

Opioidiriippuvuuden riski- ja suojatekijät

Syventävien opintojen kirjallinen työ, Psykiatrian oppiaine.

Ohjaaja: Työelämäprofessori Hannu Lauerma

Laatija: Julia Pitkäranta, kevätlukukausi 2023

Lisensiaattitutkielma

Oppiaine: Psykiatria

Tekijä: Julia Pitkäranta

Otsikko: Opioidiriippuvuuden riski- ja suojatekijät

Ohjaaja: Työelämäprofessori Hannu Lauerma

Sivumäärä: 25 sivua

Päivämäärä: 6.4.2023

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena on tarkastella opioidiriippuvuutta sekä siihen liittyviä riskitekijöitä. Näitä tarkastellaan niin ympäristötekijöiden, genetiikan, farmakokinetiikan, farmakodynamiikan kuin psykososiaalisestakin näkökulmasta.

Tämä opinnäytetyö on kirjallisuuskatsaus, jonka tietokantalähteinä on käytetty pääasiassa PubMed- ja Medic-tietokantoja. Lisäksi lähteenä on käytetty Suomen lääkäri-lehdessä julkaistuja artikkeleja sekä Duodecimin oppiportista löytyviä kirjoja. Tarkasteltu kirjallisuus sisältää tutkimusartikkeleja, katsausartikkeleja, systemaattisia katsauksia sekä meta-analyysyjä. Katsauksessa tarkastellaan aluksi opioidiriippuvuuden määritelmää, historiaa sekä epidemiologiaa. Tämän jälkeen käsitellään opioidiriippuvuuden syntymiseen vaikuttavia tekijöitä ja lopuksi pohditaan näiden huomioimista käytännön työssä.

Tarkastelun tuloksena opioidiriippuvuuden synty on hyvin monitekijäinen, mutta opioidiriippuvuuden riskitekijät ovat kuitenkin selkeästi eroteltavissa. Arvio yksilön riskitekijöistä opioidilääkitystä määrättäessä olisikin ensiarvioisen tärkeää ns. opioidikriisin taltuttamiseksi.

Avainsanat: opioidiriippuvuus, riippuvuus, riippuvuuden synty

Sisällysluettelo

1 Johdanto

2 Opioidikriisi

3 Opioidien vaikutukset keskushermostossa

3.1 Reseptorierot

3.2 Opioidien väliset erot

3.2.1 Naloksoni

3.2.2 Buprenorfiini ja metadoni

3.2.3 Aihio-opioidit

3.2.4 Loperamidi

4 Opioidiriippuvuus

4.1 Dopamiinimyrsky

4.2 Riippuvuuden riskitekijät

4.2.1 Ympäristötekijät

4.2.2 Komorbiditeetit

4.2.3 Farkamkokenetiikka ja -dynamiikka

4.2.4 Genetiikka

4.3 Riippuvuudelta suojaavat tekijät

5 Pohdinta

Lähteet

1 Johdanto

Opioideilla tarkoitetaan kaikkia opioidireseptoreihin vaikuttavia aineita: opiaatteja sekä sen puolisynteettisiä ja synteettisiä johdoksia. Opiaatit ovat luonnon oopiumunikosta valmistettavia aineita. Unikon kuivatusta lateksista eli raakaoopiumista valmistetaan heroiinia, morfiinia sekä kodeiinia.

Historian ensimmäiset viittaukset oopiumin lääkinnällisestä käytöstä tulevat jo Mesopotamiasta 3400-luvulta eaa., jossa siitä on käytetty nimitystä Hul Gil "ilon kasvi". Vielä 1900-luvun alussa heroiinia myytiin ja mainostettiin lääkkeenä mm. kipuun sekä lasten yskään. Sodan aikainen morfiinin runsas käyttö muodosti riippuvuusongelman, jonka jäljet ulottuvat pitkälle. Opioidireseptejä on kirjoitettu aiemmin melko huolettomasti niiden erinomaisen kivunlievityskyvyn vuoksi, mutta erinomaisen kivunlievityskyvyn lisäksi opiaateilla on myös varjopuolensa eli suuri riippuvuuspotentiaali.

Opioidien käyttö vapauttaa aivoissamme dopamiinia ja endorfiinia. Ne vaikuttavat ihmisessä niin kipua lievittävinä kuin motivaation ja mielihyvän välittäjämolekyyleinä. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan näiden "hyvän olon molekyylien" aikaansaamia yksilöllisiä vaikutuksia ja vaikutuseroja. Käsitellään, millä kaikella on merkitystä riippuvuuden syntyyn ja miten merkityksellisestä asiasta tässä on yhteiskunnallisesti kyse. Lisäksi voidaan kysyä, miksi kuitenkin kaikki eivät jää riippuvaiseksi opioideista, kun toisilta se vie kaiken. Lopuksi pohditaan, mitä kaikkea opioideja määräävän lääkärin olisi hyvä tietää reseptiä kirjoittaessaan.

2 Opioidikriisi

Opioidit ovat kaikkein voimakkaimpia, mutta samalla kaikkein addiktoivimpia kivunlievittäjiä. Maailmalla on 16 miljoonaa ihmistä, jotka tarvitsevat ja käyttävät opioideja siinä määrin, että täyttäisivät opioidiriippuvuuden kriteerit. Yhdysvalloissa opioidiepidemia alkoi 20 vuotta sitten, ja siitä on tullut johtava syy tapaturmaisille kuolemille. (Robert et al., 2023) Tällä hetkellä opioidit aiheuttavat 120 000 kuolemaa vuosittain maailmassa (Dydyk et al., 2022). On kuitenkin todennäköistä, että monet opioidimyrkytyksiksi raportoidut kuolemat ovat itsemurhia (Webster, 2017a). Suomalaisesta väestöstä 7 % käyttää vuosittain opioideja kipuun (Keto et al., 2022).

Vuonna 2017 Yhdysvaltojen presidentti julisti kansallisen hätätilan opioidi yliannostusten vuoksi (Azadfard et al., 2022). Nykyään ongelman laajuuden vuoksi puhutaankin jo opioidikriisistä. Opioidikriisin laukaisi alunperin opioidilääkkeiden liiallinen reseptimäärääminen. (Volkow, Jones, et al., 2019) Tyypillisimmin opioidien käyttö alkaa kirurgisen toimenpiteen jälkeen aloitetusta opioidilääkityksestä 19,9 %:lla. Toiseksi yleisin käytön aloitusindikaatio on tuki ja liikuntaelimistön kivut 15,4 % ja yllättäen syöpäkipujen hoito vain 3 %. (Robert et al., 2023)

Opioidiriippuvuuden esiintyvyys riippuu paljon tutkimusasetelmasta ja sen kriteereistä. Monet tutkimukset ovat asettaneet todennäköisyyden opioidiriippuvuuden muodostumiselle välille 1 - 5 % aivan kaikista opioidihoidetuista. Näissä tutkimuksissa riippuvuudella tarkoitettiin DSM-5 kriteerit täyttävää opioidiriippuvuutta. (Webster, 2017b)

Opioidien käytöstä kroonisen kivun hoidossa on tehty 38 eri tutkimusta sisältävä systemaattinen katsaus. Tässä katsauksessa DSM- 5-kriteerit täyttävän riippuvuuden todennäköisyys opioidihoitoisessa kroonisessa kivussa oli 8:n ja 12 %:n välillä, kun taas väärinkäytön todennäköisyys 21 %:n sekä 29 %:n välillä. Väärinkäytöllä tarkoitetaan lääkärin ohjeiden vastaista opioidien käyttöä, ottamatta sen enempää kantaa siihen, oliko tämä esimerkiksi päihdehakuista. (Vowles et al., 2015)

Toisessa Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa taas tarkasteltiin pitkäaikaista opioidikipulääkitystä (syöpäkipu oli rajattu pois) saavia potilaita. Heillä todettiin elinikäisen DSM-5-kriteerit täyttävän opioidien väärinkäyttö todennäköisyyden olevan 37,9 %. Tutkimuksen kipupotilaista 21,7 % täytti keskivaikean opioidiriippuvuuden kriteerit ja 13,2 % vaikean opioidiriippuvuuden kriteerit. (Boscarino et al., 2011)

Opioidit aiheuttavat herkästi riippuvuutta. Toleranssi voidaan saavuttaa jopa päivissä vieroitusoireiden ollessa lyhyessäkin ajassa vaikeita. Enää opioidikriisin taltuttamiseen ei kuitenkaan riitä opioidireseptikäytäntöjen muuttaminen, vaan tämän lisäksi tarvitaan psykiatristen häiriöiden seulontaa, interventioita sekä terveydenhuollon uusia hoitomalleja ja ymmärrystä asiasta. (Volkow, Jones, et al., 2019) Opioideja käytetään, koska ei ole mitään muutakaan, jolla tämän lääkeryhmän saisi korvattua eli kipujen vähentäminen ilman kattovaikutusta. (Rawal, 2016).

3 Opioidien vaikutukset keskushermostossa

Opioidit ovat voimakkaimpia käytössä olevia analgeetteja (Dydyk et al., 2022). Opioideilla tarkoitetaan kaikkia aineita, jotka sitoutuvat opioidireseptoreihin (Farmakologia Ja Toksikologia - Duodecim Oppiportti, n.d.). Riippumatta opioidista tai sen ottotavasta, on kaikkien opioidien vaikutusmekanismi sama: Päästyään verenkiertoon ne läpäisevät veri-aivoesteen ja aivoissa ne sitoutuvat opioidireseptoreihin. Opioidireseptoriin sitoutuminen aktivoi mesolimbistä palkkiojärjestelmää, mikä johtaa dopamiinin vapautumiseen nucleus accumbensin alueella. (Balyan et al., 2020d) Aivojen nucleus accumbensin alueella on merkittävä rooli ruuan hankintaan, stressiin, palkitsevuuteen kuin seksuaalisuuteen liittyvien toimintojen osalta. Se on linkkialue ihmisen kognition, tunteiden sekä toiminnan välillä. (Floresco, 2015)

3.1 Reseptorierot

Opioidireseptoreja on kolmea eri tyyppiä, myy, delta, kappa, joista myy-reseptori on eniten, kun taas kappa vähiten tutkittu. Myy-reseptoriin sitoutuminen saa aikaan euforian tunteen ja endorfiinien vapautumista, joka taas aikaansaa fyysistä riippuvuutta, ja sillä on suuri merkitys tavoiteorientoituneen käyttäytymisen kanssa. Nykykäsityksen mukaan myy:n reseptorivaikutukset ovat kaikkein merkityksellisempiä niin analgeettisten efektien kuin euforian kokemisenkin kannalta. Perifeeriset myy-reseptorit ovat kudosspesifisiä ja niiden pitoisuudet ovat suuremmat keuhkoputkien sileässä lihaksessa ja ruuansulatuskanavassa, tähän perustuu myös syy miksi opioidit tyrehyttävät mm. yskän refleksiä ja aiheuttavat ummetusta. (Balyan et al., 2020c) (Azadfard et al., 2022) (Kreek et al., 2019d)(Taulukko1.)

Myy-reseptoreilla on todettu olevan myös immuunijärjestelmää heikentäviä vaikutuksia mm. heikentämällä makrofagien, nk-solujen ja t-solujen toimintaa (Eija Kalso & Paakkari ja Marja Forsell, n.d.). Lisäksi myy-reseptorien saatavuudella oli vaikutus empatiakykyyn. Mitä vähemmän myy-reseptoreja oli saatavilla, niin sitä voimakkaammin ihminen itse koki muiden kivun (Karjalainen et al., 2017).

Taulukko 1. Opioidireseptorit (Azadfard et al., 2022) (Kreek et al., 2019d)(Plein & Rittner, 2018):

Myy reseptori: μ (MOR)	+ Analgesia, euforia, endorfiinien vapautuminen. - Fyysinen riippuvuus, hengityslamaa, mioosi, vähentynyt GI-motiliteetti, vasodilaatio, prolaktiini
Delta reseptori: δ (DOR)	+ Analgesia, kouristusten esto, anksolyttiset efektit - Fyysinen riippuvuus, hengityslama
Kappa reseptori: κ (KOR)	+ Sedaatio, kouristusten esto, hermosolujen suoja - Hengityslama, masentuneisuus, hallusinaatiot

3.2 Opioidien väliset erot

Opioidien väliset erot aiheutuvat lähinnä niiden reseptorivaikutusten sekä antoreitin myötä. Lisäksi aihiolääkkeiden farmakokinetiikkaan vaikuttaa genotyypin mukainen metabolointinopeus. (Farmakologia Ja Toksikologia - Duodecim Oppiportti, n.d.) Nykyään opioideista suurin stigma on fentanyyllillä ja morfiinilla, mutta erään tutkimuksen mukaan oksikodoni ja metadoni ovat kuitenkin yleisimmät opioidit, joihin liittyy kuolemia erityisesti muihin huumausaineisiin ja lääkkeisiin yhdistettynä. (Dasgupta et al., 2016) (Taulukko 2.)

Taulukko 2. Reseptorivaikutukset (Balyan et al., 2020a; Opioid Receptors - Pharmacology, n.d.; Opioidit – Wikipedia, n.d.)

OPIOIDI LIGANDI	MOR	DOR	KOR
BUPRENORFIINI	PA	-	AN
FENTANYYLI	AG+	AG	-
METADONI	AG+	AG	AG
MORFIINI	AG+	AG	AG
NALOKSONI	AN-	AN	AN
OKSIKODONI	AG	-	-

3.2.1 Naloksoni

Opioidiriippuvuuteen on tällä hetkellä kolmenlaisia lääkeryhmiä. Näihin kuuluvat opioidireseptorien täysagonisti, osittaisagonisti sekä antagonisti: metadoni, buprenorfiini sekä naloksoni.

Naloksoni ja naltreksoni ovat antagonisteja, jotka vaikuttavat kaikkiin opioidireseptoreihin. Ne toimivat antagonisteina ja estävät muiden opioidien agonistivaikutuksia. Ne eivät aiheuta hengityslamaa tai euforiaa. Naloksonin affiniteetti on korkein myy-reseptoriin ja naloksonia käytetäänkin opioidien aiheuttaman hengityslaman hoitoon. (Wang et al., 2019a)_Metyylinaltreksoniin on lisätty ylimääräinen metyyliryhmä, joka estää naltreksonin pääsyn keskushermostoon. Metyylinaltreksonia käytetään ihon alle pistettynä vaikean opioidien aiheuttaman ummetuksen hoidossa. (Farmakologia Ja Toksikologia - Duodecim Oppiportti, n.d.)

3.2.2 Metadoni ja buprenorfiini

Vieroitus- ja korvaushoidossa käytetään opioidireseptoriagonisteja. Tavoitteena korvaushoidossa on tilanne, jossa opioidiriippuvainen pystyy elämään elämää ilman laitonta huumeannostelua tai pelkoa vieroitusoireiden ilmenemisestä (Farmakologia Ja Toksikologia - Duodecim Oppiportti, n.d.). Metadonilla ja buprenorfiinilla saadaan riittäväillä annoksilla yhtä hyvä hoitotulos, mutta joidenkin kohdalla metadoni lisää hoidossa pysymistä (Barnett et al., 2001).

Metadoni on myy-reseptoriagonisti. Sillä on pitkä puoliintumisaika, eikä sillä ole aktiivisia metaboliitteja. Metadoni sitoutuu solunulkoiseen tilaan, josta se vapautuu vähitellen, minkä vuoksi se saa aikaan vähemmän euforian kokemusta, eikä se aiheuta yhtä akuutisti vieroitusoireita kuin esim. morfiini, heroiinista puhumattakaan. Yksilöiden välillä on kuitenkin suuret erot puoliintumisajassa ja tämän vuoksi sen annostus on yksilöllistä. Metadoni metaboloituu lukuisten CYP-entsyymien välityksellä, minkä vuoksi sillä on paljon interaktioita. (Balyan et al., 2020b) (Farmakologia Ja Toksikologia - Duodecim Oppiportti, n.d.)

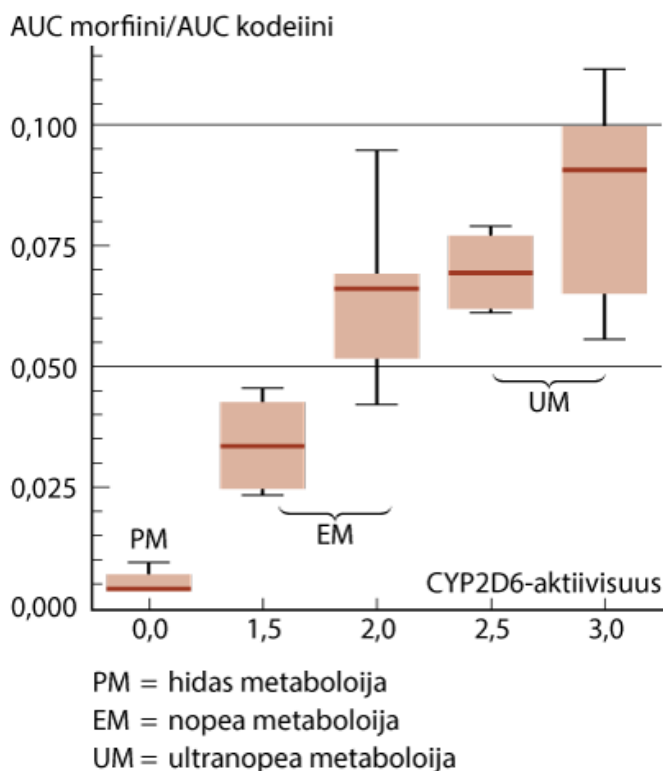
Buprenorfiini sitoutuu myy-reseptoriin korkealla affiniteetilla. Kuitenkin sen teho reseptoritasolla on matalampi johtuen sen osittaisesta agonismivaikutuksesta. Näin ollen myös buprenorfiinin maksimaalinen vaikutus on vähäisempi kuin täysagonistien. Farmakologisesti buprenorfiinin kattovaikutus saavutetaan n. 5 mg:n vuorokausiannoksella. Suurina annoksina buprenorfiini voi estää morfiinin sekä muiden

agonistien vaikutuksia. (Farmakologia Ja Toksikologia - Duodecim Oppiportti, n.d.) Buprenorfiini on Suomessa eniten väärinkäytetty opioidi (päihdelinkki). Metadonilla ja buprenorfiinilla on kuitenkin agonistisia ominaisuuksia opioidireseptoreissa, ja siksi niillä on monia väärinkäytettyjen opioidien haittavaikutuksia esim. väärinkäyttö ja yliannostus. (Volkow, Jones, et al., 2019)

3.2.3 Aihio-opioidit

Opioideista aihiolääkkeitä ovat tramadoli sekä kodeiini. Näistä kodeiini metaboloituu maksassa CYP2D6-entsyymillä välityksellä ja noin 10 % kodeiinista morfiiniksi. Morfiini välittää opioidivaikutuksen. CYP2D6-entsyymin aktiivisuus vaihtelee yksilöiden välillä perimästä riippuen, ja tämän vuoksi kodeiinin vaikutukset vaihtelevat yksilöiden välillä. (Ghelardini et al., 2015) Myös tramadoli metaboloituu maksassa CYP2D6:n välityksellä, mutta O-desmetyylitramadoliksi (päihdelinkki). Tramadoli (metadonin lisäksi) inhiboi lisäksi noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa neuronaisissa soluissa lisäten analgeettista vaikutusta (Ghelardini et al., 2015).

Taulukko 3. Metabolointinopeus (Farmakologia Ja Toksikologia - Duodecim Oppiportti, n.d.)



3.2.4 Loperamidi

Loperamidi (kauppanimellä Imodium) on reseptivapaa opioideihin kuuluva ripulilääke. Terapeuttisilla annoksilla se on turvallinen, mutta suurilla annoksilla väärin käytettynä sillä voidaan myös hillitä opioidien vieroitusoireita sekä saada euforisia efektejä (Wu & Juurlink, 2017). Loperamidin väärinkäyttöpotentiaalia on pidetty pienenä, sillä vaikka loperamidi on myy-reseptoriagonisti, se ei kuitenkaan läpäise suoraan veri-aivoestettä ja lisäksi sen ensikierron metabolia on suurta. Kuitenkin suurilla annoksilla voidaan loperamidista saada myös keskushermostovaikutuksia. (Miller et al., 2017) Loperamidia käytetäänkin enenevässä määrin väärin, mutta sen väärinkäyttöön sisältyy kuitenkin monia riskejä, kuten esimerkiksi rytmihäiriövaara (White, 2019).

4 Opioidiriippuvuus

Opioidiriippuvuutta voidaan pitää kroonisena psykiatrisena sairautena.

Opioidiriippuvuuteen sairastuneilla on sairautessaan usein relapseja ja remissioita läpi heidän koko elämän (Wang et al., 2019b). Tästä sairaudesta eli riippuvuudesta kärsivät ihmiset käyttävät aineita tai käyttäytyvät pakonomaisesti ja jatkavat tätä toimintaa sen tiedostetuista haitoista huolimatta. Riippuvuuden ehkäisy ja hoito ovat yhtä toimivia kuin muissakin kroonisissa sairauksissa. (American Society of Addiction Medicine, definition of addiction)

Toistuva altistuminen aineelle on edellytys riippuvuuden syntymiselle. Riippuvuuden muodostuminen on lopputulos niin biologisesta, ympäristötekijöistä, genetiikasta kuin psykososiaalisistakin tekijöistä (Volkow, Michaelides, et al., 2019b). Riittävä määrä altistumisia riippuvuutta aiheuttavalle aineelle voi aiheuttaa riippuvuuteen johtavan oppimisen. (Wise & Jordan, 2021) Se, miten yksilö tuntee palkitsevuutta opioideista, on sidoksissa siihen, syntyykö riippuvuussuhdetta (Balyan et al., 2020d). Ei ole kuitenkaan selkeää, mikä määrittää siirtymisen opioidien käytöstä riippuvuuteen eli missä vaiheessa yksilö menettää kyvyn vastustaa riippuvuuden synnyttämää halua, vaikka hän tiedostaakin näistä tulevat haittaavat seuraukset. Tiedetään kuitenkin, että siirtymä liittyy mitattavissa oleviin häiriöihin aivojen radastoilla mm. palkitsevuuden, motivaation sekä itsesäätelyn alueilla. (Volkow, Michaelides, et al., 2019b)

Toisin kuin vieroitusoireisiin johtava fyysinen riippuvuus, psyykinen riippuvuus kehittyy vain osalle opioideja käyttäneistä henkilöistä. Psyykkiselle riippuvuudelle on ominaista epäsopeva opioidien käyttö, joka ilmenee mm. pidättäytymiskyvyn heikkenemisenä, jatkuvana lääkkeiden ajatteluna sekä heikentyneenä käytönhallintana. Käyttäytymisoireet liittyvät käytön myötä tapahtuneisiin muutoksiin aivojen toiminnassa. (Volkow & Blanco, 2021)

4.1 Dopamiinimyrsky

Dopamiini on yksi mielihyvää välittävistä molekyyleistä aivoissamme. Opioidit nostavat dopamiinipitoisuutta vähentämällä gaba-energisen interneuronien inhihoivaa vaikutusta dopaminergiseen hermosoluun. Lisäksi opiaattien vaikutus potentoituu yhteiskäytössä muiden samoihin gaba-energisiin ratoihin vaikuttavien aineiden kanssa. Näitä ovat mm. bentsodiatsepiinit sekä alkoholi. (Farmakologia Ja Toksikologia - Duodecim Oppiportti, n.d.)

Opioidien käyttö saa aivoissa aikaan dopaminergistä stimulaatiota, mikä johtaa toistuvassa opioidien käytössä neuronien adaptaatioon. Se, miten nopeasti neuroadaptaatiota tapahtuu, on yksilöllistä, mutta se tapahtuu päivissä tai kuukausissa. Kun aivot ovat adaptoituneet, niin jo opioideja muistuttavat asiat, kuten jokin paikka tai tietyt ihmiset saavat dopamiinia vapautumaan aivoissa, joka itsessään ajaa käytöstä kohti dopaminergisesti välittyvää palkintoa. (Volkow, Michaelides, et al., 2019a)

Riippuvuuden myötä myös riippuvuudesta muistuttavat asiat saavat aikaan dopamiinin vapautumista aivoissa, mikä itsessään ajaa kohti käyttöä. Dopamiinin vapautumistavallakin on eroja. Pikkupulssit dopamiinia määrittävät mihin motivaatio kohdistuu. (Wise & Jordan, 2021) Altistuminen ehdollisille vihjeille voikin olla keskeinen ongelma relapseihin onnistuneen hoidon jälkeen. Siksi näitä ehdollistuneita vihjeitä on pyrittävä hoidossa saamaan minimiin. (Cheron & Kerchove d'Exaerde, 2021) Käytön myötä riippuvuus muuntuu pikkuhiljaa siihen, että positiivisen palkitsemisen sijaan addiktiolla pyritään välttämään negatiivista. Eli kun aine jää pois dopamiinisignalointi

menee anhedonian suuntaan ja samalla sensitiivisyys stressille laskee.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että opioidiriippuvuuden synnyttyä aktivaation vähentymistä aivossa tapahtuu mm. ruuan, seksuaalisuude, rahan suhteen. Tämä alentunut sensitiivisyys myös negatiivisille asioille, voi myös laskea riippuvaisen henkilön kapasiteettia estää riippuvuuden aiheuttamia negatiivisia vaikutuksia. Normaalielämän toimintojen myönteinen merkitys on vähentynyt riippuvuutta kärsivän ihmisen aivoissa. Jolloin hän ei koe asiaa enää niin merkityksellisenä kuin asiaa ulkopuolelta katsovat (esim. lasten huostaanotto). (Volkow, Michaelides, et al., 2019a)

Dopamiinin vaikutuksia aivoissa oppisen kannalta kuvaa tutkimus, jossa tehtiin geneettisesti modifioituja hiiriä, jotka eivät pystyneet syntetisoimaan dopamiinia aivoissa. Nämä hiiret syntyivät normaaleina, mutta synnyttyään eivät kyenneet oppimaan ruuan hakua ja kuolivat nälkään, ellei niitä pakkoruokittu. (Palmiter, 2008) Toisessa tätä aikaisemmin tehdyssä tutkimuksessa rotille annettiin pimotsidia (antipsykootti, dopamiiniagonisti) ja todettiin, että isoilla annoksilla rotilla ei enää tapahtunut oppimista lainkaan (Wise & Schwartz, 1981). Mitä enemmän dopamiinia vapautuu tekemisen yhteydessä, niin sitä enemmän ihminen haluaa lisää tätä kyseistä toimintaa. (Wise & Jordan, 2021).

4.2 Opioidiriippuvuuden riskitekijät

Yksittäisiä riskitekijöitä opioidiriippuvuudelle on paljon, mutta merkittävimmät riskitekijät olivat kirjallisuudessa melko yhtenäiset. Suurin opioidiriippuvuudelle altistava tekijä oli edellinen kuuden kuukauden aikainen riippuvuus, johonkin toiseen aineeseen. Tämä oli yksittäinen ja vahvin ennustetekijä. Lisäksi muita vahvoja riskitekijöitä olivat kaksisuuntainen mielialahäiriö sekä skitsofrenia. Käytössä olevat bentsodiatsepiinit tai masennuslääkitys, stressi sekä nuori ikä.

Yliannostuksen taustatekijöinä ovat usein muut psykiatriset sairaudet, suuri annos koko, muiden vastaavien aineiden yhteiskäyttö, työttömyys, vankeusaika, uniapnea, astma, tai muu hengitystiesairaus. (Webster, 2017b)

Suomalaisessa 2009-2014 tehdyssä kohorottitutkimuksessa (n = 1 370 057), jossa tutkittiin pidempiaikaisen käytön todennäköisyyttä mietojen ja vahvojen opioidien välillä. Opioidien käyttö aloitettiin 94 % miedolla opioidilla. Näistä miedolla opioideilla aloittaneista 14.5 % tulivat pidempiaikaisiksi käyttäjiksi. Vahvoilla opioideilla aloittaneista taas jopa 41.6 % jäi pidempiaikaiseksi käyttäjäksi. Kun taas miedoilla opioideilla aloittaneista kuitenkin vain 5 % vaihtoi vahvempiin kolmen vuoden aikana.(Keto et al., 2022)

Vieroitusoireiden intensiteetti riippuu opioidista. Vieroitusoireet ovat voimakkaimmat vahvojen lyhytvaikutteisten opioidien kohdalla. Tämänkin vuoksi opioidien vahvuudella on merkitystä. Opioidien äkillisellä lopetuksella vieroitusoireet luovat negatiivisen vahvistusmekanismin. Voimakkaalla opioidilla, voimakkaat vieroitusoireet ja voimakas negatiivinen vahvistusmekanismi, joka voi edistää opioidien käytön jatkumista.(Volkow & Blanco, 2021)

4.2.1 Ympäristötekijät

Itävallassa tehdyn tutkimuksen mukaan opioidit ovat vahvasti sidoksissa perheisiin. Jos ainakin yksi vanhempi käytti laittomasti saatuja opioideja väärin, niin lapsen väärinkäytön todennäköisyys nousi 1 %:sta 7 %:iin. Kun taas reseptiopioideissa puolestaan vastaava nousu oli 3.6 %:sta 6.7 %:iin. (Ahammer & Halla, 2022) Opioidien väärinkäyttöä esiintyy yksilöillä kaikista sosioekonomisissa luokissa ja kaikilla koulutustaustoilla.

Opioidiriippuvuuteen vaikuttavat ikä ja sukupuoli. Miehet tulevat naisia todennäköisemmin riippuvaiseksi opioideista. (Dydyk et al., 2022) Lisäksi maaseudulla asuminen ja useat muutot lisäsivät opioidien väärinkäytön riskiä (Bonar et al., 2020)

Opioidien väärinkäyttöön liittyivät tavanomaista useammin; kivun liioittelu, nuori ikä, tupakointi, epäselvä kivun etiologia, heikko rahatilanne, kaikki psykiatriset ongelmat, potilaan kiinnostusta opioideihin, rikostausta, joista päihteiden aikaisempaa väärinkäyttöä pidetään suurimpana riskitekijänä stressin lisäksi. (Webster, 2017b)

Huomioitavaa yksilön sosioekonomiselta kannalta on, että katukaupassa yhden 80mg OxyContin(oksikodoni) tabletin hinta on ollut yli 100euroa, kun apteekissa tämän hinta on

n.1,10euroa. Tukkukauppiaille tablettia on myyty 30e kappalehintaan, kun käyttäjät käyttävät jopa kymmeniä tabletteja päivässä. (Lääkärilehti - Pääkaupunkiseudulle Huomattavia Määriä Oksikodonia, n.d.)

4.2.2 Komorbiditeetit

Suurin yksittäinen riskitekijä opioidiriippuvuudelle on mikä tahansa muu huumaus tai lääkeaineen aiempi 6kk sisään tapahtunut väärinkäyttö (Webster, 2017b). Suurin komorbiditeetti on riippuvuuksien ja ahdistuksen sekä masentuneisuuden välillä (Volkow, Michaelides, et al., 2019b). Ne, joilla on masennusta, PTSD, tai ahdistuneisuushäiriötä käyttävät todennäköisemmin opioideja väärin (Dydyk ym., 2022). ADHD:n on osoitettu olevan selvässä yhteydessä aineiden väärinkäyttöön, sillä ADHD:ssä juuri palkitsemisjärjestelmä sammuu nopeammin kuin muilla (Volkow et al., 2009).

Lisäksi väestöpohjaisessa tutkimuksessa myös osoitettiin, että useat krooniset fyysiset sairaudet. esim. sydän- ja verisuonisairaus tai niveltulehdus liittyivät opioidien väärinkäytön tai riippuvuuden alkamiseen (Katz et al., 2013). Tämä selittyy toisaalta sillä, että somaattisesti sairaat tarvitsevat opioideja todennäköisemmin ja opioideja kipuun käyttävistä monet jäävät riippuvaiseksi. (Webster, 2017b).

4.2.3 Farmakodynamiikka ja -kinetiikka

Opioidien hyväksikäyttöpotentiaali on riippuvainen monesta farmakologisesta tekijästä. Farmakodynamiikka ja kinetiikka vaikuttavat konsentraatioihin ja aineesta saatavaan ”nousu”-efektiin. Tekijät, jotka vaikuttavat hyväksikäyttöpotentiaaliin ovat mm. lipofiilisyyys, absorptiionopeus, eliminaationopeus, vaikutuksen nopeus, sitoutuminen proteiineihin, saantitapa, bioaktiivisuus ja otettu määrä. (Volkow & Blanco, 2021) Farmakokineettisenä esimerkkinä heroiini, joka on morfiinia voimakkaammin addiktoiva, vaikka sen sitoutuminen myy reseptoriin onkin olematon. Tämä kuitenkin selittyy heroiinin morfiinia voimakkaampana hydrofiilisyytenä, minkä vuoksi se pääsee helpommin veri-aivoesteen läpi aivoihin. (Farmakologia Ja Toksikologia - Duodecim Oppiportti, n.d.)

Farmakodynaamisesti hyväksikäyttöpotentiaaliin vaikuttavat reseptoriaffiniteetti ja dissosiaatio. Iän myötä farmakokinetiikka muuttuu, minkä vuoksi myötä myös sensitiivisyys opiaateille muuttuu. Opioideja on saatavana monessa eri muodossa: oraalisisinä, nenän kautta tai suonien sisäisesti. Otokireitti on vahva määrittäjä sille, miten nopeasti tämä alkaa vaikuttaa.

Aiemmin tässä kirjallisuuskatsauksessa käsiteltiin opioidireseptorien eroja.

Farmakokineettisesti ototavalla on vaikutus reseptoriefektiin. Nopeimman myyreseptoriefektin saa aikaan suonien sisäisesti otettu heroiini tai morfiini, minkä vuoksi näitä käytetään huumausainetarkoitukseen enemmän (ClinCalc, 2019). Maksimaalinen efekti ja aika maksimaalisen vaikutuksen saavuttamiseen ovatkin merkittäviä tekijöitä määrittämään opioidin väärinkäyttöriskiä. (Balyan et al., 2020c)

4.2.4 Genetiikka

Rotilla tehdyissä kokeissa, joissa tutkittiin heroiinin ja kokaiinin välistä eroa riippuvuuden synnyssä. Havaittiin, että heroiini oli huomattavasti kokaiinia riippuvuutta helpommin aiheuttava, mutta lisäksi, ettei rottasukulinjojen välillä ei ollut merkittäviä eroja opioidiriippuvuuden syntymiseen. (Lenoir et al., 2013)

Riippuvuus on niin monitekijäinen sairaus, että yksittäisten geenivarianttien osoittaminen riskitekijöiksi on ollut vaikeaa. Opioidiriippuvuuden onkin katsottu olevan polygeeninen sairaus, kuten useimmat muutkin psykiatriset häiriöt. Opioidiriippuvuus selittyy kuitenkin ainakin osittain geneilla. Geenit vaikuttavatkin mm. vieroitusoireiden vaikeuteen sekä stressiherkkyyteen, joilla kaikilla on osansa opioidiriippuvuuden muodostumisessa. Alla englanninkielinen taulukko niistä löydetyistä geenivarianteista, joilla katsotaan olevan osuutta opioidiriippuvuuden kanssa: (Volkow & Blanco, 2021)(Taulukko 3.)

Taulukko 3. Geenivariantit. (Volkow & Blanco, 2021)

Gene	Molecular Product or Target	Hypothesized mechanism
OPRM1 ³⁵	Mu-opioid receptor	Changes in Mu-receptor expression
CNIH3 ³⁶	AMPA receptor auxiliary protein	Influences control over opioid use
BDNF ³⁷	Brain-derived neurotrophic factor	Moderates propensity to drug-seeking
MAOA ^{38, 39}	Monoamine oxidase A	Changes in propensity to externalizing behaviors
COMT ^{40, 41}	Catecholamine-O-methyltransferase	Modulation of prefrontal cortex, amygdalar activity, and reward circuitry
FKBP5 ⁵⁰	FK506 binding protein 5	Moderates responsivity to stress
Homer 1- 3 ⁴⁷	Homer proteins	Influences response to rewards
MMP9 ⁴⁸	Matrix metalloproteinase 9	Moderates propensity to drug-seeking

Kuitenkin tutkimuksissa, joissa on vertailtu identtisten ja ei identtisten sisarusten riskiä kehittää riippuvuus. Geneettisillä tekijöillä on havaittu olevan noin 50 %:n vaikutus kokonaisriskiin. Suurin merkitys on kuitenkin ollut impulsiivisuudella sekä antisosiaalinen asenne. (Volkow, Michaelides, et al., 2019b)

4.3 Suojaavat tekijät

Suurimaksi osaksi tutkimukset ovat keskittyneet opioidiriippuvuuden riskitekijöihin. Voisikin toisaalta ajatella, että riskitekijöiden puuttuminen on suojaavatekijä. Yksittäisesti erotettavia suojaaviakin tekijöitä kuitenkin löytyi. Kirjallisuuden mukaan vanhemmuuteen liittyvät tekijät, kuten vahva side vanhempiin, vanhempien osallistuminen, yleisesti lämpimät välit suojasivat väärinkäytöltä. (Ford & Rigg, 2015). Uskonnollisuuden katsottiin myöskin olevan opioidiriippuvuudelta suojaava tekijä (Bonar et al., 2020). On myös havaittu, että latinalaisamerikkalainen sekä afroamerikkalainen tausta suojaasi väärinkäytöltä samoin vähemmistöidentiteetti. Suojaavina sosioekonomisina tekijöinä nähtiin yllättäen asuminen tiheästi asutussa paikassa sekä keskeisenä tekijänä negatiivinen asenne opioideja kohtaan. (Böckerman et al., 2021)

5 Pohdinta

Opioidien analgeettisille vaikutuksille ei ole mitään vertaista, joten opioidien määrääminen nyt ja jatkossa on varmastikin välttämätöntä. Niiden suuren riippuvuuspotentiaalın vuoksi tulisikin ymmärtää opioidien vaikutusmekanismeja ja käyttää suurta harkintaa opioidin valinnassa. Opioidiriippuvuuden muodostuminen on hyvin monitekijäinen, kuitenkin opioidiriippuvuuden riskitekijät ovat selkeästi erotettavista. Jokaisen opioidilääkitystä määräävän tulisikin tehdä oma arvio yksilön riskitekijöistä potilaan opioidilääkitystä aloittaessaan. Olisi hyvä ymmärtää lääkkeen määrääjän vastuu, sillä jopa useat niistä, joille määrätään opioidilääkitys, tulee väärinkäyttämään lääkkeitään.

Opioidin valinnassa tulisi ottaa huomioon määrättävän opioidin farmakokineettiset ja -dynaamiset ominaisuudet yhdessä potilaan riskiprofiilin kanssa. Nopeat "nousut" saavat aikaan herkemmin 'dopamiinimyrskyn', joka herkistää riippuvuussuhteen muodostumiselle. Opioidilääkitys olisi aina aloitettava niin miedolla opiaatilla kuin mahdollista. Sillä kuten kirjallisuuskatsauksessa on mainittu: Vahvemmillä opioideilla aloittaneet jäivät riippuvaisiksi useammin kuin miedoilla aloittaneet. Siltikin vain pieni osuus miedoilla opioideilla aloittaneista vaihtaa vahvempaan. Tämäkin tukee ajatusta mahdollisimman miedolla opioidilla aloitettavasta hoidosta.

Psyykkisen riippuvuuden muodostuminen on yksilöllistä ja monen tekijän summa. Opioidiriippuvuus on krooninen aivosairaus siinä missä mikä tahansa muukin hoitoa tarvitseva sairaus. Aivoissa tapahtuvat adaptaatiomuutokset auttavat ymmärtämään, miksi myös ihmisen luonne ja arvomaailma muuttuvat riippuvuuden myötä. Menettäen kyvyn nauttia hänelle aikaisemmin merkityksellisistä asioista.

Suojaavana tekijänä opioidiriippuvuudelle pidetään opioidikriittisyyttä ja tietämystä opioideista. Jokaisen opioideja käyttävän tulisi ymmärtää väärinkäytön riskit ja tähän riskitekijään voi jokainen lääkkeen määrääjä helposti kuitenkin vaikuttaa. Lisäksi riippuvaisten ja hänen läheistensä ymmärrys asiaa kohtaan auttaa selviytymään ja mahdollisesti paremmin myös auttamaan riippuvaista irti tästä taakasta.

Vaikka on tärkeää olla harkitsevainen opioidien käytön aloituksen kanssa, on tässä kuitenkin poikkeus; elämän loppuvaiheen kivunhoito, sillä jokaisella tulisi olla oikeus kuolla kivuitta. Näissä tapauksissa ei siis tarvitse pohtia riippuvuusriskiä. Kaikissa muissa tapauksissa arvio yksilön riskitekijöistä opioidilääkitystä määrättäessä olisikin ensiarvoisen tärkeää opioidikriisin taltuttamiseksi. Suurta harkintaa käyttäen ja aloitus aina pienimmällä mahdollisella annoksella, pienin mahdollinen pakkauskoko lyhyimmän mahdollisen ajan.

Lähteet

Ahammer, A., & Halla, M. (2022). The intergenerational persistence of opioid dependence:

Evidence from administrative data. *Health Economics*, 31(11), 2425–2444.

<https://doi.org/10.1002/hec.4589>

Azadfard, M., Huecker, M. R., & Leaming, J. M. (2022). *Opioid Addiction*.

Balyan, R., Hahn, D., Huang, H., & Chidambaran, V. (2020a). Pharmacokinetic and

pharmacodynamic considerations in developing a response to the opioid epidemic. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16(2), 125–141.

<https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1721458>

Balyan, R., Hahn, D., Huang, H., & Chidambaran, V. (2020b). Pharmacokinetic and

pharmacodynamic considerations in developing a response to the opioid epidemic. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16(2), 125–141.

<https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1721458>

Balyan, R., Hahn, D., Huang, H., & Chidambaran, V. (2020c). Pharmacokinetic and

pharmacodynamic considerations in developing a response to the opioid epidemic. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16(2), 125–141.

<https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1721458>

Balyan, R., Hahn, D., Huang, H., & Chidambaran, V. (2020d). Pharmacokinetic and

pharmacodynamic considerations in developing a response to the opioid epidemic. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16(2), 125–141.

<https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1721458>

Barnett, P. G., Rodgers, J. H., & Bloch, D. A. (2001). A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction*, 96(5), 683–690.

<https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2001.9656834.x>

- Böckerman, P., Haapanen, M., Hakulinen, C., Karhunen, H., & Maczulskij, T. (2021). Determinants of prescription opioid use: population-based evidence from Finland. *Addiction (Abingdon, England)*, *116*(1), 170–175. <https://doi.org/10.1111/add.15071>
- Bonar, E. E., Coughlin, L., Roche, J. S., Philyaw-Kotov, M. L., Bixler, E. A., Sinelnikov, S., Kolosh, A., Cihak, M. J., Cunningham, R. M., & Walton, M. A. (2020). Prescription opioid misuse among adolescents and emerging adults in the United States: A scoping review. *Preventive Medicine*, *132*, 105972. <https://doi.org/10.1016/J.YPMED.2019.105972>
- Boscarino, J. A., Rukstalis, M. R., Hoffman, S. N., Han, J. J., Erlich, P. M., Ross, S., Gerhard, G. S., & Stewart, W. F. (2011). Prevalence of prescription opioid-use disorder among chronic pain patients: comparison of the DSM-5 vs. DSM-4 diagnostic criteria. *Journal of Addictive Diseases*, *30*(3), 185–194. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.581961>
- Cheron, J., & Kerchove d'Exaerde, A. de. (2021). Drug addiction: from bench to bedside. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 424. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01542-0>
- Dasgupta, N., Funk, M. J., Proescholdbell, S., Hirsch, A., Ribisl, K. M., & Marshall, S. (2016). Cohort Study of the Impact of High-Dose Opioid Analgesics on Overdose Mortality. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, *17*(1), 85–98. <https://doi.org/10.1111/pme.12907>
- Dydyk, A. M., Jain, N. K., & Gupta, M. (2022). Opioid Use Disorder. *StatPearls*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985959/>
- Eija Kalso, T., & Paakkari ja Marja Forsell, P. (n.d.). *O p i o i d i t pitkäkestoisessa kivussa 2. uudistettu painos*.
- Farmakologia ja toksikologia - Duodecim Oppiportti*. (n.d.). Retrieved March 20, 2023, from <https://www.oppiportti.fi/op/opk04499>
- Floresco, S. B. (2015). The Nucleus Accumbens: An Interface Between Cognition, Emotion, and Action. <https://doi.org/10.1146/Annurev-Psych-010213-115159>, *66*, 25–32. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PSYCH-010213-115159>

- Ford, J. A., & Rigg, K. K. (2015). Racial/Ethnic Differences in Factors That Place Adolescents at Risk for Prescription Opioid Misuse. *Prevention Science*, 16(5), 633–641.
<https://doi.org/10.1007/S11121-014-0514-Y/METRICS>
- Ghelardini, C., Di Cesare Mannelli, L., & Bianchi, E. (2015). The pharmacological basis of opioids. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 12(3), 219.
<https://doi.org/10.11138/CCMBM/2015.12.3.219>
- Karjalainen, T., Karlsson, H. K., Lahnakoski, J. M., Glerean, E., Nuutila, P., Jääskeläinen, I. P., Hari, R., Sams, M., & Nummenmaa, L. (2017). Dissociable Roles of Cerebral μ -Opioid and Type 2 Dopamine Receptors in Vicarious Pain: A Combined PET–fMRI Study. *Cerebral Cortex*, 27(8), 4257–4266. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHX129>
- Katz, C., El-Gabalawy, R., Keyes, K. M., Martins, S. S., & Sareen, J. (2013). Risk factors for incident nonmedical prescription opioid use and abuse and dependence: results from a longitudinal nationally representative sample. *Drug and Alcohol Dependence*, 132(1–2), 107–113. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2013.01.010>
- Keto, J., Heiskanen, T., Hamunen, K., Kalliomäki, M. L., & Linna, M. (2022). Opioid trends in Finland: a register-based nationwide follow-up study. *Scientific Reports 2022 12:1*, 12(1), 1–9.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-10788-7>
- Lääkärilehti - Pääkaupunkiseudulle huomattavia määriä oksikodonia.* (n.d.). Retrieved March 17, 2023, from <https://www.laakarilehti.fi/terveydenhuolto/paakaupunkiseudulle-huomattavia-maaria-oksikodonia/>
- Lenoir, M., Cantin, L., Vanhille, N., Serre, F., & Ahmed, S. H. (2013). Extended Heroin Access Increases Heroin Choices Over a Potent Nondrug Alternative. *Neuropsychopharmacology*, 38(7), 1209. <https://doi.org/10.1038/NPP.2013.17>

- Miller, H., Panahi, L., Tapia, D., Tran, A., & Bowman, J. D. (2017). Loperamide misuse and abuse. *Journal of the American Pharmacists Association*, 57(2), S45–S50.
<https://doi.org/10.1016/j.japh.2016.12.079>
- Opioid Receptors - Pharmacology*. (n.d.). Retrieved April 6, 2023, from
<https://www.pharmacy180.com/article/opioid-receptors-1170/>
- Opioidit – Wikipedia*. (n.d.). Retrieved April 6, 2023, from <https://fi.wikipedia.org/wiki/Opioidit>
- Palmiter, R. D. (2008). Dopamine signaling in the dorsal striatum is essential for motivated behaviors: lessons from dopamine-deficient mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129, 35–46. <https://doi.org/10.1196/ANNALS.1417.003>
- Plein, L. M., & Rittner, H. L. (2018). Opioids and the immune system - friend or foe. *British Journal of Pharmacology*, 175(14), 2717–2725. <https://doi.org/10.1111/BPH.13750>
- Robert, M., Jouanjus, E., Khouri, C., Fouilhé Sam-Laï, N., & Revol, B. (2023). The opioid epidemic: A worldwide exploratory study using the WHO pharmacovigilance database. *Addiction (Abingdon, England)*, 118(4), 771–775. <https://doi.org/10.1111/add.16081>
- Volkow, N. D., & Blanco, C. (2021). The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 218–233. <https://doi.org/10.1038/S41380-020-0661-4>
- Volkow, N. D., Jones, E. B., Einstein, E. B., & Wargo, E. M. (2019). Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. *JAMA Psychiatry*, 76(2), 208–216.
<https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2018.3126>
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019a). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiological Reviews*, 99(4), 2115–2140.
<https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00014.2018>

- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019b). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiological Reviews*, 99(4), 2115–2140.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F., Fowler, J. S., Zhu, W., Logan, J., Ma, Y., Pradhan, K., Wong, C., & Swanson, J. M. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*, 302(10), 1084–1091.
<https://doi.org/10.1001/JAMA.2009.1308>
- Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P., & Van Der Goes, D. N. (2015). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*, 156(4), 569–576. <https://doi.org/10.1097/01.J.PAIN.0000460357.01998.F1>
- Wang, S.-C., Chen, Y.-C., Lee, C.-H., & Cheng, C.-M. (2019a). Opioid Addiction, Genetic Susceptibility, and Medical Treatments: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17). <https://doi.org/10.3390/ijms20174294>
- Wang, S.-C., Chen, Y.-C., Lee, C.-H., & Cheng, C.-M. (2019b). Opioid Addiction, Genetic Susceptibility, and Medical Treatments: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17). <https://doi.org/10.3390/ijms20174294>
- Webster, L. R. (2017a). Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesthesia and Analgesia*, 125(5), 1741–1748. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002496>
- Webster, L. R. (2017b). Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesthesia and Analgesia*, 125(5), 1741–1748. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002496>
- White, C. M. (2019). Loperamide: A Readily Available but Dangerous Opioid Substitute. *Journal of Clinical Pharmacology*, 59(9), 1165–1169. <https://doi.org/10.1002/JCPH.1449>
- Wise, R. A., & Jordan, C. J. (2021). Dopamine, behavior, and addiction. *Journal of Biomedical Science*, 28(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00779-7>

Wise, R. A., & Schwartz, H. V. (1981). Pimozide attenuates acquisition of lever-pressing for food in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *15*(4), 655–656. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90225-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90225-2)

Wu, P. E., & Juurlink, D. N. (2017). Clinical Review: Loperamide Toxicity. *Annals of Emergency Medicine*, *70*(2), 245–252. <https://doi.org/10.1016/J.ANNEMERGMED.2017.04.008>