



دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دانشکده داروسازی

پایان نامه :

جهت دریافت درجه دکترای عمومی داروسازی

موضوع :

ارزیابی درون تنی سیستم دارورسانی کاشتنی نالترکسون در خرگوش

اساتید راهنما :

جناب آقای دکتر رسول دیناروند

جناب آقای دکتر احمد رضا دهپور

جناب آقای دکتر محسن امینی

استاد مشاور :

جناب آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش :

مهداد رضایی

۱۳۸۶ / ۱۶ / ۳

شماره پایان نامه : ۴۶۴۲

سال تحصیلی : ۸۵-۱۳۸۴

۹۴۳۹۸

این پایان نامه را تقدیم می‌کنم به:

پدر و مادر و همسر عزیزم

شکر می‌کنم از:

جناب آقای دکتر دیناروند

جناب آقای دکتر دهپور

جناب آقای دکتر امینی

جناب آقای دکتر شفیعی

جناب آقای دکتر عبدی

جناب آقای دکتر شفارودی

سرکار خانم دکتر حاجی زاده مقدم

جناب آقای دکتر مینایی

دوستان خوبم در ورودی ۷۸

دوستان خوبم در نشریه پیام آموزش

خانواده محترم همسرم

۱ ..... چکیده

فصل اول- کلیات

۱-۱- مقدمه ..... ۲

۱-۲- تعریف اعتیاد ..... ۳

۱-۲- تعریف اعتیاد ..... ۳

۱-۳- بررسی علل گرایش به مواد مخدر ..... ۵

۱-۴- آسیب های ناشی از مواد مخدر ..... ۶

۱-۵- انواع مواد مخدر ..... ۷

۱-۶- گیرنده های اپیوئیدی ..... ۸

۱-۷- روشهای درمان اعتیاد ..... ۹

۱-۷-۱- درمان علامتی ..... ۱۱

۱-۷-۲- درمان با کلونیدین ..... ۱۱

۱-۷-۳- درمان با آگونیسست های مواد مخدر (متادون) ..... ۱۲

۱-۷-۴- درمان با آنتاگونیست های مواد مخدر ..... ۱۳

۱-۷-۵- سایر روشها ..... ۱۴

- ۱۴ ..... ۸-۱- نالترکسون
- ۱۵ ..... ۱-۸-۱- فارماکولوژی
- ۱۶ ..... ۲-۸-۱- فارماکوکینتیک
- ۱۷ ..... ۳-۸-۱- متابولیسم
- ۱۷ ..... ۴-۸-۱- موارد مصرف
- ۱۸ ..... ۵-۸-۱- موارد منع مصرف
- ۱۸ ..... ۶-۸-۱- عوارض جانبی و سمیت
- ۱۹ ..... ۷-۸-۱- تداخلات دارویی
- ۱۹ ..... ۹-۱- سیستم های آهسته رهش
- ۲۰ ..... ۱-۹-۱- مزایای سیستمهای آهسته رهش
- ۲۱ ..... ۲-۹-۱- معایب سیستمهای آهسته رهش
- ۲۲ ..... ۱۰-۱- انواع سیستم های دارورسانی با آزاد سازی کنترل شده
- ۲۲ ..... ۱-۱۰-۱- سیستم های دارورسانی با آزاد سازی از پیش برنامه ریزی شده
- ۲۲ ..... ۱-۱-۱۰-۱- سیستم های مخزنی
- ۲۳ ..... ۲-۱-۱۰-۱- سیستم های ماتریکسی
- ۲۴ ..... ۳-۱-۱۰-۱- سیستم مخزنی- ماتریکسی (دوگانه)
- ۲۴ ..... ۴-۱-۱۰-۱- ریز مخزنها
- ۲۵ ..... ۲-۱۰-۱- سیستم های دارورسانی نیازمند به فعال شدن

- ۲۶.....۱-۱۰-۳-سیستم های دارورسانی با رهش خود تنظیم
- ۲۶.....۱-۱۰-۴-سیستم های دارورسانی هدف گیری شده
- ۲۶.....۱-۱۱-۱-پلیمرهای مورد استفاده در سیستم های آهسته رهش
- ۲۶.....۱-۱۱-۱-پلیمرهای غیر قابل تجزیه زیستی
- ۲۷.....۱-۱۱-۲-پلیمرهای قابل تجزیه زیستی
- ۲۷.....۱-۱۱-۳-انواع پلیمرهای تخریب پذیر زیستی
- ۲۷.....۱-۱۱-۳-۱-پلی استرهای آلیفاتیک خطی با پایه Glycolid/Lactide
- ۲۹.....۱-۱۱-۳-۲-پلیمرهای آلیفاتیک خطی با پایه غیر Glycolid/Lactide
- ۳۰.....۱-۱۱-۳-۳-پلی استرهای غیر آلیفاتیک مشابه پلی مرهای تخریب زیستی
- ۳۰.....۱-۱۲-شرایط موثر برای انتخاب پلیمرها
- ۳۱.....۱-۱۲-تاریخچه سیستم های دارورسانی آهسته رهش حاوی نالترکسون
- ۳۴.....۱-۱۴-هیستولوژی پوست
- ۳۵.....۱-۱۴-۱-اپی درم
- ۳۶.....۱-۴-۲-درم
- ۳۶.....۱-۴-۳-هیپودرم
- ۳۶.....۱-۱۵-کروماتوگرافی گازی و طیف سنجی جرمی
- ۳۶.....۱-۱۵-۱-تئوری
- ۳۸.....۱-۱۵-۲-اجزا دستگاه کروماتوگرافی گازی

- ۳۹..... ۱-۲-۱۵-۱ ستون
- ۳۹..... ۱-۱-۲-۱۵-۱ ستونهای پر شده
- ۴۰..... ۲-۱-۲-۱۵-۱ ستونهای موئینه
- ۴۰..... ۲-۲-۱۵-۱ اجاق
- ۴۰..... ۲-۲-۱۵-۱ ردیاب
- ۴۱..... ۱-۳-۲-۱۵-۱ ردیاب هدایت حرارتی
- ۴۲..... ۲-۳-۲-۱۵-۱ ردیاب یونیزاسیون شعله
- ۴۲..... ۳-۳-۲-۱۵-۱ ردیاب یونش شعله قلیایی
- ۴۳..... ۴-۳-۲-۱۵-۱ ردیاب گیرنده الکترون
- ۴۳..... ۳-۱۵-۱ طیف سنجی جرمی
- ۴۴..... ۴-۱۵-۱ طیف جرمی
- ۴۶..... ۱-۵-۱۵-۱ شرح دستگاه
- ۴۷..... ۲-۵-۱۵-۱ دسته بندی طیف سنج های جرمی
- ۴۸..... ۶-۱۵-۱ GC/MS
- ۴۸..... ۷-۱۵-۱ مشتق سازی
- ۴۹..... ۱-۷-۱۵-۱ موارد کاربرد مشتق سازی

## فصل دوم- مواد و روشها

- ۵۴ ..... ۱-۲- مواد مورد استفاده
- ۵۵ ..... ۲-۲- لوازم و دستگاه های مورد استفاده
- ۵۶ ..... ۳-۲- ساخت ایمپلانت های دیسکی شکل حاوی نالترکسون
- ۵۶ ..... ۴-۲- کاشت ایمپلانت و جمع آوری نمونه ها
- ۵۶ ..... ۴-۲-۱- روش کاشت ایمپلانت
- ۵۷ ..... ۴-۲-۲- نمونه گیری
- ۵۷ ..... ۴-۲-۳- آماده سازی و نگهداری نمونه های خونی
- ۵۸ ..... ۴-۲-۴- آماده سازی و نگهداری نمونه های بافتی
- ۶۱ ..... ۴-۲-۵- تعیین مقدار نالترکسون در پلاسما
- ۶۱ ..... ۴-۲-۵-۱- استخراج نالترکسون از پلاسما
- ۶۱ ..... ۴-۲-۵-۲- انتخاب استاندارد داخلی
- ۶۱ ..... ۴-۲-۵-۳- مشتق سازی
- ۶۲ ..... ۴-۲-۵-۴- شرایط دستگاه GC/MS
- ۶۲ ..... ۴-۲-۵-۵- رسم منحنی های کالیبراسیون

## فصل سوم - نتایج و بحث

- ۶۵ ..... ۱-۳- کروماتوگرام ها

۲-۲- جداول و منحنی های استاندارد ..... ۷۴

۳-۳- نتایج ارزیابی برون تنی ایمپلانت ..... ۸۳

۳-۴- نتایج ارزیابی درون تنی ایمپلانت ..... ۸۴

۲-۵- نتایج بافت شناسی ..... ۹۲

۳-۶- بحث ..... ۱۰۴

فصل چهارم- نتیجه گیری ..... ۱۱۲

پیشنهادات برای کارهای آینده ..... ۱۱۶

منابع ..... ۱۱۷



## چکیده

امروزه استفاده از نالترکسون یکی از درمانهای رایج در ترک اعتیاد به شمار می رود. به علت عدم همراهی معتادین با درمان از طریق اشکال خوراکی نالترکسون ساخت اشکال آهسته رهش این دارو در دستور کار قرار گرفته است.

در این پایان نامه، ایمپلانت نالترکسون (ساخته شده از پلیمر پلی لاکتاید) که در آزمایشات بیرون تنی آزاد سازی خوبی را طی ۳۰ روز نشان داده بود جهت بررسی های بیرون تنی مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور ایمپلانت ذکر شده زیر جلد تعدادی خرگوش قرار داده شد و در زمان های معین در طول ۳۰ روز از آنها نمونه بافتی و پلاسمایی تهیه شد.

استخراج مایع - مایع با نسبت ۱:۹ کلروفرم: ایزوپروپانل از پلاسمای خرگوش انجام گرفت و سپس با استفاده از ترکیب MSTFA+2%TSIM مشتق سازی صورت گرفت و حاصل آن با استفاده از دستگاه GC-MS تعیین مقدار شد. در این روش  $LOQ = 1 \text{ ng/ml}$  و  $LOD = 0.5 \text{ ng/ml}$  به دست آمد. منحنی استاندارد در بازه غلظتی  $\text{ng/ml}$  ۱-۵۰ رسم گردید و نتایج پلاسمایی نشانگر این بود که غلظت پلاسمایی نالترکسون در طی این ۳۰ روز در محدوده  $2/8 - 38/0.3 \text{ ng/ml}$  یعنی بالاتر از حداقل فارماکولوژیک نالترکسون در بدن ( $1-2 \text{ ng/ml}$ ) قرار داشت.

مطالعات هیستولوژیک روی بافت پوست خرگوش نشان داد در گروهی که ایمپلانت حاوی نالترکسون را دریافت کرده بودند سلولهای التهابی در منطقه حضور داشته و در اطراف ایمپلانت بافت گرانولاسیون به وجود آمده است اما میزان این التهاب آنقدر بالا نیست که مشکل جدی به وجود آید و می توان آن را Moderate Inflammation ارزیابی نمود.

# فصل اول

## کلیات

اعتیاد به عنوان یک پدیده ناپسند جسمانی، روانی، فردی و اجتماعی امروز به یکی از بزرگترین مشکلات جوامع انسانی تبدیل شده است و کمتر کشوری در دنیا وجود دارد که از خطرات ناشی از این بلای خانمانسوز در امان مانده باشد. با وجودی که بین طرفداران دو نوع نگاه به مقوله اعتیاد - یکی به عنوان بیماری و دیگری به عنوان جرم - اختلاف نظرها و بحث های فراوانی وجود دارد اما به هر حال از آنجا که فرد معتاد علاوه بر قربانی کردن خود بار سنگینی را نیز بر اجتماع تحمیل می کند وظیفه نهادهای مسئول آن است که ضمن تلاش برای بازداشتن فرد معتاد از اعمال مجرمانه، عزم خود را در حمایت، درمان و بازپروری معتادین که به هر روی فرزندان این جامعه هستند جزم نمایند.

استفاده از آنتاگونیست های اوبیوئیدی، اکنون از بهترین روش های موجود برای ترک اعتیاد شناخته شده است در این رساله سعی شده که میزان کارایی سیستم آهسته رهش نالترکسون در دارورسانی ماهانه به بدن فرد بررسی گردد تا از این رهگذر گامی در جهت درمان مؤثرتر اعتیاد و جلوگیری از بازگشت و استفاده مجدد از مواد مخدر برداشته شود.

## ۱-۲- تعریف اعتیاد

واژه های مختلفی از جمله اعتیاد (Addiction)، عادت (Habituation)، وابستگی روانی (Psychological dependence)، وابستگی عاطفی (Emotional dependence)، بکاربری (Use) و استفاده نابجا (Abuse) مورد استفاده قرار گرفته اند (۱). تعاریف و توضیحات مختلفی از سوی سازمان بهداشت جهانی (WHO) و انجمن روانپزشکی آمریکا در این زمینه ارائه شده است.

اساس استفاده نابجا از اپیوئیدها با سه معیار تشخیصی زیر تعریف می شود:

الف) استفاده مداوم از یک ماده مخدر حداقل به مدت یکماه.

ب) پیدایش عوارض ناشی از بکار بردن ماده مخدر شامل خسارت اجتماعی، ایجاد اختلال در انجام کار(مانند مجادله، از دست دادن دوستان، از دست دادن شغل) و یا پیش آمدن مشکلات قانونی.

ج) وجود یکی از دو مورد زیر:

۱- وابستگی روانی: تمایل اجباری به مصرف مخدرها، عدم توانایی در کم کردن میزانت داروی مصرفی یا مصرف نکردن آن علیرغم تلاشهای مکرر جهت کنترل مصرف دارو و محدود کردن آن به نوبتهای مشخص در روز.

۲- اثرات پاتولوژیک: باقی ماندن اثرات سمی داروها در طول روز، مصرف تقریباً روزانه ماده مخدر حداقل برای یک ماه و حضور حداقل ۲ مورد و یا بیشتر از علائم بالینی مسمومیت با مقادیر بالای اپیوئیدها مانند اختلال در وضعیت تنفسی بیمار و از دست دادن هوشیاری (۲).

بر اساس کتاب مانوئل معیارهای تشخیصی برای اعلام وابستگی به اپیوئیدها عبارت است از وجود موارد الف و ب و ج به اضافه پیدایش تحمل (Tolerance) نسبت به میزان فزاینده مواد اپیوئیدی برای دسترسی به اثراتی که قبلاً با مقادیر کمتر دارو حاصل می شده است، و یا کاهش اثرات دارو با مقادیر ثابتی که قبلاً همان تاثیرات را ایجاد می کرده است و یا پیدایش علائم سندرم محرومیت بعد از کم کردن میزان داروی مورد استفاده.

در این مرحله قطع ناگهانی دارو (در اینجا اوبیوئید) سبب بروز عوارض و تظاهرات جسمانی و روانی می شود که به علام سندرم قطع (Withdrawal Syndrome) معروفند. این علائم عبارتند از:

خمیازه، عطسه، آبریزش بینی و تعریق، گشاد شدن مردمک، تشنجات عضلانی، پرش عضلات، بی اشتها، درد پشت، پا و شکم، افزایش میزان تنفس، افزایش فشار خون، افزایش حرارت بدن، بی قراری، بی خوابی، اسهال و استفراغ، احساس ضعف شدید، گریه، ناامیدی، بدبینی، تحریک پذیری (۱).

### ۱-۳- بررسی علل گرایش به مواد مخدر

برای درمان هر بیماری و یا مشکل اجتماعی شناخت و بررسی علل به وجود آورنده آن اهمیت دارد. اعتیاد به مواد مخدر تصادفی و اتفاقی نبوده و یک پدیده خود جوش نمی باشد، بلکه حلقه های متصل از زنجیره عوامل متعدد طبیعی و شرایط اجتماعی است که انسانها را به سوی انحراف و اعتیاد می کشاند. نتیجه ای که از بررسی محققین، جامعه شناسان و روانشناسان حاصل شده این است که در ابتلای به اعتیاد عوامل گوناگونی به شرح زیر اثر دارند (۲).

۱- عوامل فردی: مانند اختلال در شخصیت فرد، فشارهای روانی به علت حوادث و اتفاقات و محرومیتها، نقص جسمی، لذت جویی، کنجکاوی، تقلید و...

۲- عوامل اجتماعی: مثل نبود عدالت اجتماعی، نابرابریهای طبقاتی، در دسترس بودن مواد مخدر، وجود مشکلات و دردهای اجتماعی و...

۳- عوامل اقتصادی: مثل بحرانهای اقتصادی، گرسنگی، تورم، مهاجرت، بیماری و فقر و...

۴- عوامل سیاسی: مانند جنگ (آواراگی حاصل از جنگ)، سیاست استعماری دولتهای خارجی

و سرمایه داران بزرگ بین المللی و فشارهای ناشی از حکومت

۵- عوامل فرهنگی: بیسوادی و کم سوادی، عدم آگاهی به مسائل اجتماعی از جمله مضرات

مواد مخدر، فقدان احساس مسئولیت

۶- وجود زمینه اعتیاد در خانواده ها: معتاد بودن یک یا چند نفر از اعضای خانواده، تولد

فرزند از مادر معتاد، عادی شدن مصرف دارو و تکرار آن در افراد خانواده

۷- عوامل تربیتی و آموزشی: خانواده، مدرسه و رسانه های گروهی

۸- عوامل محیطی: آب و هوا، منطقه ویژه جغرافیایی، آداب و رسوم و فرهنگ حاکم و...

۹- عوامل روانی: عدم تعادل روانی بواسطه عقده های روانی، محرومیت های عاطفی،

شکست های خانوادگی شغلی و مالی، اضطراب مداوم، حس کنجکاوی مخصوصاً در نوجوانان،

اختلافات خانوادگی، فقر اعتقادی و فقدان معنویات.

#### ۴-۱- آسیب های ناشی از مواد مخدر

به گفته آگاهان بیش از ۵۰٪ جرائم به نوعی با مواد مخدر در ارتباط است. بسیاری از جرائم

مانند قتل، تجاوز، دزدی، از هم گسیختگی های اجتماعی مانند طلاق، انحرافات جنسی، اخلاقی و

نزاع های خانوادگی ناشی از اعتیاد به مواد مخدر است.

در عین حال صرف نظر از زیانهای معنوی همه روزه صدها میلیون تومان از سرمایه مادی

کشور به هدر می رود که می تواند صرف آبادی این مرز و بوم گردد (۴ و ۵).

در ضمن مصرف مواد مخدر، معتادان را در برابر انواع بیماریهای ناتوان می کند و آنان را در معرض ابتلا به بسیاری از بیماریها قرار میدهد. سل یکی از خطرناکترین و جدی ترین این بیماریهاست. بررسیهای انجام شده شیوع بیماری سل را در میان گروهی از معتادان به مواد مخدر (مرفین - هروئین) نشان می دهد. این گروه در مرحله اول و پس از ابتلا به بیماری می توانند نقش مهمی در انتقال میکروب سل در سطح جامعه داشته باشند. سل بین معتادان ۱۰۰ برابر بیشتر از جمعیت غیر معتاد است (۴ و ۵) البته باید خطر ابتلا به بیماری ایدز را در میان معتادان تزریقی در نظر داشت زیرا اکثر این افراد با توجه به استفاده از سرنگهای آلوده و مشترک، در معرض ابتلا به این بیماری خطرناک هستند.

#### ۱-۵- انواع مواد مخدر

مواد مخدر موادی هستند که روی بدن خاصیت تخدیر کننده و به عبارت بهتر نشئه آور دارند. این مواد بسیار متنوعند و از خطرناک ترین آنها می توان به LSD، هروئین و مرفین اشاره کرد. (۵)

مواد مخدر را به سه دسته عمده تقسیم می کنند:

الف- مواد مخدری که توهم زا هستند و نشئه آور می باشند ولی خاصیت اعتیاد آوری ندارند مانند مسکالین.

ب- مواد مخدری که خاصیت اعتیاد آوری دارند ولی توهم زا و نشئه آور نیستند مانند متادون.

ج- مواد مخدری که حالت نشئگی و مستی ایجاد می کنند و اعتیاد آور هم هستند مانند تریاک

و مرفین.

### ۱-۶- گیرنده های اپیوئیدی

گیرنده های متعددی در مناطق مختلف دستگاه عصبی و سایر بافتها برای اپیوئیدها شناخته شده است. مواد اپیوئیدی آندورژن و اگزورژن با درجات مختلفی به این مناطق متصل می شوند و اثرات مختلفی ایجاد می کنند. این گیرنده ها به شرح زیر می باشند (۶):

الف- گیرنده مو (MU): محل این گیرنده ها در کورتکس (Lamina IV)، تالاموس و بخش خاکستری است و دارای دو زیر گروه  $\mu_1$  و  $\mu_2$  می باشد. تضعیف تنفس و وابستگی جسمانی مربوط به  $\mu_1$  و اثرات ضد دردی مربوط به  $\mu_2$  می باشد.

ب- گیرنده دلتا (Delta): محل این گیرنده ها بخش جلویی کورتکس، سیستم لیمبیک و سیستم بویایی است. عمل آن ضد دردی، سرخوشی، وابستگی و تضعیف تنفسی میباشد.

ج: گیرنده کاپا (Kapa): این گیرنده ها بیشتر در نخاع وجود دارند و اثرات ضد دردی، وابستگی و ضعف فیزیکی را موجب می شوند.

د- گیرنده سیگما (Sigma): این گیرنده ها هیچ نقشی در کنترل درد ندارند. تحریک این گیرنده می تواند در ایجاد اثرات اعتیاد آوری اپیوئیدها موثر باشد. اثرات نامساعد آن شامل دیسفوری و توهم است و اثرات مفید آن تحریک تنفسی می باشد. این گیرنده میل ترکیب زیادی به پنتازوسین و هروئین دارد.



در جدول شماره (۱-۱) اثرات آگونیستی و آنتاگونیستی ترکیبات اپیوئیدی متعدد با گیرنده ها

بررسی شده است (۷).

جدول شماره ۱-۱- تاثیر ترکیبات اپیوئیدی بر گیرنده ها

Drug	Activity	Receptors <sup>2</sup>			
		Mu	Delta	Kapa <sub>1</sub>	Kapa <sub>2</sub>
Morphine	Agonst	+++		+	+
Methdone	Agonst	+++			
Levorphanol	Agonst	+++		NA	+++
Fentanyl	Agonst	+++			
Sufentanyl	Agonst	+++	+	+	
Butorfanol	Agonist-Antagonist	P		+++	NA
Buprenorphine	Agonist-Antagonist	P	NA	---	NA
Nalorphine	Agonist-Antagonist	---		+	+++
pentazocine	Agonist-Antagonist	P		++	+
Nalbophine	Agonist-Antagonist	---	++	++	
Naloxone	Antagonist	---	-	---	---
Naltrexone	Antagonist	---	-	---	---

### ۱-۲- روشهای درمان اعتیاد

برای درمان اعتیاد فرد باید واجد سه پیش شرط اصلی باشد:

۱- آمادگی بدنی کافی

۲- داشتن انگیزه برای درمان

۳- حساسیت اعضای خانواده و اطرافیان (۸)

شکی نیست که درمان اعتیاد بدون توجه به مسائل احساسی، شخصیتی و فرهنگی افراد معتاد که در حقیقت متأثر از جامعه و فرهنگی است که فرد بدان تعلق دارد، نمی تواند موفقیت آمیز باشد چرا که اعتیاد یک پدیده اجتماعی است بنابراین درمان معتادان نه تنها با توجه به ارزشهای اجتماعی و فرهنگی مختلف، روشهای خاصی مطابق با ویژگیهای آن جامعه می خواهد، بلکه با توجه به شخصیت و مسائل روحی افراد نیز کاملاً یکسان نمی تواند باشد (۹).

به طور کلی درمان اعتیاد به مواد مخدر از دو مرحله تشکیل می شود:

۱- مرحله سم زدایی یا پاک کردن بدن فرد از مواد مخدر

۲- مرحله بازتوانی یا حفظ بیمار در حالت دوری از مواد مخدر

سم زدایی در این بیماران اولین مرحله فرآیند درمان است. هدف از سم زدایی رسیدن به حالت عاری بودن بدن از ماده مخدر است که بر حسب مدت اعتیاد، مدت درمان متفاوت خواهد بود. سم زدایی به تنهایی درمان کافی محسوب نمی شود بلکه با درمان طولانی مدت فارماکولوژیک و روان درمانی یا رفتار درمانی ادامه می یابد.

پروسه سم زدایی ممکن است شامل مصرف یک آگونیست اوپیوئیدی، آنتاگونیست نسبی، آنتاگونیست کامل و یا داروهای غیر اوپیوئیدی نظیر کلونیدین، بنزودیازپین ها و یا ضد التهاب های غیر استروئیدی باشد. مدت درمان می تواند دراز مدت (۱۸۰ روز)، کوتاه مدت (۳۰ روز)، سریع (۲ تا ۱۰ روز) و یا فوق العاده سریع (۱ تا ۳ روز) باشد (۱۰).

کنترل علائم و نشانه های آزار دهنده ترک در روزهای اول درمان مهم است. در این روش در ۲۴ ساعت اول به بیمار به جز داروی مسکن، داروی دیگری نمی دهند تا علائم ترک ظاهر شود. سپس علائم آزار دهنده بر اساس شدت و تحمل بیمار به شکل علامتی درمان می شوند. مثلاً برای اسهال و دل پیچه، داروی قابض مانند بلاودنا پی بی، دی فنوکسیلات و یا هیدروکسید آلومینوم داده می شود. دی فنوکسیلات در این دسته انتخاب آخر است زیرا حاوی ترکیبات نارکوتیک بوده و بالقوه اعتیاد آور تلقی می شود.

برای بی خوابی، بنزودیازپین های کوتاه اثر و یا هیدروکسی زین تجویز می شود. داروهای ضد درد غیر استروئیدی، برای دردهای استخوانی و اسپاسم عضلانی مناسب هستند. برای علائم و نشانه های عصبی (میل شدید به مواد مخدر، رعشه و بی قراری) بنزودیازپین های کوتاه اثر مثل کلونازپام یا طولانی اثر مثل دیازپام و فلورازپام توصیه می شود. برای تهوع و استفراغ، هیدروکسی زین، کلرفنیر امین، ویتامین B<sub>6</sub> و برای آبریزش بینی، آنتی هسیتامین دکونژستان تجویز می گردد. مایعات خوراکی فراوان و یا سرم قندی خوراکی برای درمان ضعف، بی حالی و بی اشتها می مصرف می شود. طول درمان با این روش دو هفته است (۸).

کلونیدین یک داروی غیر مخدر است که در اصل برای کاهش فشار خون به کار می رود. اما تحقیقات نشان داده که این دارو دارای خواصی است که استفاده از آن را جهت ترک مواد مخدر

مطلوب می سازد. در واقع اطلاعاتی در دست است که نشان می دهد علائم سندروم قطع مواد مخدر ناشی از افزایش فعالیت سیستم آدرنرژیک در مناطقی از مغز است که هم بوسیله گیرنده  $\alpha_2$  آدرنرژیک و هم توسط گیرنده های اوبیوئیدی تنظیم می شود. کلونیدین با مهار گیرنده های  $\alpha_2$  آدرنرژیک، آثار ترک مواد مخدر را مهار می کند. با توجه به عوارض این دارو نظیر پایین افتادن فشار خون، سرگیجه، خواب آلودگی شدید و با توجه به اینکه مصرف زیاد از حد آن عوارضی نظیر سنکوپ، کاهش تعداد ضربان قلب و کاهش شدید فشار خون را در پی دارد استفاده از آن حتماً باید در یک مرکز مجهز و زیر نظر پزشک و پرستار صورت گیرد (۱۱).

#### ۱-۲-۳- درمان با آگونست های مواد مخدر (متادون)

این روش، روش متداول ترک مواد مخدر است. متادون خود یک اوبیوئید طولانی اثر با قدرت اعتیادزایی متوسط است بنابراین ترک آن اگرچه طولانی ولی آسان است. متادون به دلیل ویژگیهای خاصی که دارد ترکیب مناسبی جهت جانشینی ترکیبات اوبیوئیدی قوی تر (هروئین و مرفین) محسوب می شود. زیرا هم نیمه عمر و طول دوره اثر آن طولانی است به طوریکه می توان از آن به صورت دوز منقره روزانه استفاده کرد و هم جذب خوراکی خوب دارد و به دلیل پایین بودن میزان وابستگی، ترک آن برای بیماران مشکل نخواهد بود. در پاره ای موارد به جای متادون از بوپرنورفین که یک آگونست نسبی مواد مخدر است استفاده می شود. (۸).