

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

## Διαχείριση της τοξίκωσης από οπιοειδή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών

Θ. Κυζιρίδης

Ψυχίατρος-Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Γ' Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ηρωίνη και άλλα οπιοειδή έχουν υψηλό δυναμικό κατάχρησης και μπορούν να προκαλέσουν αναπνευστική καταστολή. Τα τελευταία 15 χρόνια υπάρχει σημαντική αύξηση των θανάτων από υπερδοσολογία οπιοειδών η οποία αποτελεί κυρίαρχη αιτία θνησιμότητας σε εξαρτημένους ασθενείς που κάνουν ενέσιμη χρήση αυτών των ουσιών. Η τοξίκωση από οπιοειδή συναντάται συχνά στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) και αποτελεί ιατρικώς επείγουσα κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως και αποτελεσματικά.

Η δόση και το είδος του οπιοειδούς που προκαλεί τοξίκωση ποικίλουν από άτομο σε άτομο και εξαρτώνται από το επίπεδο ανοχής που παρουσιάζει στις επιδράσεις του με την κορύφωση αυτών των επιδράσεων να συμβαίνει συνήθως μέσα σε 2-3 ώρες. Τα κλασικά σημεία της διαταραχής στο επίπεδο συνείδησης, της άπνοιας και της μύσης είναι ενδεικτικά τοξίκωσης από οπιοειδή αλλά δεν είναι πάντοτε παρόντα όλα. Αναπνευστικός ρυθμός 12 αναπνοών το λεπτό, ή λιγότερο, σε ασθενή που δεν κοιμάται αποτελεί ισχυρή ένδειξη υπέρ τοξίκωσης από οπιοειδή, ιδιαίτερα αν συνυπάρχουν μύση ή καταστολή στο επίπεδο συνείδησης. Οι ασθενείς μπορεί να εκδηλώσουν άπνοια και πνευμονικό οίδημα που μπορεί να εξελιχθούν σε ανοξία, κώμα και θάνατο.

Η διάγνωση της τοξίκωσης από οπιοειδή είναι κλινική και οι εκδηλώσεις της εξαρτώνται από τον παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε, τη δόση, την οδό χορήγησης και την τυχόν παρουσία προσμείξεων, όπως μπορεί να συμβαίνει με τη χρήση ηρωίνης. Ο τοξικολογικός έλεγχος ούρων στο ΤΕΠ δεν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και δεν επηρεάζει την άμεση αντιμετώπιση του ασθενούς αλλά μπορεί να είναι χρήσιμος για τη συνέχεια της φροντίδας του και για ιατρονομικούς λόγους.

Σε περιπτώσεις αυξημένης κλινικής υποψίας τοξίκωσης από οπιοειδή απαιτείται η ταυτόχρονη εφαρμογή γενικών υποστηρικτικών μέτρων και η χορήγηση ναλοξόνης. Η ναλοξόνη είναι συναγωνιστικός ανταγωνιστής τόσο για τα ενδογενή όσο και για τα ξενοβιοτικά οπιοειδή, όπως η ηρωίνη, αλλά δεν προκαλεί αναπνευστική καταστολή ακόμη και αν χορηγηθεί σε υψηλές δόσεις. Ο στόχος της χορήγησης της είναι η επανέναρξη αυτόματου φυσιολογικού αερισμού.

Λέξεις ευρετηρίου: Επείγοντα, Ηρωίνη, Οπιοειδή, Τοξίκωση, Υπερδοσολογία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο συνδυασμός υψηλού δυναμικού κατάχρησης των οπιοειδών και της αναπνευστικής καταστολής που προκαλούν, η οποία μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο, έχει σαν αποτέλεσμα την εκθετική αύξηση των θανάτων από υπερδοσολογία οπιοειδών τα τελευταία 15 έτη και μια σοβαρή κρίση δημόσιας υγείας. Η τρέχουσα επιδημική κρίση της χρήσης οπιοειδών φαίνεται να οφείλεται σε κατάχρηση φαιντανύλης και παραγώγων της αν και ηρωίνη και συνταγογραφούμενα οπιοειδή φαίνεται επίσης να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο [1].

Μάλιστα, οι ασθενείς που κάνουν ενέσιμη χρήση ουσιών έχουν δυσανάλογα υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με τη χρήση. Ειδικότερα, η υπερδοσολογία οπιοειδών αποτελεί κυρίαρχη αιτία θνησιμότητας σε αυτή την ομάδα με τις περιπτώσεις μη θανατηφόρου υπερδοσολογίας να είναι συχνές και να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης επόμενου επεισοδίου που θα οδηγήσει στον θάνατο [2].

Το 2015, στις ΗΠΑ, πάνω από 33.000 θάνατοι αποδόθηκαν σε υπερδοσολογία οπιοειδών, από τους οποίους περίπου 13.000 αφορούσαν τη χρήση ηρωίνης. Στην ίδια χώρα, κατά το διάστημα 2010-2014, οι επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) για υπερδοσολογία οπιοειδών, πλην της ηρωίνης, ελαττώθηκαν κατά 4% ενώ αυτές για υπερδοσολογία από ηρωίνη αυξήθηκαν κατά περισσότερο από 200%. Το έτος 2014 αντιστοιχούσαν 5,2 επισκέψεις σε ΤΕΠ για κάθε θάνατο από υπερδοσολογία οπιοειδών [3] και το έτος 2017

πάνω από 47.600 Αμερικανοί πέθαναν από υπερδοσολογία οπιοειδών (περιλαμβανομένων οπιοειδών αναλγητικών, ηρωίνης και φαιντανύλης) ξεπερνώντας τον αριθμό θανάτων από τροχαία ατυχήματα και πυροβόλα όπλα [4]. Μελέτες στην Αυστραλία έχουν δείξει ότι μεταξύ 50% και 70% των ατόμων που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ηρωίνης έχουν βιώσει τουλάχιστον ένα επεισόδιο υπερδοσολογίας που δεν οδήγησε στον θάνατο με το 20%-30% να αναφέρουν πως αυτό συνέβη τους προηγούμενους 12 μήνες [5].

Συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, όπως αυτοί που μόλις ολοκλήρωσαν κλειστό πρόγραμμα απεξάρτησης ή αποφυλάκιστηκαν, παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για θάνατο από υπερδοσολογία οπιοειδών. Οι τελευταίοι παρουσιάζουν μετά την αποφυλάκισή τους υψηλότερη θνησιμότητα τόσο από όλες τις αιτίες όσο και από υπερδοσολογία συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό [6]. Ένας προφανής λόγος για τα παραπάνω είναι η απώλεια της ανοχής στις επιδράσεις των οπιοειδών. Πρόσφατα δεδομένα επίσης δείχνουν ότι άτομα που επιβιώνουν από ένα μη θανατηφόρο επεισόδιο υπερδοσολογίας βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο επόμενου επεισοδίου τόσο μέσα στις πρώτες 30 ημέρες όσο και μέσα στους πρώτους 12 μήνες [5]. Στον Πίνακα 1 [7] παραθέτουμε τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επεισοδίου τοξίκωσης από ηρωίνη.

**Πίνακας 1.** Παράγοντες κινδύνου για τοξίκωση από ηρωίνη [7].

	Μη θανατηφόρος υπερδοσολογία	Θανατηφόρος υπερδοσολογία
Φύλο	Χωρίς διαφορές μεταξύ φύλων	Σημαντική επικράτηση ανδρών
Ηλικία	Μετά από αρκετά χρόνια χρήσης ηρωίνης	Μέση ηλικία περίπου 30-35 έτη
Εξάρτηση	Μακροχρόνια	Μακροχρόνια-Συνήθως πάνω από 10 χρόνια χρήσης
Θεραπευτικό πλαίσιο	Στις αρχές της θεραπείας	
Χρήση πολλαπλών ουσιών	Αυξημένος κίνδυνος με χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών  Βενζοδιαζεπίνες ανευρίσκονται συχνά  Ισχυρή συσχέτιση με αλκοόλ	Αλκοόλ σε πάνω από τις μισές περιπτώσεις
Καθαρότητα ηρωίνης	Μέτρια συσχέτιση-σπανίως ανιχνεύονται πρόσθετες ουσίες	Μέτρια συσχέτιση-σπανίως ανιχνεύονται πρόσθετες ουσίες
Επίπεδο ανοχής	Ελαττωμένη χρήση την περίοδο πριν τον θάνατο  Υψηλός κίνδυνος την περίοδο μετά την αποφυλάκιση	
Οδός λήψης ηρωίνης	Αυξημένος κίνδυνος με παρεντερική λήψη  Καταγεγραμμένες περιπτώσεις από μη παρεντερική λήψη	
Αυτοκτονία	Εσκεμμένη υπερδοσολογία είναι ασυνήθης  Συνήθης τρόπος με βίαια μέσα και υπερδοσολογία μη οπιοειδών ουσιών	

Το **κλινικό σενάριο** της υπερδοσολογίας ή τοξίκωσης από οπιοειδή είναι συνήθως ένα από τα παρακάτω:

1. Εξαρτημένοι ασθενείς που διακομίζονται από το ΕΚΑΒ σε κωματώδη κατάσταση.
2. Ασθενείς που πραγματοποίησαν φαρμακευτική απόπειρα με τη χρήση συνδυασμού οπιοειδών, άλλων φαρμάκων και/ή αλκοόλ.
3. Ασθενείς που λαμβάνουν συνταγογραφούμενα οπιοειδή (π.χ., για καρκινικό πόνο) και παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση τους.

Από αυτά τα κλινικά σενάρια, το πρώτο είναι αυτό που συνήθως αντιμετωπίζουμε στην κλινική πράξη. Στην εργασία παραθέτουμε δεδομένα για την κλινική εικόνα της τοξίκωσης και τους συναφείς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, τη διάγνωση και την αντιμετώπισή της στο ΤΕΠ.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΞΙΚΩΣΗΣ ΑΠΟ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Η δόση και το είδος του οπιοειδούς που προκαλεί τοξίκωση ποικίλουν από άτομο σε άτομο και εξαρτώνται από το επίπεδο ανοχής που παρουσιάζει στις επιδράσεις του [8]. Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο στην υπερδοσολογία από οπιοειδή όχι μόνο γιατί ελέγχει την αναπνοή αλλά και επειδή οι νευρώνες του είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε βλάβες από υποξία συνεπεία της αναπνευστικής καταστολής. Μεγαλύτερης διάρκειας ή βαθμού υποξία θα επηρεάσει επίσης άλλες δομές του ΚΝΣ, όπως τα επιθηλιακά κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος και τα κύτταρα της γλοίας [5].

Συνήθως η κορύφωση των επιδράσεων των οπιοειδών συμβαίνει μέσα σε 2-3 ώρες αλλά η απορρόφησή τους μπορεί να επιβραδυνθεί συνεπεία των επιδράσεών τους στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα. Σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης μπορεί να έχουν καθυστερημένη έναρξη δράσης και παρατεταμένης διάρκειας επιδράσεις. Επιπροσθέτως, με τα αυτοκόλλητα επιθέματα φαιντανύλης η απορρόφηση από το δέρμα μπορεί να συνεχίζεται ακόμη και μετά την απομάκρυνση του επιθέματος [9].

Η κλινική εικόνα της τοξίκωσης από οπιοειδή περιλαμβάνει διάφορα σημεία και συμπτώματα αν και, κατά κανόνα, στο ΤΕΠ η εικόνα την οποία αντιμετωπίζουμε είναι αυτή της καταστολής στο επίπεδο συνείδησης. Παρότι τα κλασικά σημεία της διαταραχής στο επίπεδο συνείδησης, της άπνοιας και της μύσης είναι ενδεικτικά τοξίκωσης από οπιοειδή, δεν είναι πάντοτε παρόντα όλα [10].

Σε ηπιότερες περιπτώσεις, ο ασθενής παρουσιάζει συνήθως απάθεια, ψυχοκινητική επιβράδυνση, επηρεασμό των γνωστικών λειτουργιών και της κριτικής ικανότητας [8]. Οι κόρες παρουσιάζουν συνήθως μύση, αρτηριακή πίεση, σφύξεις και εντερικές κινήσεις ελαττώνονται, οι μύες είναι συνήθως χαλαροί [9], μπορεί να υπάρχουν ναυτία και έμετος, ιδιαίτερα σε άτομα που για πρώτη φορά έκαναν χρήση οπιοειδών, κνίδωση σε διάφορες περιοχές λόγω απελευθέρωσης ισταμίνης και επίσχεση ούρων λόγω αυξημένου τόνου του σφιγκτήρα της κύστης [11,12].

Η διαταραχή που συνήθως διαπιστώνεται σε βαρύτερες περιπτώσεις είναι η ελάττωση του αναπνευστικού ρυθμού, με βραδείες, ρηχές και ακανόνιστες αναπνοές, που μεταπίπτει σταδιακά σε άπνοια και, σε σοβαρές περιπτώσεις, σε αναπνευστική ανακοπή [13]. Αναπνευστικός ρυθμός 12 αναπνοών το λεπτό, ή λιγότερο, σε ασθενή που δεν κοιμάται αποτελεί ισχυρή ένδειξη υπέρ τοξίκωσης από οπιοειδή, ιδιαίτερα αν συνυπάρχουν μύση ή καταστολή στο επίπεδο συνείδησης [14]. Η μύση από μόνη της δεν επαρκεί για τη διάγνωση καθώς αφενός μύση μπορεί να προκληθεί από υπερδοσολογία ψυχοτρόπων φαρμάκων ή αλκοόλ ενώ

αφετέρου η χρήση πολλαπλών ουσιών μπορεί να προκαλέσει φυσιολογικά αντιδρώσες κόρες ή μυδρίαση, με την τελευταία να παρατηρείται και επί σοβαρής εγκεφαλικής υποξίας [11]. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν κυάνωση, υπόταση, βραδυκαρδία και υποθερμία [15]. Ραβδομύλωση μπορεί να προκύψει ως συνέπεια παρατεταμένης πίεσης μυών κατά τη διάρκεια κώματος [15].

Οι φαρμακολογικές δράσεις που είναι υπεύθυνες για την υπερδοσολογία και την τοξίκωση από οπιοειδή σχετίζονται με τη δράση τους στους υποδοχείς οπιοειδών στο ΚΝΣ. Πρωταρχική σημασία στην αντιμετώπιση τέτοιων καταστάσεων έχουν οι αλληλεπιδράσεις με τους μ υποδοχείς που μπορεί να προκαλέσουν πτώση του επιπέδου συνείδησης και αναπνευστική καταστολή. Τα οπιοειδή επάγουν καταστολή του επιπέδου συνείδησης και η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφαλικού φλοιού είναι διακριτή από αυτήν του ύπνου [16].

Η καταστολή του επιπέδου συνείδησης σχετίζεται πιθανώς με επιδράσεις σε υποδοχείς που βρίσκονται στην πρόσθια και στην κοιλιοπλάγια μοίρα του θαλάμου, στην αμυγδαλή και στα γάγγλια των ραχιαίων ριζών που διαμεσολαβούν την αναλγησία και την ιδιοδεκτική αισθητικότητα [17]. Ο βαθμός της καταστολής, όπως καθορίζεται από τη φλοιική ηλεκτρική δραστηριότητα, συσχετίζεται με τη βαρύτητα του επαγόμενου από οπιοειδή ρυθμού καταστολής, τόσο σε επίμυες όσο και σε ανθρώπους [16].

Ο μηχανισμός της αναπνευστικής καταστολής είναι πιθανώς η απευθείας επίδραση στα αναπνευστικά κέντρα του

στελέχους και του προμήκους μυελού [18] μέσω της ελάττωσης της ευαισθησίας των χημειούποδοχέων του προμήκους μυελού στην υπερκαπνία και της καταστολής της αναπνευστικής απόκρισης στην υποξία [19]. Η καταστολή του αναπνευστικού ρυθμού ελαττώνει τη μερική πίεση του οξυγόνου στο αίμα οδηγώντας σε ελάττωση των ιστικών επιπέδων του [5].

Η αγωνιστική δράση στους υποδοχείς που βρίσκονται στον πυρήνα Edinger-Westphal του οφθαλμοκινητικού νεύρου επηρεάζει τη σύσπαση της κόρης προκαλώντας τη μύση που συχνά βλέπει κάποιος σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας ή τοξίκωσης [19].

Το πρόβλημα με την τοξίκωση είναι ότι οι ασθενείς μπορεί να εκδηλώσουν άπνοια και πνευμονικό οίδημα που μπορεί να εξελιχθούν σε ανοξία, κώμα και θάνατο [8]. Καρδιοτοξικότητα με παράταση του QTc διαστήματος και πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και μπορεί να παρατηρηθεί με τη μεθαδόνη και την προποξυφαίνη [9]. Σεροτονινεργικό σύνδρομο μπορεί να παρατηρηθεί με οπιοειδή όπως η μεπεριδίνη, η φαιντανύλη και η τραμαδόλη, όταν συνδυάζονται με άλλους σεροτονινεργικούς αγωνιστές [20]. Η τοξίκωση από οπιοειδή δεν συσχετίζεται συνήθως με την εμφάνιση σπασμών εκτός αν πρόκειται για παιδιά ή για τη χρήση συγκεκριμένων συνθετικών οπιοειδών, όπως η τραμαδόλη, η μεπεριδίνη και η προποξυφαίνη [8].

Οι επιλοκές από το αναπνευστικό σύστημα είναι μεταξύ των συχνότερα αναφερόμενων σε περιπτώσεις υπερ-



δοσολογίας από οποιοειδή. Σε αυτό το πλαίσιο μπορούν να παρατηρηθούν μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, που οφείλεται στην άθροιση κυψελιδικού υγρού λόγω αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας, εισρόφηση, που συχνά μπορεί να οδηγήσει σε εισαγωγή σε ΜΕΘ, και οξεία αναπνευστική δυσχέρεια [21]. Οξεία βλάβη του αναπνευστικού σε αυτή την περίπτωση μπορεί να είναι αποτέλεσμα υπερδοσολογίας από όλα τα οποιοειδή ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης και μπορεί να οφείλεται σε αρνητική πίεση από απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, κατεχολαμινική απόκριση από τη ναλοξόνη, αντίδραση υπερευαισθησίας και αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα [22].

Ο αναπνευστικός ρυθμός είναι η παράμετρος που σταθερά και σε μεγαλύτερο βαθμό επηρεάζεται από την καταστολή του αναπνευστικού που προκαλούν τα οποιοειδή. Τα τελευταία προκαλούν επίσης δοσοεξαρτώμενη μεταβολή στον ζωτικό όγκο: σε χαμηλές δόσεις αυτός παραμένει αμετάβλητος ή μπορεί να παρουσιάσει και μικρή αύξηση λόγω αντιρρόπησης από χημειούποδοχείς. Σε υψηλότερες δόσεις ελαττώνεται και ταυτόχρονα ελαττώνεται η δραστηριότητα των κινητικών νευρώνων του φρενικού νεύρου που νευρώνει το διάφραγμα [13].

Φαρμακοκινητικές παράμετροι επηρεάζουν την εξέλιξη του υποαερισμού σε άπνοια. Ο υποαερισμός επηρεάζει την ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες οδηγώντας σε ελάττωση του κορεσμού σε οξυγόνο και σε κατακράτηση CO<sub>2</sub>. Η σταδιακή χορήγηση οποιοειδών επιτρέπει στους κεντρικούς χημειούποδοχείς να αντιρροπούν

τη σταδιακή αύξηση των αρτηριακών επιπέδων CO<sub>2</sub> και, για αυτό τον λόγο, είναι λιγότερο πιθανό να επάγει άπνοια [23].

Η υποξία του εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλές παθολογικές εκδηλώσεις, όπως σπασμούς, παροδική κινητική παράλυση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και κώμα. Παρατεταμένη περίοδος υποξίας, χωρίς παρέμβαση, μπορεί να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο και διάχυτη εγκεφαλική βλάβη [5].

Το επίπεδο ανοχής στα οποιοειδή μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης υπερδοσολογίας. Ανοχή στην καταστολή της αναπνοής μπορεί να εμφανίζεται βραδύτερα από την ανοχή που εκδηλώνεται στις ευφορικές επιδράσεις των οποιοειδών, κάτι που εξηγεί γιατί επεισόδια υπερδοσολογίας συμβαίνουν τόσο συχνά, ακόμη και μεταξύ έμπειρων χρηστών οποιοειδών [24]. Ανοχή αναπτύσσεται μέσω απευαισθητοποίησης του μ υποδοχέα οποιοειδών με συνέπεια προοδευτική ανικανότητα του υποδοχέα να μεταδώσει σήμα μετά τη δέσμευση. Αυτό συμβαίνει μέσω αποσύζευξης των υποδοχέων από τις συνδεδεμένες με τη μεμβράνη της κυτταρικής επιφάνειας G πρωτεΐνες και την ενσωμάτωση σε ενδοκυττάρια διαμερίσματα [25]. Ασθενείς που απέχουν για ένα διάστημα από τα οποιοειδή, εσκεμμένα ή μη, ή έχουν υποβληθεί σε σωματική απεξάρτηση υπό ιατρική παρακολούθηση, μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στον κίνδυνο θανάτου από υπερδοσολογία ηρωίνης [26].

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΞΙΚΩΣΗΣ ΑΠΟ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Η διάγνωση της τοξίκωσης από οπιοειδή είναι κλινική και οι εκδηλώσεις της εξαρτώνται από τον παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε, τη δόση, την οδό χορήγησης και την τυχόν παρουσία προσμείξεων, όπως μπορεί να συμβαίνει με τη χρήση ηρωίνης [20]. Πάντως, εικόνα καταστολής επιπέδου συνείδησης, μύσης και υπόπνοιας ή άπνοιας αυξάνουν ισχυρά την κλινική υποψία. Αυτή η τριάδα ευρημάτων έχει ευαισθησία 92% και ειδικότητα 76% για τη διάγνωση της υπερδοσολογίας από ηρωίνη [12]. Σε έναν κωματώδη ασθενή που παρουσιάζει μύση και υπόπνοια η διάγνωση τίθεται σχεδόν με βεβαιότητα και η επιβεβαίωση έρχεται με την υποχώρηση των συμπτωμάτων κατόπιν χορήγησης της ναλοξόνης. Η διάγνωση υποβοηθείται από τα ζωτικά σημεία, τη φυσική εξέταση και το ιστορικό του ασθενούς [11].

Συνήθως, οι ασθενείς με υπερδοσολογία ή τοξίκωση από οπιοειδή που αντιμετωπίζονται στο ΤΕΠ διακομίζονται με ασθενοφόρο λόγω πτώσης στο επίπεδο συνείδησης. Πληροφορίες από τους ίδιους είναι πρακτικά αδύνατο να ληφθούν εκείνη τη στιγμή αλλά μπορούν να συλλεχθούν από την οικογένεια, φίλους ή το προσωπικό του ΕΚΑΒ. Όταν βελτιωθεί η κατάσταση του ασθενούς συμπληρώνονται οι απαραίτητες πληροφορίες που περιλαμβάνουν είδος, δόση και συχνότητα χρήσης οπιοειδών αλλά και αλκοόλ ή άλλων εξαρτησιογόνων ουσιών. Αυτό έχει σημασία για την ορθή διαχείριση της κατάστασης. Για παράδειγμα, ταυτόχρονη χρήση ηρωίνης και βενζοδιαζεπινών, που είναι συχνό φαινόμενο, απαιτεί τη χορήγηση ανταγωνιστών οπιοειδών (ναλοξόνη) και

βενζοδιαζεπινών (φλουμαζενίλη). Υπερδοσολογία από πολλαπλές ουσίες συχνά ευθύνεται για σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα: πάνω από τις μισές περιπτώσεις όλων των θανάτων από υπερδοσολογία είναι αποτέλεσμα υπερδοσολογίας από συνδυασμό χρήσης αλκοόλ, οπιοειδών και κοκαΐνης [27,28].

Η φυσική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει μύση, καταστολή του επιπέδου συνείδησης και της αναπνοής αλλά και ευρήματα που συνηγορούν υπέρ χρήσης ουσιών, όπως σημάδια από βελόνες ή λοιμώξεις σε δέρμα και μαλακά μόρια. Έλεγχος πρέπει να γίνεται και για σημάδια από αυτοκόλλητα επιθέματα καθώς μπορεί να οφείλονται στη χρήση φαιντανύλης.

Ο τοξικολογικός έλεγχος ούρων στο ΤΕΠ δεν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και δεν επηρεάζει την άμεση αντιμετώπιση του ασθενούς καθώς:

- Η ναλοξόνη θα πρέπει να χορηγείται σε κάθε ασθενή με υψηλή υποψία τοξίκωσης από οπιοειδή και καταστολή στο επίπεδο συνείδησης.
- Η αντιμετώπιση του ασθενούς πρακτικά δεν μεταβάλλεται ανάλογα με το υπεύθυνο οπιοειδές.
- Τα υπάρχοντα τοξικολογικά τεστ ούρων μόνο σπάνια παρέχουν χρήσιμες κλινικές πληροφορίες και, αυτά που είναι διαθέσιμα, δεν ανιχνεύουν πολλά οπιοειδή [29].

Οι γιατροί μπορεί να συσχετίζουν τις κορυφαίες συγκεντρώσεις οπιοειδών στο πλάσμα με τον μεγαλύτερο βαθμό

**Πίνακας 2.** Βασική υποστηρικτική φροντίδα στην υπερδοσολογία από οπιοειδή [20]

**Αεραγωγός και επαρκής αερισμός**

**Αν απαιτηθεί, ενδοτραχειακή διασωλήνωση με υποβοηθούμενο αερισμό**

**Παρακολούθηση αναπνευστικής λειτουργίας**

**Παρακολούθηση καρδιακής λειτουργίας και οξυμετρία**

**IV γραμμή και επαρκής χορήγηση υγρών**

**Συχνή νευρολογική εξέταση**

αναπνευστικής καταστολής, κάτι που δεν ισχύει και δεν μπορεί να προσδιοριστεί και με αξιοπιστία σε περιπτώσεις τοξίκωσης [11]. Ο τοξικολογικός έλεγχος ούρων μπορεί να είναι χρήσιμος για τη συνέχεια της φροντίδας του ασθενούς αλλά και για ιατρονομικούς λόγους.

#### **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΩΣΗΣ**

Όλοι οι ασθενείς που παρουσιάζονται με κλινική εικόνα πιθανής τοξίκωσης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αρχικά με υποστηρικτικά μέτρα ανεξάρτητα από την αιτία που την προκάλεσε (Πίνακας 2) [20]. Πολύ συχνά, οι γιατροί έχουν μια ψευδή αίσθηση ασφάλειας όταν ο κορεσμός βρίσκεται σε ικανοποιητικό επίπεδο αλλά με τον ασθενή υπό οξυγόνο σε υψηλή ροή. Αν ο ασθενής έχει είτε ανεπαρκή αερισμό είτε μη φυσιολογικό αντανακλαστικό φάρυγγα μπορεί να βρίσκεται σε κίνδυνο δηλητηρίασης από CO<sub>2</sub> με επιδεινούμενη οξέωση ή εισρόφηση [20]. Όχι σπάνια, όταν γίνει επανάκτηση του επιπέδου συνείδησης, οι ασθενείς ζητούν να φύγουν γιατί δεν βρίσκουν τον λόγο να

παραμείνουν αλλά αυτό μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή τους.

Η τοξίκωση από οπιοειδή είναι επείγουσα ιατρική κατάσταση λόγω της αναπνευστικής καταστολής και του κινδύνου αναπνευστικής ανακοπής [8]. Περιπτώσεις τοξίκωσης στα πλαίσια πολυχρήσης ουσιών, χρήσης συνταγογραφούμενων οπιοειδών ή οπιοειδών μακράς δράσης συνήθως απαιτούν προσέλευση σε ΤΕΠ, επανειλημμένη χορήγηση ναλοξόνης, μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης ή εισαγωγή και διασωλήνωση. Αντιθέτως, υποστηρίζεται ότι τοξίκωση μόνο από υπερβολική δόση ηρωίνης μπορεί να αντιμετωπιστεί με χορήγηση ναλοξόνης ακόμη και εκτός νοσοκομείου [30].

Σε περιπτώσεις αυξημένης κλινικής υποψίας τοξίκωσης από οπιοειδή απαιτείται η ταυτόχρονη εφαρμογή γενικών υποστηρικτικών μέτρων και χορήγησης ναλοξόνης [12]. Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει βασικές εξετάσεις για τη διαπίστωση τοξικότητας από την υποξία ή την υποάρδευση. Πρέπει κάποιος να έχει υπόψη του ότι σε περιπτώσεις φαρμακευτικής



απόπειρας με οποιοδή συχνά γίνεται ταυτόχρονη λήψη ακεταμινοφαίνης, κάτι που αυξάνει τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας [22].

Οι ασθενείς με άπνοια χρειάζονται φαρμακευτική ή μηχανική υποστήριξη για να αναπνεύσουν. Για ασθενείς με καταστολή στο επίπεδο συνείδησης και αριθμό αναπνοών 12 ή λιγότερο ανά λεπτό, αερισμός θα πρέπει να γίνεται με τη χρήση μάσκας [11].

Το αντίδοτο για την αντιμετώπιση της τοξίκωσης από οποιοδή είναι η ναλοξόνη και, για πάνω από μισό αιώνα, θεωρείται το χρυσό πρότυπο στην αντιμετώπιση τέτοιων καταστάσεων [5]. Είναι συνθετικό παράγωγο της οξυμορφόνης και παρουσιάζει συναγωνιστικό ανταγωνισμό τόσο για τα ενδογενή συνδέματα πεπτιδίων όσο και για τα ξενοβιοτικά οποιοδή (π.χ., ηρωίνη και φαιντανύλη) αλλά δεν προκαλεί αναπνευστική καταστολή ακόμη και αν χορηγηθεί σε υψηλές δόσεις [31].

Ο στόχος της χορήγησής της δεν είναι απαραίτητως η αποκατάσταση του φυσιολογικού επιπέδου συνειδήσεως αλλά η επανέναρξη αυτόματου φυσιολογικού αερισμού [32]. Λόγω εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης δόδου από το ήπαρ, η ναλοξόνη είναι δραστική όταν χορηγείται παρεντερικώς, από τη ρινική ή την αναπνευστική οδό [33].

Αν χορηγηθούν υψηλές δόσεις ή επανειλημμένες δόσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα, η ναλοξόνη μπορεί να επάγει οξύ στερητικό σύνδρομο κατά το οποίο οι ασθενείς μπορεί να γίνουν διεγερτικοί και να απαιτηθεί η χορήγηση κατασταλτικού [34]. Σε ασθενείς με εξάρτηση από οποιοδή, τα επίπεδα της

ναλοξόνης στο πλάσμα είναι αρχικά χαμηλότερα, ο όγκος κατανομής είναι υψηλότερος και ο χρόνος ημιζωής μεγαλύτερος συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς εξάρτηση [11]. Όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, κάτι που αποτελεί τον κανόνα στην κλινική πράξη, η ναλοξόνη αρχίζει να δρα σε λιγότερο από 2 λεπτά και η διάρκεια δράσης της είναι 20-90 λεπτά, δηλαδή πολύ μικρότερη από αυτήν πολλών οποιοδών [35]. Ακόμη όμως και η ενδομυική χορήγηση έχει περίπου την ίδια έναρξη δράσης αν συνυπολογίσει κανείς και τον χρόνο που απαιτείται για τη φλεβοκέντηση [31].

Η δοσολόγησή της είναι εμπειρική, η βέλτιστη οδός χορήγησής της δεν είναι επαρκώς καθορισμένη και δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά την κατάλληλη δόση έναρξης [34]. Η αποτελεσματική δόση της εξαρτάται από την ποσότητα του οποιοδούς που έχει λάβει ο ασθενής, από τη σχετική χημική συγγένεια της ναλοξόνης και του οποιοδούς που έχει ληφθεί για τους μ υποδοχείς, το βάρος του ασθενούς και τον βαθμό διείσδυσης του οποιοδούς στο ΚΝΣ [35]. Η αρχική δόση για τους ενήλικους είναι 0,04 mg και, αν δεν υπάρχει απόκριση, θα πρέπει να αυξάνεται κάθε 2 λεπτά μέχρι τη μέγιστη δόση των 15 mg [11]. Αν δεν έχει υποχωρήσει η καταστολή του αναπνευστικού με 15 mg ναλοξόνης κρίνεται ότι είναι μάλλον απίθανο να οφείλεται σε υπερδοσολογία οποιοδών [36]. Η δόση της ναλοξόνης που απαιτείται για την αποκατάσταση της αναπνοής δεν συσχετίζεται με τη βαρύτητα της τοξίκωσης. Επειδή οι ασθενείς με εξάρτηση από οποιοδή συχνά απαιτούν χαμηλές αρχικές δόσεις ναλοξόνης, πολλές φορές οι ασθενείς δεν τίθενται υπό παρακολούθηση για

επαρκές χρονικό διάστημα, μπορεί να μην τους χορηγούνται επιπλέον δόσεις ναλοξόνης ή να εισάγονται σε τμήματα που δεν υπάρχει δυνατότητα εντατικής παρακολούθησης [11].

Ασθενείς με ανοχή στα οπιοειδή συχνά ανταποκρίνονται σε χαμηλότερες δόσεις ναλοξόνης που επαρκούν για την αποκατάσταση της αναπνευστικής λειτουργίας χωρίς να προκαλούν στερητικό σύνδρομο [11]. Υπερδοσολογία με οπιοειδή ισχυρότερα (όπως η φαιντανύλη) ή με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από την ηρωίνη (όπως η μεθαδόνη) μπορεί να απαιτήσουν υψηλότερες δόσεις ναλοξόνης για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους [37]. Ενώ η μέση συνολική δόση ενδοφλέβιας ναλοξόνης για την αντιστροφή της τοξίκωσης από ηρωίνη εκτιμάται σε περίπου 0,9 mg, η αντίστοιχη δόση για την αντιμετώπιση της τοξίκωσης από φαιντανύλη εκτιμάται σε περίπου 3,4 mg και μπορεί να φτάσει τα 12 mg [34].

Πρακτικά, η μοναδική ανεπιθύμητη ενέργεια της ναλοξόνης είναι η αιφνίδια επαγωγή στερητικού συνδρόμου όταν δίνεται σε πολύ υψηλές δόσεις σε άτομα εξαρτημένα από οπιοειδή [11]. Όση δυσφορία και να προκαλεί, παρ' όλα αυτά, το στερητικό σύνδρομο δεν είναι θανατηφόρο για τον ασθενή όπως μπορεί να είναι η τοξίκωση. Επιπλέον, θα πρέπει κάποιος να έχει υπόψη του πως οι εξαρτημένοι από τα οπιοειδή ασθενείς συνήθως αναπτύσσουν ανοχή στις επιδράσεις τους. Αυτό, σε συνδυασμό με τη μεγάλη ποικιλία όσον αφορά την ισχύ των διαφόρων σκευασμάτων, καθιστά δύσκολη τόσο την επιλογή της αρχικής δόσης του αντιδοτού όσο και την τιτλοποίησή της [31]. Οι αναπνευστικές επιπλοκές που έχουν

αναφερθεί με τη χρήση της ναλοξόνης μπορούν να αποδοθούν, εν μέρει τουλάχιστον, στην απότομη φαρμακευτική αντιστροφή της άπνοιας χωρίς να έχει εξασφαλισθεί επαρκής ανατομική υποστήριξη του αεραγωγού και αερισμός με θετική πίεση [38].

Αν δεν υπάρχει απόκριση μετά τη χορήγηση της μέγιστης δόσης ναλοξόνης, ενδείκνυται η διασωλήνωση της τραχείας για την αποκατάσταση του αερισμού και της οξυγόνωσης. Η απουσία απόκρισης στη ναλοξόνη σημαίνει ότι έχει ήδη συμβεί υποξαιμική βλάβη του εγκεφάλου ή η κλινική εικόνα δεν οφείλεται σε τοξίκωση από οπιοειδή [22].

Από τη στιγμή που ο αναπνευστικός ρυθμός θα βελτιωθεί με τη χορήγηση ναλοξόνης ο ασθενής θα πρέπει να τίθεται υπό παρακολούθηση για 4-6 ώρες [39]. Αυτό συμβαίνει επειδή οπιοειδή με μεγάλο χρόνο ημιζωής, όπως η μεθαδόνη, μπορεί να προκαλέσουν καταστολή του αναπνευστικού μετά την υποχώρηση των επιδράσεων της ναλοξόνης [11].

Πλύση με ενεργό άνθρακα μπορεί να γίνει σε ασθενείς που προσέρχονται ή προσκομίζονται στο ΤΕΠ μέσα σε 1 ώρα από τη λήψη του οπιοειδούς καθώς η χρήση του δεν προσφέρεται εκτός αυτού του χρονικού πλαισίου και, επιπλέον, μπορεί να καταστήσει δύσκολη τη στοματοτραχειακή διασωλήνωση [40]. Αυτή η αντιμετώπιση μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ελάττωση της απορρόφησης οπιοειδών με μεγάλο χρόνο ημιζωής. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα οπιοειδή επιβραδύνουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού και έτσι

ενεργός άνθρακας μπορεί να χορηγηθεί και σε μεγαλύτερο χρονικό πλαίσιο. Πλύση του εντέρου συστήνεται σε περιπτώσεις ατόμων που έχουν καταπιεί συσκευασίες οπιοειδών [22].

Ραβδομύλωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με επαρκή ενυδάτωση για την αποφυγή συσσώρευσης μυοσφαιρίνης στα νεφρικά σωληνάκια. Η χορήγηση διττανθρακικών δεν βελτιώνει την έκβαση και θα πρέπει να αποφεύγεται [41]. Σπασμοί αντιμετωπίζονται κυρίως με τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών. Οι τελευταίες έχουν αγωνιστική δράση στους υποδοχείς GABA<sub>A</sub> και είναι ιδανικές επειδή αυξάνουν τη νευρωνική αναστολή ανεξαρτήτως του μηχανισμού πρόκλησης σπασμών [42].

## ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν αυξημένη ευαισθησία στις επιδράσεις των οπιοειδών και θα πρέπει να τίθενται υπό στενή παρακολούθηση. Παρουσιάζουν συχνά συννόσηση με προβλήματα υγείας τα οποία μπορούν να επιδεινώσουν τις επιδράσεις των οπιοειδών στην αναπνευστική λειτουργία. Παράλληλα, οι μεταβολές που επέρχονται με την πάροδο του χρόνου στη φυσιολογία και στη σύσταση του σώματος μπορεί να προκαλέσουν απροσδόκητη, εμμένουσα τοξίκωση [43].

### Γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη

Ο αριθμός των εγκύων γυναικών με διαταραχή χρήσης οπιοειδών που παρουσιάζονται στα μαιευτικά τμήματα των νοσοκομείων τετραπλασιάστηκε από το 1999 ως το 2014. Επιπλέον, το 2017, 6,5% των εγκύων γυναικών ανέφεραν παράνομη χρήση συνταγογραφούμενων οπιοειδών ή ηρωίνης το προηγούμενο έτος και 1,3% ανέφεραν χρήση τον προηγούμενο μήνα [44]. Κατά την τοξίκωση της μητέρας, η αναπνευστική καταστολή μπορεί να προκαλέσει υποξαιμία στο έμβρυο που, με τη σειρά της, μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα της ενδομήτριας ανάπτυξης, χαμηλό βάρος γέννησης και άλλες επιπλοκές [45]. Η αντιμετώπιση γίνεται με στενή παρακολούθηση και εντατική υποστηρικτική φροντίδα ενώ η χρήση της ναλοξόνης θα πρέπει να επιφυλάσσεται για απειλητικές για τη ζωή της μητέρας περιπτώσεις [46].

### Body packers

Στην προσπάθειά τους να μεταφέρουν παράνομα ουσίες από μια χώρα σε άλλη, αυτά τα άτομα καταπίνουν μεγάλο αριθμό από πακέτα που έχουν τυλιχτεί πολλές φορές και περιέχουν ηρωίνη ή κοκαΐνη. Όταν συλληφθούν ή παρουσιάσουν κάποιο πρόβλημα υγείας μπορεί να επισκεφθούν ΤΕΠ και, παρότι αρχικά μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, βρίσκονται σε κίνδυνο για εμφάνιση τοξίκωσης λόγω ρήξης των πακέτων [47].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η τοξίκωση από οπιοειδή αποτελεί συνηθισμένη κατάσταση στο ΤΕΠ, ιδιαίτερα μεταξύ όσων είναι εξαρτημένοι από ηρωίνη ή άλλες ουσίες αυτής της ομάδας. Η διάγνωση του συνδρόμου είναι κλινική και η χαρακτηριστική τριάδα ευρημάτων σε βαριές περιπτώσεις περιλαμβάνει τη μύση, τη διαταραχή στο επίπεδο συνείδησης (συχνότερα με κώμα) και τη διαταραχή της αναπνοής. Η τελευταία μπορεί να φτάσει ακόμη και στην αναπνευστική ανακοπή καθιστώντας την τοξίκωση από οπιοειδή δυνητικά θανατηφόρο ιατρική κατάσταση που απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση.

Αυτή η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη γενική υποστηρικτική φροντίδα με έμφαση στον αεραγωγό, την καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία, και τη χορήγηση της ναλοξόνης. Η ναλοξόνη αποτελεί ειδικό αντίδοτο για την αντιστροφή των επιδράσεων της τοξίκωσης και χορηγείται συνήθως παρεντερικώς. Έχει πολύ βραχύ χρόνο ημιζωής και έτσι συχνά απαιτείται η χορήγηση επανειλημμένων δόσεων. Απουσία απόκρισης στη ναλοξόνη σημαίνει πιθανώς είτε ότι έχει επέλθει εγκεφαλική βλάβη λόγω υποξίας ή ότι η κωματώδης κατάσταση και η διαταραχή της αναπνοής δεν οφείλονταν σε τοξίκωση από οπιοειδή.

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilson N, Kariisa M, Seth P, Smith H, Davis NL. Drug and opioid-involved overdose deaths – United States, 2017–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(11):290–297.
2. Di Rico R, Nambiar D, Stooze M, Dietze P. Drug overdose in the ED: a record linkage study examining emergency department ICD-10 coding practices in a cohort of people who inject drugs. *BMC Health Services Research.* 2018;18:945.
3. Guy GP, Pasalic E, Zhang K. Emergency department visits involving opioid overdoses, U.S., 2010–2014. *Am J Prev Med.* 2018;54(1):e37–e39.
4. Hedegaard H, Miniño AM, Warner M. Drug overdose deaths in the United States, 1999–2017. *NCHS Data Brief.* 2018;(329):1–8.
5. Skolnick P. Treatment of overdose in the synthetic opioid era. *Pharmacol Ther* 2022;233:108019.
6. Binswanger IA, Stern MF, Deyo RA, Heagerty PJ, Cheadle A, Elmore JG, et al. Release from prison – a high risk of death for former inmates. *N Engl J Med.* 2007;356(2):157–165.
7. Darke S, Hall W. Heroin overdose: Research and evidence-based intervention. *J Urban Health.* 2003;80(2):189–200.
8. Rao V, Nalan Ward E. Opioid use disorders and related emergencies. In: Donovan AL, Bird SA (eds) *Substance use and the acute psychiatric patient.* Springer Nature Switzerland AG; 2019:p.3–25.

9. Albertson TE. Opiates and opioids. In: Olson KR (ed) Poisoning and drug overdose. Mc-Graw-Hill Education; 2018:p.350-352.
10. Hoffmann RS, Goldfrank LR. The poisoned patient with altered consciousness: controversies in the use of a 'coma cocktail'. JAMA. 1995;274(7):562-569.
11. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. N Engl J Med. 2012;367(2):146-155.
12. Sporer KA. Acute heroin overdose. Ann Intern Med. 1999;130(7):584-590.
13. Bateman JT, Saunders SE, Levitt ES. Understanding and countering opioid-induced respiratory depression. Br J Pharmacol. 2021; online ahead of print.
14. Hoffmann JR, Schriger DL, Luo JS. The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal. Ann Emerg Med. 1991;20(3):246-252.
15. Fareed A, Stout S, Casarella J, Vayalapalli S, Cox J, Drexler K. Illicit opioid intoxication: Diagnosis and treatment. Subst Abuse. 2011;5:17-25.
16. Montandon G, Horner RL. Electro cortical changes associating sedation and respiratory depression by the opioid analgesic fentanyl. Sci Rep. 2019;9(1):14122.
17. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. N Engl J Med. 1995;332(25):1685-1690.
18. Martin WR. Pharmacology of opioids. Pharmacol Rev. 1983;35(4):283-323.
19. Lalley PM. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. Respir Physiol Neurobiol. 2008;164(1-2):160-167.
20. Holstege CP, Borek HA. Toxidromes. Crit Care Clin. 2012;28(4):479-498.
21. Farkas A, Lynch MJ, Westover R, Giles J, Siripong N, Nalatwad A, et al. Pulmonary complications of opioid overdose treated with naloxone. Ann Emerg Med. 2020;75(1)39-48.
22. Cumpston KL, Wiggins JC III, Mlodzinski S, Moyer J, Wills BK. Update on current treatment of acute opioid overdose. Curr Treat Options Psych. 2018;5:301-312.
23. Pattinson KTS. Opioids and the control of respiration. Br J Anaesth. 2008;100(6):747-758.
24. Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. Addiction. 2001;96(8):1113-1125.
25. Whistler JL. Examining the role of mu opioid receptor endocytosis in the beneficial and side-effects of prolonged opioid use: from a symposium on new concepts in mu-opioid pharmacology. Drug Alcohol Depend. 2012;121(3):189-204.
26. Binswanger IA, Gordon AJ. From risk reduction to implementation: addressing the opioid epidemic and continued challenges to our field. Subst Abus. 2016;37(1):1-3.



27. Coffin PO, Galea S, Ahern J, Leon AC, Vlahov D, Tardiff K. Opiates, cocaine and alcohol combinations in accidental drug overdose deaths in New York City, 1990-98. *Addiction*. 2003;98(6):739-747.
28. Shah NG, Lathrop SL, Ross Reichard R, Landen MG. Unintentional drug overdose death trends in New Mexico, USA, 1990-2005: combinations of heroin, cocaine, prescription opioids and alcohol. *Addiction*. 2008;103(1):126-136.
29. Shaw L. *The clinical toxicological laboratory: contemporary practice of poisoning evaluation*. AACCC Press, Washington, DC; 2001.
30. Willman MW, Liss DB, Schwarz ES, Mullins ME. Do heroin overdose patients require observation after receiving naloxone? *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(2):81-87.
31. Sivilotti MLA. Flumazenil, naloxone and the “coma cocktail”. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;81(3):428-436.
32. Kim HK, Nelson LS. Reversal of opioid-induced ventilatory depression using low-dose naloxone (0.04 mg): a case series. *J Med Toxicol*. 2016;12(1):107-110.
33. Pond SM, Tozer TN. First-pass elimination: basic concepts and clinical consequences. *Clin Pharmacokinet*. 1984;9(1):1-25.
34. Shaw LV, Moe J, Pursell R, Buxton JA, Godwin J, Doyle-Waters MM, et al. Naloxone interventions in opioid overdoses: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2019;8(1):138.
35. Berkowitz BA. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clin Pharmacokinet*. 1976;1(3):219-230.
36. Prosser JM, Jones BE, Nelson L. Complications of oral exposure to fentanyl transdermal delivery system patches. *J Med Toxicol*. 2010;6(4):443-447.
37. LoVecchio F, Pizon A, Riley B, Sami A, D’Incognito C. Onset of symptoms after methadone overdose. *Am J Emerg Med*. 2007;25(1):57-59.
38. Kim HK, Nelson LS. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone : a pharmacologic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(7):1137-1146.
39. Clarke SF, Dargan PI, Jones AL. Naloxone in opioid poisoning: walking the tightrope. *Emerg Med J*. 2005;22(9):612-616.
40. Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(7):721-741.
41. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)*. 1982;61(3):141-152.
42. Chen H-Y, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):412-419.
43. Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Drug disposition in old age. *N Engl J Med*. 1982;306(18):1081-1088.

44. Tobon AL, Habecker E, Forray A. Opioid use in pregnancy. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(12):118.
45. Wilder CM, Winhusen T. Pharmacologic management of opioid use disorder in pregnant women. *CNS Drugs.* 2015;29(8):625-636.
46. Smid M, Gordon AJ, Plumb S, Plumb J. Opioid Use in Pregnancy, Neonatal Abstinence Syndrome, and Childhood Outcomes: Executive Summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics, Society for Maternal-Fetal Medicine, Centers for Disease Control and Prevention, and the March of Dimes Foundation. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):163-164.
47. Traub SJ, Hoffman RS, Nelson LS. Body packing – the internal concealment of illicit drugs. *N Engl J Med.* 2003;349(26):2519-2526.

REVIEW

## *Management of opioid intoxication in the emergency department*

**Th. Kyziridis**

Consultant Psychiatrist, Third Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

### **ABSTRACT**

Heroin and other opioids have high abuse potential and may cause respiratory depression. During the last 15 years there has been a major increase of deaths due to opioid overdose, which is the most important cause of mortality in addicted patients who make iv use of opioids. Opioid intoxication is commonly encountered in emergency department (ED) and is a medical emergency that may lead to death, if not urgently and properly treated.

The dose and type of opioid, that may cause intoxication, vary from person to person and depend on the level of tolerance to its effects, which usually peak within 2-3 hours. The classical signs of depressed level of consciousness, apnea and pupillary constriction are indicative of intoxication but not all of them are always present. Respiratory rate of 12 respirations per minute, or less, in a patient who is not sleeping is highly indicative of intoxication, especially if pupillary constriction or depression of the level of consciousness is present. Patients may manifest apnea and pulmonary edema which may progress to anoxia, coma and death.

Diagnosis of opioid intoxication is clinical and its manifestations depend on the drug used, the dose, the route of administration and possible adulterants, such as in the case of heroin. Urine toxicology screen is of no major importance in ED and does not affect the emergent treatment of the patient but may be useful for both continuing care and medicolegal reasons.

In cases of increased clinical suspicion of opioid intoxication, concurrent application of general supportive measures and naloxone administration is necessary. Naloxone is a competitive antagonist of both endogenous and exogenous opioids, such as heroin, but does not cause respiratory depression even if administered in high doses. The aim of its administration is to regain spontaneous normal ventilation.

*Keywords:* Emergency, Heroin, Intoxication, Opioids, Overdose

---

**Th. Kyziridis. Management of opioid intoxication in the emergency department. Scientific Chronicles 2022; 27(2): 242-257**

---