



## باکلوفن در درمان نگهدارنده‌ی وابستگی به مواد افیونی: کار آزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده با کنترل دارونما

دکتر رضا رادگودرزی\*، دکتر سیدمحمد اسعدی\*\*، دکتر سیدعلی احمدی ابهری\*\*\*

### چکیده

**هدف:** هدف از انجام این بررسی نشان دادن تأثیر باکلوفن در نگهداشتن معنادان مواد افیونی در درمان نگهدارنده و کاهش مصرف مواد افیونی و برتری آن بر دارونما است.

**روش:** در یک بررسی آزمایشی دوسوکور ۴۰ بیمار با تشخیص وابستگی به مواد افیونی (برپایه‌ی معیارهای DSM-IV) پس از دوره‌ی سم‌زدایی به تصادف در دو گروه جای داده شدند. در یک گروه، ۲۰ نفر باکلوفن (۶۰ میلی‌گرم روزانه در ۳ دوز جداگانه) و در گروه دیگر ۲۰ نفر دارونما، به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند. سنجش‌های اصلی شامل ماندن بیماران در درمان نگهدارنده و آزمایش‌های ادراری مثبت بودند. داده‌های پژوهش به کمک آزمون‌های آماری من-ویننی و خی دو تحلیل گردید.  
**یافته‌ها:** ماندن بیماران در درمان در گروه باکلوفن از گروه دارونما به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. بیماران گروه باکلوفن کمتر از گروه دارونما، علائم ترک و افسردگی داشتند. دو گروه از نظر آزمایش‌های ادراری مثبت، شدت گرایش به مصرف مواد افیونی، عوارض جانبی دارویی و میانگین روزهای مصرف مواد افیونی و الکل در طی درمان تفاوت معنی‌داری نداشتند.  
**نتیجه:** اثر بخشی باکلوفن از نظر ماندن بیماران در درمان و کاهش علائم ترک و افسردگی بر دارونما برتری چشم‌گیری دارد.

**کلید واژه:** باکلوفن، وابستگی به مواد افیونی، درمان نگهدارنده

\* روانپزشک، محقق مرکز ملی مطالعات اعتیاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران و مرکز تحقیقات علوم پزشکی کشور، تهران، خیابان شهید مطهری، خیابان کوه نور، کوچه یکم، پلاک ۲۶، مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور (نویسنده مسئول).

E-mail: rezaradus@yahoo.com

\*\* روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، چهارراه لشکر، بیمارستان روزبه، گروه روان‌پزشکی.

\*\*\* روانپزشک، استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، چهارراه لشکر، بیمارستان روزبه، گروه روان‌پزشکی.

می‌کنند و میزان شلیک نورون‌های ناحیه‌ی تگمنتال شکمی را کاهش می‌دهند (ویلیک<sup>۳۹</sup> و کوکینیدیس<sup>۴۰</sup>، ۱۹۹۵). زای و اشتاین (۱۹۹۹) نشان داده‌اند که تجویز منظم باکلوفن به‌طور وابسته به دوز، آزادسازی دوپامین در اثر هرویین را در هسته‌ی آکومبیس کم می‌کند و اثر هرویین را کاهش می‌دهد.

در چند بررسی بالینی در زمینه‌ی اثر باکلوفن در ترک کوکابین، اتانول و نیکوتین (لینگ<sup>۴۱</sup>، شوپتا<sup>۴۲</sup> و ماجوسکا<sup>۴۳</sup>، ۱۹۹۸؛ گودمن<sup>۴۴</sup> و همکاران، ۱۹۹۶؛ آدلاراتو<sup>۴۵</sup> و همکاران، ۲۰۰۰؛ کازینز، استامات<sup>۴۶</sup> و دویت، ۲۰۰۰) و در دو بررسی، اثر بخشی باکلوفن در مرحله‌ی سم‌زدایی بیماران وابسته به مواد شبه افیونی با اثر کلونیدین مقایسه شده است (آخوندزاده و همکاران، ۲۰۰۰؛ احمدی ابهری، شعبانی، آخوندزاده و اسعدی، ۱۳۸۱). در برخی بررسی‌ها پیشنهاد شده است که باکلوفن می‌تواند در درمان نگهدارنده وابستگی به مواد افیونی هم با کاهش ویژگی‌های تقویت‌کنندگی مثبت (پاداش) (زای و اشتاین، ۱۹۹۹؛ زای و اشتاین، ۲۰۰۰) و هم با کاهش تقویت منفی (ترک) مواد افیونی (زرین دست و موسی - احمدی، ۱۹۹۹؛ بکزیس و همکاران، ۲۰۰۱) نقش داشته باشد.

بررسی‌های انجام شده گویای تأثیر درمانی داروهای آگونیست گیرنده‌ی گابا (GABA)<sup>۱</sup> (به‌ویژه باکلوفن) در دوره‌ی ترک مواد هستند (کازینز<sup>۲</sup>، روبرتز<sup>۳</sup> و دویت<sup>۴</sup>، ۲۰۰۲). پژوهش‌های انجام شده بر روی موش‌ها نشان داده‌اند که باکلوفن (آگونیست گیرنده‌ی GABA<sub>B</sub>) خود-تجویزی<sup>۵</sup> کوکابین، اتانول، نیکوتین و مت‌آمفتامین را سرکوب می‌کند (شوایب<sup>۶</sup>، سواتر<sup>۷</sup>، بیر<sup>۸</sup>، گلدبرگ<sup>۹</sup> و شیندلر<sup>۱۰</sup>، ۱۹۹۸؛ کمپل<sup>۱۱</sup>، لک<sup>۱۲</sup> و کارول<sup>۱۳</sup>، ۱۹۹۹؛ روبرتز، آندروز<sup>۱۴</sup> و ویکرز<sup>۱۵</sup>، ۱۹۹۶؛ برینر<sup>۱۶</sup>، فلان<sup>۱۷</sup> و روبرتز، ۲۰۰۰؛ داوست<sup>۱۸</sup> و همکاران، ۱۹۸۷؛ کلومبو<sup>۱۹</sup> و همکاران، ۲۰۰۰؛ فاتور<sup>۲۰</sup>، کوسو<sup>۲۱</sup>، مارتلوتا<sup>۲۲</sup> و فراتا<sup>۲۳</sup>، ۲۰۰۲؛ رانالدی<sup>۲۴</sup> و پوگل<sup>۲۵</sup>، ۲۰۰۲). زای<sup>۲۶</sup> و اشتاین<sup>۲۷</sup> (۱۹۹۹) گزارش نمودند که باکلوفن، خود-تجویزی هرویین را در موش‌ها کاهش می‌دهد و در دو بررسی دیگر نشان داده شده است که باکلوفن، علائم ترک مواد شبه افیونی را در جانوران وابسته به مورفین کم می‌کند (بکزیس<sup>۲۸</sup>، اونگ<sup>۲۹</sup> و وایت<sup>۳۰</sup>، ۲۰۰۱؛ زرین دست و موسی - احمدی، ۱۹۹۹). از نظر نورواناتومی، سامانه‌ی دوپامینی مزولیمبیک با اثر تقویت‌کنندگی کوکابین، نیکوتین، هرویین و اتانول در ارتباط است. به نظر می‌رسد که نخستین بخش این سامانه در مدار مغزی پاداش، زیر مجموعه‌ای از استپاله‌های دوپامینی است که از ناحیه‌ی تگمنتال شکمی<sup>۳۱</sup> سرچشمه می‌گیرد و به هسته‌ی آکومبیس<sup>۳۲</sup> می‌رسد. مواد مخدر میزان شلیک<sup>۳۳</sup> نورونی در این استپاله و به‌دنبال آن سطح دوپامین برون‌سلولی را در هسته‌ی آکومبیس افزایش می‌دهند (وایس<sup>۳۴</sup> و همکاران، ۱۹۹۵؛ کوپ<sup>۳۵</sup> و نستلر<sup>۳۶</sup>، ۱۹۹۷). از نظر نوروفیزیولوژیک، ناحیه‌ی تگمنتال شکمی توسط درون‌داده‌های گابائرتزیک تعدیل می‌شوند (پاناگیس<sup>۳۷</sup> و کاستلاکیس<sup>۳۸</sup>، ۲۰۰۲). گیرنده‌های GABA<sub>B</sub> در این منطقه بسیار فراوانند و جسم سلولی عصب‌های ناحیه‌ی تگمنتال شکمی را مهار می‌کنند. به بیان دیگر اگر این گیرنده‌ها تحریک شوند، پتانسیل غشایی را هیپرپلاریزه

- |                                |                       |
|--------------------------------|-----------------------|
| 1- $\gamma$ -aminobutyric acid | 2- Cousins            |
| 3- Roberts                     | 4- de Wit             |
| 5- self-administration         | 6- Shoaib             |
| 7- Swanner                     | 8- Beyer              |
| 9- Goldberg                    | 10- Schindler         |
| 11- Campbell                   | 12- Lac               |
| 13- Carroll                    | 14- Andrews           |
| 15- Vickers                    | 16- Brebner           |
| 17- Phelan                     | 18- Daoust            |
| 19- Colombo                    | 20- Fattore           |
| 21- Cossu                      | 22- Martellotta       |
| 23- Fratta                     | 24- Ranaldi           |
| 25- Poeggel                    | 26- Xi                |
| 27- Stein                      | 28- Bexis             |
| 29- Ong                        | 30- White             |
| 31- ventral tegmental area     | 32- nucleus accumbens |
| 33- firing rate                | 34- Wise              |
| 35- Koob                       | 36- Nestler           |
| 37- Panagis                    | 38- Kastellakis       |
| 39- Willick                    | 40- Kokkinidis        |
| 41- Ling                       | 42- Shoptaw           |
| 43- Majewska                   | 44- Gudeman           |
| 45- Addolarato                 | 46- Stamat            |

برای اجرای پژوهش نخست مراجعه کنندگان به درمانگاه اعتیاد بیمارستان روزبه در طی ۱۰ تا ۱۴ روز با بهره‌گیری از کلونیدین، کلونازپام و تیوریدازین به صورت سرپایی سم‌زدایی شدند. پس از ۵ تا ۷ روز از دوره‌ی یادشده، کلونیدین و کلونازپام کم‌کم قطع شدند اما تیوریدازین (۲۵ تا ۱۰۰ میلی‌گرم) در صورت وجود مشکلات خواب در بیماران ادامه یافت. در پایان دوره‌ی سم‌زدایی برای تعیین وابستگی نداشتن به مواد افیونی، آزمون چالش نالوکسون<sup>۲</sup> (NCT) با تزریق ۰/۸ میلی‌گرم نالوکسون (زیر جلدی) انجام شد. در صورت منفی بودن آزمون یادشده و پس از کسب رضایت‌نامه‌ی کتبی، بیماران وارد کارآزمایی بالینی (دوره‌ی نگهدارنده) شدند، که به مدت ۱۲ هفته ادامه یافت.

در آغاز دوره‌ی نگهدارنده هر بیمار به تصادف در یکی از دو گروه قرار می‌گرفت: گروهی که روزانه ۶۰ میلی‌گرم باکلوفن و گروهی که دارونما دریافت می‌کردند. میانگین سن در گروه باکلوفن ۳۵/۱۰ (انحراف معیار، ۱۰/۸۸) و در گروه دارونما ۳۱/۸۵ (انحراف معیار، ۶/۴۷) بود. آزمون t تفاوت معنی‌داری در دو گروه از نظر میانگین سنی نشان نداد. در هر دو گروه در صورت وجود مشکلات خواب، ۲۵ تا ۱۰۰ میلی‌گرم تیوریدازین (هنگام خواب) تجویز می‌شد. دوز آغازین باکلوفن ۱۰ میلی‌گرم (۱ قرص) در روز بود که با افزایش روزانه ۱۰ میلی‌گرم در نهایت به ۶۰ میلی‌گرم (۶ قرص) در روز می‌رسید. به بیان دیگر، بیماران از روز ششم روزانه ۶ قرص در ۳ دوز جداگانه دریافت می‌نمودند.

برای رعایت دوسوکور بودن بررسی، قرص‌های دارونما دقیقاً همانند قرص‌های باکلوفن تهیه و تجویز می‌شد و آزمایش‌ها نیز از نوع قرص‌ها آگاهی نداشت. بیماران می‌بایست برای ویزیت‌های هفتگی به بیمارستان روزبه مراجعه نمایند. بیماران که در یک جلسه مراجعه

بررسی حاضر یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی‌شده با کنترل دارونماست که برای ارزیابی اثر احتمالی باکلوفن در درمان نگهدارنده‌ی مواد افیونی انجام شده است. فرضیه‌ی اصلی پژوهش این بود که باکلوفن از نظر نگهداشتن معتادان مواد افیونی در درمان نگهدارنده و کاهش مصرف مواد افیونی بر دارونما برتری دارد.

## روش

این پژوهش از نوع بررسی‌های آزمایشی با بهره‌گیری از گروه گواه بوده است. آزمودنی‌های پژوهش بیمارانی بودند که از اول آبان‌ماه سال ۱۳۸۰ تا اول آبان‌ماه سال ۱۳۸۲ برای ترک مواد افیونی (تریاک و یا هروین) به درمانگاه اعتیاد بیمارستان روزبه‌ی تهران مراجعه نموده بودند. ملاک‌های ورود به پژوهش داشتن سن بین ۱۸ تا ۶۰ سال، وجود معیارهای تشخیص وابستگی به مواد افیونی (تریاک و یا هروین) بر پایه‌ی معیارهای DSM-IV<sup>۱</sup>، و گذشتن بیش از یک هفته از سم‌زدایی موفقیت‌آمیز بیمار بود. ملاک‌های خروج از پژوهش، بارداری یا شیردهی، وجود تشخیص اختلال خلقی دوقطبی یا اختلال‌های پسیکوتیک در گذشته یا در زمان پژوهش (برپایه‌ی معیارهای DSM-IV)، وجود اختلال افسردگی اساسی (براساس معیارهای DSM-IV) یا خطر خودکشی در هنگام اجرای پژوهش، وابستگی به الکل یا سایر مواد، مصرف متادون یا نالترکسون در آغاز بررسی، سابقه‌ی زخم دستگاه گوارش، بیماری کبدی، بیماری کلیوی، ضایعه‌های مغزی، بیماری عروقی مغزی، صرع، بیماری پارکینسون، آسم، بیماری‌های انسدادی ریوی و یا دیابت شیرین، و نداشتن تلفن تماس برای پی‌گیری در نظر گرفته شد.

از همه‌ی بیماران در آغاز بررسی (درمان نگهدارنده)، پس از توضیح هدف‌های پژوهش و برنامه‌ی درمانی، رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد.

1- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4<sup>th</sup> ed.)

2- Naloxone Challenge Test

زدن روی یک خط ۱۰ سانتی متری نشان می‌دادند. این خط از صفر تا صد درجه‌بندی شده بود. یک انتهای خط نشان‌دهنده‌ی "نبود میل به مواد" و انتهای دیگر آن "بیشترین شدت میل به مواد" بود. هم‌چنین بیماران، میانگین مدت و شمار میل به مواد افیونی را در هفته‌ی پیش گزارش می‌نمودند. گزارشی از پایایی و روایی این ابزار پژوهش در ایران در دست نیست.

علایم ترک مواد افیونی به‌کمک مقیاس کوتاه ترک مواد افیونی<sup>۱۲</sup> (SOWS) (گزپ<sup>۱۳</sup>، ۱۹۹۰) سنجیده شد. این مقیاس دارای موارد زیر می‌باشد: تهوع، کرامپ‌های شکمی، اسپاسم‌های ماهیچه‌ای، احساس سرما، کوبش قلب، تنش در ماهیچه‌ها، درد، خمیازه، اشک‌ریزش و مشکلات خواب. هر ماده از صفر تا سه نمره می‌گیرد. SOWS مقیاسی است که نسخه‌ی ۳۲ ماده‌ای آن بارها بررسی شده و ضریب همبستگی آن با نسخه‌ی ده ماده‌ای آن که در این بررسی به کاررفته ۰/۹۷ گزارش شده است (همان‌جا). وی هم‌چنین نسخه‌ی ده ماده‌ای آن را نیز دارای روایی معیاری<sup>۱۴</sup> گزارش نموده است که نمره‌ی آن در مرحله‌ی حاد ترک افزایش می‌یابد و سپس به آهستگی به میزان طبیعی باز می‌گردد.

مصرف مواد افیونی، الکل و سایر مواد به‌کمک پرسش‌نامه‌ی هفتگی مصرف مواد<sup>۱۵</sup> (WDUI) (شاتن‌فلد، پاکیز، اولیوتو<sup>۱۶</sup>، زیدونیس<sup>۱۷</sup> و کاستن<sup>۱۸</sup>، ۱۹۹۷) سنجیده شد. در این پرسش‌نامه بیماران شمار روزها، روش و میانگین میزان مصرف مواد افیونی (به گرم)، الکل (استکان) و سایر مواد مخدر را در طی هفته‌ی گذشته گزارش می‌نمودند.

نمی‌کردند، با تماس تلفنی تشویق می‌شدند که درمان را ادامه دهند. بیمارانی که پس از تماس تلفنی برای ۲ هفته‌ی پایایی در درمان حاضر نمی‌شدند از بررسی کنار گذاشته می‌شدند. برای بیماران در هر ملاقات افزون بر تکمیل مقیاس‌ها و تجویز دارو، ۲۰ دقیقه مشاوره برای بالا بردن انگیزه برای ادامه درمان و تمرین مهارت‌های پیش‌گیری از عود انجام می‌شد.

بیماران در صورت مصرف مواد افیونی و یا الکل از بررسی کنار گذاشته نمی‌شدند مگر این که مصرف مواد افیونی بیش از ۵ روز پایایی صورت می‌گرفت که در حالت اخیر بیمار از طرح خارج، و برای وی سم‌زدایی مجدد انجام می‌شد.

هیچ بیماری در طی درمان، عوارض جانبی را تا آن اندازه که نیاز به کاهش دوز یا قطع دارو داشته باشد گزارش ننمود. در پایان بررسی، برای ادامه‌ی درمان نگهدارنده (در صورت موافقت) برای بیماران نالترکسون (۵۰ میلی گرم روزانه) تجویز می‌شد.

دو ابزار اصلی سنجش پیامد درمان<sup>۱</sup>، مدت باقی ماندن در درمان<sup>۲</sup> و آزمایش‌های ادراری مثبت برای مواد اپیویدی<sup>۳</sup> بودند. باقی‌ماندن در درمان با شمار هفته‌هایی که بیمار در درمان باقی می‌ماند ارزیابی می‌شد. آزمایش‌های ادراری مثبت برای هر یک از بیماران با تقسیم شمار کل آزمایش‌های ادراری مثبت و حذف شده<sup>۴</sup> بر شمار آزمایش‌های ادراری انجام‌شده در دوره‌ی ترک بیماران در نظر گرفته شد. هر هفته نمونه‌های پیشاب برای آزمایش گردآوری می‌شدند.

برای تعیین وجود مواد افیونی و یا شبه افیونی در پیشاب، روش کروماتوگرافی لایه‌ی نازک<sup>۵</sup> (TLC) به کار گرفته شد. هر هفته (چهارشنبه‌ها) بیماران برای تعیین وجود (شدت، مدت و فراوانی) میل به مواد افیونی، علایم ترک، مصرف مواد افیونی و الکل (در طی هفته‌ی پیش) بررسی می‌شدند.

میل به مصرف مواد از نظر شدت، مدت و فراوانی به‌کمک مقیاس قیاسی دیداری<sup>۶</sup> (VAS) سنجیده می‌شد (شاتن‌فلد<sup>۷</sup>، اوکانر<sup>۸</sup>، پاکیز<sup>۹</sup>، چاوارسکی<sup>۱۰</sup> و پتالون<sup>۱۱</sup>، ۱۹۹۸). بیماران شدت میل به مواد افیونی را با علامت

- 1- outcome
- 2- retention in treatment
- 3- Rate of Positive Urine Opioid Test
- 4- missing
- 5- thin layer chromatography
- 6- Visual Analogue Scale
- 7- Schottenfeld
- 8- O'Connor
- 9- Pakes
- 10- Chawarski
- 11- Pantalon
- 12- Short Opiate Withdrawal Scale
- 13- Gossop
- 14- criterion validity
- 15- Weekly Drug Use Inventory
- 16- Oliveto
- 17- Ziedonis
- 18- Kosten

۴- متغیرهای مقوله‌ای به کمک آزمون خی دو یا آزمون فیشر<sup>۱</sup> و متغیرهای پیوسته با آزمون t مقایسه شدند. برای مقایسه‌ی متغیرهای سن، سن شروع مصرف مواد، طول دوره‌ی وابستگی به مواد، میانگین روزهای ماندن در درمان، میانگین شدت میل به مصرف مواد، میانگین فراوانی شمار میل به مصرف مواد، میانگین مدت میل به مصرف مواد، میانگین نمره‌های مقیاس کوتاه ترک مواد افیونی، و میانگین نمره‌های مقیاس درجه‌بندی هامیلتون برای افسردگی، آزمون t به کار برده شد. وجود وابستگی به مواد افیونی در خانواده، نوع ماده‌ی مصرفی، وجود مشکلات روان‌شناختی و پزشکی، وضعیت تأهل و شغل به کمک آزمون خی دو یا آزمون فیشر در دو گروه مقایسه شدند. برای بررسی اثر متغیرهای زمینه‌ای بر باقی‌ماندن بیماران در درمان، رگرسیون کاکس<sup>۱۱</sup> به کار برده شد.

در آزمایش‌های ادراری برای مواد افیونی، داده‌های ناموجود<sup>۱۱</sup> در دوره‌ی مشارکت بیماران با مقادیر مثبت جایگزین شدند (کوبوس<sup>۱۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۰).

#### یافته‌ها

بیش از ۱۰۰ بیمار مرحله‌ی سم‌زدایی را آغاز نمودند، اما تنها ۴۰ بیمار وارد بررسی (مرحله‌ی نگهدارنده) شدند. بقیه‌ی بیماران به دلیل: ۱- نیمه‌کاره رهاکردن سم‌زدایی، ۲- تشخیص مشکلات پزشکی و روان‌پزشکی که سبب بازداري از شرکت در پژوهش می‌شد، و ۳- خودداری از آغازکردن دوره‌ی نگهدارنده از بررسی کنسار گذاشته شدند. دو گروه از نظر ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی به‌جز فراوانی

افسردگی هر دو هفته یک‌بار به کمک مقیاس ۱۷ ماده‌ای درجه‌بندی هامیلتون برای افسردگی<sup>۱</sup> (HRSD) (هامیلتون، ۱۹۶۷) سنجیده می‌شد. آزمون افسردگی هامیلتون نیز در سال‌های نخست دهه‌ی ۱۹۶۰ برای ارزیابی شدت افسردگی اساسی برپایه‌ی علائم بدنی تهیه شده است و هر ماده از صفر تا دو و یا از صفر تا چهار نمره می‌گیرد. نمره‌ی کمتر از هشت طبیعی در نظر گرفته می‌شود. این آزمون نیز برای بالینگران کاربرد دارد و از نظر هم‌خوانی درونی و ارزیابی بین آزمونگر دارای پایایی خوب تا عالی است. روایی آزمون نیز بر اساس مقیاس‌های افسردگی خوب است (هامیلتون، ۱۹۶۷).

عوارض جانبی دارویی نیز هر دو هفته یک بار به کمک یک فهرست ۲۳ ماده‌ای که در منابع گوناگون به عنوان عارضه‌ی مصرف این دارو گزارش شده است، سنجیده می‌شدند (آخوندزاده و همکاران، ۲۰۰۰).

۱- میزان باقی ماندن در درمان با بهره‌گیری از آزمون ماندن در درمان کاپلان- مایر (کاپلان<sup>۲</sup> و مایر<sup>۳</sup>، ۱۹۵۸) برآورد شد. منحنی‌های کاپلان - مایر با آزمون لاگ- رنک<sup>۴</sup> مقایسه شدند (متل<sup>۵</sup> و هنزل<sup>۶</sup>، ۱۹۵۹؛ متل، ۱۹۶۶).

۲- برای مقایسه‌ی نمره‌های مقیاس کوتاه ترک مواد افیونی (SOWS)، پرسش‌نامه‌ی هفتگی مصرف مواد افیونی و الکسل (WDUI) و مقیاس درجه‌بندی هامیلتون برای افسردگی (HRSD)، نخست مقادیر آخرین مشاهده جایگزین شد و سپس تحلیل واریانس اندازه‌های مکرر<sup>۷</sup> انجام گردید (در موارد SOWS و HRSD میانگین کل هفته‌ها به کمک آزمون t نیز مقایسه شدند).

۳- مقایسه‌ی میانگین میزان آزمایش‌های ادراری مثبت برای مواد افیونی، شمار ترک‌های پیشین، طول بیشترین دوره‌ی ترک پیشین، هفته‌های باقی‌ماندن در درمان و شمار روزهای مصرف مواد در هفته، به کمک آزمون من- ویتنی<sup>۸</sup> انجام شد.

- |   |                        |
|---|------------------------|
| 1- Hamilton Rating Scale for Depression   |                        |
| 2- Kaplan                                 | 3- Meier               |
| 4- log-rank                               | 5- Mantel              |
| 6- Haenszel                               |                        |
| 7- Repeated Measures Analysis of Variance |                        |
| 8- Mann-Whitney Test                      | 9- Fisher's Exact Test |
| 10- Cox regression                        | 11- missing data       |
| 12- Cobos                                 |                        |

جدول ۳- برخی ویژگی‌های بالینی آزمودنی‌های مصرف‌کننده‌ی مواد (نوع مواد افیونی و روش مصرف)

سطح	گروه		درصد	
	دارونما (n=۲۰)	باکلوفن (n=۲۰)		
N.S.	۳۰	۳۵	هروین	نوع ماده
N.S.	۷۰	۶۵	تریاک	افیونی
N.S.	۵۰	۴۰	تزیقی	روش
N.S.	۵۰	۶۰	غیرتزیقی	مصرف

باقی‌ماندن در درمان: منحنی ماندن بیماران که در این بررسی مشارکت نمودند، در شکل ۱ نمایش داده شده است. دو گروه از نظر ماندن بیماران در درمان تفاوت معنی‌داری نشان دادند ( $p < 0/05$ ،  $\log\text{-rank}=5/80$ ،  $df=1$ ). میانگین روزهای ماندن بیماران که باکلوفن دریافت کرده بودند در برنامه درمانی، ۵۵/۳ روز ( $21/88 \pm$  روز) و میانگین روزهای ماندن بیماران که دارونما دریافت کرده بودند ۳۶/۴ روز ( $22/08 \pm$  روز) بود ( $t=2/72$ ،  $p < 0/01$ ). شش بیمار (۳۰٪) از گروه باکلوفن و دو بیمار (۱۰٪) از گروه دارونما بررسی را به پایان رساندند. همچنین، آزمون من-ویتنی، شمار بیماران گروه باکلوفن را در پایان برنامه‌ی درمانی بیشتر از شمار بیماران در گروه دارونما نشان داد ( $U=99/50$ ،  $p < 0/01$ ).

در گروهی که باکلوفن مصرف می‌کردند، ۱۲ بیمار (۶۰٪) به علت غیبت بیش از یک هفته و دو بیمار (۱۰٪) در اثر عود، درمان را به پایان نرساندند. در گروهی که دارونما دریافت می‌کردند، ۱۲ بیمار (۶۰٪) به علت غیبت بیش از یک هفته و شش بیمار (۳۰٪) به علت عود به پایان دوره‌ی درمان نرسیدند.

مقایسه‌ی میانگین میزان آزمایش‌های ادراری مثبت در گروه باکلوفن ( $76/9\%$ ، انحراف معیار= $24/3\%$ ) و در گروه دارونما ( $75/8\%$ ، انحراف معیار= $24/3\%$ ) با آزمون آماری من-ویتنی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.

شمار ترک‌های پیشین که در گروه باکلوفن بیشتر بود تفاوت بارزی نداشتند (جدول ۱، ۲ و ۳). تحلیل داده‌ها توسط رگرسیون کاکس نشان داد که هیچ‌یک از ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی، از جمله شمار ترک‌های پیشین، اثری بر میزان باقی‌ماندن بیماران در درمان نشان نداد. از این رو هیچ‌یک از آنها در تحلیل داده‌ها به‌عنوان متغیر همپراش<sup>۱</sup> در نظر گرفته نشد.

جدول ۱- برخی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی آزمودنی‌های پژوهش برحسب جنس، وضعیت تأهل، شغل، تحصیلات، مشکلات پزشکی و روان‌شناختی

سطح	گروه		درصد	
	دارونما (n=۲۰)	باکلوفن (n=۲۰)		
—	۱۰۰	۱۰۰	مرد	جنس
N.S.	۵۰	۷۰	متاهل	تأهل
N.S.	۵۰	۲۵	بی‌کار	شغل
N.S.	۲۵	۲۵	دیپلم	تحصیلات
N.S.	۱۰	۱۰	دانشگاهی	تحصیلات
N.S.	۰	۵		مشکلات پزشکی
N.S.	۴۰	۲۵		مشکلات روان‌شناختی

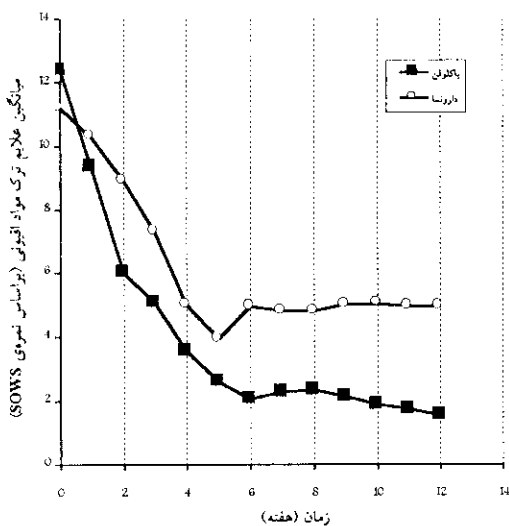
جدول ۲- برخی ویژگی‌های بالینی آزمودنی‌های مصرف‌کننده‌ی مواد (سن شروع مصرف، مدت وابستگی، مصرف مواد در خانواده، فراوانی شمار ترک‌ها و طولانی‌ترین ترک پیشین)

سطح	گروه		درصد	
	دارونما (n=۲۰)	باکلوفن (n=۲۰)		
N.S.	$21/00 \pm 4/95$	$23/20 \pm 7/17$		سن شروع سوءمصرف مواد افیونی (سال)
N.S.	$7/05 \pm 4/87$	$8/80 \pm 3/25$		مدت وابستگی به مواد افیونی (سال)
N.S.	۸۵	۶۵		مصرف مواد افیونی در خانواده (٪)
0/018	$2/2 \pm 1/99$	$3/75 \pm 2/22$		تعداد ترک‌های پیشین
N.S.	$4/15 \pm 0/58$	$4/40 \pm 0/47$		مدت طولانی‌ترین ترک پیشین

1- co-variate

به دلیل ناهمگونی در گزارش روش مصرف و مقدار مصرف، تنها شمار روزهای مصرف مواد افیونی و الکل تجزیه و تحلیل آماری شدند).

شکل ۲- مقایسه‌ی میانگین علائم ترک مواد افیونی در دو گروه (برپایه‌ی نمره‌ی SOWS)

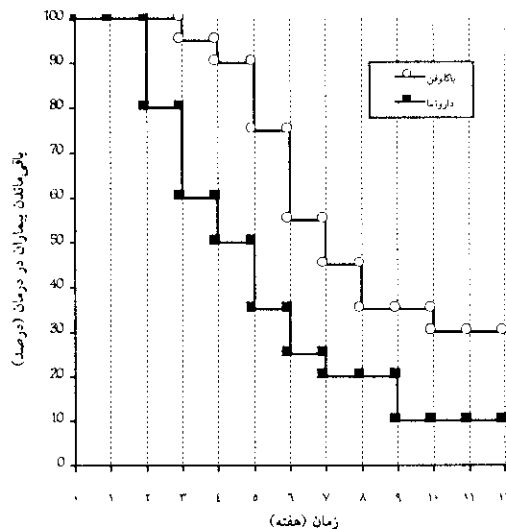


در مقیاس ۱۷ ماده‌ای افسردگی هامیلتون، دو گروه تفاوت معنی‌داری داشتند ( $F=4/76, p<0/05$ ). اثر زمان و تعامل زمان و گروه نیز معنی‌دار بود. دو گروه از نظر عوارض دارویی تفاوت معنی‌داری نشان ندادند.

**بحث**

در این بررسی نتایج درمانی باکلوفن با دارونما مقایسه شده است و یافته‌ها نشان دادند که باکلوفن از نظر ماندن بیماران در درمان بر دارونما برتری معنی‌داری دارد ولی از نظر میزان آزمایش‌های ادراری مثبت این بررسی تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. از نظر کاهش نشانه‌های ترک مواد افیونی و علائم افسردگی، بیمارانی که باکلوفن دریافت می‌کردند برتری معنی‌داری بر گروه دارونما داشتند. این بررسی تفاوت چشم‌گیری را از نظر میل به مصرف مواد

شکل ۱- درصدی از بیماران که در هر گروه در برنامه‌ی درمانی باقی ماندند



مقایسه‌ی علائم ترک برپایه‌ی مقیاس کوتاه ترک مواد افیونی (SOWS) در دو گروه باکلوفن و دارونما هم در آزمون تحلیل واریانس اندازه‌های مکرر هفته‌ها ( $F=9/45, p<0/01$ ) و هم در مقایسه‌ی میانگین کل معیارها ( $2/96$ )؛ گروه دارونما: میانگین  $7/36$ ، انحراف معیار  $3/29$ ؛ تفاوت معنی‌داری دیده شد. هم‌چنان که در شکل ۲ دیده می‌شود، اثر زمان تفاوت معنی‌دار پدید آورد ولی تعامل زمان و گروه معنی‌دار نبود. به بیان دیگر رفتار گروه‌ها در طول زمان، تفاوت چشم‌گیری نداشتند.

میل به مواد افیونی: به‌طور کلی، از نظر شدت میل به مصرف مواد افیونی تفاوت معنی‌داری میان گروه باکلوفن ( $20/23 \pm 37/12$ ) و گروه دارونما ( $25/34 \pm 43/73$ ) دیده نشد. از نظر میانگین شمار فراوانی و مدت میل به مصرف مواد نیز دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند.

پرسش‌نامه‌ی هفتگی مصرف مواد، از نظر میانگین روزهای مصرف مواد افیونی و مصرف الکل تفاوت معنی‌داری میان دو گروه نشان داد (گفتشی است که

به دلیل کمبود امکانات آزمایشگاهی، آزمایش‌های ادراری با روش کیفی (کروماتوگرافی لایه‌ی نازک) انجام شدند. روشن است که آزمایش‌های کیفی از دقت مطلوب برای جداکردن موارد مثبت حقیقی از مثبت کاذب برخوردار نیستند. از این رو شاید میزان آزمایش‌های مثبت کاذب این بررسی از بررسی‌های یادشده بیشتر باشد. از سوی دیگر در پژوهش‌های پیش‌گفته آزمایش‌های ادراری، روزانه یا سه بار در هفته انجام شدند در حالی‌که در این بررسی، آزمایش‌های ادراری، هفتگی انجام شدند و این روش دقت ارزیابی مصرف مواد را کاهش می‌دهد. محدودیت دیگر این بررسی پایین بودن حجم نمونه است که در مواردی بر توان تحلیل بررسی اثر گذاشته است و لازم است بررسی‌هایی با حجم بیشتر صورت گیرد.

می‌توان گفت که باکلوفن به‌عنوان درمان وابستگی به مواد افیونی در دوره‌ی نگهدارنده سودمند است، اما برای مقایسه‌ی دقیق اثر درمانی این دارو با درمان‌های رایج دوره‌ی نگهدارنده (مانند متادون یا بوپرنورفین) لازم است بررسی‌های بیشتری انجام شود. هم‌چنین پیشنهاد می‌شود در زمینه‌ی بهره‌گیری از این دارو به‌عنوان درمان ترکیبی همراه با آگونیست‌ها و یا آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اپیویدی بررسی‌هایی انجام شود.

### سپاسگزاری

از کمیته‌ی اعتیاد گروه روانپزشکی بیمارستان روزبه به‌دلیل تأمین بودجه‌ی پژوهش حاضر سپاسگزاری می‌شود. از همه‌ی همکارانی که ما را در انجام این طرح یاری داده‌اند به‌ویژه جناب آقای دکتر محمدرضا فیاض نوری به‌دلیل همکاری در زمینه‌ی سم‌زدایی بیماران این

و میانگین روزهای مصرف مواد افیونی و الکل نشان داد، اگر چه میانگین‌ها همواره در گروه باکلوفن کمتر بود.

یافته‌های این بررسی با یافته‌های برخی بررسی‌های پیشین (کمپل و همکاران، ۱۹۹۹؛ رویترز و همکاران، ۱۹۹۶؛ کلومبو و همکاران، ۲۰۰۰؛ فاتور و همکاران، ۲۰۰۲؛ رانالدی و پوگل، ۲۰۰۲؛ بکزیس، و همکاران، ۲۰۰۱؛ زرین دست و موسی-احمدی، ۱۹۹۹؛ کازینز و همکاران، ۲۰۰۰؛ آخوندزاده و همکاران، ۲۰۰۰) هم‌سو است. این یافته‌ها نشان‌دهنده‌ی آن است که باکلوفن می‌تواند در نگه‌داشتن بیماران در درمان و کاهش علائم ترک مواد مخدر، به‌ویژه مواد افیونی مؤثر باشد. در زمینه‌ی کاهش علائم افسردگی نیز یافته‌های این بررسی با یافته‌های گزارش‌شده از سوی آخوندزاده و همکاران (۲۰۰۰) هم‌سو می‌باشد. با آن‌که در پژوهش‌های پیشین (زای و اشتاین، ۱۹۹۹ و ۲۰۰۰؛ بکزیس و همکاران، ۲۰۰۱)، باکلوفن میل به مصرف مواد را کاهش داده است، در بررسی حاضر چنین یافته‌ای تأیید نشد.

یکی از علل مهم ماندن بیماران در درمان‌های نگهدارنده، حمایت اجتماعی کافی، درمان‌های روانی-اجتماعی و گروه درمانی ساخت‌یافته است (اوانتز<sup>۱</sup>، مارگولین<sup>۲</sup> و مک‌کی<sup>۳</sup>، ۲۰۰۰؛ مارلات<sup>۴</sup> و گوردون<sup>۵</sup>، ۱۹۸۰). در برخی بررسی‌ها نیز روش‌های یادشده همراه با درمان دارویی در ارزیابی درمان‌های نگهدارنده به‌کار برده شده است (شاتن‌فلد و همکاران؛ ۱۹۹۸ شاتن‌فلد و همکاران، ۱۹۹۷؛ شاتن‌فلد، پاکیز، زیدونیس و کاستن، ۱۹۹۳؛ کازینز و همکاران، ۲۰۰۰ و ۲۰۰۲؛ کویوس، ۲۰۰۰؛ کاستن، شاتن‌فلد، زیدونیس و فالسیونی<sup>۶</sup>، ۱۹۹۳؛ جانسون<sup>۷</sup>، ایسن‌برگ<sup>۸</sup>، استیتز<sup>۹</sup>، استرین<sup>۱۰</sup> و لیسون<sup>۱۱</sup>، ۱۹۹۵)، در حالی که در بررسی حاضر تنها مشاوره‌ی غیراختصاصی به‌کار برده شد. از این رو دلیل پایین‌بودن شمار بیماران باقی‌مانده در این برنامه درمانی در مقایسه با بررسی‌های یادشده، شاید همین امر باشد. گفتنی است که در بررسی‌های یادشده، آزمایش‌های ادراری با روش کمی انجام شدند ولی در این بررسی

- |             |               |
|-------------|---------------|
| 1- Avants   | 2- Margolin   |
| 3- McKee    | 4- Marlatt    |
| 5- Gordon   | 6- Falcioni   |
| 7- Johnson  | 8- Eissenberg |
| 9- Stitzer  | 10- Strain    |
| 11- Liebson |               |



Campbell, U.C., Lac, S.T., & Carroll, M.E. (1999). Effects of baclofen on maintenance and reinstatement of intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, 143, 209–214.

Cobos, J., Perez de los J., Martin, S., Etcheberrigaray, A., Trujols, J., Battle, F., & Terejo, A. (2000). A controlled trial of daily versus thrice-weekly buprenorphine administration for the treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 59, 223–233.

Colombo, G., Agabio, R., Carai, M.A., Lobina, C., Pani, M., Reali, R., Addolorato, G., & Gessa, G.L. (2000). Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I. Preclinical evidence. *Clinical and Experimental Research*, 24, 58–66.

Cousins, M.S., Roberts, D.C.S., & de Wit, H. (2002). GABA B receptor agonists for the treatment of drug addiction: A review of recent findings. *Drug and Alcohol Dependence*, 65, 209–220.

Cousins, M.S., Stamat, H.M., & de Wit, H. (2000). Effects of d-amphetamine and the GABA(B) receptor agonist baclofen on cigarette smoking and nicotine craving. *College on Problems of Drug Dependence 62nd Annual Meeting* 32.

Daoust, M., Saligaut, C., Lhuintre, J.P., Moore, N., Flipo, J.L., & Boismare, F. (1987). GABA transmission, but not benzodiazepine receptor stimulation, modulates ethanol intake by rats. *Alcohol*, 4, 469–472.

Fattore, L., Cossu, G., Martellotta, M.C., & Fratta, W. (2002). Baclofen antagonizes intravenous self-administration of nicotine in mice and rats. *Alcohol and Alcoholism*, 37, 495–498.

طرح و جناب آقای دکتر محمودرضا گوهری برای انجام تحلیل آماری داده‌ها قدردانی می‌شود. هم‌چنین از همکاران پرتلاش درمانگاه اعتیاد، آزمایشگاه و داروخانه بیمارستان روزبه که ما را یاری نمودند سپاسگزاری می‌گردد.

### منابع

احمدی ابهری، سیدعلی؛ شعبانی، امیر؛ آخوندزاده، شاهین؛ اسمعی، سیدمحمد (۱۳۸۱). باکلوفن و کلونیدین در مسم‌زدایی مواد افیونی. *فصلنامه اندیشه و رفتار*، سال هشتم، شماره ۳، ۲۶–۳۵.

Addolarato, G., Caputo, F., Capristo, E., Colombo, G., Gessa, G.L., & Gasbarrini, G. (2000). Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II. Preliminary clinical evidence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Researches*, 24, 67–71.

Akhondzadeh, S., Ahmadi-Abhari, S. A., Assadi, S. M., Shabestari, O. L., Kashani, A. R. & Farzanehgan, Z. M. (2000). Double-blind randomized controlled trial of baclofen vs. clonidine in the treatment of opiates withdrawal. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 25, 347–353.

Avants, S.K., Margolin, A., & McKee, S. (2000). The path of cognitive, affective, and behavioral predictors of treatment response in a methadone maintenance program. *Journal of Substance Abuse*, 11, 215–230.

Bexis, S., Ong, J., & White, J. (2001). Attenuation of morphine withdrawal signs by the GABA(B) receptor agonist baclofen. *Life Sciences*, 70, 395–401.

Brebner, K., Phelan, R., & Roberts, D.C.S. (2000). Effect of baclofen on cocaine self-administration in rats reinforced under fixed-ratio 1 and progressive-ratio schedules. *Psychopharmacology*, 148, 314–321.

- Gossop, M. (1990). The development of short opiate withdrawal scale (SOWS). *Addictive Behaviors*, 15, 487-490.
- Gudeman, D., Shoptaw, S., Majewska, D., Scherf, S., Yeats, D., & Ling, W. (1996). Preliminary report of baclofen as a cocaine craving medication. *NIDA Research Monograph*, 174, 183.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6, 278-296.
- Johnson, R.E., Eissenberg, T., Stitzer, M.L., Strain, E.C., & Liebson, I.A. (1995). Buprenorphine treatment of opioid dependence: Clinical trial of daily versus alternate-day dosing. *Drug and Alcohol Dependence*, 40, 27-35.
- Kaplan, E.L., & Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of American Statistical Association*, 53, 457-481.
- Koob, G.F., & Nestler, E.J. (1997). The neurobiology of drug addiction. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9, 482-497.
- Kosten, T.R., Schottenfeld, R., Ziedonis, D., & Falcioni, J. (1993). Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 181, 358-364.
- Ling, W., Shoptaw, S., & Majewska, D. (1998). Baclofen as a cocaine anti-craving medication: A preliminary clinical study. *Neuropsychopharmacology*, 18, 403-404.
- Mantel, N. (1966). Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports*, 50, 163-170.
- Mantel, N., & Haenszel, W. (1959). Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 22, 719-748.
- Marlatt, G.A., & Gordon, J.R. (1980). Determination of relapse: Implications for the maintenance of behavior change. In: P.O., Davidson, S.M., Davidson, (Eds.). *Behavioral Medicine: Changing Health Lifestyle*, New York: Brunner/ Mazel.
- Panagis, G., & Kastellakis, A. (2002). The effects of ventral tegmental administration of GABA A, GABA B, NMDA and AMPA receptor agonists on ventral pallidum self-stimulation. *Behavioural Brain Research*, 131, 115-123.
- Ranaldi, R., & Poeggel, K. (2002). Baclofen decreases methamphetamine self-administration in rats. *Neuroreport*, 13, 1107-1110.
- Roberts, D.C., Andrews, M.M., & Vickers, G.J. (1996). Baclofen attenuates the reinforcing effects of cocaine in rats. *Neuropsychopharmacology*, 15, 417-423.
- Schottenfeld, R.S., O'Connor, P.G., Pakes, J., Chawarski, M., & Pantalon, M. (1998). Thrice weekly versus daily buprenorphine maintenance. *College on Problem of Drug Dependence 60<sup>th</sup> Annual Meeting (Abstract)*, p. 128.
- Schottenfeld, R.S., Pakes, J., Ziedonis, D., & Kosten, T.R. (1993). Buprenorphine: Dose-related effects on cocaine and opioid use in cocaine-abusing opioid-dependent humans. *Biological Psychiatry*, 34, 66-74.
- Schottenfeld, R.S., Pakes, J., Oliveto, A., Ziedonis, D., & Kosten, T.R. (1997). Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Archives of General Psychiatry*, 54, 713-720.

Shoaib, M., Swanner, L. S., Beyer, C. E., Goldberg, S. R., & Schindler, C. W. (1998). The GABA B agonist baclofen modifies cocaine self-administration in rats. *Behavioural Pharmacology*, 9, 195–206.

Willick, M. L., & Kokkinidis, L. (1995). The effects of ventral tegmental administration of GABA A, GABA B and NMDA receptor agonists on medial forebrain bundle self-stimulation. *Behavioural Brain Research*, 70, 31–36.

Wise, R. A., Newton, P., Leeb, K., Bumette, B., Pocock, D., & Justice, J. B. (1995). Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 120, 10–20.

Xi, Z. X., & Stein, E. A. (1999). Baclofen inhibits heroin self-administration behavior and mesolimbic dopamine release. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 290, 1369–1374.

Xi, Z. X., & Stein, E. A. (2000). Increased mesolimbic GABA concentration blocks heroin self-administration in the rat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 294, 613–619.

Zarrindast, M. R., & Mousa-Ahmadi, E. (1999). Effects of GABAergic system on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. *European Journal of Pharmacology*, 381, 129–133.