

فالترکسون

دکتر حسین وطنپور؛ گروه سمت‌شناسی دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر سیامک افاضلی؛ واحد تحقیق و توسعه کارخانه داروسازی ایران دارو

دارو نیمه عمر فعالیت بالای آن است که به دلیل

تولید متابولیت فعالی به نام 6- β -Naltrexole می‌باشد، این دارو اثراتی شبیه ترکیب مادر را دارد.

فرم‌های دارویی این ترکیب در دنیا به شکل قرص و کپسول عرضه می‌شود. از آنجایی که این دارو یک محصول جدید بوده و در منابع داخلی اطلاعات دارویی منوگراف مربوطه وجود نداشته و یا کامل نمی‌باشد در زیر به معرفی این دارو که به شکل کپسول‌های ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرمی در بازار دارویی عرضه می‌شود به انتضام مزایای آن نسبت به داروهای مشابه اشاره می‌نماییم.

موارد مصرف فالترکسون شامل:

- فالترکسون یک آنتاگونیست خوراکی، طولانی اثر و غیراعتیادآور اوپیوییدها می‌باشد.
- این دارو در درمان نگهدارنده برای ترک اعتیاد معتادان بسیار مؤثر است.
- مصرف هم‌زمان فالترکسون با کلونیدین سبب ترک کامل در ۴۰-۲۸ درصد معتادان به مواد مخدر شده است.
- سبب بلوک کامل اشتیاق به مواد مخدر از خانواده ترکیبات تریاک می‌شود.

مقدمه

امروزه حضور و رقابت در عرصه صنعت دارویی یکی از جلوه‌های پویایی تحقیقات در زمینه تولید و تهیه فرآورده‌های دارویی مورد نیاز جامعه است. علی‌رغم تلاش فراوان و فعالیت‌های فزآینده‌ای که در واحدهای تحقیق و توسعه کارخانجات دارویی در حال انجام است لیکن هنوز موفقیت مستمر در عرضه داروهای جدید در بازارهای داخلی و خارجی را کسب نکرده‌ایم که این مهم جز بامکاری و هماهنگی کلیه دستگاه‌های ذیربطری در عرضه نظام دارویی محقق نمی‌گردد. شاید بتوان گفت که در جامعه کتونی ما اعتیاد مهم‌ترین معصل بهداشتی نسل جوان است و بدیهی است که درمان دارویی به عنوان گام مهمی در کمک به حل این مشکل مطرح می‌باشد. فالترکسون به عنوان آنتاگونیست اختصاصی و رقابتی اپیوییدها و آنتاگونیزه کننده فعالیت آندورفین‌ها و انکفالین‌ها داروی مطرحی در درمان اعتیاد می‌باشد. میزان آندرووفین‌ها در افراد مبتلا به الکلیسم افزایش می‌یابد لذا این دارو علاوه بر مصرف در درمان اعتیاد به اپیوییدها اندیکاسیون مصرف در کنترل علایم محرومیت اعتیاد به الکل را نیز پیدا کرده است. از مزایای این

■ جهت تشخیص وایستگی فیزیکی به اپیوییدها

سایر اثرات نالترکسون

■ درمان چاقی (کاهش میل به غذا خوردن)

■ آنتاگونیست‌های اپیوییدی با افزایش مصرف انرژی بر روی خواب نیز تاثیر می‌گذارند و در

کاهش وزن موش‌هایی که به طور ژنتیکی چاق هستند نقش دارند این دارو در درمان چاقی

انسان مخصوصاً چاقی به علت پرخوری ناشی از استرس مصرف می‌شود. نالترکسون کاهش

وزن در افراد چاق را تسريع نمی‌کند هر چند که

صرف کوتاه مدت آن باعث کاهش مصرف غذا در افراد چاق می‌شود.

■ در درمان شوک، ضربه به نخاع یا مغز و اختلال در متابولیسم پپتیدهای آندوژن.

■ در ضایعات مغزی به دنبال آسیب نخاع یا ایسمکی مغز نالترکسون با بلوک گیرنده‌های K

باعث کاهش وسعت ضایعه می‌شود.

■ مصرف نالترکسون باعث افزایش ترشح هورمون‌های آزاد کننده گونادوتropin (GnRH) و

فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین (CtRF) می‌شود.

از طرفی باعث افزایش غلظت پلاسمایی، FSH و

LH و ACTH و مصرف هورمون‌های تولید شده به وسیله بافت‌ها می‌گردد.

■ نالترکسون تغییری در غلظت پلاسمایی پرولاکتین در مردان ایجاد نمی‌کند. این دارو

باعث افزایش غلظت کورتیزول و کاتکول آمین‌ها

که در حین استرس یا ورزش افزایش می‌یابند می‌شود.

مقایسه و ارجحیت نالترکسون بر سایر

آنتاگونیست‌ها

■ آنتاگونیست‌های اپیوییدی شامل نالورفین،

لوالورفان، لورفانول، اکسیمورفون، نالوكسون و نالترکسون می‌باشد.

■ نالورفین و لوالورفان آنتاگونیست‌های رقابتی گیرنده‌های μ و آگونیست گیرنده‌های K می‌باشد.

■ نالترکسون و نالوكسون اثرات آگونیستی ندارند و با تمام انواع رسپتورهای اپیوییدی با آفینیت متفاوت واکنش نشان می‌دهند.

■ برخلاف سایر آنتاگونیست‌های این خانواده که به صورت پارشیال عمل می‌کنند در صورت مصرف طولانی با دوز بالا قطع مصرف این دارو همراه با سندروم محرومیت نخواهد بود.

■ نالترکسون هیچ پتانسیلی برای سوء استفاده ندارد.

■ نالترکسون (TREXAN-REVIA) که آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های اپیوییدی می‌باشد افیکسی خوراکی بالاتر و مدت اثر طولانی‌تری دارد.

■ نالترکسون ۱۰ برابر و حتی بسیار قوی‌تر از نالوكسون است. به طوری که تجویز دوز خوراکی ۵۰ mg از آن به بیماران معتاد به اپیوییدها با ایجاد غلظت کافی در بافت‌ها باعث بلوکه کردن اثرات تخدیرزدایی ۲۵ mg هروپین به صورت تزریق ۷۷ در عرض ۲۴ ساعت می‌شود.

فارماکوکینتیک نالترکسون

■ این دارو از دستگاه گوارش به فرم خوراکی خیلی خوب (۹۴ درصد) جذب می‌شود ولی دارای متابولیسم عبور اول کبدی می‌باشد به همین علت بهره‌دهی درمانی آن از ۴۰ تا ۵۰ درصد متغیر است. نالترکسون بسیار قوی‌تر از نالوكسون می‌باشد. ۵۰ میلی‌گرم از این دارو اثرات ۲۵ میلی‌گرم هروپین تزریقی را به مدت

■ مطالعات زیادی در مورد درمان الکلیسم با این دارو انجام شده است. این مطالعات نشان می‌دهند که دوز ۵۰ میلی‌گرم یک بار در روز به مدت ۱۲ هفته باعث روان درمانی بیماران (درمان سایکوز و دمانتس) و بهبود روابط اجتماعی آن‌ها می‌شود.

عوارض جانبی

در یک مطالعه دوزهای بالای نالتترکسون باعث دیسفوری (کج خلقی) ملایم شده است اما تقریباً هیچ گونه عوارضی در چندین مطالعه دیگر دیده نشده است ممکن است آسیب کبدی با دوزهای بالای دارو ایجاد شود.

■ در افرادی که الكل مصرف می‌کنند مصرف این دارو ممکن است باعث کاهش ترشح اشک چشم، تهوع، درد مفاصل یا استخوان، انقباضات شکمی و بی‌قراری شود.

■ در معتادان به مواد مخدر اشکال در خواب، اضطراب، عصبانیت، انقباضات شکمی، تهوع یا استفراغ، کاهش انرژی، درد مفاصل و سر درد دیده شده است.

■ در یک مطالعه با مصرف ۸۰۰ mg/d به مدت ۱ هفته هیچ گونه علایمی از مسمومیت دیده نشده است.

روش تجویز نالتترکسون در اعتیاد

در درمان وابستگی به مواد مخدر نالتترکسون به صورت زیر مصرف می‌شود.
الف - درمان با نالتترکسون حداقل ۷-۱۰ روز بعد از ترک کامل اعتیاد شروع می‌شود (برای این کار می‌توان از آزمایش ادرار استفاده کرد).
ب - اگر هر گونه ایهامی راجع به ترک اعتیاد به آبیوییدها باقی مانده باشد از آزمایش

۲۴ ساعت بلوک می‌کند. دو برابر کردن دوز به مدت ۴۸ ساعت و سه برابر کردن به مدت ۷۲ ساعت اثرات هروئین را مهار می‌کند.

■ ۵۲-۷۹ درصد یک دوز به صورت داروی اولیه یا متابولیت آن از کلیه دفع می‌شود اما ترشح ادراری آن به صورت تغییر نیافته کمتر از ۲ درصد یک دوز خوراکی می‌باشد و بیش از ۹۸ درصد دارو به صورت متابولیت از طریق ادرار دفع می‌شود. دفع ادراری ۶-بتا-نالتترکسون به صورت تغییر نیافته و کوتژوگه ۴۳ درصد یک دوز خوراکی می‌باشد. نالتترکسون و متابولیت‌هایش دارای سیکل رودهای -کبدی می‌باشند.

■ این دارو به میزان بسیار اندک از طریق مدفوع دفع می‌شود.

■ متوسط نیمه عمر حذف دارو از بدن ۴ ساعت و متابولیت آن ۱۲ ساعت است.

■ غلظت پیک پلاسمای نالتترکسون و ۶-بتا-نالتترکسون ۱ ساعت بعد از مصرف ایجاد می‌شود.

■ حجم توزیع آن (Vd) به دنبال تزریق وریدی ۱۲۵۰ لیتر می‌باشد، ۲۱ درصد دارو به پروتئین‌های پلاسمایاند می‌شود.

■ ۶-بتا-نالتترکسون اثر آنتاگونیستی ضعیفتری دارد اما نیمه عمر آن بیشتر از نالتترکسون می‌باشد.

■ کلیرنس کلیوی آن ۱۲۷-۲۰ می‌باشد.

■ اولین راه دفع کلیوی آن فیلتراسیون گلومرولی می‌باشد.

■ نیمه عمر آن ۱۴ ساعت است، این مقادیر با مصرف طولانی تغییر نمی‌کند.

■ در مقایسه با نالوکسون، نالتترکسون بیشترین اثر خود را در مصرف خوراکی نشان می‌دهد.

آنها بر عوارض ناشی از آن‌ها برتری داشته باشد.
۳- مصرف هم‌زمان این دارو با داروهای حاوی ترکیبات مخدر که در درمان سرفه، اسهال و سرماخوردگی مصرف می‌شوند و همراه با ضد دردهای مخدر توصیه نمی‌شود.

۴- در شرایط اضطراری در صورت مصرف هم‌زمان ضد دردهای مخدر با نالترکسون بایستی دوز ضد دردهای مخدر افزایش یابد و بیمار از نظر دپرسیون تنفسی و دیگر علایم تحت کنترل باشد.

اسامی تجاری و کشورهای تولید کننده

Australia (Nemexin^R) - France

(Nalorex^R) - Germany (Nemexin^R) - Italy

(Antaxone, Nalorex^R) - Spain

(Antaxon, Celupan^R) - Switzerland

(Nemexine^R) - England (Nalorex^R) - USA

(Trexan, Revia, Narcan^R)

شرکت Dupont pharma آمریکا این دارو را به نام‌های تجاری Narcan و Revia تولید می‌کند.

موارد عدم مصرف

۱- بیمارانی که ضد دردهای مخدر دریافت می‌کنند.

۲- بیمارانی که وابسته به اوپیوپییدها می‌باشند.

۳- در محرومیت ناشی از اوپیوپییدها.

۴- افرادی که حساس به این دارو می‌باشند.

۵- نارسایی کبد و هپاتیت.

منابع

1. Goodman and Gilman's 9th edition
2. Physician's desk Reference, 1998
3. Analytical Profile of drug substances

Narcan challenge استفاده می‌شود. اگر علایم محدودیت اوپیوپییدها در این تست مشاهده شد درمان با نالترکسون به تعویق می‌افتد، تست فوق را می‌توان هر ۲۴ ساعت تکرار کرد.

اگر هیچ گونه علامت و نشانه‌ای از محرومیت مشاهده نشد درمان با نالترکسون شروع می‌شود. نالترکسون با دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز داده می‌شود تا باعث بلوک کامل اثرات اوپیوپییدهای تزریقی شود (این دوز می‌تواند اثرات ۲۵ میلی‌گرم هروئین تزریقی را بلوک کند)، دوز دارو را می‌توان به صورت ۱۰۰ میلی‌گرم یک روز در میان یا ۱۵۰ میلی‌گرم هر سه روز ادامه داد، البته با افزایش فاصله دوزها درجه بلوک کنندگی نالترکسون کاهش می‌یابد.

مصرف در حاملک

C گروه

در روی جنین رت و خرگوش اثراتی دیده شده است اما در انسان مطالعات کنترل شده و کافی وجود ندارد.

مصرف در شیردهی

ترشح این دارو در شیر مادران شیرده مشخص نیست این دارو در مادران شیرده باحتیاط مصرف می‌شود.

تداخل اثر

۱- مطالعات در مورد تداخل اثر نالترکسون با سایر داروها در دست مطالعه است. کارایی مصرف هم‌زمان نالترکسون و دی‌سولفیرام هنوز شناخته نشده است.

۲- مصرف هم‌زمان دو داروی هپاتوتوكسیک توصیه نمی‌شود مگر این که مزایای استفاده از