

# OPİAT BAĞIMLILIĞINDA ANTAGONİST TEDAVİ: NALTREXONE

## Antagonist Agents in Opiate Addiction: Naltrexone

**Dr. Ayhan Kalyoncu<sup>1</sup>, Dr. Hasan Mırsal<sup>1</sup>, Dr. Tulga Satır<sup>1</sup>**

### Özet

Naltrexone nispeten uzun bir etkileme süresi olan spesifik bir opioid antagonisttir ve opioid bağımlılığının nüksetmesini önlemede yardımcı olarak kullanılabilir. Naltrexone güvenlidir ve bir dereceye kadar toksik değildir. Antagonist tedavi seçeneği, uyuşturucusuz yaşamı arzulayan motivasyonu yüksek bağımlı bireylere elverişli olabilmesi için önem taşır. Bağımlılık tedavisinde kullanılan tüm ilaç tedavilerinde olduğu gibi, naltrexone, bireysel psikoterapi ya da aile psikoterapisi ve kullanımı yasak olan ilaçlar için idrar testleri ile yapılacak kontrolleri içeren geniş kapsamlı bir tedavi programı dahilinde kullanılmalıdır. Tedavi en az 3 ay, hatta bazı vakalarda daha da fazla sürmelidir çünkü nüksetmenin birkaç yıl sürme riski vardır.

İlaç tedavilerinin geliştirilmesi konusunda uzmanlar tarafından yürütülen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Şu anda incelenmekte olan birkaç ilaç tedavisi önümüzdeki birkaç yıl içinde tedavi seçeneklerine eklenecektir. Son yıllarda 30-60 gün boyunca nüksetmeye karşı koruma sunan naltrexone'un depo türüne ilişkin inceleme sürdürülmektedir. Alkolik denekler üzerinde yapılan yakın tarihli klinik denemeler naltrexone'un ayakta uygulanan bir rehabilitasyon programına dahil edilen alkolik bireyler arasında nüksetme sıklığını azaltabildiğini ortaya koymaktadır.

### Summary

Naltrexone is a specific opioid antagonist that has a relatively long duration of action such that it can be used in aiding in the prevention of relaps to opioid dependence. Naltrexone is safe and relatively non-toxic. The antagonist treatment option is important to make available to well-motivated addicted individuals who desire to become drug free. As with all medication in the treatment of addiction, naltrexone must be used within a comprehensive treatment program, including individual or family psychotherapy and urine testing for illicit drugs. treatment should be continue for at least 3 months after detoxification and in many cases longer because there is a significant risk of relaps continuing for several years.

There are many resarches in medications development. Several medications currently under study will add to the options for treatment in next several years. A depot form of naltrexone that gives protection against relaps for 30-60 days is under study. Recent clinical trials in alcoholics suggest that naltrexone may reduce the frequency of relapse in an outpatient rehabilitation program.

### GİRİŞ

Yirmibirinci yüzyılın ilk günlerde en önemli sağlık problemlerinden birini tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta opium grubu olmak üzere uyuşturucu maddelerin kullanımı ve komplikasyonları oluşturmaktadır.

<sup>1</sup> Uz. Dr. Balıklı Rum Hastanesi Anatolia Klinikleri

Opioid ilaçlar, ağrı tedavisindeki önemleri nedeniyle farmakolojik araştırmaların ilgi odağı olmuştur. Son yirmi yıl içerisinde yapılan yoğun araştırmalar bu ilaçların nasıl etki ettikleri konusundaki bilgileri artırmışlardır. Opiat bağımlılığı da dahil opioid etkilerin biyolojisine ilişkin anlayışımızın oldukça gelişmiş olduğunu ve büyük bir olasılıkla herhangi bir başka ilaç sınıfına dair anlayışımıza göre daha tamamlanmış olduğunu söylemek yerinde olacaktır(1).Bağımlılık sırasındaki opioid reseptörlerinde ve ikinci haberci sistemlerinde (second messenger system) meydana gelen süregen değişiklikler hakkında daha öğrenilecek çok şey olmasına karşın, bu reseptörlerle hem opiatlar (opium bitkisinin türevleri) hem de opioidler (opiate reseptörlerine etki eden sentetik maddeler) arasındaki etkileşim hakkında hatırı sayılır ölçüde bilgi bulunmaktadır. İlaçların bu reseptörlerle etkileşimlerine göre sınıflandırılmasında üç ana kategori bulunmaktadır:

1-Spesifik opioid reseptörlerini harekete geçiren *Agonistler* (eroïn, metadon)

2-Opioid reseptörlerini işgal eden ancak onları harekete geçirmeyen *Antagonistler* (naloxone, naltrexone)

3-Opioid reseptörlerini işgal eden ancak onları yalnızca sınırlı bir biçimde harekete geçiren ve de başka maddeler aracılığıyla reseptörlerin işleyişini bloke edip böylece hem agonist hem de antagonist etkiler doğurabilen *Kısmi Agonistler* (buprenorphine)

Opioid bağımlılığı tedavisinde kullanılan ilaçlardan metadon, 'mü' alttipi opioid reseptöründe agonist etkili önemli bir maddedir. Naltrexone; 1985 yılında yaygın kullanıma elverişli hale gelen antagonist etkili bir ilaçtır ve bu nedenle metadondan belirgin biçimde farklı bir tedavi seçeneği sunmuştur. Naltrexone spesifik olarak opioid reseptörlerini bloke eder, ilacın varlığında eroïne ve diğer ilaçlara karşı bağımlılığın yeniden gelişmesine engel olur. Diğer elverişli tedavilerden bu kadar farklı olmasından ötürü, naltrexone yaygın bir biçimde yanlış anlaşılmıştır. Klinisyenler onu alkolizm tedavisinde kullanılan disulfiramla (antabuse) ya da opioid bağımlısı hastalarda agonist konumunda kullanılan metadonla karıştırma eğilimindedirler. Bir antagonist olarak, naltrexonun etki mekanizması spesifikdir ve etkili bir biçimde kullanmak için bu mekanizmanın açıkça anlaşılması gerekir.

Farmakolojik açıdan diğerlerinden farklı olmasına karşın, naltrexone iyi bir bağımlılık tedavisi için temel gereklilikleri değiştirmez. Bağımlılıklar; tedavide önemli bir rol oynayan farmakolojik yaklaşımlarla birlikte psikososyal değişkenlere dikkat edilerek uygulanacak geniş kapsamlı bir tedavi ve rehabilitasyon programı gerektirir. Bu yüzden tek başına naltrexone tedavisi yeterli etki sağlayamayacaktır. Yani naltrexone, geniş kapsamlı bir tedavi programının bir parçası olmalıdır.

Bu yeni tedavi üzerinde düşünüldüğünde, naltrexonun opioid bağımlısı bireylerin büyük bir çoğunluğuna cazip gelmeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Eroïn bağımlılarının %10-15'inden fazlası "yükseklerde uçmalarına engel olan" bir ilaca ilgi göstermeyecektir(2). Büyük bir çoğunluk ülkemizde halen "yasak" olan metadon tedavisini tercih edecektir. Fakat uyuşturucudan arınmış (opioid-free ) olmayı yeğleyen yüksek motivasyonlu hastalar için naltrexone mükemmel bir alternatiftir. Özellikle başta sağlık personeli, orta sınıf bağımlılar, cezaevinden erken bir dönemde serbest bırakılan daha önceden bağımlı olan kişiler gibi hastalar için naltrexone tercih edilen tedavi biçimi olarak görülebilir.

Ayrıca naltrexonun spesifik bir biçimde yalnızca opioid reseptörlerinde etkide bulunduğu da vurgulanmalıdır. Naltrexone, alkolün etkisi üzerinde bazı etkiler yapabilmesine karşın opioid olmayan ilaçların etkilerini bloke etmez. Seksenli yılların başında eroïn kullanımının yanısıra kokain bağımlılığı da yaygın bir sorun halini almıştır. Hem opioidlere hem de kokaine bağımlı olan hastalar naltrexonla tedavi edilebilirler ancak kokain bağımlılığı ek bir tedaviye gereksinim gösterebilir.

## **FARMAKOLOJİSİ**

### **İlaçlarla reseptörlerin etkileşimleri**

Hem eroin ve morfin gibi opiatlar hem de metadon gibi sentetik opioidler, spesifik opioid reseptörlerine etkir; bu madde ve/veya ilaçlardan *agonistler* olarak söz edilir(3). Naloxone ya da naltrexone gibi antagonistler de bu reseptörlere bağlanır, fakat *opioid etkilerini* doğuran hücresele olaylar zincirini başlatması için reseptörü harekete geçirmezler. Naloxone ve naltrexone nispeten "saf" (pure) antagonistlerdir, bunların reseptördeki mevcudiyetleri opioid agonistlerin reseptöre bağlanıp opioid etkiler doğurmasına engel olur. Antagonistler reseptörlere bağlanma yerleri nedeniyle agonistlerle rekabet ettiklerinden özellikle de yüksek düzeyde birleşme eğilimi nedeni ile eroin gibi opioidlerin alışılmış dozlarının bütün etkilerini gerçekte bloke edebilir. Naltrexonun varlığında, opioidin yol açtığı öfori, solunum depresyonu, pupiller daralma ve diğer hiçbir opiat etkisi oluşamaz (3,4).

### **Opioid antagonistlerin üç tip tıbbi kullanımı bulunmaktadır:**

- 1-Özellikle aşırı dozda opioid kullanımı tedavisinde (Naloxone ) kullanılır.
- 2-Opioid ilaçlara fiziksel bağımlılığı teşhis etmek. Naloxone gibi bir antagonist bağımlı bir bireyde opioidi reseptördeki yerinden eder ve hemen geri çekilme sendromuna yol açar.
- 3-Opioid ilaçlardan arındırılmış bir bireyin yeniden bağımlılık kazanmasını önlemek.

### **Antagonistlerin Etkileri**

Opioid agoniste bağımlı olmayan bir birey bir antagonist alırsa genellikle hiçbir belirgin etki olmayacaktır. Ancak antagonist, ruh hali, ağrı algısı, ve çeşitli nöroendokrin ve kardiyovasküler işlevleri düzenlemeye hizmet edebilecek birtakım endojen opioidleri (endorfinler) bloke eder; disforik tepkiler ve endokrin değişiklikler meydana getirebilir(5,6). Spiegel ve ark. (7) buna karşıt biçimde, normal denekler üzerine yapılmış başka bir çalışmada, ruh hali söz konusu olduğunda naltrexone ve placebo arasında hiçbir farklılık bulunmadığını göstermişlerdir. Bundan başka, iyileşmekte olan opioid bağımlısı hastalara ilişkin büyük ölçekli çalışmaların çoğu, disfori ya da diğer ruh hali değişikliklerinin naltrexone'un klinik kullanımında önemli bir sorun oluşturmadığını bulmuşlardır(2,8,9,10). Endojen opioidlerin naltrexonla bloke edilmesi bazı hastalarda disforik yakınmalara neden olabilir ve bu da erken bir dönemde tedaviden vazgeçilmesinin bir bölümünü açıklayabilir. Aylarca ve hatta yıllarca naltrexone kullanmaya devam eden bireyler, ruh haline ilişkin uzun süreli dikkatli çalışmaların yapılmamış olmasına karşın, genellikle hiçbir ruh hali etkisi bildirmemişlerdir.

Naltrexone ile idame tedavisi altında olan hastalarda opiatlara duyulan şiddetli istekte azalma olduğuna ilişkin kimi bildirimler yapılmıştır(11), fakat bunun farmakolojik bir etki olduğu belirgin değildir. Şiddetli istekteki bu azalma bağımlıların naltrexonun farmakolojik blokajı nedeni ile opioid etkilerine karşı korunduklarını bilmelerinin getirdiği bir güvenlik duygusu da olabilir(12).

### **Opioid Reseptörleri Üzerindeki Etkiler**

Cornish ve ark. (13) normal gönüllüler kullanarak gerçekleştirdiği bir deneyde kişilere test amaçlı bir morfin dozu ile CO<sub>2</sub> uyarana verilen normal solunum tepkisinin yavaşlama derecesini belirlediler. İki hafta boyunca günde 50 mg'lık naltrexone kullanımının ardından, denekler yeniden morfin duyarlığı testinden geçirildi. Morfinin etkilerinde hiçbir değişiklik bulunamadı. Bu; sonuçta reseptör duyarlığında fark edilebilir bir değişikliğin olmayışını göstermektedir.

## **NALTREXONUN KLİNİK KULLANIMI**

### **Naltrexona karşı Naloxone**

Naloxone ve naltrexone pek çok önemli özellik bakımından birbirinden farklıdır. Naloxone barsaktan yetersiz derecede emilir; ağızdan verildiğinde naloxone hızla metabolize edilir. Bu nedenle naloxone yalnızca, aşırı opioid dozlarının acil tedavisi ve fiziksel bağımlılık teşhisinde olduğu gibi opioid etkilerin akut tersine çevrilmesinde yararlıdır. Fiziksel bağımlılığın varlığından kuşkulanıyorsa, az miktarda naloxone (0.4-0.8 mg) enjekte edilebilir. Bağımlı bir bireyde, bir geri çekilme sendromu hemen oluşacaktır, fakat bu kısa sürecektir (20-40 dakika ).

Bunun tersine, naltrexone ağızdan verildiğinde oldukça iyi bir biçimde emilir ve etki süresi daha uzundur. Çift-kör çalışmalar 150 mg'lik dozun ardından 72 saate kadar enjekte edilen opioidlerin antagonizmini göstermektedir, fakat antagonizmin derecesi 24 saat ve 48 saatte görülenden daha düşüktür (4). Bundan dolayı, naltrexone gibi uzun süre etkili bir ilaç opioid bağımlılığının nüksetmesini önlemede kullanım için idealdir.

#### **Naltrexonun Yararları**

Büyük ölçekli çalışmalarda, tedaviden vazgeçme oranı, eroin bağımlılığı konusunda ayakta tedavi gören hastaların ilaçsız tedavisinde olduğu gibi, çok yüksektir. Naltrexone, yapılandırılmış bir rehabilitasyon programının yokluğunda sokaktaki eroin bağımlısı hastaların tedavisinde uygulandığında belirgin bir biçimde etkili değildir. Naltrexone, yapılandırılmış bir program dahilinde, özellikle de motive olmuş spesifik topluluklar arasında etkili gözükmektedir. Federal göz hapsinde tutulan kişilerle yürütülen randomize kontrollü bir çalışma, etkililik izlenimlerinin cezaevine dönme riski taşıyan bu topluluklardan edinilen verilerle doğrulanabilir olduğunu ileri sürmektedir(14).

Naltrexone, yakın bir geçmişte kullandıkları maddeden arındırılmış (detoxified) hastaların, yükseklerde uçmaya yönelik arzuya yenilmeyip, duydukları güvenle alıştıkları uyuşturucudan uzak eski çevrelerine geri dönmelerini sağlar. Naltrexone tedavisine aldığımız hastaların çevrelerine uyumları daha kolay olmaktadır(15,16,17,18).

#### **Diğer Tedavi Yaklaşımlarıyla Karşılaştırma**

Naltrexone ile methadon uygulaması arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Metadonun sokaktaki eroin bağımlılarının büyük bir çoğunluğu için mükemmel bir tedavi olduğu saptanmıştır. Çünkü metadon ilaca duyulan şiddetli isteği karşılar. Metadon aynı zamanda bu kişilerin suç işlemeyi bırakmalarını da sağlar, çünkü artık karşılaşmaları gereken pahalı bir uyuşturucuyu kullanma gereksinimleri yoktur. Daha önceden eroin kullanan bireyler böylece yaşamlarını bir dengeye oturtabilir, ailelerine bakabilir ve yasal işler bulabilirler. Ne var ki metadon eroinin etkilerini "bloke" etmez. Yeterli dozda metadon düzeyinin koruduğu hasta eğer eroin alırsa aşırı doz etkisi altında kalacaktır. Metadon, opioide duyulan şiddetli isteği "tatmin etmenin" yanında, yararlı psikoaktif etkiler de doğurabilir.

Naltrexone, tüm opioidler metabolize olana ve vücuttan atılana kadar verilemez. Naltrexone opioid etkilere yol açmaz ya da herhangi bir psikoaktif yarar sağlamaz; bu nedenle hastalarda vücutlarında opioidlerin varlığına ilişkin bir duygu olmaz. İlk 24-72 saatlik sürede, naltrexone her tür opioid ilacın etkinliğini etkili bir biçimde bloke edecektir. Bu nedenle hasta tekrar eroin kullanmaya karar verirse, geçmişte olduğu gibi eroin kullanımı nedeniyle öfori ya da sakinlik, durgunluk yaşayamayacaktır.

Metadon ve naltrexone arasındaki diğer bir önemli ayırım naltrexona bağımlılığın gelişmemesidir. Naltrexone geri çekilme semptomları konusunda kaygı duyulmaksızın herhangi bir zamanda birden bırakılabilir.

Çoğunlukla hastalar, opioidten arınmış olma konusunda kendilerini o kadar iyi hisseder ve kendilerine o kadar çok güven duyarlar ki zamanından önce artık naltrexona ihtiyaç duymadıklarını sanabilirler. Naltrexonu birdenbire bırakabilirler. Fakat bir kaç gün sonra yeniden opioid kullanımına geri dönme riski taşırlar.

Sıklıkla naltrexonla karıştırılan tedavi stratejisi disulfiramdır (Antabuse). Bu ilaç tedavileri yalnızca her ikisi de nüksetmeyi önlemek için alındığı ve bağımlılık yapmadıkları için birbirine benzemektedir. Disulfiram alkolün etkilerini değil metabolize edilmesini bloke eder. Disulfiram kullanan bir kişi alkol alırsa, alkolün normal indirgenmesi engellenir ve asetaldehit birikir. Asetaldehit yüz kızarıklığı, mide bulantısı ve başka tehlikeli belirtilere yol açar. Bu etkiler, disulfiram alırken alkol kullanmaktan sakınılarak önlenir. Buna karşı biçimde, naltrexone tedavisiyle ilişki içinde olan opioid kullanımı sonucunda bu tür tehlikeli etkiler oluşmaz. Naltrexone tedavisi uygulanan bir bireyde opioid etkiler bloke edilir ya da etkisiz hale getirilir.

### **Arındırma**

Perhiz yönelimli bir program arındırma (detoxification) ile başlar. Bu süreç, tam bir tıbbi değerlendirmenin uygulanışını ve mevcut olabilecek olan her tür ek sağlık sorununun belirlenmesini kolaylaştırır. Tercihen yatan hasta tedavisi temelinde yerine getirilmesi gereken arındırma, aynı zamanda psikolojik aile değerlendirmelerinin ve bireysel psikolojik değerlendirmelerin yapılması için fırsat sağlar. Arındırma için çeşitli farmakolojik seçenekler bulunmaktadır. Ayrıca bütün vakalarda, opioid agonistlere hiçbir rezidüel fiziksel bağımlılık olmadığını kesinleştirmek önem taşır. Bu nedenle çoğu klinisyen, ilk naltrexone dozunun öncesinde herhangi bir rezidüel fiziksel bağımlılık olup olmadığını belirlemek için bir naloxone testi uygulamanın yararlı olduğuna inanırlar. Test etmek için 0.4-1.4 mg naloksan ağızdan, cilt altı veya kas içine verilebilir. Çok hızlı bir biçimde sonuç elde edilmek isteniyorsa, damardan da verilebilir. Fiziksel bağımlılığı gösteren olumlu bir test, mide bulantısı ya da 20-40 dakika kadar süren sancılar gibi, opioidden geri çekilme belirtilerinin görülmesidir. Bazı klinisyenler rezidüel opioid bağımlılığı testi için naloxone enjeksiyonu yerine çok küçük bir dozda oral naltrexone kullanmayı tercih eder. Güvenli bir doz olarak bir tabletin yarısını ya da dörtte birini (12.5-25 mg) önerirler(2).

### **Nüksetmeyi Önlemek için Naltrexone**

Opiatlardan arındırılan hastalara 25 mg'lık başlangıç dozuyla (bir tabletin yarısı) naltrexone kullanımı başlatılabilir. Bir saat sonra hiçbir yan etki görülmezse, bir 25 mg daha verilebilir. Bunu takiben önerilen doz günde 50 mg'dır. İlk 1-2 haftadan sonra, genelde dereceli olarak haftada üç doza geçmek mümkündür (örneğin Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri sırasıyla 100,100, ve 150 mg). Psikoterapi seanslarının tedavinin erken bir evresinde başlatılması ve bu seansların aile üyelerini ve hastanın yaşamındaki diğer önemli bireyleri içermesi oldukça önemlidir.

Naltrexonun yutulmasının hastanın iradesine bırakılmaktansa denetlenmesi önem taşır. Bu nedenle, naltrexonun yutulmasını gözlemlemeleri ve düzenli olarak terapisteye bildirmeleri için bireyin yaşamında önemli bir yere sahip bireyleri tedavi sürecine katmak önemlidir. Klinikte kaldığı süre içerisinde hemşirelerce, ayaktan takip süresince ise eğitilen ve otoritesi hastaca kabul edilen bir aile üyesi veya arkadaşı tarafından yapılabilir.

Tedavide ilerleme sağlamak için, hastanın psikoterapi sürecine bağlanması, işinde aile içinde ve sosyal yaşamındaki performansı ve kontrol amaçlı idrar testlerine göre uyuşturucu bağımlılığın takibi önemlidir. Hastanın, daha önceden haber verilmeksizin telefon edilerek ve o gün kliniğe gelmesi istenerek düzenlenen random idrar testlerinin yapılmasını kabul etmesi sağlanmalıdır.

Özel uygulamada takip edilen hastalara naltrexone kullanımları kendi kontrollerine bırakılabilir, ancak en iyisi bazı dozların doğrudan gözlem altında doktorun odasında alınmasıdır. Bir hasta naltrexonu alyormuş gibi yapıp opioid kullanıyorsa, doktorun odasında alınan bir doz geri çekilme tepkisine neden olacaktır. Bu nedenle doktor hastalarına vermek üzere odasında bir miktar naltrexone tableti bulundurmalıdır.

İlaç alımı ile ilgili sorunları ortadan kaldıran yöntemlerden biri ve belki de çok önemlisi “cilt altı” implantansyondur. Burada hastanın ilacı almama gibi bir olasılığı yoktur. Belirli süre etkili cilt altı yerleştirilen ilaçların koruyuculuğu çok yüksektir. Altı ay süreli izleme çalışmalarımızda cilt altı uygulanan bağımlılardaki nüks oranı oldukça düşüktür(15,17).

### **YAN ETKİLER**

Naltrexonun tüm beden çapında opioid reseptörleri üzerinde etkileyen çok spesifik ve güçlü bir ilaç olduğu düşünüldüğünde az sayıda yan etkisi olması şaşırtıcıdır. Çoğu hasta hiç bir belirti bildirmemektedir. Bununla birlikte, ilacın klinik denemelerde ilk uygulanmaya başlandığında, çeşitli yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bunlar abdominal sancı, baş ağrısı ve tansiyonda hafif yükselmeleri içermektedir. Bu belirtilerin birçoğu büyük bir olasılıkla opioidin geri çekilmesi semptomlarının çabuklaştırılmasıyla ilişkilidir.

Naltrexone, enjekte edilen opioid ilaçlara ek olarak endojen opioid peptidlerini de bloke eder. Bunun için, endorfin sistemlerinin geniş bir çeşitlilik sergileyen işlevlerini bloke etmeyle ilişkili pek çok belirtiyi görme beklentisi vardır. Aslında, opioidlerce oluşturulanlardan daha az dramatik olmalarına karşın, naltrexonu takiben endokrin değişiklikleri meydana geldiği bildirilmiştir. Söz gelimi, Ellingboe ve ark.(5) naltrexonun ardından luteinizing hormonda ani bir artış ve testostere oranında gecikmeli bir artış olduğunu bildirmiştir.

Kuşkusuz yıllarca eroin ya da benzer bir opioid kullanımına daha yeni ara vermiş bu kişilerin eroinin yokluğu nedeniyle geri seken (rebound) birtakım fenomenler yaşantılamaları beklenebilir. Ayrıca bazı hastalar ve eşleri naltrexone kullanımının cinsel dürtülerini artırdığını bildirmektedirler. Kimi hastalar iştahlarının azaldığını kimileri de kilo alma eğiliminde olduklarını bildirmektedirler. Bu yüzden naltrexonun etkileri büyük bir olasılıkla opioidin uzun süreli geri çekilme belirtileri ile karıştırılmaktadır. Bir kaç yıl boyunca naltrexone tedavisi gören hastalarda bile sürekli olan sübjektif etkiler görülmemiştir. Opioid reseptörlerinin uzun süreli olarak bloke edilmesinin depresyon gibi sorunlara yol açacağına ilişkin korkunun farkına varılmamıştır.

Cilt altı implantasyon ilave istenmeyen bazı etkiler oluşturabilir. Lokal kızarıklık, kaşıntı, ağrı ve enfeksiyon oluşması gibi etkiler en belirgin yan etkileri oluşturmaktadır. Bu etkiler uygun önlemlerle kolayca çözümlenebilir.

Laboratuvar testlerindeki değişiklikler de naltrexonla gerçekleştirilen klinik denemelerde kullanılan 2000'den daha fazla hasta arasında incelenmiştir(19,20). Bağımlı bireylerin genellikle sağlıklı olmalarına karşın, bağımlılık tedavisi üzerine yapılan çalışmalar naltrexone tedavisinden kaynaklanan önemli laboratuvar anormallikleri meydana çıkarmamıştır. Yüksek dozda ilaç kullanan bağımlı olmayan gruplar üzerinde yapılan çalışmalar, transaminase düzeylerinde ilaç bırakıldığında tümenden geri dönüşü olan, dozla ilişkili artışlar meydana geldiğini kaydetmiştir. Bu denekler genellikle günde 300 mg, ya da bağımlılığın nüksmesini önlemede kullanılan terapötik dozun yaklaşık 6 katı kadar naltrexone alıyordu(20). Uygulamada, iyileşmekte olan bağımlı hastalarda kullanılan daha düşük dozlarda, transaminase düzeylerinde yükselmeler gözlemlenmemiş olmasına karşın, bu bulgu dikkat edilmesi gereken noktaları gündeme getirmektedir(21).

Başlangıç evresi laboratuvar testleri karaciğer fonksiyonlarını kapsamlı ve ilk 3 ay boyunca her ay yeniden test uygulanmalıdır. Enzimlerdeki artışa ilişkin hiçbir kanıt elde edilemezse, testler 3-6 ay aralıklarla yinelenmelidir. SGOT ya da SGPT düzeyi normalin iki katından daha fazlaysa naltrexona başlanmaması önerilir. Ayrıca, enzim düzeyleri normalin üç katından daha fazla olursa, alternatif bir neden bulunmadığı takdirde, sürmekte olan

tedaviye son verilmelidir. Sıklıkla, alternatif neden aşırı alkol tüketimi olmaktadır; bundan vazgeçildiğinde, enzim düzeyleri çoğunlukla normale döner.

### **Kadınlar ve Çocuklarda Güvenlik**

Bu gruplarda hiçbir klinik deneme yapılmamıştır; dolayısıyla kesin birşey söylemek mümkün değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan naltrexonla ilgili incelemeler hamile hastalar söz konusu olduğunda klinik dozlarda potansiyel riske ilişkin herhangi bir işaret göstermemiştir (22). Fakat insanlara özel teratojenik bir etki olasılığı her zaman bulunmaktadır.

### **İlaç Etkileşimleri**

Opioid olmayan ilaçların naltrexonla etkileşimi üzerine hiçbir sistematik çalışma yapılmamıştır. Ancak 10 yıldan daha da fazla bir süreyi kapsayan klinik deneyimler ve 7 yıllık pazarlama sonrası deneyimlerle naltrexone; disulfiram, lityum ve trisiklik antidepressanlarla beraber güvenle kullanılabilmiştir.

Bildirilmiş olan bir olumsuz etkileşim thioridazine ile naltrexone arasında olmaktadır. Maany ve ark.(23) düzenli olarak thioridazine kullanan iki hastanın rejimlerine naltrexone eklenmesinin sakinliğe yol açtığını bildirdi. Naltrexonun beraberinde bir nöroleptik kullanımına gereksinim duyuluyorsa, ağrı kesici ve sakinleştirici özelliği olmayan bir nöroleptik tercih edilmelidir.

### **Naltrexone İdame Tedavisi Sırasında Ağrı Tedavisi**

Opioid bağımlılığının nüksetmesini önlemek için hastaların aylarca ya da yıllarca naltrexone kullanmaya devam etmesi gerekebilir. Bu süre zarfında bir kaza nedeniyle ameliyat olmaları ya da bir travma tedavisi görme durumu olabilir. Naltrexone'un mevcudiyeti anestezide engel olmayacaktır, fakat morfin kullanımı etkilenecektir. Ayrıca, ameliyat sonrası başlayan ağrı için alışılmış dozlarda opioid kullanımına engel olunacaktır. Ameliyat seçime bağlıysa, ameliyat gününün bir kaç gün öncesinde naltrexone kullanımına son verilebilir. Acil ameliyatlara için, opioid olmayan anestezi ve ameliyat sonrası ağrı tedavisi kullanılabilir.

## **YENİ TERAPÖTİK BEKLENTİLER**

Naltrexonun daha yaygın kullanımı için oldukça önemli bir engel, erken bir aşamada tedaviden vazgeçme oranıdır. Hastalar çoğu uyuşturucusuz yaşam konusunda görünüşe göre içten bir istek duyarlar. Fakat arındırmanın ardından ilk bir ay içinde aşırı derecede hassas dönem sırasında, bir randevuya gelmezler, dürtüsel hareket ederler ve eroin kullanırlar. Naltrexone bırakıldığında hiçbir geri çekilme belirtisi yaşanmaz. Başka hastalar kendilerine aşırı güven duyarlar ve naltrexonun korumasına ihtiyaçları olmadığını düşünürler. Hasta naltrexonu bırakmaya ilişkin bu beklenmedik karardan dolayı sonradan pişmanlık duysa da, tedavi süreci arındırma ile tekrar yeni baştan başlamalıdır.

Son zamanlarda geliştirilen 30-60 gün boyunca yeterli ölçüde antagonist koruma sağlayan uzun süre etkili naltrexone implant (pellet) uygulaması nüksetme olasılığının oldukça yüksek olduğu bu dönem boyunca hastaya destek olacaktır. Zaman içinde ilacın salınmasını mümkün kılarak yavaş yavaş eriyen bir madde olan laktide polyglycolide içine yerleştirilmiş, mikronize naltrexone küreleri kullanılarak klinik öncesi çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu tür naltrexone'un cilt altı uygulaması ile ilişkin başlangıç niteliğindeki klinik çalışmalar bunun cildi tahriş etmediğini ve 30-60 gün boyunca naltrexonun yavaş yavaş salınmasını sağladığını ortaya koymaktadır. Daha fazla test yapılması gerekmektedir. Fakat bu salınma sistemi (delivery system) opioid bağımlısı hastaların eski sağlıklarına kavuşturulmasında naltrexone'un etkililiğini artırma konusunda ilerisi için umut vermektedir.

### **Alkolizm Tedavisinde Naltrexone**

Alkolizm tedavisinde naltrexonun potansiyel yeni kullanım özelliğine sahiptir. Çünkü bağımlılık mekanizmasının opioid sistemi içerdiğine inanılmaktadır. Alkol almanın endojen opioid sisteminde değişikliklere yol açtığını gösteren, hayvanlar üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Opioidlerin kemirgenlerde alkol tüketimini artırdığı (24,25) ve opioid antagonistlerin alkolün tercih edilmesini (alkole öncelik tanınmasını) bloke ya da antagonize ettiği bildirilmiştir(26,27,28).Bu etkilerin işleme mekanizması açık seçik değildir, fakat opioid reseptörlerinin bloke edilmesi daha önceden alkol içmeyi tercih eden hayvanların alkol tüketimini sürekli olarak azaltma eğilimindedir.

Alkol tüketiminin endojen opioidler üzerindeki etkilerinin oldukça karmaşık ve tam olarak anlaşılamamış olmasına karşın, alkolik bireyler üzerinde naltrexonla yapılan en son deneyler, bu hayvanlara ilişkin araştırma alanından pratik bir klinik uygulamayı ortaya koymaktadır. Volpicelli ve ark. (29,30) arındırmanın ardından naltrexonla ayakta tedavi edilen alkolik hastalarda alkol bağımlılığının nüks etmesinde önemli azalmalar olduğunu bulmuşlardır. Çalışma; placebo kontrollü çift kör koşullarda yürütülmüş ve tüm hastalar ilaç tedavisinin beraberinde ayakta tedavi gören hastalara yönelik yoğun bir rehabilitasyon danışmanlığı görmüştür. Naltrexonla tedavi edilen hastaların, gelişigüzel bir biçimde placebo uygulamasına ayrılmış olan hastalarinki kadar alkol kullanma denemeleri olmasına rağmen, naltrexone alan hastaların önemli ölçüde daha az bir bölümü 3 aylık deneme sırasında içmeye devam etmişler ve alkol bağımlılığı nüks etmiştir. Bu sonuçların bir yorumu alkolün endojen opioidleri harekete geçirdiği ve bunun da süregiden alkol kullanımının pekiştirilmesinin bir bölümünü oluşturduğudur. Naltrexone opioid reseptörlerini bloke ettiğinden, opioid sistemi aracılığıyla gerçekleşen pekiştirme azalacak ve alkol kullanımının devam etme olasılığı düşecektir. Alkolik denekler üzerinde şimdiye kadar yapılmış diğer bir naltrexone denemesinde, O'Malley ve ark. (31,32) Volpicelli ve arkadaşlarınıninkilere (29,30) benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Alkolik deneklerde naltrexone kullanımı konusunda çeşitli ek klinik denemeler şu anda yürürlüktedir. Sonuçlar ilk iki denemede elde edilenlere benzer olursa, naltrexone alkolizm tedavisinde bir seçenek haline gelebilir. Doğal olarak opioid bağımlılığı tedavisinde olduğu gibi, tek başına ilaç tedavisi yeterli olmayacaktır; böyle olmaktan çok, naltrexone psikoterapiyi ve alkol bağımlılığı sendromunun tüm yönlerine dikkat gösterilmesini içeren geniş kapsamlı bir tedavi programını gerektirecektir.

## KAYNAKLAR

- 1-O'Brien CP:Opioid addiction, in Handbook of Experimental Pharmacology. Edited by Herz Akil H, Simon HJ. Berlin, Springer-Verlag, 1992, 803-823.
- 2-Greenstein RA, Arndt IC, McLellan AT, et al: Naltrexone: a clinical perspective. J Clin Psychiatry 45:25-28, 1984.
- 3-Martin W, Jasinski D, Mansky P: Naltrexone: an antagonist for the treatment of heroin dependence. Arch Gen Psychiatry 28:784-791, 1973.
- 4-O'Brien CP, Greenstein R, Mintz J, et al: Clinical experience with naltrexone. Am J Drug Alcohol Abuse 2:365-377, 1975.
- 5-Ellingboe J, Mendelson JH, Kuehnle JC: Effects of heroin and naltrexone on plasma prolactin levels in man. Pharmacol Biochem Behav 12:163-165, 1980.
- 6-Mendelson JH, Ellingboe J, Kuehnle JC, et al:Heroin and naltrexone effects on pituitary-gonadal hormones in man: interaction of steroid feedback effects, tolerance and supersensitivity. J Pharmacol Exp Ther 214:503-506, 1980.
- 7-Spiegel T, Stunkard AJ, Shrager E, et al: Effect of naltrexone on food intake, hunger, and satiety in obese men. Psychol Behav 40:135-141,1987.
- 8-Brahen LS, Henderson RK, Copone T, et al: Naltrexone treatment in a jail work-release program. J Clin Psychiatry 45:49-52, 1984.

- 9-Tennant F, Rawson R, Cohen A, et al:A clinical experience with naltrexone in suburban opioid addicts. *J Clin Psychiatry* 45:42-45, 1984.
- 10-Washton AM, Pottash AC, Gold MS:Naltrexone in addicted business executives and physicians. *J Clin Psychiatry* 45:39-41, 1984.
- 11-Sideroff SI, Charuvastra VC, Jarvik ME: Craving in heroin addicts maintained on the opiate antagonist naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 5:415-423, 1978.
- 12-Meyer RE, Mirin SM, Altman JL: The clinical usefulness of narcotic antagonists: implications of behavioral research. *Am J Drug and Alcohol Abuse*. 2:417-432, 1975.
- 13-Cornish JW,Henson D,Levine S, et al:Naltrexone maintenance: effect on morphine sensitivity in normal volunteers. *American Journal on Addictions* 2:34-38, 1993.
- 14-Tilly J, O'Brien CP, McLellan AT, et al:Naltrexone in the treatment of federal probationers, in *Problems of Drug Dependence 1991, Proceedings of the 53rd Annual Scientific Meeting, The Committee on Problems of Drug Dependence, NIDA Res Monogr 119 (Publ No ADM-92-188)*. Edited Harris L, Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1992, 458.
- 15-Pektaş Ö, Kalyoncu A, Mirsal H, Pektaş A, Şatır T, Beyazyürek M: Different forms (oral and implant) of naltrexone use in relapse prevention on heroin addicts: a controlled clinical trial up to 6 months follow up. *American Academy of Addiction Psychiatry , 10 th Annual Meeting and Symposium, December 2-5, 1999, Nassau Marriott Resort, Nassau, Bahamas*.
- 16-Kalyoncu A, Şatır T, Mirsal H, Pektaş Ö, Beyazyürek M: Naltrexone implant in opiate dependence: sociodemographic variables and evaluation of psychiatric symptoms in the first two months of he first naltrexone implantation. *American Academy of Addiction Psychiatry , 10 th Annual Meeting and Symposium, December 2-5, 1999, Nassau Marriott Resort, Nassau, Bahamas*.
- 17-Pektaş Ö, Kalyoncu A, Mirsal H, Gooberman LL, Beyazyürek M: Different forms (oral and implant) of naltrexone use in relapse prevention on heroin addicts: a controlled clinical trial up to 6 months follow up (preliminary results). *XXI Collegium Internationale, Neuro-Psycopharmacologicum Congress, July 12-16, 1998, Glosgow, U.K.*
- 18-Pektaş Ö, Şatır T: An overview on naltrexone implant treatment outcomes in Anatolia Clinics for Addiction Treatment. *Rapid Opiate Detoxification Under Anesthesia Or Sedation and Post-Detox Management Using Naltrexone. A Two Day International Symposium, June 17-18<sup>th</sup> 1999, Berlin, Germany*.
- 19-Hollister L:Report of the national research council commitee on clinical evaluation of narcotic antagonists: clinical evaluation of naltrexone treatment of dependent individual. *Arch Gen Psychiatry* 33:335-340, 1978.
- 20-Pfohl D, Allen J, Atkinson R, et al:Trexan (naltrexone hydrochloride): a review of hepatic toxicityat at high dosage, in *Problems of Drug Dependence 1985, NIDA Res Monogr 67 (Publ No ADM-86-1448)*. Edited by Harris LS. Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, 1986, 66-72.
- 21-Arndt IO, Cacciola JS, McLellan AT, et al: A re-evaluation of naltrexone toxicity in recovering opiate addicts, in *Problems of Drug Dependence 1985, NIDA Res Monogr 67*. Edited by Harris LS. Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, 1986, 525.
- 22-Christian MA:Reproductive toxicity and teratology evaluation of naltrexone. *J Clin Psychiatry* 45:7-10, 1984.
- 23-Maany I, O'Brien CP, Woody G:Interaction between thioridazine and naltrexone (letter). *Am J Psychiatry* 144:966, 1987.

- 24-Hubbel CL, Czirr SA, Reid LD, Persistence and specificity of small doses of morphine on intake of alcoholic beverages. *Alcohol* 4:149-156, 1987.
- 25-Reid LD, Hunter GA: Morphine and naloxone modulate intake of ethanol. *Alcohol* 1:33-37, 1984.
- 26-DeWitte: Naloxone reduces alcohol intake in a free-choice procedure even when both drinking bottles contain saccharin sodium or quinine substances. *Neuropsychobiology* 12:73-77, 1984.
- 27-Samson HH, Doyle TF: Oral ethanol self-administration in the rat: effect of naloxone. *Pharmacol Biochem Behav* 22:91-99, 1985.
- 28-Volpicelli JR, Davis MA, Olgin JE: Naltrexone blocks the post-shock increase of ethanol consumption. *Life Sci* 38:841-847, 1986.
- 29-Volpicelli JR, O'Brien CP, Alterman AI, et al: Naltrexone and the treatment of alcohol dependence: initial observations, in *Opioids, Bulimia, and Alcohol Abuse and Alcoholism*. Edited by Reid LB. New York, Springer-Verlag New York, 1990, 195-214.
- 30-Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, et al: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 49:876-880, 1992.
- 31-O'Malley SS, Jaffe A, Chang G, et al: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: preliminary findings, in *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism*. Edited by Naranjo CA, Sellers EM. New York, Springer-Verlag New York, 1991, 148-157
- 32- O'Malley SS, Jaffe A, Chang G, et al: Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 49:881-887, 1992.