

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی
خدمات بهداشتی درمانی تبریز

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز

دانشکده داروسازی

۱۳۸۲ / ۷ / ۳۰

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکترا در داروسازی

۱۳۸۲ / ۷ / ۳۰

موضوع :

بررسی کارآیی دکسترومتورفان در سندرم قطع مصرف اپیوئیدها

اساتید راهنما :

دکتر بهلول مبینی اصل و دکتر مجید ترابی

مرکز اطلاعات دارن علمی ایران
تبریز

نگارش :

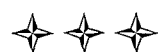
فاطمه ناصمی اسکویی

شماره پایان نامه : ۳۰۳۸

سال تحصیلی : ۸۱ - ۱۳۸۲

۴۸۲۶۰

با تشکر از



اساتید بزرگوارم،

جناب آقای دکتر بهلول حبیبی اصل و جناب آقای دکتر مجید نورانی

که در تمامی مراحل این پژوهش مرا یاری نموده‌اند و
شاگردی در محضر ایشان برای من افتخاری بس بزرگ
است.

و تقدیم به



هیئت محترم قضات

تقدیم به



عزیزترین عزیزانم مادر فداکارم و پدر مهربانم

الشرف و پرویز

مادرم شما مظهر ایثار، گذشت و فداکاری هستید محبت‌های
شما را هرگز فراموش نمی‌کنم و بر دستان پرمهرتان بوسه
می‌زنم.

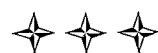
پدرم شما با مهر و صفای خود لطف و روشنی به جمع
کوچکمان می‌بخشید همواره قدردان زحمات شما هستم.

و تقدیم به

برادر ارجمند و خواهر گرامیم

محمدرفا و زهرا

تقدیم به

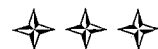


تمامی دوستان و همکلاسیان گرامیم که در این مدت از مصاحبت
ایشان برخوردار بوده‌ام. مخصوصاً صمیمی‌ترین دوستانم

آرزوی سولماز، فاطمه و فرشته

که بهترین لحظات زندگیم را در آشنایی با این عزیزان می‌دانم.

و تقدیم به



مهین عزیزم

فهرست

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	فصل اول
۳	۱-۱ مقدمه
۴	۲-۱ بیان مساله
۶	۳-۱ فرضیات پژوهش
۶	۱-۳-۱ فرضیه اول
۶	۲-۳-۱ فرضیه دوم
۶	۳-۳-۱ فرضیه سوم
۶	۴-۱ تعریف واژه‌ها و اصطلاحات
۶	۱-۴-۱ وابستگی به مواد
۱۰	۲-۴-۱ سندرم محرومیت
۱۰	۳-۴-۱ سندرم ترک
۱۲	۴-۴-۱ پدیده تحمل
۱۵	۵-۴-۱ اشتیاق و ولع
۱۹	۶-۴-۱ داروی کلونیدین
۱۹	تاریخچه و شناسائی
۲۰	ساختار شیمیایی
۲۱	اثرات فارماکولوژیک
۲۱	- فارماکوکینتیک
۲۱	- فارماکودینامیک

۲۳	- اثرات بر اندامهای مشخص و سیستم‌های بدن
۲۳	موارد مصرف دارویی
۲۳	- سندرم ترک مصرف ترکیبات تریاکی
۲۵	- اقدامات احتیاطی و واکنشهای ناخواسته
۲۶	- ترک
۲۶	تداخلهای دارویی
۲۷	تداخلهای آزمایشی
۲۷	مقدار مورد تجویز و نحوه مصرف
۲۸	۷-۴-۱ داروی دکسترومتورفان
۲۹	۸-۴-۱ گیرنده‌های ترکیبات تریاکی
۳۰	۹-۴-۱ مدل پسیکوفارماکولوژیکی وابستگی دارویی
۳۰	سبب شناسی
۳۱	نظریه‌های روانی اجتماعی و روان‌پویشی
۳۱	اعتیاد توام
۳۲	نظریه‌های رفتاری
۳۲	نظریه‌های ژنتیک
۳۲	نظریه‌های نوروشیمیایی
۳۳	راهها و ناقلهای عصبی
۳۵	۱۰-۴-۱ اثر ترکیبات تریاکی بر مغز
۳۷	۱۱-۴-۱ گیرنده‌های NMDA
۳۸	۱۲-۴-۱ اختلالات روانی - عضوی مربوط به داروهای ترکیبات تریاکی
۳۹	۱۳-۴-۱ روشهای متداول درمان سوء مصرف ترکیبات تریاکی

۳۹	انتخاب روش درمان
۴۰	درمانهای دارویی برای وابستگی و سوء مصرف
۴۰	۱- درمان جایگزینی با آگونست
۴۲	۲- درمان با آنتاگونیستهای ترکیبات تریاک
۴۳	درمانهای روانی واجتماعی
۴۳	عوامل کلینیکی موثر در درمان
۴۳	۱- موفقیت در درمان مسمومیت
۴۴	۲- درمان موفقیت آمیز ترک ترکیبات تریاکی
۴۵	الف - جایگزینی با متادون
۴۵	ب - مسمومیت زدایی به کمک کلونیدین
۴۷	ج - ترک فوق سریع با کلونیدین - نالترکسون
۴۷	د - بوپرنورفین
۴۸	ه - سایر روشها
۴۸	و - طب سوزنی
۴۸	۱-۴-۱۴ درمان سوء مصرف در افراد خاص
۴۸	زنان باردار
۵۰	انتقال جنینی ایدز
۵۰	سن : کودکان و نوجوانان
	فصل دوم
۵۱	۱-۲ پیشینه پژوهش
	فصل سوم
۵۷	۱-۳ جامعه مورد مطالعه

- ۵۷ ۲-۳ روش پژوهش
- ۵۹ ۳-۳ نتایج
- ۱-۳-۳ تاثیر رژیم درمانی کلونیدین در علائم جسمی ناشی از سندرم
 ۵۹ محرومیت و ترک ترکیبات اپیوئیدی
- ۲-۳-۳ تاثیر رژیم درمانی کلونیدین + دکسترومتورفان در علائم جسمی
 ۵۹ ناشی از سندرم محرومیت و ترک ترکیبات اپیوئیدی
- ۳-۳-۳ تاثیر رژیم درمانی کلونیدین در علائم عصبی - روانی ناشی از
 ۶۰ سندرم قطع مصرف ترکیبات اپیوئیدی
- ۴-۳-۳ تاثیر رژیم درمانی کلونیدین + دکسترومتورفان در علائم عصبی -
 ۶۰ روانی ناشی از سندرم قطع مصرف ترکیبات اپیوئیدی
- ۵-۳-۳ تاثیر رژیم درمانی کلونیدین در اشتیاق و ولع ناشی از سندرم
 ۶۰ محرومیت و ترک ترکیبات اپیوئیدی
- ۶-۳-۳ تاثیر رژیم درمانی کلونیدین + دکسترومتورفان در اشتیاق و ولع
 ۶۱ ناشی از سندرم محرومیت و ترک ترکیبات اپیوئیدی
- فصل چهارم**
- ۱-۴ بحث در نتایج
 ۶۸
- ۱-۱-۴ تاثیر رژیم درمانی کلونیدین و یا کلونیدین + دکسترومتورفان در
 ۶۸ علائم جسمی ناشی از سندرم محرومیت و ترک ترکیبات اپیوئیدی
- ۲-۱-۴ تاثیر رژیم درمانی کلونیدین و یا کلونیدین + دکسترومتورفان
 ۶۹ در علائم عصبی - روانی ناشی از سندرم محرومیت و ترک ترکیبات اپیوئیدی
- ۳-۱-۴ تاثیر رژیم درمانی کلونیدین و یا کلونیدین + دکسترومتورفان
 ۷۰ در اشتیاق و ولع ناشی از سندرم قطع مصرف ترکیبات اپیوئیدی

۲-۴ نتیجه گیری

۸۵

فهرست منابع

۹۰

فصل اول

چکیده پژوهش

مقدمه: یکی از مهمترین مسائلی که امروزه ذهن بشر را به خود مشغول کرده است مساله وابستگی به مواد مخدر و تبعات و پیامدهای منفی ناشی از آن می باشد. درصد عمده‌ای از وابستگی در کشور ایران و اغلب نقاط جهان مربوط به ترکیبات اپیوئیدی است و روشهای مختلفی برای ترک وابستگی به این مواد به کار می رود. از جمله داروهایی که به صورت موفقیت آمیزی در درمان وابستگی و سندرم قطع مصرف ترکیبات اپیوئیدی، که به محض قطع مصرف این مواد روی می دهد، کلونیدین می باشد. با این وجود کلونیدین قادر به رفع برخی علائم عصبی نیست و مخصوصاً در مورد اشتیاق و ولع مجدد به مصرف که از مهمترین دلایل رویکرد مجدد به مصرف ترکیبات اپیوئیدی است مفید واقع نمی شود. پژوهشهای متعددی نشان داده است که سیستم گلوتامینرژیک و گیرنده‌های NMDA در روند وابستگی به ترکیبات اپیوئیدی نقش دارند. از جمله آنتاگونیستهای NMDA، داروی دکسترومتورفان (DM) می باشد که در پژوهش حاضر برای مقایسه اثرات آن در سندرم قطع مصرف ترکیبات اپیوئیدی به کار گرفته شده است. به منظور بررسی کارآیی دکسترومتورفان در سندرم قطع مصرف ترکیبات اپیوئیدی دو گروه نفری از بیماران وابسته به ترکیبات اپیوئیدی به طور تصادفی انتخاب شدند و در یک گروه کلونیدین (CLO) به تنهایی و در گروه دیگر رژیم درمانی کلونیدین به همراه دکسترومتورفان (CLO+ DM) برای ترک وابستگی انتخاب شدند و در گروه‌های درمانی فوق علائم سندرم ترک، شامل خمیازه کشیدن، اشک ریزش، لرزش عضلانی، آب ریزش بینی، تعریق، گشادی مردمک، درد عضلانی و مفصلی، بی‌قراری، بی‌خوابی، تهوع، اسهال، اشتیاق و ولع برای مصرف مجدد وارد کردن استعمال دخانیات در زمانهای صفر (زمان مراجعه)، سه، شش و ده روز بعد مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی علائم به طور معنی داری در گروه CLO + DM شدت کمتری از گروه CLO به تنهایی داشتند و البته گروه CLO به تنهایی نیز تا حد زیادی از شدت علائم کاسته بود به جز در مورد اشتیاق و ولع که CLO اثر منفی داشت ولی در گروه CLO + DM اشتیاق و ولع بیشتر کنترل شده بود.

نتایج حاصل را می‌توان شواهدی دال بر تاثیر سودمند مسدود شدن گیرنده‌های NMDA در بهبود علائم قطع مصرف ترکیبات اپیوئیدی دانست. علاوه بر این احتمالاً استفاده از دکسترومتورفان روش موفق و مناسبی در درمان وابستگی به ترکیبات اپیوئیدی را پیش روی قرار خواهد داد.

واژه‌های کلیدی : وابستگی به ترکیبات اپیوئیدی - سندرم ترک - کلونیدین - دکسترومتورفان

۱-۱ مقدمه :

یکی از بزرگترین معضلات جامعه بشری در قرن حاضر وابستگی دارویی می باشد که خود رابه صورت یک پدیده شوم اجتماعی مطرح نموده است و بسیاری از افراد در اقصی نقاط عالم بدان گرفتار شده اند. با وجود همه تلاشهایی که به منظور هشدار از عواقب شوم وابستگی صورت می گیرد به دلایل مختلف دامنه سوءاستفاده از مواد مخدر و داروهای روان گردان رو به افزایش است. وابستگی، پیر و جوان، بی سواد و تحصیل کرده نمی شناسد، به طوریکه بسیاری از افراد مشهور و سرشناس و مشغول در مشاغل حساس به وابستگی خود اعتراف نموده اند. یکی از مهمترین دلایل وابستگی در این افراد اطمینان ایشان به خود و ترک مواد مخدر به وقت لزوم است، در حالیکه از مهمترین عوامل سد راه ترک وابستگی، علایم و عواقب نامطلوب و زجرآور به هنگام ترک می باشد.

بدین منظور و برای ترغیب افراد به ترک وابستگی از داروهای مختلف و از روشهای متعدد استفاده می شود. یکی از مهمترین رژیم های درمانی ترک وابستگی استفاده از کلونیدین می باشد و اگر چه موجب کاهش پاره ای از علایم قطع مصرف به درجات مختلف می شود ولی روش کاملاً موفقی نیست. از جمله اینکه رژیم کلونیدین نمی تواند به طور مؤثری مانع رفتار داروجویانه و اشتیاق و ولع فرد به سوء مصرف مجدد شود.

اخیراً مهارکننده های NMDA (N-متیل - D - آسپاراتات) از جمله دکسترو متورفان در این زمینه مطرح شده اند و چنین به نظر می رسد که هر یک از مواد مخدر - علی رغم تفاوت های شیمیایی - اثرات خود را از طریق راه های عصبی مشابه و سیستم های ناقلین عصبی همانند اعمال می کنند. (دی کیارا و همکاران، ۱۹۹۸). (Di Chiara et al., 1998)

بدین منظور برای ارزیابی اثرات دکستر و متورفان به عنوان آنتاگونیست گیرنده های NMDA در تخفیف علایم ترک مصرف مواد مخدر در تحقیق حاضر از رژیم کلونیدین به تنهایی و رژیم کلونیدین به همراه دکسترومتورفان در بیماران استفاده و مورد مقایسه قرار گرفته است.

۲-۱ بیان مساله

وابستگی به مواد مخدر همچون هیولایی فرد را در چنگال خود اسیر می‌سازد. چه بسیارند افرادی که تصور می‌نمایند هر گاه اراده کنند قادر به ترک آن هستند، غافل از اینکه رهایی از دام وابستگی همتی عالی می‌طلبد. در این راه برای رسیدن به مقصود، دانش پزشکی نیز به یاری بشر آمده است. یکی از علل شایع سوء مصرف مواد مخدر و داروهای روان‌گردان، احساس خوشی و بی‌خبری و تسکین آلام است. اما مصرف‌های مکرر در اثر ایجاد پدیده تحمل منجر به افزایش مقدار مصرف می‌گردد. حال اگر به عللی به صورت ناگهانی و دفعتاً مصرف این مواد قطع شود، شخص علائم ناخوشایندی را تجربه می‌کند. بسیاری از این علائم در اثر افزایش جریانهای عصبی و مخصوصاً پرکاری سمپاتیک ایجاد می‌شود؛ زیرا مواد مخدر با اثر بر روی یکسری گیرنده‌های مهاری باعث ایجاد نوعی آرامش در فرد وابسته می‌شود که با قطع ناگهانی آن تمامی سیستمهای سرکوب شده حالت پرکاری شدید پیدا می‌کنند و حالات بی‌قراری، درد عضلانی، لرزش و ... و ولع مجدد به مصرف مواد مخدر در شخص سبب می‌شوند. در اینجاست که اهمیت داروهای مناسب برای رفع این حالات ناخوشایند و کمک به فرد وابسته در جهت رهایی از مواد مخدر روشن می‌شود. علی‌رغم اینکه داروی کلونیدین موفقیت چشم‌گیری در جهت کنترل علائم ناشی از قطع مصرف ناگهانی مواد مخدر به دست آورده، ولی به علت عدم کنترل مطلوب پدیده ولع و اشتیاق ناشی از عدم مصرف، محدودیت بزرگی در استفاده از آن ایجاد شده است.

پدیده ولع و اشتیاق یکی از مهمترین دلایل شکست درمانهای متداول اختلال وابستگی مواد می‌باشد که منجر به عودهای مکرر بالایی در افراد اقدام کننده به ترک می‌باشد. دانش پزشکی همواره به دنبال راه‌های بوده که بتواند با کنترل ولع و اشتیاق باعث کاهش عودهای بعد از قطع وابستگی در افراد گردد. پژوهشهای سالهای اخیر حاکی از این موضوع است که سیستمهای نوروترانسمیتری متعددی در مغز تحت تاثیر مواد مخدر مختلف قرار گرفته و در نهایت تغییرات رفتاری متفاوتی در افراد ایجاد می‌کنند و زمانیکه سوء مصرف در فرد قطع می‌شود به خاطر برداشته شدن اثرات مواد مخدر روی سیستمهای نوروترانسمیتری، علائم و نشانه‌های متعددی در فرد تظاهر می‌کنند.

مركز اطلاعات و مدارك علمي ايران
تهران