

## Bölüm 45

# ALKOL - MADDE BAĞIMLILIĞINDA GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARINDAN NALTREKSON İMPLANTIN YERİ



Mustafa AKAN <sup>1</sup>

### GİRİŞ

Alkol ve madde bağımlılığı önemli bir halk sağlığı sorunudur; bireylere, ailelere ve topluma sağlık ve ekonomi açısından önemli yükler getirir (1). Bağımlılıkta rol oynayan nörobiyolojik mekanizmaların incelenmesi, bu kronik ve tekrarlayıcı beyin bozukluğunun tedavisinde yeni stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem arz eder (2). Mezolimbik sistem ve endojen opioid sistemi, bağımlılığın nörobiyolojisine yönelik inceleme yapan araştırmacıların odak noktası olmuştur (3,4). Vücutta önemli modülatör işlevleri olan endojen opioid sistemi, motivasyonel, mood ve stres düzenleyici sistemleri etkiler. Bu etkilerini, 3 ana reseptör ile ( $\mu$ ,  $\nu$ ,  $\delta$ ) dopaminerjik, serotonerjik ve nöradrenarjik nöronların geçişini düzenleyerek gösterir. Madde bağımlılığında dopamin ve motivasyon sistemi kritik rol oynar (5). Psikoaktif maddeler, dopamin düzeyini artırarak zevk, hoşnutluk ve yeniden o maddeyi şiddetli bir şekilde arzulamaya sebep olur. Tekrarlanan psikoaktif madde kullanımıyla beğenide azalma, aşermede artışa neden olabilecek nöroadaptasyon gelişir (6). Madde bağımlılığının tedavisinde reseptörleri sürekli bloke ederek maddenin pekiştirici agonistik etkilerini

engellemek önemlidir. Araştırmacılar antagonist farmakoterapinin bağımlılık tedavisinde bir anahtar olabileceğini düşünerek opioid bağımlılığında bozulduğu öne sürülen opioid reseptör sistemi üzerine odaklanmıştır. Opioid reseptörleri bloke ederek bağımlılığın önüne geçilebileceği belirtilmiş, bu hususta çalışmalar yapılmıştır (7). Naltrekson, 1970'lerde NIDA (National Institute on Drug Abuse) tarafından geliştirilmiş (8),  $\mu$  reseptörü için yüksek afinitesi olan yarışmalı bir opioid reseptör antagonistidir (9). 1984 yılında erooin bağımlılığının tedavisi için FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (10). 50 mg dozda oral alınan naltrekson, opioid etkilerini 24-36 sa boyunca bloke eder aynı zamanda iyi tolere edilir ve tolerans geliştirmez (11). Naltreksonun maymunlarda alkol arzusunu azalttığını bildiren çalışmaların ardından (12), 1995 yılında alkol bağımlılığının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (13). Amfetamin bağımlılığında naltrekson tedavisiyle daha az aşerme olduğu rapor edilmiştir (14,15). Amfetamin ve alkolün motivasyon sistemi üzerindeki etkileri kısmen opioid reseptörleri aracılığıyla olduğundan (16,17), reseptörlerin naltrekson tarafından bloke edilmesinin aşermeyi azalttığını düşünülmüştür.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Malatya EAH. Psikiyatri Bölümü drakanm@gmail.com

naltrekson grubuna göre tedavi uyumunun daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Naltrekson implantın, alkol kullanım bozukluğu tanılı hastaların tedaviyi sürdürmesi için iyi bir seçenek olabileceği bildirilmiştir (11). Alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda oral ve implant naltrekson formlarının etkinliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada, implant formun, oral forma göre daha etkili ve düşük maliyetle uygulanabilir olduğu bildirilmiştir (28). Türkiye’de naltreksonun implant formu oral formuna göre daha maliyetlidir. Ancak implant tedavisi ile tedavi uyumundaki artış ve alkolden uzak kalınan sürenin uzamasına bağlı, hastaneye yatışlarda ve genel sağlık problemlerinde azalma görülebilir. Naltrekson implantın bu avantajları düşünüldüğünde, implant tedavisi uzun vadede daha az maliyetli olabilir (11).

## NALTREKSON İMPLANTA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

Naltrekson implant, genellikle iyi tolere edilmekle birlikte literatürde implanta bağlı komplikasyonların bildirildiği bazı çalışmalar ve olgu sunumları mevcuttur (23, 29). Naltrekson implantın tedavi esnasında intihar oranlarını artırabileceği ve ölümcül yüksek doz alımını artırabileceği ile ilgili endişeler mevcuttur (23). Ancak Tait ve ark. nın yaptığı çalışmada, naltrekson implant ve metadon idame tedavisi alan hastalar retrospektif değerlendirilmiş, idame tedavisine başlama sırasında metadonun mortaliteyi artırdığı bulunurken, naltreksonun intihar veya yüksek doz alımını artırdığına ilişkin kanıt bulunamamıştır (30). Bununla birlikte yüksek doz eroin alımıyla opioid blokajının geçersiz kılındığı bir olgu sunumu da rapor edilmiştir (31). Eroin bağımlısı olan naltrekson implant tedavisi uygulanmış 12 vakanın acil servis başvurularının değerlendirildiği bir çalışmada, altı vakada dehidratasyon ve opioid çekilme belirtilerinin olduğu, kokain kullanımının da olduğu bir vakada kardiyak aritmi görüldüğü belirtilmiştir. Kalan beş vaka ise ağrı, intihar düşüncesi, abse gibi nedenlerle acil ser-

vice başvurmuştur (32). İmplant tedavisiyle ilgili bir diğer endişe ise implanta bağlı cerrahi komplikasyonlardır. Literatürde yara yeri enfeksiyonu, lokal doku nekrozu, yara hematomu görülen olgu sunumları bildirilmiştir (27, 29). Naltrekson tedavisi için hedef popülasyon içerisinde karaciğer fonksiyon bozukluğu yaygın olduğundan, naltreksonun metabolize edileceği hepatik kapasitenin de dikkate alınması gerekir. 1 gr naltrekson implant yerleştirilmesinin ardından akut hepatit B ve C enfeksiyonunun ortaya çıktığı bir opioid bağımlısı vakada, implantın çıkarılmamasına yönelik karar verilmiş, takipte hepatit normal bir sürede ve tamamen sorunsuz olarak iyileşmiştir (33). Başka bir çalışmada, depo naltreksonun eroin bağımlısı hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde minimal artışa neden olduğu gösterilmiştir (34). Sonuçta hastalardaki olası karaciğer fonksiyon bozukları göz önüne alındığında naltrekson tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinin takibi açısından dikkatli olunmalıdır (35).

## SONUÇ

Naltrekson implant, hastalar tarafından iyi tolere edilebilir ve oral naltreksona göre tedavi etkinliği daha yüksektir. İmplant tedavisine yönelik farkındalığın artması adına hastaların bu konuda bilgilendirilmesi önemlidir. Bu bağlamda implant tedavisinin alkol – madde bağımlılığındaki yeri, çoklu madde kullanımındaki potansiyel rolüyle ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019;1451(1):5-28.
2. Trigo JM, Martin-García E, Berrendero F, et al. The endogenous opioid system: A common substrate in drug addiction. *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;108(3):183-94.
3. Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, et al. Dopamine and drug addiction: The nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology*. 2004;47 (Suppl 1):227-41.
4. Beveridge TJ, Smith HR, Nader MA, et al. Abstinence from chronic cocaine self-administration alters striatal dopamine systems in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology: Official publication of the American College*

- of *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(5):1162-71.
5. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*. 2008;59:29-53.
  6. Robinson TE, Berridge KC. Review. The incentive sensitization theory of addiction: Some current issues. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2008;363(1507):3137-46.
  7. Martin WR, Gorodetzky CW, McClane TK. An experimental study in the treatment of narcotic addicts with cyclazocine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1966;7(4):455-65.
  8. O'Brien CP, Greenstein RA, Mintz J, et al. Clinical experience with naltrexone. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 1975;2(3-4):365-77.
  9. Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs*. 1988;35(3):192-213.
  10. Greenstein RA, Arndt IC, McLellan AT, et al. Naltrexone: A clinical perspective. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1984;45(9 Pt 2):25-8.
  11. Cinemre B, Erdoğan A, Kulaksizoğlu B, et al. Comparison of oral naltrexone and naltrexone implant treatment in alcohol use disorders. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2020;21(0):1.
  12. Altshuler HL, Phillips PE, Feinhandler DA. Alteration of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sciences*. 1980;26(9):679-88.
  13. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(11):876-80.
  14. Jayaram-Lindström N, Konstenius M, Eksborg S, et al. Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology : Official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2008;33(8):1856-63.
  15. Jayaram-Lindström N, Wennberg P, Hurd YL, et al. Effects of naltrexone on the subjective response to amphetamine in healthy volunteers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004;24(6):665-9.
  16. Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review*. 1987;94(4):469-92.
  17. Widdowson PS, Holman RB. Ethanol-induced increase in endogenous dopamine release may involve endogenous opiates. *Journal of Neurochemistry*. 1992;59(1):157-63.
  18. Comer SD, Sullivan MA, Hulse GK. Sustained-release naltrexone: Novel treatment for opioid dependence. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2007;16(8):1285-94.
  19. Azatian A, Papiasvilli A, Joseph H. A study of the use of clonidine and naltrexone in the treatment of opioid addiction in the former USSR. *Journal of Addictive Diseases*. 1994;13(1):35-52.
  20. Hulse GK, Basso MR. The association between naltrexone compliance and daily supervision. *Drug and Alcohol Review*. 2000;19(1):41-8.
  21. Comer SD, Collins ED, Kleber HD, et al. Depot naltrexone: Long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. *Psychopharmacology*. 2002;159(4):351-60.
  22. Tiihonen J, Krupitsky E, Verbitskaya E, et al. Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: A randomized controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*. 2012;169(5):531-6.
  23. Krupitsky EM, Blokhina EA. Long-acting depot formulations of naltrexone for heroin dependence: A review. *Current Opinion in Psychiatry*. 2010;23(3):210-4.
  24. Ramenskaya G, Shikh E, Arzamastsev A, et al. Pharmacokinetic study of the new domestic hypodermic form of naltrexone: Prodetoxon depot tablets. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2005;39(1):1-3.
  25. Kunøe N, Lobmaier P, Vederhus JK, et al. Retention in naltrexone implant treatment for opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;111(1-2):166-9.
  26. Hulse GK, Ngo HT, Tait RJ. Risk factors for craving and relapse in heroin users treated with oral or implant naltrexone. *Biological Psychiatry*. 2010;68(3):296-302.
  27. Reece AS. Comparative treatment and mortality correlates and adverse event profile of implant naltrexone and sublingual buprenorphine. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2009;37(3):256-65.
  28. Malone M, McDonald R, Vittitow A, et al. Extended-release vs. oral naltrexone for alcohol dependence treatment in primary care (XON). *Contemporary Clinical Trials*. 2019;81:102-9.
  29. Akan M, Toplu SA, Cumurcu HB. Naltrekson İmplantı bağlı gelişmiş lokal komplikasyonlara multidisipliner yaklaşım: Olgu sunumu. *Current Addiction Research*. 2020;4(1):28-34.
  30. Ngo HT, Tait RJ, Hulse GK. Comparing drug-related hospital morbidity following heroin dependence treatment with methadone maintenance or naltrexone implantation. *Archives of General Psychiatry*. 2008;65(4):457-65.
  31. Krupitsky E, Burakov A, Tsoy M, et al. Overcoming opioid blockade from depot naltrexone (Prodetoxon). *Addiction (Abingdon, England)*. 2007;102(7):1164-5.
  32. Lintzeris N, Lee S, Scopelliti L, et al. Unplanned admissions to two Sydney public hospitals after naltrexone implants. *Medical Journal of Australia*. 2008;188(8):441-4.
  33. Brewer C, Wong VS. Naltrexone: Report of lack of hepatotoxicity in acute viral hepatitis, with a review of the literature. *Addiction Biology*. 2004;9(1):81-7.
  34. Comer SD, Collins ED, Kleber HD, et al. Depot naltrexone: Long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. *Psychopharmacology*. 2002;159(4):351-60.
  35. Comer SD, Sullivan MA, Hulse GK. Sustained-release naltrexone: Novel treatment for opioid dependence. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2007;16(8):1285-94.