φύση του εθισμού. Τα ευρήματα επιβεβαιώνουν ότι η εξάρτηση από ουσίες δεν αποτελεί απλώς μια συμπεριφορική διαταραχή, αλλά μια χρόνια ιατρική κατάσταση που απαιτεί μια πολυεπίπεδη προσέγγιση για τη θεραπεία και την πρόληψη.

Ιστορικά, η χρήση ψυχοδραστικών ουσιών ήταν άρρηκτα συνδεδεμένη με τον ανθρώπινο πολιτισμό, εξελισσόμενη από θεραπευτικές και τελετουργικές πρακτικές σε ευρεία κατάχρηση (Booth, M., 1996). Η μετάβαση από την ιατρική χρήση στην εξάρτηση αναδεικνύει τη λεπτή ισορροπία μεταξύ οφέλους και κινδύνου. Η επισκόπηση των ιστορικών προτύπων χρήσης ναρκωτικών ουσιών δείχνει ότι η ρύθμιση και η ιατρική εποπτεία παίζουν καθοριστικό ρόλο στον περιορισμό των κινδύνων που συνδέονται με την κατάχρηση ουσιών.

Από νευροβιολογική σκοπιά, ο εθισμός χαρακτηρίζεται από βαθιές μεταβολές στο σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου, κυρίως λόγω δυσλειτουργίας της ντοπαμίνης (APA, 2022). Εξετάστηκαν οι μηχανισμοί με τους οποίους τα οπιοειδή και άλλες ουσίες επηρεάζουν τις νευρωνικές διαδρομές, ενισχύοντας την καταναγκαστική χρήση. Επιπλέον, γενετικές προδιαθέσεις και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στην πιθανότητα ανάπτυξης εξάρτησης, καθιστώντας αναγκαίες τις εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές (NIDA, 2024).

Επομένως, οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις αποτελούν κεντρικό στοιχείο στη διαχείριση της εξάρτησης από τα οπιοειδή. Φάρμακα όπως η ναλοξόνη, η βουπρενορφίνη, η μεθαδόνη και η ναλτρεξόνη έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη μείωση της βλάβης και στην πρόληψη της υποτροπής (UNODC, 2024). Ωστόσο, η φαρμακοθεραπεία από μόνη της δεν είναι επαρκής. Απαιτείται μια ολοκληρωμένη φροντίδα που να περιλαμβάνει ψυχολογική υποστήριξη, συμπεριφορική θεραπεία και κοινωνική αποκατάσταση για μακροπρόθεσμη ανάρρωση. Η συνδυαστική θεραπευτική προσέγγιση, η οποία περιλαμβάνει τη φαρμακευτική αγωγή σε συνδυασμό με ψυχοκοινωνική υποστήριξη, παρουσιάζει τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας στην αποτροπή της υποτροπής και στη διατήρηση της ανάρρωσης. Επιπλέον, οι αναδυόμενες φαρμακολογικές στρατηγικές, όπως ο συνδυασμός ναλοξόνης με βουπρενορφίνη, δείχνουν ιδιαίτερα θετικά αποτελέσματα στη μείωση των στερητικών συμπτωμάτων και της επιθυμίας για οπιοειδή (WHO, 2023).

Επιπλέον, ένα από τα πιο καίρια στοιχεία στη θεραπεία της OUD είναι η συνεχής υποστήριξη που λαμβάνουν τα άτομα που ακολουθούν προγράμματα αποτοξίνωσης ή θεραπείας υποκατάστασης. Ο ρόλος της οικογένειας, των επαγγελματιών υγείας και των κοινοτικών οργανισμών είναι καθοριστικός για τη διατήρηση της θεραπευτικής συμμόρφωσης. Το στίγμα που συνοδεύει τη χρήση ουσιών λειτουργεί συχνά ως εμπόδιο στην αναζήτηση βοήθειας, καθιστώντας απαραίτητη την ύπαρξη ενός υποστηρικτικού περιβάλλοντος αποδοχής και ενθάρρυνσης. Είναι σημαντικό να

θυμόμαστε πως η πιθανότητα επιτυχούς ανάρρωσης αυξάνεται σημαντικά όταν τα άτομα λαμβάνουν σταθερή συναισθηματική, ψυχολογική και κοινωνική υποστήριξη.

Ακόμα, η ανάγκη για συνεχή έρευνα και εφαρμογή νέων επιστημονικών ευρημάτων στον τομέα της αντιμετώπισης του εθισμού είναι απαραίτητη. Η ταχεία εξέλιξη των συνθετικών οπιοειδών και των νέων ψυχοδραστικών ουσιών απαιτεί διαρκή επιστημονική διερεύνηση για την ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών. Η ενσωμάτωση νέων προσεγγίσεων στη φαρμακολογία, στη νευροεπιστήμη και στις συμπεριφορικές θεραπείες είναι ζωτικής σημασίας για την προσαρμογή των κλινικών πρακτικών στις νέες προκλήσεις της διαχείρισης των εξαρτήσεων.

Ένας ακόμα κρίσιμος παράγοντας που αναδείχθηκε είναι η ανάγκη για ένα προηγμένο, ολοκληρωμένο σύστημα επικοινωνίας στο πλαίσιο των υπηρεσιών υγείας. Ο αποτελεσματικός συντονισμός μεταξύ των επαγγελματιών πρωτοβάθμιας φροντίδας, ψυχικής υγείας και των ειδικών στις εξαρτήσεις είναι ζωτικής σημασίας για την παροχή εξατομικευμένης και συνολικής φροντίδας. Η υιοθέτηση ενός ψηφιακού συστήματος διαχείρισης πληροφοριών ασθενών, που θα επιτρέπει την άμεση ανταλλαγή ιατρικών δεδομένων και σχεδίων θεραπείας, θα βελτιώσει σημαντικά την αποδοτικότητα και την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Συνολικά, η αντιμετώπιση της διαταραχής χρήσης ουσιών απαιτεί μια πολυδιάστατη στρατηγική που συνδυάζει την επιστημονική έρευνα, τη θεραπεία βασισμένη σε αποδεδειγμένα αποτελέσματα, τις πολιτικές μεταρρυθμίσεις και τις δημόσιες υγειονομικές πρωτοβουλίες. Η αναγνώριση του εθισμού ως ιατρικής πάθησης αντί ηθικής αποτυχίας είναι θεμελιώδης για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών και προληπτικών μέτρων. Ο συνδυασμός καινοτόμων ερευνητικών μεθόδων, η τεχνολογική αναβάθμιση των υγειονομικών δομών και η προώθηση μιας ανθρώπινης και επιστημονικά τεκμηριωμένης προσέγγισης είναι καθοριστικής σημασίας για την επιτυχία στην καταπολέμηση της εξάρτησης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdulrahim, D., & Bowden-Jones, O. (2018). The Misuse of Synthetic Opioids: Harms and Clinical Management of Fentanyl, Fentanyl Analogues and Other Novel Synthetic Opioids
- Adams, R., Kamm, O. & Marvel, C.S., 1922. β -Benzoylpropionic acid. *Organic Syntheses*, 2, p.60. doi:10.15227/orgsyn.002.0060.
- Al-Hasani, R., & Bruchas, M. R. (2011). Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 115(6), 1363-1381.
- Amato, L., Minozzi, S., Davoli, M. and Vecchi, S., 2011. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD005031. DOI: 10.1002/14651858.CD005031.pub4.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *BMC Med*, 17, 133-137.
- Amram, O., Amiri, S., Panwala, V., Lutz, R., Joudrey, P.J. & Socias, E. (2021) 'The impact of relaxation of methadone take-home protocols on treatment outcomes in the COVID-19 era', *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 47(6), pp. 722–729. doi: 10.1080/00952990.2021.1979991.
- Anis NA, Berry NSC, Burton NR, Lodge D (1983) The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol* 79:565–575
- Armario, A., 2010. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by addictive drugs: different pathways, common outcome. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31(7), pp.318-325. DOI: 10.1016/j.tips.2010.04.005
- Arora, A. (2011). The Sea is History: Opium, Colonialism, and Migration in Amitav Ghosh's *Sea of Poppies*. *Ariel*, 42(3), 21-42. Available at: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4212407>
- Barad, K. (2003). Posthumanist performativity: Toward an understanding of how matter comes to matter. *Signs*, 28(3), 801-831. <https://doi.org/10.1086/345321>.
- Barnes, K. A. S., et al. (2015, February 18). Cocaine-induced cardiomyopathy. *US Pharm*, 40(2), HS11-HS15. (Εικόνα σελ. 56).
- Barrett, S. P., Darredeau, C., & Bordy, L. E. (2005). Characteristics of methylphenidate misuse in a university student sample. *The Canadian Journal of Psychiatry. Can J Psychiatry*. Jul;50(8):457-61.
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139(2), 267–284.
- Bates, M.L.S. & Trujillo, K.A., 2021. Use and abuse of dissociative and psychedelic drugs in adolescence. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 203, p.173129. doi:10.1016/j.pbb.2021.173129.
- Baumann MH, Soris E, Watterson LR et al (2014) Bath salts, spice, and related designer drugs: the science behind the headlines. *J Neurosci* 34(46):15150–15158.
- Baumeister D, Barnes G, Giaroli G, Tracy D (2014) Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical.
- Bedford, P., Hauke, D.J., Wang, Z., Roth, V., Nagy-Huber, M., Holze, F., Ley, L., Vizeli, P., Liechti, M.E., Borgwardt, S., Müller, F. and Diaconescu, A.O., 2023. The effect of lysergic acid diethylamide (LSD) on whole-brain functional and effective connectivity. *Neuropsychopharmacology*, 48(8), pp.1175-1183. DOI: 10.1038/s41386-023-01574-8.
- Berman, R.M., Capiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S. and Krystal, J.H., 2000. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47(4), pp.351-354. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00230-9.
- Bisaga, A., Mannelli, P., Sullivan, M.A., Vosburg, S.K., Compton, P., Woody, G.E. & Kosten, T.R., 2018. Antagonists in the medical management of opioid use disorders: Historical and existing treatment strategies. *The American Journal on Addictions*, 27(3), pp.177–187. doi:10.1111/ajad.12711.
- Blessing, E., Virani, S. & Rotrosen, J. (2020) 'Clinical trials for opioid use disorder', *Handbook of Experimental Pharmacology*, 258, pp. 167–202. doi: 10.1007/164_2019_304.
- Bloom, B., Cohen, R. A., & Freeman, G. (2013). Summary Health Statistics for U.S. Children: National Health Interview Survey, 2012. *Vital and Health Statistics*, 38(4), 552-562.
- Blum, K., et al. (1995). Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. 5(3), 121-41.
- Blum, K., Han, D., Modestino, E.J., Saunders, S., Roy, A.K., Jacobs, W., Inaba, D.S., Baron, D., Oscar-Berman, M., Hauser, M., Badgaiyan, R.D., Smith, D.E., Femino, J. & Gold, M.S. (2018) 'A systematic, intensive statistical investigation of data from the Comprehensive Analysis of Reported Drugs (CARD) for compliance and illicit opioid abstinence in substance addiction treatment with buprenorphine/naloxone', *Substance Use & Misuse*, 53(2), pp. 220–229. doi: 10.1080/10826084.2017.1400064.
- Booth, M. (1996). *Opium: A History*. New York: St. Martin's Press.

- Brar, R., Fairbairn, N., Sutherland, C. & Nolan, S. (2020) 'Use of a novel prescribing approach for the treatment of opioid use disorder: Buprenorphine/naloxone micro-dosing – a case series', *Drug and Alcohol Review*, 39(5), pp. 588–594. doi: 10.1111/dar.13113.
- Brodie, M.J. and Dichter, M.A., (1996). Antiepileptic drugs. *The New England Journal of Medicine*, 334(3), pp.168–175. DOI: 10.1056/NEJM199601183340308.
- Brown, T.K., (2013). Ibogaine in the treatment of substance dependence. *Current Drug Abuse Reviews*, 6(1), pp.3–16. DOI: 10.2174/15672050113109990001
- Bymaster, F. P., Katner, J. S., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., Threlkeld, P. G., Heiligenstein, J. H., & Gehlert, D. R. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27(5), 699–711. doi: 10.1016/S0893-133X(02)00346-9.
- Cadet, J. L., & Bisagno, V. (2016). Neuropsychological Consequences of Chronic Drug Use: Relevance to Treatment Approaches. *Front Psychiatry*. 15(6), 189
- Campo-Soria, C., Chang, Y., & Weiss, D. S. (2006). Mechanism of action of benzodiazepines on GABAA receptors. *British Journal of Pharmacology*, 148(7), 984–990. doi:10.1038/sj.bjp.0706796. PMID 16783415. PMC 1751932.
- Capasso R, Borrelli F, Capasso F et al (2006) The hallucinogenic herb *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A inhibit enteric cholinergic transmission in the Guinea-pig ileum. *Neurogastroenterol Motil* 18(1):69–75
- Carhart-Harris, R. L., et al. (2012). Neural correlates of the psychedelic state. *PNAS*, 109(6), 2138–2143.
- Capela, J.P. & Carvalho, F.D. (2022) A review on the mitochondrial toxicity of "ecstasy" (3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA). *Current Research in Toxicology*, 3, p. 100075. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.crttox.2022.100075>.
- Carhart-Harris, R.L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C.M.J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J.A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V.H. and Nutt, D.J., 2016. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), pp.619–627. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2018). Understanding the Epidemic. Retrieved from CDC Opioid Overdose.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2019). Data on opioid-related deaths.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Heroin Overdose Data. Available at: www.cdc.gov.
- Chappuy, M., Trojak, B., Nubukpo, P., Bachellier, J., Bendimerad, P., Brousse, G. & Rolland, B. (2020) 'Prolonged-release buprenorphine formulations: Perspectives for clinical practice', *Therapie*, 75(5), pp. 397–406. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.007.
- Chen, H.-T. & Chen, J.-C. (2015) 'Role of the ventral tegmental area in methamphetamine extinction: AMPA receptor-mediated neuroplasticity', *Learning & Memory*, 22(3), pp. 149–158. doi: 10.1101/lm.037721.114.
- Choi, S.-H., Mou, Y., & Silva, A. C. (2019, August). Cannabis and cannabinoid biology in stroke: Controversies, risks, and promises. *Stroke*, 50(9). (Ευκόνα σελ. 63)
- Christie, M. J. (2008). Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *British journal of pharmacology*, 154(2), 384–396.
- Cicero, T. J., Ellis, M. S., & Kasper, Z. A. (2020). Polysubstance use: A broader understanding of substance use during the opioid crisis. *American Journal of Public Health*, 110(2), 244–250. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305412>.
- Cisewski, D.H., Santos, C., Koyfman, A. & Long, B. (2019) 'Approach to buprenorphine use for opioid withdrawal treatment in the emergency setting', *American Journal of Emergency Medicine*, 37(1), pp. 143–150. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.013.
- Ciudad-Roberts A, Camarasa J, Ciudad CJ et al (2015) Alcohol enhances the psychostimulant and conditioning effects of mephedrone in adolescent mice; postulation of unique roles of D receptors and BDNF in place preference acquisition. *Br J Pharmacol* 172:4970–4984
- Clemow, D. B., & Walker, D. J. (2014). The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: a review. *Postgrad Med. Sep*;126(5):64–81. doi: 10.3810/pgm.2014.09.2801.
- Concheiro, M. (2018). Postmortem toxicology of new synthetic opioids.
- Cone, E.J., 1990. Testing human hair for drugs of abuse. I. Individual dose and time profiles of morphine and codeine in plasma, saliva, urine, and beard compared to drug-induced effects on pupils and behavior. *Journal of Analytical Toxicology*, 14(1), pp.1–7. doi:10.1093/jat/14.1.1.
- Connors, N. and Hoffman, R., 2013. Experimental Treatments for Cocaine Toxicity: A Difficult Transition to the Bedside. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 347(2), pp.251–260. doi:10.1124/jpet.113.206383.
- Crepeault, H. (2022). Characterization of overdose survivors and their outcomes in opioid agonist treatment : findings from a pragmatic, pan-Canadian, randomized control trial (T). University of British Columbia. Retrieved from <https://open.library.ubc.ca/collections/ubctheses/24/items/1.0417296>
- D'Souza, M.S. (2019) 'Brain and cognition for addiction medicine: From prevention to recovery neural substrates for

- treatment of psychostimulant-induced cognitive deficits', *Frontiers in Psychiatry*, 10, p. 509. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00509.
- Das, A., Sharma, A., Kothari, N. & Goyal, S. (2022) 'Are we ready to manage an opioid epidemic in the intensive care unit?', *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 54(3), pp. 271–278. doi: 10.5114/ait.2022.118881.
- De la Torre R, Farré M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, Segura J, Camí J (2004) Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit* 26(2):137–144
- Degenhardt, L., Bucello, C., Mathers, B., Briegleb, C., Ali, H., Hickman, M. & McLaren, J., 2011. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*, 106(1), pp.32–51. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03140.x.
- Del Campo, N., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2011). The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 69(12), e145-e157.
- DeVane C.L. (2016) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of anxiolytics and sedative/hypnotics. In: Jann M, Penzak S, Cohen L (eds) *Applied clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychopharmacological agents*. Adis, Cham, pp 247–266
- Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(14), 5274–5278.
- Di NEUROtiker. (n.d.). Opera propria. Pubblico dominio. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1967515>
- Dienes-Nagy, A., Rivier, L., Giroud, C., Augsburger, M. and Mangin, P., 1999. Method for quantification of morphine and its 3- and 6-glucuronides, codeine, codeine glucuronide and 6-monoacetylmorphine in human blood by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry for routine analysis in forensic toxicology. *Journal of Chromatography A*, 854(1–2), pp.109–118. doi:10.1016/S0021-9673(99)00750-5. doi: 10.1177/070674370505000805.
- Durrant, R. I. (2003). Substance use and abuse: Cultural and historical perspectives. Available at: https://openlibrary.org/books/OL8029119M/Substance_Use_and_Abuse
- Eastwood, B., Strang, J. & Marsden, J., 2017. Effectiveness of treatment for opioid use disorder: A national, five-year, prospective, observational study in England. *Drug and Alcohol Dependence*, 176, pp.139–147. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.01.013.
- Edeleano, L. (1887). Ueber einige Derivate der Phenylmethacrylsäure und der Phenylisobuttersäure. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 20(1), 616–622. doi:10.1002/cber.188702001142.
- EKTEPN (2023). Ετήσια Έκθεση για την Κατάσταση του Προβλήματος των Ναρκωτικών και των Αντίστοιχων Αντιδράσεων στην Ελλάδα. Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (ΕΚΤΕΠΝ). Available at: https://www.ektepn.gr/sites/default/files/2024-05/Ετήσια_Έκθεση_EKTEPN_2023.pdf [Accessed 12 Feb. 2025].
- Ellis, C. R., Kruhlak, N. L., Kim, M. T., Hawkins, E. G., & Stavitskaya, L. (2018). Predicting opioid receptor binding affinity of pharmacologically unclassified designer substances using molecular docking. *PloS one*, 13(5), e0197734.
- EMCDDA. (2022). European Drug Report 2022: Trends and Developments. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- Endogenous Opioids-Endorphins Schematic [Image]. (n.d.). Retrieved from https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Endogenous_Opioids-Endorphins_Schematic.png (Εικόνα σελ. 19)
- Erdoğan, A., Topcuoğlu, M., Coşkun, M.N., Cinemre, B., Kulaksızoğlu, B. & Kuloğlu, M.M. (2022) 'Comparison of naltrexone implant and oral buprenorphine-naloxone in the treatment of opiate use disorder', *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 37(2), p. e2813. doi: 10.1002/hup.2813.
- Feder A, Parides MK, Murrough JW, et al. Efficacy of Intravenous Ketamine for Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):681–688. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.62
- Feder, A., Rutter, S.B., Schiller, D. & Charney, D.S., 2020. The emergence of ketamine as a novel treatment for posttraumatic stress disorder. *Advances in Pharmacology*, 89, pp.261–286. doi:10.1016/bs.apha.2020.05.004.
- Fields, H. L., & Margolis, E. B. (2014). Understanding opioid reward. *Trends in Neurosciences*, 38(4), 217–225.
- Floris, G., Dabrowski, K.R., Zanda, M.T. & Daws, S.E. (2024) 'Psilocybin reduces heroin seeking behavior and modulates inflammatory gene expression in the nucleus accumbens and prefrontal cortex of male rats', *Molecular Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-024-02788-y.
- Foglia, R., Kline, A. & Cooperman, N.A., 2021. New and emerging opioid overdose risk factors. *Current Addiction Reports*, 8(2), pp.319–329. doi:10.1007/s40429-021-00368-6.
- Ford, J.H. 2nd, Abraham, A.J., Lupulescu-Mann, N., Croff, R., Hoffman, K.A., Alanis-Hirsch, K., Chalk, M., Schmidt, L. & McCarty, D. (2017) 'Promoting adoption of medication for opioid and alcohol use disorders through system change', *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 78(5), pp. 735–744. doi: 10.15288/jsad.2017.78.735.

- Fredriksson, I., Wirf, M. & Steensland, P., 2019. The monoamine stabilizer (-)-OSU6162 prevents the alcohol deprivation effect and improves motor impulsive behavior in rats. *Addiction Biology*, 24(3), pp.471–484. doi:10.1111/adb.12613.
- Galanter, M., Femino, J., Hunter, B. & Hauser, M. (2020) 'Buprenorphine treatment for opioid use disorder in community-based settings: Outcome related to intensity of services and urine drug test results', *American Journal of Addiction*, 29(4), pp. 271–278. doi: 10.1111/ajad.13001.
- Gallager, D.W., Malcolm, A.B., Anderson, S.A. & Gonsalvez, S.F., 1985. Continuous release of diazepam: Electrophysiological, biochemical and behavioral consequences. *Brain Research*, 342(1), pp.26–36. doi:10.1016/0006-8993(85)91349-6.
- Gallelli, L., Gratteri, S., Siniscalchi, A., Cione, E., Sirico, S., Seminara, P., Caroleo, M.C. & De Sarro, G., 2017. Drug-drug interactions in cocaine users and their clinical implications. *Current Drug Metabolism*, 18(9), pp.755–765. doi:10.2174/1874473710666170920143344.
- Gardner, E.L., 2011. Addiction and brain reward and anti-reward pathways. *Advances in Psychosomatic Medicine*, 30, pp.22–60. DOI: 10.1159/000324065
- Gay G. R., Inaba D. S., Sheppard C. W., Newmeyer J. A. (1975) Cocaine: history, epidemiology, human pharmacology, and treatment. A perspective on a new debut for an old girl. *Clin Toxicol* 8(2):149–178
- Ghelardini, C., Mannelli, L. D. C., & Bianchi, E. (2015). The pharmacological basis of opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 12(3), 219–221.
- Gicquel, T., Lepage, S., & Morel, I. (2015). LSD history. From ergot to therapeutic applications. *Presse medicale* (Paris, France: 1983), 44(7-8), 832.
- Gioia, S., Lancia, M., Bacci, M., & Suadoni, F. (2017). Two Fatal Intoxications Due to Tramadol Alone: Autopsy Case Reports and Review of the Literature. *The American journal of forensic medicine and pathology*, 38(4), 345–348.
- Gladden, R. M., O'Donnell, J., Mattson, C. L., & Seth, P. (2019). Changes in opioid-involved overdose deaths by opioid type and presence of benzodiazepines, cocaine, and methamphetamine—25 states, July–December 2017 to January–June 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(34), 737.
- Goldman, D., Oroszi, G. & Ducci, F., 2005. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*, 6(7), pp.521–532. doi: 10.1038/nrg1635
- Gordon, A.J., Drexler, K., Hawkins, E.J., Burden, J., Codell, N.K., Mhatre-Owens, A., Dungan, M.T. & Hagedorn, H. (2020) 'Stepped Care for Opioid Use Disorder Train the Trainer (SCOUTT) initiative: Expanding access to medication treatment for opioid use disorder within Veterans Health Administration facilities', *Substance Abuse*, 41(3), pp. 275–282. doi: 10.1080/08897077.2020.1787299.
- Gosnell, B. A., Kotz, C. M., Billington, C. J., & Levine, A. S. (2013). *Handbook of biologically active peptides* (2nd ed.). In AbbajKastin (Ed.), *Ingestive Peptides* (pp. 1149–1154). Academic Press, Elsevier.
- Gossop, M., Marsden, J., Stewart, D. & Rolfe, A., 2000. Reductions in acquisitive crime and drug use after treatment of addiction problems: 1-year follow-up outcomes. *Drug and Alcohol Dependence*, 58(1–2), pp.165–172. doi:10.1016/s0376-8716(99)00077-0.
- Gowing, L., Farrell, M., Ali, R., & White, J. M. (2016). Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- Green, T. C., Dauria, E. F., Bratberg, J., Davis, C. S., & Walley, A. Y. (2018). Buprenorphine and naloxone: A harm reduction approach. *Substance Abuse*, 39(1), 78–98.
- Griffin A.E. III, Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. (2013) Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J* 13(2):214–223
- Griffiths RR, Sannerud CA (1987) Abuse of and dependence on benzodiazepines and other anxiolytic/sedative drugs. In: Meltzer HY (ed) *Psychopharmacology the third generation of progress*. Raven Press, New York, pp 1535–1541
- Griffiths, et al. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology*. 30(12):1181–1197. doi: 10.1177/0269881116675513
- Griffiths, R.R., Roache, J.D. (1985). Abuse Liability of Benzodiazepines: A Review of Human Studies Evaluating Subjective and/or Reinforcing Effects. In: Smith, D.E., Wesson, D.R. (eds) *The Benzodiazepines: Current Standards for Medical Practice*. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-009-4886-0_16
- Grob, C. S. (1994). Psychiatric research with hallucinogens: What have we learned? *Yearbook for Ethnomedicine and the Study of Consciousness*, 3.
- Grobler, S. R., Chikte, U., & Westraat, J. (2011). The pH levels of different methamphetamine drug samples on the street market in Cape Town. *ISRN Dentistry*, 2011, 1–4. doi:10.5402/2011/974768. PMC 3189445. PMID 21991491.
- Gudin, J.A., Mogali, S., Jones, J.D. and Comer, S.D., 2013. Risks, management, and monitoring of combination opioid, benzodiazepines, and/or alcohol use. *Postgraduate Medicine*, 125(4), pp.115–130. DOI: 10.3810/pgm.2013.07.2684.
- Halberstadt, A.L., 2015. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural Brain Research*, 277, pp.99–120. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.016.
- Hämmig, R., Kemter, A., Strasser, J., von Bardeleben, U., Gugger, B., Walter, M., Dürsteler, K.M. & Vogel, M. (2016) 'Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment

- with overlapping full opioid agonist use: The Bernese method', *Substance Abuse Rehabilitation*, 7, pp. 99–105. doi: 10.2147/SAR.S109919.
- Harrison N., Mendelson W.B., de Wit H. (2000). Barbiturates. *Neuropsychopharmacology*
<https://www.acnp.org/g4/GN401000173/CH169.html>
- Heal DJ, Cheetham SC, Smith SL. The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: insights on efficacy and safety. *Neuropharmacology*. 2009 Dec;57(7-8):608-18. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.08.020. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19761781.
- Heiskanen, T. & Kalso, E. (2012) 'Non-analgesic effects of opioids: Interactions between opioids and other drugs', *Current Pharmaceutical Design*, 18(37), pp. 6079–6089. doi: 10.2174/138161212803582423.
- Hernández-Godínez, B., Bonilla-Jaime, H., Poblano, A., Arteaga-Silva, M., Bautista-Rodríguez, M.A., Solís-Chávez, S., Heras-Romero, Y., Tena-Betancourt, E. and Ibáñez-Contreras, A., (2014). Ontogeny of somatosensory evoked potentials of median and tibial nerves in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): Influence of dissociative anesthetic mixtures under captivity conditions. https://www.researchgate.net/publication/263084317_Ontogeny_of_Somatosensory_Evoked_Potentials_of_Median_and_Tibial_Nerves_in_Rhesus_Monkeys_Macaca_mulatta_Influence_of_Dissociative_Anesthetic_Mixtures_under_Captivity_Conditions
- Hjelmström, P., Banke Nordbeck, E. & Tiberg, F., 2020. Optimal dose of buprenorphine in opioid use disorder treatment: a review of pharmacodynamic and efficacy data. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(1), pp.1–7. doi:10.1080/03639045.2019.1706552.
- Ho, K., & Yu, S. (1991). Effects of barbiturates on GABA system: comparison to alcohol and benzodiazepines. *The Keio journal of medicine*, 40(4), 183-186
- Holzer, P. (2009). Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regulatory peptides*. 155(1-3):11–17. doi: 10.1016/j.regpep.2009.03.012
- Hood, L.E., Leyrer-Jackson, J.M. & Olive, M.F. (2020) 'Pharmacotherapeutic management of co-morbid alcohol and opioid use', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(7), pp. 823–839.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29, 565-598. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009
- Inturrisi, C. E. (2002). Clinical pharmacology of opioids for pain. *The Clinical Journal of Pain*, 18(4), S3-S13.
- Jensen, T.S. & Yaksh, T.L., 1986. Comparison of antinociceptive action of morphine in the periaqueductal gray, medial and paramedial medulla in rat. *Brain Research*, 363(1), pp.99–113. doi: 10.1016/0006-8993(86)90662-1
- Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S et al (1998) Nitrous oxide (laughing gas) is a NMDA antagonist, neuroprotector and neurotoxin. *Nat Med* 4(4):460–463 <https://doi.org/10.1038/nm0498-460>
- Jiménez González, A., Gómez Acevedo, C., Ochoa Aguilar, A. and Chavarria, A., 2022. The Role of Glia in Addiction: Dopamine as a Modulator of Glial Responses in Addiction. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 42(7), pp.2109–2120. doi: 10.1007/s10571-021-01105-3
- Johnson, S. W., & North, R. A. (1992). Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *The Journal of Neuroscience*, 12(2), 483-488. doi: 10.1523/JNEUROSCI.12-02-00483.1992
- Johnston, L.D., O'Malley, P.M. & Bachman, J.G. (n.d.) Monitoring the Future: National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings. *FOCUS*, 1(2). Available at: <https://doi.org/10.1176/foc.1.2.213>.
- Kabat-Zinn, J. (1992). Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 149(7), 936-943. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.7.936>.
- Kalivas, P. W., LaLumiere, R. T., Knackstedt, L., & Shen, H. (2009). Glutamate transmission in addiction. *Neuropharmacology*, 56, 169-173. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.011
- Kavanagh D, Goodship THJ, Richards A (2006) Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull* 77–78:5–22 doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.003
- Kawaura, K., Karasawa, J. I., Chaki, S., Hikichi, H. (2014). Stimulation of postsynapse adrenergic $\alpha 2A$ receptor improves attention/cognition performance in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. 270:349-56. doi: 10.1016/j.bbr.2014.05.044
- Kelley, A.T., Incze, M.A., Baylis, J.D., Calder, S.G., Weiner, S.J., Zickmund, S.L., Jones, A.L., Vanneman, M.E., Conroy, M.B., Gordon, A.J. & Bridges, J.F.P. (2022) 'Patient-centered quality measurement for opioid use disorder: Development of a taxonomy to address gaps in research and practice', *Substance Abuse*, 43(1), pp. 1286–1299. doi: 10.1080/08897077.2022.209508
- Kelly, M.D., Smith, A., Banks, G. and Wingrove, P., 2002. Role of the histidine residue at position 105 in the human $\alpha 5$ -containing GABAA receptor on the affinity and efficacy of benzodiazepine site ligands. *British Journal of Pharmacology*. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704459.
- Kesner, A. J., & Lovinger, D. M. (2021). Cannabis use, abuse, and withdrawal: Cannabinergic mechanisms, clinical, and preclinical findings. *Neurochemistry of Reward-Seeking*, 157(5).
- Killinger, B.A., Peet, M.M. and Baker, L.E., 2010. Salvinorin A fails to substitute for the discriminative stimulus effects of LSD or ketamine in Sprague-Dawley rats. *Pharmacology*

- Biochemistry and Behavior, 96(3), pp.260-265. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.05.014.
- Kim, H. R., Son, B. H., Lee, S. Y., Chung, K.H., Oh, S. M., (2012). The Role of p53 in Marijuana Smoke Condensates-induced Genotoxicity and Apoptosis. *Environmental health and toxicology*. 27:e2012017. doi: 10.5620/eh.2012.27.e2012017
- Kim, H.K., Smiddy, M., Hoffman, R.S. & Nelson, L.S. (2012) 'Buprenorphine may not be as safe as you think: A pediatric fatality from unintentional exposure', *Pediatrics*, 130(6), pp. e1700–e1703. doi: 10.1542/peds.2012-1342.
- Kishi T, Matsuda Y, Iwata N, Correll CU (2013) Antipsychotics for cocaine or psychostimulant dependence: systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 74(12): e1169–e1180.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2005). Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nature neuroscience*, 8(11), 1442–4. doi: 10.1038/nn1105-1442
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. 10.1016/S2215-0366(16)00104-8
- Koob, G.F. and Le Moal, M. (2008). Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1507), pp. 3113–3123. doi: 10.1098/rstb.2008.0094.
- Kosten TR, Baxter LE. (2019). Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. *Am J Addict*. Feb;28(2):55-62. doi: 10.1111/ajad.12862.
- Kosten TR, George TP. (2002). The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect*. Jul;1(1):13-20. doi: 10.1151/spp021113. PMID: 18567959; PMCID: PMC2851054.
- Kreek, M. J., Levran, O., Reed, B., Schlussman, S. D., Zhou, Y., & Butelman, E. R. (2012). Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics. *The Journal of clinical investigation*, 122(10), 3387–3393. doi: 10.1172/JCI60390
- Kuner, R. (2010). Central mechanisms of pathological pain. *Nature Medicine*, 16(11), 1258–1266. doi: 10.1038/nm.2231
- Lange R. A., Cigarroa R. G., Flores E. D., McBride W., Kim A. S., Wells P. J., Bedotto J. B., Danziger R. S., Hillis L. D. (1990) Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med* 112(12):897–903. doi: 10.7326/0003-4819-112-12-897
- Latt, N., Conigrave, K., Saunders, J., Marshall, E. J., & Nutt, D. J. (Eds.). (2014). *Medicina delle dipendenze*. Springer.
- Lee, J.D., Nunes, E.V. Jr, Novo, P., Bachrach, K., Bailey, G.L., Bhatt, S., Farkas, S., Fishman, M., Gauthier, P., Hodgkins, C.C., King, J., Lindblad, R., Liu, D., Matthews, A.G., May, J., Peavy, K.M., Ross, S., Salazar, D., Schkolnik, P., Shmueli-Blumberg, D., Stablein, D., Subramaniam, G. & Rotrosen, J. (2018) 'Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): A multicentre, open-label, randomised controlled trial', *The Lancet*, 391(10118), pp. 309–318. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32812-X.
- Lee, S., Lee, Y., Kim, Y., et al. (2024). Beneficial effects of cannabidiol from Cannabis. *Appl Biol Chem*, 67, 32. <https://doi.org/10.1186/s13765-024-00867-w>
- Levine, B.S. and LeBeau, M., 2020. Miscellaneous central nervous system depressants. In: K. J. H. Alpert and C. L. Wetli, eds. *Forensic Toxicology: Principles and Concepts*. Springer.
- Leyrer-Jackson, J.M., Acuña, A.M. & Olive, M.F. (2022) 'Current and emerging pharmacotherapies for opioid dependence treatments in adults: A comprehensive update', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 23(16), pp. 1819–1830. doi: 10.1080/14656566.2022.2140039.
- Li JH, Lin LF (1998) Genetic toxicology of abused drugs: a brief review. *Mutagenesis* 13(6):557–565. DOI: 10.1093/mutage/13.6.557
- Lieber, M.B. & Sullivan, E.E., 2019. A review of epigenetics in human consciousness. *Cogent Psychology*, 6(1), p.1668222.
- Lindsey, W.T., Stewart, D. & Childress, D. (2012) 'Drug interactions between common illicit drugs and prescription therapies', *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 38(4), pp. 334–343. doi: 10.3109/00952990.2011.643997.
- Ling, W. and Shoptaw, S., (2019). Depot buprenorphine injection in the management of opioid use disorder: from development to implementation. *Substance Abuse: Research and Treatment*. DOI: 10.2147/SAR.S155843.
- Lofwall, M.R. & Fanucchi, L.C. (2021) 'Long-acting buprenorphine injectables: Opportunity to improve opioid use disorder treatment among rural populations', *Preventive Medicine*, 152(Pt 2), p. 106756. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106756.
- Lovari, P.L., 2016. *Kemet. Storia dell'Antico Egitto*. Turin: Harmakis Edizioni.
- Luppi, A.I., Carhart-Harris, R.L., Roseman, L., Pappas, I., Menon, D.K. and Stamatakis, E.A., 2021. LSD alters dynamic integration and segregation in the human brain. *NeuroImage*, 227, p.117653. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117653
- Lutz, P. E., & Kieffer, B. L. (2013). Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends in neurosciences*, 36(3), 195-206. DOI: 10.1016/j.tins.2012.11.002
- Madras, B.K., Ahmad, N.J., Wen, J. & Sharfstein, J. (2020) 'Improving access to evidence-based medical treatment for opioid use disorder: Strategies to address key barriers within the treatment system', *NAM Perspectives*, 2020, p. 10.31478/202004b. doi: 10.31478/202004b.

- Maier, L. J., Ferris, J. A., & Winstock, A. R. (2018). Pharmacological cognitive enhancement among non-ADHD individuals—a cross-sectional study in 15 countries. *International Journal of Drug Policy*, 58, 104–112.
- Maier, L. J., Liechti, M. E., Herzig, F., & Schaub, M. P. (2013). To Dope or Not to Dope: Neuroenhancement with Prescription Drugs and Drugs of Abuse Among Swiss University Students. *Public Library of Science one*, 8(11), e77967. doi: 10.1371/journal.pone.0077967
- Martell, J.P., Konakanchi, J.S. & Sethi, R. (2022) ‘Treating opioid use disorder with rapid micro induction technique of sublingual buprenorphine/naloxone in an outpatient setting: A case report’, *Journal of Addictive Diseases*, 40(3), pp. 439–443. doi: 10.1080/10550887.2021.1996153.
- Mattick, R.P., Kimber, J., Breen, C. & Davoli, M., 2004. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), p.CD002207. doi:10.1002/14651858.CD002207.pub2.
- Mayer, S., Boyd, J., Collins, A., Kennedy, M. C., Fairbairn, N., & McNeil, R. (2018). Characterizing fentanyl-related overdoses and implications for overdose response: Findings from a rapid ethnographic study in Vancouver, Canada. *Drug and alcohol dependence*, 193, 69–74. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.09.006
- McCance-Katz, E.F., Sullivan, L. & Nallani, S. (2010) ‘Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: A review’, *American Journal of Addiction*, 19(1), pp. 4–16. doi: 10.1111/j.1521-0391.2009.00005.x.
- McGuire, P., Robson, P. J., Cubala, W. J., Vasile, D., Morrison, P. D., Barron, R., & Wright, S. (2018). Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 175(3), 225–231. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17030325
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. (2016). Citalopram: Suspected drug interaction with cocaine. *Drug Saf Update*, 9(12), 2.
- Mitchell, M.M., Schwartz, R.P., Choo, T.-H., Pavlicova, M., O’Grady, K.E., Gryczynski, J., Stitzer, M.L., Nunes, E.V. & Rotrosen, J. (2021) ‘An alternative analysis of illicit opioid use during treatment in a randomized trial of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone: A per-protocol and completers analysis’, *Drug and Alcohol Dependence*, 219, p. 108422. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108422.
- Moon, D., 2024. MAO-A and MAO-B: Neurotransmitter levels, genetics, and warrior gene studies. *Genetic Lifehacks*, 13 December. <https://www.geneticlifehacks.com/maoa/>
- Moon, K.-H., Upreti, V.V., Yu, L.-R., Lee, I.J., Ye, X., Eddington, N.D., Veenstra, T.D. & Song, B.-J. (2008) ‘Mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy)-mediated mitochondrial dysfunction in rat liver’, *Proteomics*, 8(18), pp. 3906–3918. doi: 10.1002/pmic.200800215.
- Moore, W., Adu, O. & Haire-Kendall, S., 2020. Sedative Agents (Benzodiazepines). In: *Sedation and Analgesia for the Pediatric Intensivist*. 1st ed. Cham: Springer, pp.57–69. doi:10.1007/978-3-030-52555-2_5.
- Moore, W., Adu, O., & Haire-Kendall, S. (2021). Sedative Agents (Benzodiazepines). In: Kamat, P. P., & Berkenbosch, J. W. (Eds.), *Sedation and Analgesia for the Pediatric Intensivist*. Springer, Cham.
- Morgan, C. J., Curran, H. V., & Independent Scientific Committee on Drugs (ISCD). (2012). Ketamine use: a review. *Addiction*, 107(1), 27–38
- Morgan, W. W. (1990). Abuse liability of barbiturates and other sedative hypnotics. *Advances in alcohol & substance abuse*, 9(1-2), 67–82.
- Na, P.J., Scodes, J., Fishman, M., Rotrosen, J. & Nunes, E.V. (2022) ‘Co-occurring depression and suicidal ideation in opioid use disorder: Prevalence and response during treatment with buprenorphine-naloxone and injection naltrexone’, *Journal of Clinical Psychiatry*, 83(3), p. 21m14140. doi: 10.4088/JCP.21m14140.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2024). Drug Use and Addiction: National Trends. NIDA, National Institutes of Health. Available at: <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics>.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2024). *Opioid Overdose Crisis*. Διαθέσιμο στο: <https://www.drugabuse.gov/publications/opioid-crisis>
- National Institute on Drug Abuse. (2021). Opioid Overdose Crisis.
- Nestler E. J. (2005) The neurobiology of cocaine addiction. *Sci Pract Perspect* 3(1):4–10
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445–1449. doi: 10.1038/nm1578
- Nestler, E. J. (2013). Cellular basis of memory for addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(4), 431–443. doi: 10.31887/DCNS.2013.15.4/enestler
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264–355. doi: 10.1124/pr.115.011478
- Nichols, D.E., 2018. Chemistry and structure-activity relationships of psychedelics. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 36, pp.1–43. doi:10.1007/7854_2017_475.
- NIDA. (2022). National Institute on Drug Abuse: Heroin Research Report.
- NIDA. (n.d.). U.S. overdose deaths involving benzodiazepines, by opioid involvement, 1999–2022. (εικόνα στα βαρβιτουρικά – κλοναζεπάμη)

- Ochoa-de la Paz, L.D., Gúlias-Cañizo, R., D'Abril Ruíz-Leyja, E., Sánchez-Castillo, H. and Parodi, J., 2020. The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. *Revista Mexicana de Neurociencia*. DOI: 10.24875/RMN.20000050
- Odell L. R., Skopec J., McCluskey A. (2006). A 'cold synthesis' of heroin and implications in heroin signature analysis: Utility of trifluoroacetic/acetic anhydride in the acetylation of morphine. *Forensic Science International*, Volume 164, Issues 2–3, 221–229 <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2006.02.009>
- Olsen, Y. & Sharfstein, J.M. (2014). Confronting the stigma of opioid use disorder—and its treatment. *JAMA*, 311(14), pp. 1393–1394. DOI: 10.1001/jama.2014.2147
- Opheim, A., Gaulen, Z., Solli, K.K., Latif, Z.-E.-H., Fadnes, L.T., Šaltytė Benth, J., Kunøe, N. & Tanum, L. (2021) 'Risk of relapse among opioid-dependent patients treated with extended-release naltrexone or buprenorphine-naloxone: A randomized clinical trial', *American Journal of Addiction*, 30(5), pp. 453–460. doi: 10.1111/ajad.13151.
- Opioid receptors in GtoPdb v.2023.1 (2023). IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE, 2023(1). Borsodi A et al
- Osborne, R., Joel, S., Trew, D. & Slevin, M., 1990. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 47(1), pp.12–19. doi:10.1038/clpt.1990.2
- Pablo, B. C., Meza, M. R., & Marschitz, M. H. (2017). *Enantiomeric specificity of salsolinol on the μ -opioid receptor: A molecular modeling study*. [Dialnet Reference](#)
- Palamar, J. J., Le, A., & Cleland, C. M. (2018). Nonmedical opioid use among electronic dance music party attendees in New York City. *Drug and alcohol dependence*, 186, 226–232. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.03.001
- Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K.C., Novaes, M.M., Pessoa, J.A., Mota-Rolim, S.A., Corrêa de Araújo, D.B. and Ribeiro, S., 2019. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, 49(4), pp.655–663. DOI: 10.1017/S0033291718001356.
- Panei, P., Germinario, E., Itró, I., Marzi, M., & Bugarini, M. (2009). Diagnostic and therapeutic protocol of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder for the Italian ADHD Registry. *Rapporti ISTISAN-Istituto Superiore di Sanità*, https://www.researchgate.net/publication/261704477_Protocollo_diagnostico_e_terapeutico_della_sindrome_da_iperattivita_e_deficit_di_attezione_per_il_Registro_nazionale_ADHD_Attention_Deficit_Hyperactivity_Disorder.
- Pani P. P., Trogu E, Vecchi S, Amato L (2011) Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD002950 doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002950.pub3>.
- Pasternak GW, Pan YX (2013) Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. *Pharmacol Rev* 65(4):1257–1317. doi: 10.1124/pr.112.007138
- Pattinson, K. T. (2008). Opioids and the control of respiration. *British Journal of Anaesthesia*, 100(6), 747–758. doi: 10.1093/bja/aen094
- Pergolizzi, J.V. Jr, Annabi, H., Gharibo, C. & LeQuang, J.A. (2019) 'The role of lofexidine in management of opioid withdrawal', *Pain Therapy*, 8(1), pp. 67–78. doi: 10.1007/s40122-018-0108-7.
- Pergolizzi, J.V. Jr. and Raffa, R.B., 2020. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. DOI: 10.1111/jcpt.13114.
- Perrone, D., Helgesen, R. D., & Fischer, R. G. (2013). United States drug prohibition and legal highs: How drug testing may lead cannabis users to Spice. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 20(3), 216–224. doi: <https://doi.org/10.3109/09687637.2012.749392>
- Pertwee RG (2005) Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 168:1–51
- Pisano, V.D., Putnam, N.P., Kramer, H.M., Franciotti, K.J., Halpern, J.H. & Holden, S.C. (2017) 'The association of psychedelic use and opioid use disorders among illicit users in the United States', *Journal of Psychopharmacology*, 31(5), pp. 606–613. doi: 10.1177/0269881117691453.
- Poliwoda, S., Noor, N., Jenkins, J.S., Stark, C.W., Steib, M., Hasoon, J., Varrassi, G., Urits, I., Viswanath, O., Kaye, A.M. & Kaye, A.D. (2022) 'Buprenorphine and its formulations: A comprehensive review', *Health Psychology Research*, 10(3), p. 37517. doi: 10.52965/001c.37517.
- Pomara C, Cassano T, D'Errico S et al (2012) Data available on the extent of cocaine use and dependence: biochemistry, pharmacologic effects and global burden of disease of cocaine abusers. *Cur Med Chem* 19(33):5647–5657.
- Ponizovsky AM and Grinshpoon A, Quality of life among heroin users on buprenorphine versus methadone maintenance. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2007. 33(5): p. 631–42
- Prosser JM, Nelson LS (2012) The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol* 8(1):33–42 doi: 10.1007/s13181-011-0193-z
- Quinn, D. I., Wodak, A., & Day, R. O. (1997). Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of illicit drug use and treatment of illicit drug users. *Clinical Pharmacokinetics*, 33(5), 344–400. doi: 10.2165/00003088-199733050-00003
- Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., Finnerup, N.B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F.J., Mogil, J.S., Ringkamp, M., Sluka, K.A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M.D., Tutelman,

- P.R., Ushida, T. & Vader, K. (2020) The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), pp. 1976–1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
- Rang, R., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2015). *Rang & Dale Pharmacologia*. Elsevier Brasil
- Rasmussen, N. (2006). Making the first anti-depressant: Amphetamine in American medicine, 1929–1950. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 61(3), 288–323. doi:10.1093/jhmas/jrj039
- Reece AS (2009) Chronic toxicology of cannabis. *Clin Toxicol* 47(6):517–524 doi: 10.1080/15563650903074507
- Reece AS, Hulse GK (2016) Chromothripsis and epigenomics complete causality criteria for cannabis and addiction-connected carcinogenicity, congenital toxicity and heritable genotoxicity. *Mutat Res* 789:1–11
- Reece, A.S. & Hulse, G.K. (2020) Cannabis and Pregnancy Don't Mix. *Missouri Medicine*, 117(6), pp. 530–531. Available at: PMCID: PMC7721409 [PMID: 33311778].
- Richards J. R., Garber D., Laurin E. G., Albertson T. E., Derlet R. W., Amsterdam E. A., Olson K. R., Ramoska E. A., Lange R. A. (2016) Treatment of cocaine cardiovascular toxicity: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* 54(5):345–364. doi: 10.3109/15563650.2016.1142090
- Robbins, J.L., Englander, H. & Gregg, J. (2021) 'Buprenorphine microdose induction for the management of prescription opioid dependence', *Journal of the American Board of Family Medicine*, 34(Suppl), pp. S141–S146. doi: 10.3122/jabfm.2021.S1.200236.
- Robison, A. J., & Nestler, E. J. (2011). Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11), 623–637. doi: 10.1038/nrn3111
- Rook, E.J., Huitema, A.D.R., van den Brink, W., van Ree, J.M. & Beijnen, J.H., (2006). Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: review of the literature. *Current Clinical Pharmacology*, 1(1), pp.109–118. doi:10.2174/157488406775268219
- Roque Bravo, R., Faria, A. C., Brito-da-Costa, A. M., Carmo, H., Mladěnka, P., Dias da Silva, D., Remião, F., & on behalf of The OEMONOM Researchers. (2022). Cocaine: An updated overview on chemistry, detection, biokinetics, and pharmacotoxicological aspects including abuse pattern. *Toxins*, 14(4), 278. <https://doi.org/10.3390/toxins14040278>
- Rosenthal, R.N. (2019) 'Novel formulations of buprenorphine for treatment of opioid use disorder', *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 17(2), pp. 104–109. doi: 10.1176/appi.focus.20180043.
- Roth, T., 2007. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3(5 Suppl), pp. S7–S10. doi:10.5664/jcsm.26929.
- Sahakian, B.J. & Morein-Zamir, S. (2011) Neuroethical issues in cognitive enhancement. *Journal of Psychopharmacology*, 25(2), pp. 197–204. doi: 10.1177/0269881109106926
- Salvador, J.G., Bhatt, S.R., Jacobsohn, V.C., Maley, L.A., Alkhafaji, R.S., Rishel Brakey, H., Myers, O.B. & Sussman, A.L. (2021) 'Feasibility and acceptability of an online ECHO intervention to expand access to medications for treatment of opioid use disorder, psychosocial treatments and supports', *Substance Abuse*, 42(4), pp. 610–617. doi: 10.1080/08897077.2020.1806184.
- SAMHSA – Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2020). Medications for opioid use disorder. Retrieved from <https://www.samhsa.gov/>
- Scheck J. (2016). The wall street journal. Tramadol: The Opioid Crisis for the Rest of the World An addictive synthetic painkiller that some studies say is as powerful as morphine remains unregulated on the recommendation of the World Health Organization, helping spread abuse and addiction in the developing world. <https://www.wsj.com/articles/tramadol-the-opioid-crisis-for-the-rest-of-the-world-1476887401>.
- Schifano, F., Albanese, A., Fergus, S., Stair, J.L., Deluca, P., Corazza, O., Davey, Z., Corkery, J., Siemann, H., Scherbaum, N., Farré, M., Torrens, M., Demetrovics, Z. & Ghodse, A.H. (2011) Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berlin)*, 214(3), pp. 593–602. doi: 10.1007/s00213-010-2070-x
- Schifano, F., Di Furia, L., Forza, G., Minicuci, N., & Bricolo, R. (1998). MDMA (ecstasy) consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug and alcohol dependence*, 52(1), 85–90.
- School of Health and Related Research (SchHARR), University of Sheffield. Clinical Guidelines for the Management of Anxiety: Management of Anxiety (Panic Disorder, with or without Agoraphobia, and Generalised Anxiety Disorder) in Adults in Primary, Secondary and Community Care [Internet]. London: National Collaborating Centre for Primary Care (UK); 2004 Dec. PMID: 20945576.
- Schultz, S., Mayer, D., Pfeiffer, M., Stumm, R., Koch, T., & Höllt, V. (2004). Morphine induces terminal μ -opioid receptor desensitization by sustained phosphorylation of serine-375. *The EMBO journal*, 23(16), 3282–3289. doi: 10.1038/sj.emboj.7600334
- Seefelder, M. & Bordiga, R., 1990. Oppio: storia di una droga dagli Egizi a oggi.
- Sell, R.L., Robinson, L.F. and Lankenau, S.E., 2021. Overdose response among trained and untrained women with a history of illicit drug use: a mixed-methods examination. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. DOI: 10.1080/09687637.2020.1818691.
- Selley, D. E., Herbert, J. T., Morgan, D., Cook, C. D., Picker, M. J., & Sim Selley, L. J. (2003). Effect of strain and sex on μ

- opioid receptor-mediated G protein activation in rat brain. *Brain research bulletin*, 60(3), 201-208. doi: 10.1016/s0361-9230(03)00014-5
- Selley, D. E., Liu, Q., & Childers, S. R. (1998). Signal transduction correlates of mu opioid agonist intrinsic efficacy: receptor-stimulated [35S] GTP γ S binding in mMOR-CHO cells and rat thalamus. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285(2), 496-505.
- Sharma, A., & Couture, J. (2014). A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy*, 48(2), 209-225.
- Sharma, P., Murthy, P., & Bharath, M. M. S. (2012). Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: Clinical implications. *Iranian Journal of Psychiatry*, 7(4), 149-156.
- Shellenberg, T. P., Stoops, W. W., Lile, J. A., Rush, C. R. (2020). An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: Therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 13(8), 825-833. doi: 10.1080/17512433.2020.1796636\
- Siegel, G. J., Albers, R. W., & Agranoff, B. W. (1998). Molecular, cellular and medical aspects. *Basic Neurochemistry*. 6th edition. Lippincott-Raven, Philadelphia, 86-90
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20385/>
- Signore, G., 2013. *Storia della Farmacia: Dalle origini al XXI secolo*. Milan: Edra Masson.
- Sleigh J, Harley M, Voss L, Denny B (2014) Ketamine more mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends Anest Crit Care* 4(2-3):76-81 doi: 10.1016/j.tacc.2014.03.002.
- Smith, M. E., & Farah, M. J. (2011). Are prescription stimulants “smart pills”? The epidemiology and cognitive neuroscience of prescription stimulant use by normal healthy individuals. *Psychological Bulletin*, 137(5), 717-741. doi: 10.1037/a0023825
- Somer, E. (2005). Opioid use disorder and dissociation. ResearchGate PDF.
- Soyka, M. (2017). Treatment of benzodiazepine dependence. *New England Journal of Medicine*, 376(12), 1147-1157. doi: 10.1056/NEJMr1611832
- Stancil, S.L., Abdel-Rahman, S. & Wagner, J. (2021) ‘Developmental considerations for the use of naltrexone in children and adolescents’, *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 26(7), pp. 675-695. doi: 10.5863/1551-6776-26.7.675.
- Stein, C., Schäfer, M., & Machelska, H. (2003). Attacking pain at its source: New perspectives on opioids. *Nature Medicine*, 9(8), 1003-1008. doi: 10.1038/nm908
- Stephen, F. (2018). The Pharmacology of Amphetamine and Methylphenidate: Relevance to the Neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Other Psychiatric Comorbidities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 87. 10.1016/j.neubiorev.2018.02.001.
- Stevens, J. C., & Pollack, M. H. (2005). Benzodiazepines in clinical practice: consideration of their long-term use and alternative agents. (n.d.). *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(Suppl 2), 21-27. PMID 15762816. The frequent use of benzodiazepines for the treatment of anxiety is likely a reflection of their effectiveness, rapid onset of anxiolytic effect, and tolerability.
- Strang, J., McDonald, R., Alqurshi, A., Royall, P., Taylor, D. & Forbes, B., 2016. Naloxone without the needle - systematic review of candidate routes for non-injectable naloxone for opioid overdose reversal. *Drug and Alcohol Dependence*, 163, pp.16-23. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.02.042.
- Su, T.-P., & Hayashi, T. (2001). Cocaine affects the dynamics of cytoskeletal proteins via signal receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(9) 456-458
- Sun, E. C., Dixit, A., Humphreys, K., Darnall, B. D., Baker, L. C., & Mackey, S. (2017). Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *bmj*, 356, j760.
- Swanson, C. J., Perry, K. W., Koch-Krueger, S., Katner, J., Svensson, K. A., & Bymaster, F. P. (2006). Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology*, 50(6), 755-760.
- Swanson, J., Baler, R.D. & Volkow, N.D., 2011. Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: a decade of progress. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), pp.207-226. doi:10.1038/npp.2010.160.
- Szumliński, K.K., Ary, A.W. and Lominac, K.D., 2007. Homers regulate drug-induced neuroplasticity: Implications for addiction. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), pp.112-133. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.07.031.
- Tanum, L., Solli, K.K., Latif, Z.-E.-H., Šaltyte Benth, J., Opheim, A., Sharma-Haase, K., Krajci, P. & Kunøe, N. (2017) ‘Effectiveness of injectable extended-release naltrexone vs daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence: A randomized clinical noninferiority trial’, *JAMA Psychiatry*, 74(12), pp. 1197-1205. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3206.
- Taylor, D.R. (2005) The Pharmacology of Fentanyl and Its Impact on the Management of Pain. *Medscape Neurology*, 7(2). 2005 Medscape. Available at: <https://www.medscape.com>.
- Tenev, V., Nikolova, M. (2020). Pharmacodynamic Evaluation: Drug Dependency and Addiction. In: Hock, F., Gralinski, M. (eds) *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical*

- Pharmacology. Springer, Cham. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-68864-0_49
- Thompson, J. W. (2005). Let them eat Prozac: The unhealthy relationship between the pharmaceutical industry and depression. *Psychiatric Services*, 56(3), 365–365. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.56.3.365>.
- Tkacz, J., Severt, J., Cacciola, J. & Ruetsch, C. (2012) ‘Compliance with buprenorphine medication-assisted treatment and relapse to opioid use’, *American Journal of Addiction*, 21(1), pp. 55–62. doi: 10.1111/j.1521-0391.2011.00186.x.
- Tofighi, B., Isaacs, N., Byrnes-Enoch, H., Lakew, R., Lee, J.D., Berry, C. & Schatz, D. (2019) ‘Expanding treatment for opioid use disorder in publicly funded primary care clinics: Exploratory evaluation of the NYC health + hospitals buprenorphine ECHO program’, *Journal of Substance Abuse Treatment*, 106, pp. 1–3. doi: 10.1016/j.jsat.2019.08.003.
- Tone, A. (2005). Listening to the Past: History, Psychiatry, and Anxiety. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 50(7), 373–380. <https://doi.org/10.1177/070674370505000702>.
- Tone, A. (2005). *The Age of Anxiety: A History of America's Turbulent Affair with Tranquilizers*. New York: Basic Books.
- Torregrossa, M. (2018). *Neural mechanisms of addiction*.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2024). *World Drug Report 2024*. Vienna: UNODC.
- UNODC (2024). *World Drug Report 2024*. United Nations Office on Drugs and Crime. Available at: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2024>.
- Urits, I., Patel, A., Zusman, R., Virgen, C.G., Mousa, M., Berger, A.A., Kassem, H., Jung, J.W., Hasoon, J., Kaye, A.D. & Viswanath, O. (2020) ‘A comprehensive update of lofexidine for the management of opioid withdrawal symptoms’, *Psychopharmacology Bulletin*, 50(3), pp. 76–96.
- Vakkalanka, P., Lund, B.C., Arndt, S., Field, W., Charlton, M., Ward, M.M. & Carnahan, R.M. (2021) ‘Association between buprenorphine for opioid use disorder and mortality risk’, *American Journal of Preventive Medicine*, 61(3), pp. 418–427. doi: 10.1016/j.amepre.2021.02.026.
- van der Meer, P.B., Fuentes, J.J., Kaptein, A.A., Schoones, J.W., de Waal, M.M., Goudriaan, A.E., Kramers, K., Schellekens, A., Somers, M., Bossong, M.G. & Batalla, A. (2023) ‘Therapeutic effect of psilocybin in addiction: A systematic review’, *Frontiers in Psychiatry*, 14, p. 1134454. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1134454.
- Van Dort CJ, Baghdoyan HA, Lydic R. (2008). Neurochemical modulators of sleep and anesthetic states. *Int Anesthesiol Clin*. ;46(3):75-104. doi: 10.1097/AIA.0b013e318181a8ca. PMID: 18617819; PMCID: PMC2745232.
- Volkow N.D., Morales M. (2015) The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell* 162(4):712–725 doi: 10.1016/j.cell.2015.07.046
- Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, Wargo EM. (2019). Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. *JAMA Psychiatry*. 76(2):208–216. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3126
- Volkow, N. D., Benveniste, H., & McLellan, A. T. (2018). Use and misuse of opioids in chronic pain. *Annual Review of Medicine*, Vol. 69:451–465. doi: 10.1146/annurev-med-011817-044739
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Baler, R. D., & Tomasi, D. (2013). Unbalanced neuronal circuits in addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 639–648. doi: 10.1016/j.conb.2013.01.002
- Volkow, N.D., Fowler, J.S. & Wang, G.-J. (2003) The addicted human brain: insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*, 111(10), pp. 1444–1451. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI18533>
- Volkow, N.D., Frieden, T.R., Hyde, P.S. & Cha, S.S., (2014). Medication-assisted therapies—tackling the opioid-overdose epidemic. *The New England Journal of Medicine*, 370(22), pp.2063–2066. doi:10.1056/NEJMp1402780.
- Volkow, N.D., Koob, G.F. & McLellan, A.T., (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *The New England Journal of Medicine*, 374(4), pp.363–371. doi:10.1056/NEJMr1511480.
- Wakeman, S.E., Laroche, M.R., & Ameli, O. (2020). Comparative effectiveness of different treatment pathways for opioid use disorder. *JAMA Network Open*, 3(1), e1920622. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20622
- Wang, C., Charles, J., Morrison, G., Wotherspoon, T. & Preuss, C. (2023) *Pharmacology of Human Anxiety*. CRC Press eBooks, 85-108. <https://doi.org/10.1201/9781003333821-5>.
- Washton, A.M. & Resnick, R.B., 1981. Clonidine in opiate withdrawal: review and appraisal of clinical findings. *Pharmacotherapy*, 1(2), pp.140–146. doi:10.1002/j.1875-9114.1981.tb03561.x.
- Weber, A.N., Trebach, J., Brenner, M.A., Thomas, M.M. & Bormann, N.L. (2024) ‘Managing opioid withdrawal symptoms during the fentanyl crisis: A review’, *Substance Abuse and Rehabilitation*, 15, pp. 59–71. doi: 10.2147/SAR.S433358.
- Werling, L.L., Lauterbach, E.C. & Calef, U., 2007. Dextromethorphan as a potential neuroprotective agent with unique mechanisms of action. *The Neurologist*, 13(5), pp.272–293. doi:10.1097/NRL.0b013e3180f60bd8.
- Wesson, D.R. & Ling, W. (2003) ‘The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS)’, *Journal of Psychoactive Drugs*, 35(2), pp. 253–259. doi: 10.1080/02791072.2003.10400007.

- Wikipedia. (n.d.). Barbiturici. (Εικόνα βαρβιτουρικών στην εισαγωγή)
- Williams, A.R., Samples, H. and Crystal, S., 2020. Acute care, prescription opioid use, and overdose following discontinuation of long-term buprenorphine treatment for opioid use disorder. *American Journal of Psychiatry*. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19060612.
- Williams, J.T., Ingram, S.L., Henderson, G., Chavkin, C., von Zastrow, M., Schulz, S., Koch, T., Evans, C.J. & Christie, M.J., 2013. Regulation of μ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacological Reviews*, 65(1), pp.223–254. doi:10.1124/pr.112.005942.
- Woolfolk, R. (Ed.). (2020). *Psychopathology – An international and interdisciplinary perspective*. doi: 10.5772/intechopen.73949
- World Health Organization (WHO) (2023). Global status report on substance use 2023. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240070434>
- World Health Organization (WHO) (2023). *Global Status Report on Substance Use*. Geneva: WHO.
- Yaksh, T. & Wallace, M. (2017) Opioids, Analgesia, and Pain Management. In: Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R. & Knollmann, B.C. (eds.) *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th edn. McGraw-Hill Education. doi: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=170269577>.
- Zacny, J.P., Conley, K. & Galinkin, J., 1997. Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous buprenorphine and morphine in healthy volunteers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 282(3), pp.1187–1197. doi:10.1097/00004714-199709000-00020.
- Zhang, J., Ferguson, S. S., Barak, L. S., Bodduluri, S. R., Laporte, S. A., Law, P. Y., & Caron, M. G. (1998). Role for G protein-coupled receptor kinase in agonist-specific regulation of μ -opioid receptor responsiveness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(12), 7157-7162. doi: 10.1073/pnas.95.12.7157
- Zhao, J., Xin, X., Xie, G., Palmer, P.P. & Huang, Y. (2012) Molecular and cellular mechanisms of the age-dependency of opioid analgesia and tolerance. *Molecular Pain*, 8, p. 38. doi: 10.1186/1744-8069-8-38.
- Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων.
- Δελτίο Τύπου Υπουργείου Υγείας Ελληνικής Δημοκρατίας. (2024). Retrieved from <https://www.moh.gov.gr/articles/ministry/grafeio-tyroy/press-releases/12532-pagkosmia-hmera-kata-twn-narkwtikwn-laquo-antimetwpish-ths-eksarthshs-xwris-diakriseis-raquo>
- ΕΚΤΕΠΙΝ. (2021-2022). Ετήσια Έκθεση.
- Ελληνική Ιατρική Εταιρεία για τα Κανναβινοειδή.
- Μαρσέλος, Μ. (1997). Εξαρτησιογόνες ουσίες σύγγραμμα. Τυπωθήτω ΓΙΩΡΓΟΣ ΔΑΡΔΑΝΟΣ.
- Π.Ο.Υ. - Μεταφραστική Επιμέλεια Μαλλιώρα Μινέρβα-Μελπομένη. (2010). Λεξικό για το αλκοόλ και τις λουπές ψυχοδραστικές ουσίες.
- Ράντης, Κ. (2023). Ενημερότητα και αντιμετώπιση από επαγγελματίες ψυχικής υγείας των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης για ουσιοεξαρτημένους: Παρούσα κατάσταση και μελλοντικές προσεγγίσεις. Retrieved from <https://ikee.lib.auth.gr/record/360357/files/GRI-2024-47051.pdf>
- Συντονιστικό Όργανο Δίωξης Ναρκωτικών – Εθνική Μονάδα Πληροφοριών. (2021). Ετήσια Έκθεση του ΣΟΔΝ-ΕΜΠ για τα ναρκωτικά στην Ελλάδα. Retrieved from <https://www.astynomia.gr/file/2022/12/%CE%95%CE%9A%CE%98%CE%95%CE%A3%CE%97-%CE%A3%CE%9F%CE%94%CE%9D-%CE%95%CE%9C%CE%A0-%CE%88%CF%84%CE%BF%CF%85%CF%82-2021.pdf>
- Ψηφιακό υλικό Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Retrieved from <https://www.pharm.auth.gr/wp-content/uploads/sites/83/2017/03/%CE%91%CE%9D%CE%91%CE%9B%CE%93%CE%97%CE%A4%CE%99%CE%9A%CE%91.pdf>

Για την ολοκλήρωση και την κατάκτηση αυτού του «σκαλοπατιού» σε αυτή την ατελείωτη σκάλα της επιστήμης, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς:

Την «Υγεία», τη σωματική μα και την ψυχική, αφού δε με εγκατέλειψαν ούτε σε τούτο το «ταξίδι»...

Την «Επιμονή» και την «Υπομονή» που με συντρόφευσαν σε όλη τη διαδρομή, κι ας χάναμε το δρόμο μας κάπου-κάπου... Σε αυτά τα χρόνια, μεγαλώσαμε μαζί....

Τους Καθηγητές και τις Καθηγήτριες του μεταπτυχιακού προγράμματος, για όλα όσα μας μετέφεραν και μας μετέδωσαν, αλλά και για όποια επιστημονική ανησυχία τροφοδότησαν περαιτέρω.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω αφάνταστα μου τον Καθηγητή μου κύριο Κουρέτα Δημήτρη, ο οποίος διατελούσε πρόεδρος του προγράμματος κατά την εισαγωγή μου και τη φοίτησή μου. Κύριε Κουρέτα, σας ευχαριστώ βαθιά όχι μόνο μπου με δεχτήκατε ως φοιτήτρια στο πρόγραμμα, αλλά γιατί σε καθοριστικό σημείο, ήσασταν ο άνθρωπος αυτός που με παρακίνησε και μου επέτρεψε να συνεχίσω το μεταπτυχιακό και να το ολοκληρώσω. Κύριε Καθηγητά, λείπετε... Μα εύχομαι αυτά που δίνετε σε εμάς τους φοιτητές, να τα δίνετε σε όλο τον κόσμο της Θεσσαλίας...

Τους Καθηγητές της τριμελούς επιτροπής της μεταπτυχιακής μου εργασίας: Κοβάτση Αήδα – Καλλιόπη, Παπουτσή Ιωάννη και Χαλαμπαλάκη Μαρία. Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα Καθηγήτριά μου κυρία Κοβάτση που ανέλαβε την ευθύνη για την επίβλεψη της εργασίας αυτής με τον τόσο ευγενή και ξεκάθαρο τρόπο, παρά το ιδιαίτερα απαιτητικό της πρόγραμμα.

Ευχαριστώ επίσης ιδιαιτέρως τον Καθηγητή κύριο Παπουτσή Ιωάννη, που δέχτηκε να είναι μέρος της επιτροπής αυτής και να αξιολογήσει – υπό το πρίσμα του διδάσκοντα Τοξικολογίας – την εργασία αυτή. Η αποδοχή του και η συμβολή του είναι βαθιά εκτιμητές.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα την Καθηγήτριά μου κυρία Χαλαμπαλάκη Μαρία, η οποία ήταν δίπλα μου ως καθηγήτρια και άνθρωπος, από την πρώτη μέρα που επικοινωνήσα μαζί της. Κυρία Μαρία, δεν έχω λόγια για να εκφράσω τον βαθμό της ευγνωμοσύνης μου, αφού χωρίς εσάς ίσως να μην είχα φτάσει να γράφω αυτή τη σελίδα, από πολλές απόψεις. Μου δώσατε άπλετη κατανόηση, τρυφερότητα, σιγουριά και καθοδήγηση. Μου ανοίξατε διάπλατα τις πόρτες της σχολής και του γραφείου σας και με κάνατε να νιώσω μέρος της οικογένειας αυτής, ακόμη και αν οι συνθήκες στα χρόνια αυτά, είχαν παρόδους, ανηφοροκατηφόρες και αδιέξοδα. Τα λόγια πολλές φορές είναι περιττά οπότε επιλέγω να σας πω: Ευχαριστώ. Για όλα. Μακάρι μια μέρα να μπορέσω να δώσω πίσω σε κάποιον, όσα δώσατε εσείς σε εμένα...

Τους συμφοιτητές, τους συνεργάτες, τους φίλους, αλλά και όλους τους ανθρώπους που γνώρισα σε αυτό το ταξίδι των ετών... Όλοι τους μου χάρισαν κάτι το μοναδικό που θα έχω πάντα να με συντροφεύει.

Τους συναδέλφους και τους γνωστούς για όλη την υποστήριξη, το κουράγιο και τη φροντίδα.

Τον ξάδερφό μου Κώστα και την οικογένειά του, για όλα όσα μου προσέφερε και έκανε, για την απόλυτη κατανόηση και την εκπλήρωση κάθε ανάγκης μου.

Τη γιαγιά μου κι ας μην υπάρχει πια, καθώς μου έδινε κουράγιο κάθε φορά που ανέβαινα Καρδίτσα κι εγώ ήθελα να της φέρω κάποιο νέο χαρωπό... Για κάθε χάνι και έννοια μου ακούμπησε πάνω μου έστω και τόσο μεγάλη που ήταν στην πορεία μου αυτή... Για κάθε τηλεφώνημα που μου έκανε και με περίμενε να ανέβω πως και πως.

Την ευρύτερη οικογένειά μου... Ανθρώπους που γεννηθήκαμε συγγενείς, αλλά κι αυτούς που γίναμε από επιλογή... Με τα χρόνια, τις εμπειρίες και τα συναισθήματα. Σας ευχαριστώ για όλη την κατανόηση, την υπομονή, την εμπύκωση και την υπομονή!

Τον σύντροφό μου, που πορευτήκαμε μαζί και σε αυτό, όπως και στα άλλα, τα απλά, τα καθημερινά. Σε ευχαριστώ όσο κι αν μερικές φορές σου κάνω τη ζωή δύσκολη!

Πάνω από όλα όμως.... Μαμά... Μπαμπά... Ευχαριστώ για το παιδί που μου επιτρέπετε να είμαι ακόμη και σήμερα... Ευχαριστώ για όλα όσα μου δώσατε και για όλα όσα μου δίνετε κάθε μέρα και λεπτό... Άσχημα, όμορφα, δυσάρεστα κι ευχάριστα... Ήσασταν και είστε εδώ να τα βιώνουμε και να τα ζυμώνουμε με όποιον τρόπο και να ανακαλύπτουμε νέα μονοπάτια μαζί. Ευχαριστώ αληθινά, αφού τελικά με έκαναν τον άνθρωπο που είμαι... Υπόσχομαι να προσπαθώ να πορεύομαι στον κόσμο αυτόν σαν Ήλιος... Χωρίς αναστολές, κρυμμένες συνθήκες και φόβο, παρά με φως, ζωή, πυγμή κι αλήθεια.

Τον Προφессόρε μου, Occhiuto Francesco, αφού πίστεψε σε εμένα από την πρώτη στιγμή και έγινε μέντορας της ακαδημαϊκής μου ζωής, χωρίς καν να το καταλάβει. Professore....Dalla parte più profonda della mia anima... Mille volte... Grazie.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω εκείνο το πλίνθινο σπίτι ... Το σπίτι αυτό που τόσες εμπειρίες μου χάρισε, τόσες στιγμές, χαρές και συγκινήσεις... Σπίτι μου, ήσουν εκεί αρχίζοντας τον πηγαϊμό αυτόν, μα τώρα δεν υπάρχεις... Σε ευχαριστώ λοιπόν... Κι ας πούμε προς το παρόν «Εις το επανειδέν».