

Naltrexone

درمان با نالترکسون منطبق با پروتکل های وزارت بهداشت

Presented by:

Dr.Mohammad Salehi (M.D., Ph.D of Addiction study)

Department of Neuroscience and Addiction Studies, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences.

Iranian National Center for Addiction Studies (INCAS), Tehran University of Medical Sciences

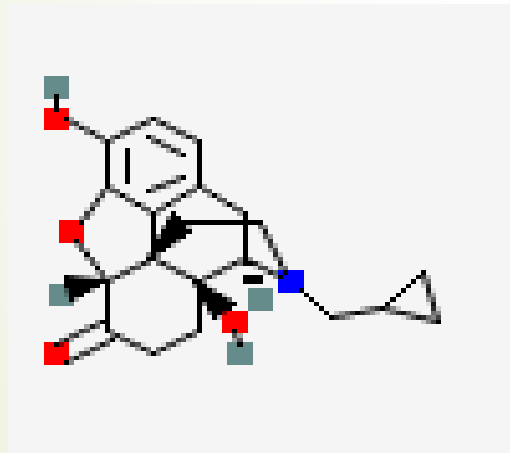
E mail : drmsalehi@yahoo.com

Naltrexone

- Synthesized in the 1960s
- Oral naltrexone was approved by FDA in 1984.
- Derivative from Noroxymorphone
- Noroxymorphone
 1. An opioid
 2. Metabolite of oxymorphone and oxycodone
- High affinity for μ -opioid binding sites.
- lower affinity for the other receptors but can also reverse agonists at δ and κ sites.

Naltrexone

- Naloxone, Naltrexone, and Nalmefene are morphine derivatives with bulkier substituents at the N17 position.



Naltrexone



Morphine



Naltrexone

- Reverses the effects of opioid analgesics.
- Inhibition of the typical actions of opioid analgesics, including analgesia, euphoria, sedation, respiratory depression, miosis, bradycardia, and physical dependence.
- Potential advantages (e.g., no abuse liability, no special regulatory requirements).



Naltrexone

- Oral naltrexone is not widely used to treat opioid use disorder (OUD)
 1. Low rates of patient acceptance.
 2. Difficulty in achieving abstinence for the necessary time before initiation of treatment.
 3. High rates of medication nonadherence.
- A Cochrane review examined 13 randomized trials among 1,158 patients who were opioid dependent and provided counseling. The review concluded that oral naltrexone was not superior to placebo or to no medication in treatment retention or illicit opioid use reduction.



Naltrexone

- Competitive mu-opioid receptor antagonist with strong receptor affinity.
- Does not activate the mu-opioid receptor and exerts no opioid effects.
- No alleviate withdrawal symptoms.
- No withdrawal when stopped.
- Cannot be diverted.
- If patients maintained on naltrexone use opioid agonists, naltrexone can block their effects.
- Because the interaction at the receptor is competitive, the blockade can potentially be overridden with high doses of opioids.



Naltrexone

- After recent use of opioids can precipitate opioid withdrawal. Given its strong affinity, naltrexone can displace other opioids from the receptor.
- Patients must typically wait 7 to 10 days after their last use of short acting opioids and 10 to 14 days after their last use of long-acting opioids before taking their first dose of naltrexone.
- Oral: The gastrointestinal tract readily absorbs oral naltrexone. Peak concentrations occur in 1 to 2 hours.

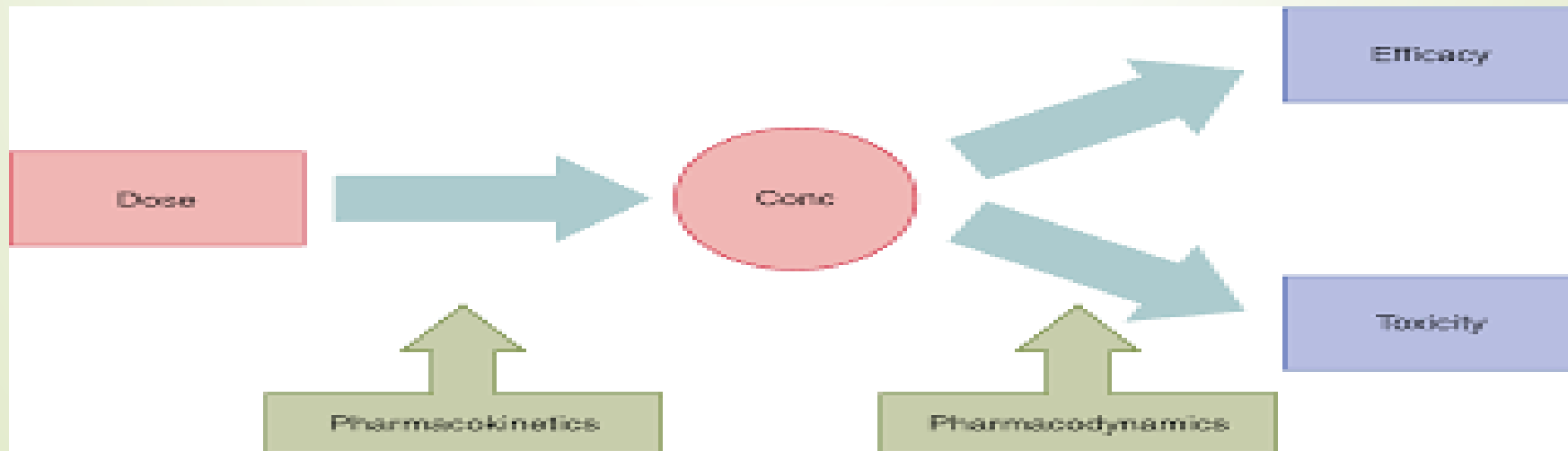


Pharmacokinetics

- Naloxone : usually given by injection and has a short duration of action (1–2 hours) when given by this route.
- Naltrexone : well absorbed after oral administration but may undergo rapid first pass metabolism. It has a half-life of 10 hours, and a single oral dose of 100 mg blocks the effects of injected heroin for up to 48 hours.
- Nalmefene : the newest of these agents, is a derivative of naltrexone but is available only for intravenous administration. Like naloxone, nalmefene is used for opioid overdose but has a longer half-life (8–10 hours).

Pharmacodynamics

- In individuals who are acutely depressed by an overdose of an opioid, the antagonist effectively normalizes respiration, level of consciousness, pupil size, bowel activity, and awareness of pain.
- There is no tolerance to the antagonistic action of these agents.



درمان دارویی با نالترکسون (پروتکل)

- 1-وقفه در تاثیر مواد افیونی بیمار را از رفتار موادجویانه دلسرد کرده و موجب رفع حالت شرطي نسبت به مواد افیونی مي شود.
- 2-ضعف مدل درمان با نالترآسون فقدان سازوکاري است که شخص را به ادامه مصرف وادار کند.
- 3-در عمل بدون پیگیری بیمار و توضیح و تشویق درمانگر و خانواده بسیاری از معتادان مدت کوتاهی پس از ترك مصرف مداوم نالترکسون را ادامه مي دهند.
- 4-مصرف نالترکسون با تغییرات عمده خلقي یا سایر اختلال هاي رواني همراه نیست. عوارض عمده جسماني نیز گزارش نشده اند.
- 5-موفقیت درمان نالترکسون با عوامل اجتماعي مانند تحصیلات، شغل، تاهل، انگیزه بالا، حمایت خانوادگی و اجتماعي و ادامه درمان پیشگیرانه از عود ارتباط دارد.
- 6-با توجه به حمایت خانواده در ایران و به خصوص نظارت خانواده بر مصرف منظم دارو به نظر مي رسد احتمال موفقیت با این روش درمانی نسبت به کشورهای غربي بیشتر باشد.



پیش از آغاز درمان با نالترکسون (پروتکل)

1-فوايد و ضرورت درمان با نالترکسون را براي پیشگیری ازعود.

2-ارتباط مستمر با پزشک و جلسات ویزیت منظم .

3-شروع درمان نیازمند سمزدایی کامل است و نباید پیش از آن تجویز شود، زیرا با علائم شدید ترک همراه است.

4-انجام تستهای کبدی (علت هپاتیت ویروسی یا سوءمصرف الکل)

آغاز درمان با نالترکسون (پروتکل)

1-حصول اطمینان از سمزدایی کامل بیمار.

2-اگر هنوز گیرنده های افیونی با مواد افیونی اشغال شده باشند، بیمار با علائم شدید ترک مواجه می شود که تا سه روز می تواند ادامه پیدا کند.

3-در مورد بیماران معتاد سالمند یا بیمارانی آه مشکلات قلبی - ریوی دارند چنین ترك شديد و ناگهاني ممكن است به مرگ بيانجامد.

4-ریسک بالای بیمار یهای قلبی و ریوی در مصرف مواد افیونی و سیگار.

آزمون چالش با نالوکسان (پروتکل)

ابتدا ۲/۰ میلی گرم نالوکسان به صورت زیر جلدی تزریق میگردد. در صورت عدم مشاهده علائم ترک ۴/۰ و سپس ۸/۰ میلی گرم دیگر به صورت زیر جلدی تزریق می شود. در صورت عدم بروز علائم ترک، درمان با نالترکسون آغاز می شود.(حداقل زمان لازم ۳۰ دقیقه)



Naloxone challenge test (NCT)

Intravenous Administration

1. Draw 0.8 mg naloxone into a sterile syringe.
2. Inject 0.2 mg naloxone intravenously.
3. Wait 30 seconds for signs and symptoms of withdrawal. If withdrawal signs/symptoms are present, stop the naloxone challenge and treat symptomatically.
4. If no withdrawal signs and symptoms are present and vital signs are stable, inject remaining naloxone (0.6 mg) and observe for 20 minutes. Check the patient's vital signs and monitor for withdrawal.
5. If withdrawal signs and symptoms are present, stop the naloxone challenge and treat symptomatically. The test can be repeated in 24 hours or the patient can be considered for opioid agonist treatment.
6. If no withdrawal signs and symptoms are present* and **oral naltrexone is the desired treatment course**, give the patient two tablets of 25 mg naltrexone (take one tablet on each of the next 2 days) and a sufficient number of 50 mg naltrexone tablets (take one 50 mg tablet daily starting on the third day)
7. Instruct the patient about the risk of overdose and death if they use opioids to override the blockade.



Naloxone challenge test (NCT)

Subcutaneous Administration

1. Inject 0.8 mg naloxone subcutaneously.
2. Wait 20 minutes while checking vital signs and observing for signs and symptoms of opioid withdrawal.
3. If withdrawal signs and symptom are present, stop the naloxone challenge and treat symptomatically. The test can be repeated in 24 hours or the patient can be considered for opioid agonist treatment.
4. If no withdrawal signs and symptoms are present, follow Step 6 (for oral naltrexone treatment).

آزمون چالش با نالترکسون خوراکی (پروتکل)

1- ابتدا محتوای یک کپسول ۲۵ میلی گرمی نالترکسون در یک لیوان ۲۵۰ سی سی آب حل می شود. بنابراین هر ۵ سی سی معادل یک قاشق غذاخوری حاوی ۵/۰ میلی گرم نالترآسون خواهد بود. در صورت عدم بروز علائم ترک، محتوای لیوان به تدریج در فواصل نیم ساعته در چهار نوبت به صورت خوراکی به بیمار داده می شود.

2- برای شروع دو قاشق غذاخوری یعنی یک میلی گرم نالترآسون به بیمار داده شده و مدت نیم ساعت بیمار برای مشاهده علائم ترک تحت نظر گرفته می شود.

3- در مرحله بعد ۴ میلی گرم یعنی ۸ قاشق غذاخوری به وی عرضه میشود.

4- سپس مابقی محتوای لیوان در دو نوبت (هر یک ۱۰ میلی گرم) با فاصله نیم ساعت به بیمار داده می شود.

5- در صورت تحمل بیمار و عدم بروز علائم ترک، نالترآسون از روز بعد با دوز ۵۰ میلی گرم در روز قابل تجویز است.

در صورت مثبت بودن تست باید بعد از بررسی علت ۴۸ ساعت بعد تست تکرار شود

تجویز نالترکسون (پروتکل)

تجویز نالترکسون می تواند به دو صورت انجام شود:

1- تجویز روزانه ۵۰ میلی گرم، که برای بسیاری از بیماران حفظ رژیم آن آسان تر است.

2- تجویز سه روز در هفته با دوز ۱۰۰ میلی گرم. در این صورت برای اجتناب از فراموش کردن مصرف منظم توسط بیمار، بهتر است روزهای مصرف به صورت روزهای زوج یا فرد هفته از قبل مشخص شوند. **(روز پنجم هفته بهتر است ۱۵۰ میلی گرم استفاده کند)**

باید در مورد اهمیت مصرف نالترآسون، به بیمار و خانواده تاکید شود.

می توان توصیه کرد که نالترآسون به صورت محلول در آب پیش روی خانواده مصرف شود تا موجب آسودگی خاطر همه شود.

دفعات ویزیت و تجدید نسخه (پروتکل)

هفته اول هفته ای يك مرتبه و تا ماه سوم دو هفته يك مرتبه.

اگر بیمار بیکار است، بهتر است پس از ماه سوم نیز هر دو هفته يك بار ویزیت شود.

اگر سر کار میرود ویزیت ماهی یک بار.

لازم است در هر نوبت مراجعه، بیمار نالترآسون آن روز را به صورت محلول در آب در حضور پرسنل درمانی بیاشامد.

برای اجتناب از بروز علایم ترك، پرسنل درمانی باید پیش از ارایه نالترآسون به بیمار يك باردیگر از وی در مورد لغزش احتمالی و مصرف مواد افیونی سؤال و در مورد بروز علایم شدید ترك در صورت مصرف نالترآسون پس از مصرف این مواد به بیمار هشدار دهند.

بروز علايم ترك حين درمان (پروتكل)

- 1- معمولاً بيماران به خوبي با عوارض شديد ترك ناشي از مصرف نالتركسون به دنبال مصرف جانبي مواد مطلع هستند. در هر صورت بايد در مورد چنين مشكلي پيش از ارايه نالتركسون به آنها هشدار داده شود.
- 2- گاهي برخي از بيماران بي تجربه اين هشدار را جدي نگرفته و به نوشيدن نالتركسون در حضور پرسنل عليرغم مصرف مواد افیونی مبادرت ميورزند.
- درمان : مانند ساير علايم ترك با استفاده از كلونيدين، بنزوديازپين ها و داروهاي مسكن صورت ميگيرد. ممكن است در مواردی لازم باشد بيمار حداقل براي چند ساعت تحت نظر گرفته شود.
- 3- در موارد خاص، بخصوص در صورت وجود مشكلات قلبي عروقي، بستري کوتاه مدت الزامي است.
- 4- در موارد نادر به علت علايم شديد ميتوان از بوپرنورفين كمك گرفت. اما بايد در نظر داشت كه تمايل گيرنده هاي افیونی براي نالترآسون شديد و استفاده از داروهايي با تمايل كمتر نظير مورفين معمولاً كمك چندانى به بهبود علايم ترك نخواهند كرد.



Clinical use

- Because of its long duration of action, naltrexone has been proposed as a maintenance drug for addicts in treatment programs.
- There is evidence that naltrexone decreases the craving for alcohol in chronic alcoholics by increasing baseline β -endorphin release, and it has been approved by the FDA for this purpose.
- Naltrexone also facilitates abstinence from nicotine (cigarette smoking) with reduced weight gain.
- Combination of naltrexone plus bupropion may also offer an effective and synergistic strategy for weight loss.

Side effect

More common

- Abdominal or stomach cramping or pain (mild or moderate)
- anxiety, nervousness, restlessness or trouble sleeping
- headache
- joint or muscle pain
- nausea or vomiting
- unusual tiredness

Less common

- Chills
- constipation
- cough, hoarseness, runny or stuffy nose, sinus problems, sneezing, or sore throat
- diarrhea
- dizziness
- fast or pounding heartbeat
- increased thirst
- irritability
- loss of appetite
- sexual problems in males



Healthcare Professionals

Nervous system

- **Very common** (10% or more): Headache (25%), dizziness/syncope (13%)
- **Common** (1% to 10%): Somnolence/sedation
- **Frequency not reported:** Lethargy, cerebral arterial aneurysm, convulsions, disturbance in attention, dysgeusia, mental impairment, migraine, ischemic stroke, paresthesia



Healthcare Professionals

Psychiatric

- **Very common** (10% or more): Insomnia/sleep disorder (14%), anxiety (12%)
- **Common** (1% to 10%): Depression
- **Uncommon** (0.1% to 1%): Suicide attempt/ideation
- **Frequency not reported**: Irritability, abnormal dreams, agitation, alcohol withdrawal syndrome, euphoric mood, delirium, libido decreased



Healthcare Professionals

Gastrointestinal

- **Very common** (10% or more): Nausea (33%), vomiting NOS (14%), diarrhea (13%), abdominal pain (11%)
- **Common** (1% to 10%): Dry mouth, toothache
- **Frequency not reported**: Abdominal discomfort, colitis, constipation, flatulence, gastroesophageal reflux disease, gastrointestinal hemorrhage, hemorrhoids, pancreatitis acute, paralytic ileus

Healthcare Professionals

Hepatic

- **Very common** (10% or more): Alanine aminotransferase increased (13%), aspartate aminotransferase increased (10%)
- **Common** (1% to 10%): Gamma-glutamyltransferase increased
- **Frequency not reported:** Lymphadenopathy including cervical adenitis, white blood cell count increased, cholecystitis acute, cholelithiasis



Healthcare Professionals

Musculoskeletal

- **Very common** (10% or more): Arthralgia/arthritis/joint stiffness (12%)
- **Common** (1% to 10%): Back pain/stiffness, muscle cramps
- **Frequency not reported**: Chills, joint stiffness, muscle spasms, myalgia, pain in limb

Healthcare Professionals

Cardiovascular

- **Frequency not reported:** Angina pectoris, angina unstable, atrial fibrillation, cardiac failure congestive, coronary artery atherosclerosis, myocardial infarction, palpitations, deep vein thrombosis^[Ref]

Respiratory

- **Frequency not reported:** Chronic obstructive pulmonary disease, dyspnea, pharyngolaryngeal pain, sinus congestion^[Ref]

Dermatologic

- **Common** (1% to 10%): Rash



Healthcare Professionals

Metabolic

- **Very common** (10% or more): Anorexia/appetite decreased NOS/appetite disorder NOS (14%)
- **Frequency not reported:** Weight decreased, weight increased, appetite increased, dehydration

Renal

- **Very common** (10% or more): Abnormal creatinine phosphokinase levels (17%) [Ref]

Immunologic

- **Very common** (10% or more): Pharyngitis



Liver disease

- Skin and eyes that appear yellowish (jaundice)
- Abdominal pain and swelling
- Swelling in the legs and ankles
- Itchy skin
- Dark urine color
- Pale stool color
- Chronic fatigue
- Nausea or vomiting
- Loss of appetite
- Tendency to bruise easily



Risk of opioid overdose.

Accidental overdose can happen in two ways.

1. Naltrexone blocks the effects of opioids, such as heroin or opioid pain medicines. Patients who try to overcome this blocking effect by taking large amounts of opioids may experience serious injury, coma, or death.
2. After receiving a dose of naltrexone, the blocking effect slowly decreases and completely goes away over time. Patients who are taking naltrexone for an OUD can become more sensitive to the effects of opioids at the dose used before, or even lower amounts. Using opioids while on naltrexone can lead to overdose and death.



Metabolism

- Both formulations are extensively metabolized by the kidneys and liver, but without CYP450 enzyme system involvement.
- Limited potential drug–drug interactions.
- Major metabolite, 6-beta naltrexol, is also a mu-opioid receptor antagonist. It is eliminated primarily by the kidneys in the urine.
- **Orally administered naltrexone has a half-life of approximately 4 hours.** Its primary metabolite, 6-beta-naltrexol, is a weak mu-opioid receptor antagonist with a half-life of approximately 12 hours.

