



دوز بالای بوپرنورفین در سمزدایی مواد افیونی در یک روز: کار آزمایی بالینی

دکتر محسن حافظی*، دکتر سیدمحمد اسعدی**، دکتر عمران محمد رزاقی***، دکتر آذرخش مگری***

چکیده

هدف: هدف از این پژوهش بررسی کارآیی تجویز یک روزهی بوپرنورفین با دوز بالا در مقایسه با روش رایج آن بود.

روش: در یک بررسی دوسوکور ۴۰ بیمار با تشخیص وابستگی به مواد افیونی (برپایه‌ی معیارهای DSM-IV) بستری و به‌تصادف در دو گروه جای داده شدند. ۲۰ نفر ۱۲ میلی گرم بوپرنورفین را طی یک روز به صورت عضلانی و در دوزهای جداگانه دریافت کردند و ۲۰ نفر دیگر این دارو را طی پنج روز به‌میزان رایج دریافت نمودند. میزان موفقیت در سم‌زدایی، روزهای ماندن در درمان، شدت علائم ذهنی ترک، شدت علائم عینی ترک، میزان میل به مصرف مواد، میزان مصرف داروهای کمکی، عوارض جانبی، میزان مثبت شدن تست ادراری برای مواد افیونی و سطوح آنزیم‌های کبدی مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌های پژوهش به‌کمک آزمون‌های آماری خی‌دو، t، من-ویننی و فیشر تحلیل گردیدند.

یافته‌ها: دو گروه در بیشتر متغیرها تفاوت معنی‌داری نداشتند. تفاوت دیده‌شده تنها در زمان بروز بیشترین علائم ترک بود که در گروه درمان یک‌روزه در آغاز سم‌زدایی و در گروه درمان پنج‌روزه در پایان دوره بروز نمود.

نتیجه: می‌توان از دوز بالا و یک‌روزه‌ی بوپرنورفین برای کوتاه نمودن دوره‌ی سم‌زدایی بهره گرفت، گرچه بررسی‌هایی با حجم نمونه‌ی بیشتر لازم است. با این حال، مصرف بوپرنورفین تزریقی به‌دلیل احتمال سوءمصرف و عوارض جدی در کار بالینی روزمره پیشنهاد نمی‌شود.

کلیدواژه: بوپرنورفین، وابستگی به مواد افیونی، سم‌زدایی

* روانپزشک، بم، میدان امام خمینی، بیمارستان اعصاب و روان.

** روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، بیمارستان روزبه، گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات روانپزشکی و روانشناسی بالینی (نویسنده مسئول).
E-mail: Assadism@sina.tums.ac.ir

*** روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، بیمارستان روزبه، گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات اعتیاد.

وابستگی به مواد به عنوان یک اختلال روان پزشکی با ابعاد زیست شناختی، روان شناختی و اجتماعی یکی از مشکلات بزرگ کشور به شمار می رود. برپایه‌ی آمارهای رسمی در حال حاضر ۱۲۰۰۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰۰۰ نفر معتاد در کشور وجود دارند که ۵٪ بزرگسالان کشور به شمار می روند، گرچه آمارهای غیر رسمی آن را تا ۴۰۰۰۰۰۰ نفر نیز برآورد می کنند (مکری، ۲۰۰۲).

نخستین گام در درمان وابستگی به مواد مخدر پشت سر گذاشتن دوره‌ی سم زدایی است که معمولاً بین ۵ تا ۱۰ روز به درازا می کشد. بسیاری از معتادان تنها به دلیل دشواری دوره‌ی سم زدایی در برنامه‌های ترک اعتیاد شرکت نمی کنند (ملکوتی، ۱۳۸۰). به همین دلیل از روش‌های گوناگونی برای کاستن علائم بیماری در این دوره بهره گرفته می شود که می توان به آگونیست‌های افیونی خالص، درمان‌های علامتی غیرافیونی، آنتاگونیست‌های افیونی، و داروهای آگونیست-آنتاگونیست اشاره نمود.

بوپرنورفین گونه‌ای آگونیست نسبی گیرنده‌های افیونی می باشد که در گیرنده‌های μ اثر آگونیستی با قدرت اتصال بسالا و فعالیت درونی کم، و در گیرنده‌های κ و δ اثر آنتاگونیستی دارد. این ماده به دلیل فعالیت آگونیستی درونی پایین، گیرنده‌های μ را به طور نسبی فعال می سازد (تستکه^۱، ۲۰۰۲). اثرات آگونیستی این ماده بر گیرنده‌های μ تمایل به مصرف هرویین را کاهش می دهد و از بروز علائم ترک مواد مخدر در افراد وابسته به این ماده پیش گیری یا آن را کم می کند. با وجود این، از آن جا که فعالیت درونی آن در این گیرنده‌ها کم است، نسبت به آگونیست‌های کامل افیونی مانند هرویین، مورفین و متادون سرخوشی، سرکوب تنفسی و خواب آلودگی کمتری ایجاد می کند. والش^۲، پرستون^۳ و استیتزر^۴ (۱۹۹۴) نشان دادند که اثرات سرخوشی دهنده و سرکوب کننده‌ی تنفسی بوپرنورفین در دوزهای بالا بیشتر نمی شود و حتی گاهی کاهش می یابد. از سوی

دیگر، توانایی اتصال بالای بوپرنورفین به گیرنده‌های μ باعث می شود که جدا شدن آن از گیرنده‌ها به آهستگی رخ دهد و از این رو در آزمایش‌های گوناگونی که روی موش‌ها و میمون‌ها انجام شده است تا ده روز پس از مصرف یک دوز بوپرنورفین اثرات رفتاری آن را در جانوران گزارش کرده‌اند (تستکه، ۲۰۰۲). غلظت پلاسمایی بوپرنورفین در افرادی که ۳۲ میلی گرم زیربانی گرفته بودند پس از ۹۶ ساعت، برابر با غلظت پلاسمایی در افرادی بود که تحت درمان نگهدارنده با ۴-۲ میلی گرم بودند (والش و همکاران، ۱۹۹۴). یافته‌های بالا گویای آن است که می توان با تجویز دوز بالای بوپرنورفین بدون ایجاد خطر برای بیمار، ساعت‌ها و روزها از اثرات مسودمند این دارو برخوردار شد. شو^۵، والش و استیتزر (۱۹۹۹) نشان دادند که با تجویز ۸ میلی گرم بوپرنورفین زیربانی به مدت ۵ روز، گیرنده‌های افیونی ممکن است تا ۷۲ ساعت و در مواردی تا ۱۲۰ ساعت پس از قطع دوز نگهدارنده نیز بسته باشند.

کوتز^۶ و رزنیک^۷ (۲۰۰۱ و ۲۰۰۲) با تکیه بر همین ویژگی‌های بوپرنورفین در دو بررسی، نخست به ۱۰ نفر و سپس به ۲۰ نفر معتاد وابسته به هرویین ۳۲ میلی گرم بوپرنورفین زیربانی تجویز نمودند و آنان را ۶ ساعت تحت نظر گرفتند. سپس هر روز بیماران را در درمانگاه سرپایی دیدند و دریافتند که در بررسی اول ۹ نفر و در بررسی دوم تمام ۲۰ نفر توانستند دوران سم زدایی را به آسانی پشت سر گذارند و پس از ۷ روز نالترکسون را به خوبی تحمل کنند.

بی‌گمان کوتاه کردن دوره‌ی سم زدایی برای بیماران مطلوب است و کاهش زمان بستری و هزینه‌های درمانی را در پی دارد. از این رو در سال‌های اخیر توجه ویژه‌ای به کوتاه نمودن طول دوره‌ی سم زدایی شده است (اوکانر^۸ و همکاران، ۱۹۹۷) و کوتاه نمودن

- | | |
|---------------|-------------|
| 1- Tzschentke | 2- Walsh |
| 3- Preston | 4- Stitzer |
| 5- Schuh | 6- Kutz |
| 7- Reznik | 8- O'Connor |

دوره‌ی سم‌زدایی با بوپرنورفین نیز می‌تواند گام مهمی در ترک وابستگی به مواد افیونی باشد. با این وجود، تا کنون در هیچ پژوهش بالینی دوسوکور، تصادفی شده و دارای گروه گواه، کارآیی تجویز یک روزه‌ی دوز بالای بوپرنورفین با روش‌های رایج تجویز این دارو مقایسه نشده است. این پژوهش با هدف بررسی فرضیه‌ی کارآیی تجویز یک روزه‌ی بوپرنورفین با دوز بالا در کنترل نشانگان محرومیت از مواد افیونی انجام شده است.

روش

آزمودنی‌های پژوهش ۴۰ نفر بیماران وابسته به مواد افیونی بودند که برای ترک این مواد و بستری شدن به درمانگاه ترک اعتیاد بیمارستان روزبه مراجعه نمودند. این افراد برپایه‌ی معیارهای چهارمین راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM-IV)^۱ وابسته به مواد افیونی تشخیص داده شده، دارای ۱۸ تا ۶۰ سال سن بوده، توانایی خواندن و نوشتن برای پرکردن پرسش‌نامه‌های طرح را داشته و با امضای فرم رضایت‌نامه برای شرکت در طرح اعلام آمادگی نموده‌اند. معیارهای خروج عبارت بودند از: بارداری یا شیرده بودن زنان، وجود بیماری کبدی و کلیوی فعال، وجود اختلال پزشکی جدی (از جمله ایدز)، مصرف هم‌زمان سایر داروهای مهارکننده‌ی سامانه‌ی اعصاب مرکزی، وابستگی هم‌زمان به مواد دیگر، سابقه‌ی ابتلا به اختلال‌های پسیکوتیک، اختلال‌های خلقی، اختلال شخصیت مرزی یا ضد اجتماعی یا عقب‌ماندگی ذهنی. پیش از بستری شدن بیماران، مصاحبه‌ی روانپزشکی و معاینه‌ی بالینی انجام، و شرح‌حاصل پزشکی گرفته می‌شد. پس از بستری و پیش از درمان، برای بیماران آزمایش‌های مربوط به کارکرد کبدی و کلیوی، شمارش گلبول‌های خونی، هپاتیت و HIV انجام می‌شد. بیماران به تصادف در دو گروه جای می‌گرفتند. بیمار و درمانگر هیچ‌یک از روش تجویز آگاهی نداشتند. برای آغاز درمان بایستی دست‌کم ۶ ساعت از

آخرین مصرف ماده می‌گذشت و نمره‌ی ترک برپایه‌ی مقیاس ذهنی ترک مواد افیونی (SOWS)^۲ (هندلزمان^۳ و همکاران، ۱۹۸۷) بیش از ۱۰ می‌بود. در گروه اول (گروه درمان یک‌روزه) طی ۲۴ ساعت پس از بستری، مقدار ۱۲ میلی‌گرم بوپرنورفین در ۸ تزریق عضلانی تجویز می‌شد. گفتنی است، طبق منابع، فراهمی زیستی^۴ بوپرنورفین عضلانی تقریباً دو برابر بوپرنورفین به‌صورت قرص‌های زیرزبانی است (جاسینسکی^۵، فودالا^۶ و جانسون^۷، ۱۹۸۹). برپایه‌ی برخی بررسی‌های انجام شده، مانند کار کوتز و رزنیک (۲۰۰۱) که ۳۲ میلی‌گرم بوپرنورفین را به‌صورت قرص زیرزبانی به‌کار برده و والش و همکاران (۱۹۹۴) که بی‌خطر بودن ۳۲ میلی‌گرم بوپرنورفین زیر زبانی را نشان داده‌اند، به نظر می‌رسد بوپرنورفین عضلانی به میزان ۱۶ میلی‌گرم (نصف ۳۲ میلی‌گرم زیرزبانی) به‌خوبی توسط بیماران تحمل گردد. با این وجود، برای رعایت احتیاط و ایجاد حاشیه‌ی امنیت بیشتر، دوز کمتر از آن (۱۲ میلی‌گرم) برای سم‌زدایی انتخاب شد. در گروه دوم (گروه درمان پنج‌روزه) روش رایج سم‌زدایی با بوپرنورفین به‌صورت ۳ میلی‌گرم روز اول، ۳ میلی‌گرم روز دوم، ۲/۷ میلی‌گرم روز سوم، ۱/۲ میلی‌گرم روز چهارم، و ۰/۶ میلی‌گرم روز پنجم (روش پیشنهادی در راهنمای مصرف بوپرنورفین در استرالیا) (لینتزرس^۸ و همکاران، ۲۰۰۱) به‌صورت تزریق عضلانی تجویز گردید. برای همانندشدن دفعات و حجم تزریق‌ها آب مقطر به‌عنوان دارونما به‌کار برده شد. به بیماران تا ۱۰۰ میلی‌گرم ایندومتاسین خوراکی در صورت درد، شبی ۱۰۰ میلی‌گرم ترازودون خوراکی در صورت بی‌خوابی، شبی ۲۰ میلی‌گرم دیازپام عضلانی در صورت تداوم بی‌خوابی، و روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم کلرپرومازین خوراکی در صورت بی‌قراری تجویز می‌گردید. در صورت بروز هر گونه عارضه‌ی جدی، بیمار از بررسی

1- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)

2- Subjective Opioid Withdrawal Scale

3- Handelsman

4- bioavailability

5- Jasinski

6- Fudala

7- Johnson

8- Lintzeris

خارج و با درمان‌های رایج سم‌زدایی می‌شد. در روز دهم برای بیمار آزمایش نالوکسون (۰/۸ میلی‌گرم عضلانی) انجام می‌شد.

متغیرهای بررسی شده در این پژوهش برای مقایسه‌ی دو گروه عبارت بودند از: میزان موفقیت در سم‌زدایی، میزان باقی‌ماندن در درمان، شدت علائم ذهنی ترک، شدت علائم عینی ترک، میزان میل به مصرف مواد، میزان مصرف داروهای کمکی، میزان عوارض جانبی داروها، میزان مثبت شدن آزمایش ادراری برای مواد افیونی و سطوح آنزیم‌های کبدی. موفقیت‌آمیز بودن سم‌زدایی با تحمل آزمایش نالوکسون در روز دهم سنجیده شد. باقی ماندن در درمان با شمار روزهایی که بیمار در طرح پژوهشی باقی می‌ماند ارزیابی شد. بیماران در صورت بروز عوارض جانبی شدید یا تحمل نکردن علائم ترک یا درخواست خود بیمار از طرح کنار گذاشته می‌شدند. برای سنجش شدت علائم ذهنی ترک، SOWS به کار برده شد. این آزمون علائم زیر را ارزیابی می‌نماید: اضطراب، خمیازه، تعریق، آبریزش از چشم‌ها، آبریزش از بینی، اسهال، لرز، احساس سرما، احساس سردی، استخوانی - ماهیچه‌ای، بی‌قراری، تهوع، استفراغ، پرش عضلانی، دل‌پیچه و میل به مصرف مواد. در این مقیاس هر مورد از صفر تا چهار نمره می‌گیرد. این مقیاس توسط هندلزنمن و همکاران (۱۹۸۷) ساخته شده و روایی و پایایی آن مطلوب گزارش شده است. شدت علائم عینی به کمک مقیاس عینی ترک مواد (OOWS)^۱ سنجیده شد. این مقیاس شامل ۱۳ نشانه می‌باشد که عبارت‌اند از: خمیازه، آبریزش از بینی، راست شدن موها، تعریق، اشک‌ریزش، گشاد شدن مردمک‌ها، لرزش دست‌ها، حملات گرم یا سرد شدن، بی‌قراری، استفراغ، تنش عضلانی، دل‌پیچه و اضطراب. در این مقیاس هر مورد به صورت مثبت و منفی نمره می‌گیرد. این مقیاس را نیز هندلزنمن و همکاران (۱۹۸۷) ساخته و دارای پایایی و روایی مطلوبی است. شدت میل به مصرف مواد به کمک مقیاس قیاسی دیداری (VAS)^۲ سنجیده شد (شاتن‌فلد^۳، پاکیز^۴، اولیوتو^۵، زیدونیس^۶ و کاستن^۷،

۱۹۹۷). بیماران شدت میل به مواد افیونی را با علامت زدن روی یک خط ۱۰ سانتی‌متری تعیین کردند. این خط از صفر تا ده درجه‌بندی شده بود، یک انتهای خط به معنی "نبود میل به مواد" و انتهای دیگر آن "بیشترین شدت میل به مواد" تلقی می‌گردید. عوارض جانبی داروها نیز به کمک فهرستی که برپایه‌ی عوارض گزارش شده در منابع گوناگون تهیه شده بود، سنجیده شد. آزمایش ادراری برای مواد افیونی با روش کروماتوگرافی لایه‌ی نازک^۸ انجام شد. سطح آنزیم‌های کبدی با روش کلریمتریک^۹ اندازه‌گیری گردید. از روز اول تا روز دهم، بیمار روزانه ۳ بار در ساعت‌های ۹ صبح، ۲ عصر و ۷ عصر پرسش‌نامه‌های SOWS، عوارض جانبی و میل به مصرف را پر می‌کرد که ساعت ۹ صبح زیر نظر پزشک انجام می‌شد. پرسش‌نامه‌ی OOWS نیز هر روز ساعت ۹ صبح توسط پزشک پر می‌شد. در روزهای ۷ و ۱۰ سه بار آزمایش ادرار از نظر وجود مواد افیونی انجام می‌شد و در روز هشتم آزمایش‌های کبدی تکرار می‌گردید.

داده‌های پژوهش به کمک آزمون آماری خسی‌دو، آزمون دقیق فیشر، آزمون t و آزمون من-ویتنی^{۱۰} تحلیل گردیدند. برای مقایسه‌ی اثر درمان در طول زمان، تحلیل واریانس اندازه‌های مکرر^{۱۱} (با اثر اصلی درمان، اثر اصلی زمان و تداخل عمل زمان با درمان) به کار برده شد. برای بررسی اثر مخدوش‌کننده‌ی نمرات پایه^{۱۲} و میزان مصرف داروهای کمکی، تحلیل کوواریانس^{۱۳} انجام شد. اندازه‌های آخرین مشاهده، جایگزین داده‌های ناموجود^{۱۴} گردید. مقایسه‌ی عوارض جانبی دو گروه به کمک آزمون من-ویتنی انجام شد.

- 1- Objective Opioid Withdrawal Scale
- 2- Visual Analogue Scale
- 3- Schottenfeld
- 4- Pakes
- 5- Oliveto
- 6- Ziedonis
- 7- Kosten
- 8- thin layer chromatography
- 9- colorimetric method
- 10- Mann-Whitney
- 11- repeated measures analysis of variance
- 12- baseline scores
- 13- Analysis of Covariance (ANCOVA)
- 14- missing data

یافته‌ها

دو گروه از نظر ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی (جدول ۱ و ۲) و هم‌چنین از نظر میانگین روزهای باقی ماندن در درمان تفاوت معنی‌داری نداشتند. میانگین باقی ماندن در درمان در گروه درمان یک‌روزه ۹/۴۵ روز (انحراف معیار ۱/۸۷) و در گروه درمان پنج‌روزه ۹/۷۵ روز (انحراف معیار ۰/۹۱) بود. میزان موفقیت سم‌زدایی نیز در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. از هر گروه ۱۸ نفر دوره‌ی سم‌زدایی را با موفقیت به پایان رساندند. همه‌ی بیمارانی که به پایان دوره‌ی سم‌زدایی رسیدند (۳۶ نفر)، آزمایش نالوکسون را تحمل کردند. دو بیمار پیش از پایان دوره‌ی سم‌زدایی یک‌روزه به دلیل بروز دلیریوم (یک مورد) و تحمل نکردن علائم ترک (یک مورد)، و دو بیمار در گروه درمان پنج‌روزه به دلیل تحمل نکردن علائم ترک از برنامه‌ی پژوهش کنار گذاشته شدند.

جدول ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی آزمودنی‌های پژوهش برحسب جنس، وضعیت تأهل و اشتغال نوع مصرف و روش مصرف مواد و سطح معنی‌داری

متغیر	گروه درمان		سطح معنی‌داری
	یک‌روزه (n=۲۰)	پنج‌روزه (n=۲۰)	
	فراوانی (%)		
جنس (مرد)	۱۹ (۹۵)	۲۰ (۱۰۰)	N.S.
تأهل (متاهل)	۱۳ (۶۵)	۹ (۴۵)	N.S.
اشتغال (شاغل)	۶ (۳۰)	۶ (۳۰)	N.S.
نوع مصرف مواد (تریاک)	۸ (۴۰)	۵ (۲۵)	N.S.
روش مصرف مواد (غیرتزریقی)	۹ (۴۵)	۱۰ (۵۰)	N.S.

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار، سن، مدت وابستگی، شمار دفعات ترک قبلی و میزان تحصيلات آزمودنی‌های پژوهش و سطح معنی‌داری

متغیر	گروه درمان		سطح معنی‌داری
	یک‌روزه (n=۲۰)	پنج‌روزه (n=۲۰)	
	میانگین (انحراف معیار)		
سن	۳۲/۲۵ (۶/۲۳)	۳۰/۵۰ (۸/۹۲)	N.S.
مدت وابستگی (به سال)	۹/۷۰ (۴/۹۰)	۸/۰۲ (۷/۶۱)	N.S.
تعداد دفعات ترک قبلی	۲/۲۰ (۲/۲۴)	۲/۹۰ (۲/۶۹)	N.S.
میزان تحصيل (به سال)	۸/۶۵ (۳/۳۱)	۱۰/۲۵ (۲/۹۵)	N.S.

دو گروه از نظر میانگین کلی علائم ترک^۱ مقایسه شدند که این میانگین به صورت جمع نمرات SOWS تقسیم بر دفعات اندازه‌گیری تعریف شد (اوکسانر و همکاران، ۱۹۹۷). این میانگین در گروه درمان یک‌روزه ۹/۰۲ (انحراف معیار ۶/۶۵) و در گروه درمان پنج‌روزه ۹/۳۵ (انحراف معیار ۵/۲۶) بود که تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. دو گروه از نظر میانگین بیشترین علائم ترک^۲ نیز مقایسه شدند. بیشترین علائم ترک در هر فرد به صورت بالاترین نمره‌ی SOWS که آن فرد در طی دوره‌ی سم‌زدایی به دست می‌آورد تعریف شد (اوکسانر و همکاران، ۱۹۹۷). میانگین بیشترین علائم ترک در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. این میانگین در گروه درمان یک‌روزه ۲۱/۲۲ (انحراف معیار ۹/۹۶) و در گروه درمان پنج‌روزه ۲۴/۱۵ (انحراف معیار ۸/۱۴) بود. میانگین کلی علائم ترک در دو گروه برپایه‌ی OOWS نیز مقایسه شد که تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.

تحلیل واریانس اندازه‌های مکرر نشان داد که نمره‌های بیماران در SOWS بامدادی که با نظر پزشک ثبت شده بود، در طول زمان تغییر معنی‌داری پیدا کرد ($F=5/38, p<0/001$)، اما اثر اصلی درمان معنی‌دار نبود. هم‌چنین، تداخل اثر زمان با درمان نیز معنی‌دار

1- mean overall withdrawal symptom score
2- mean peak withdrawal symptom score

بود ($F=2/71, p<0/05$). همان‌گونه که نمودار ۱ نشان می‌دهد، این وضعیت به این دلیل ایجاد شد که در نیمه اول درمان، میانگین نمرات SOWS بامدادی در گروه درمان یک‌روزه بیشتر بود، درحالی که این میانگین‌ها در نیمه دوم درمان در گروه درمان پنج‌روزه بیشتر بود. هر روز افزون بر SOWS بامدادی، بیمار دو بار دیگر (ظهر و شب) SOWS را بدون نظارت پزشک تعیین می‌کرد. بنابراین هر بیمار ۳ نمره SOWS در هر روز داشت. میانگین نمرات SOWS بیماران در هر روز نیز با تحلیل واریانس اندازه‌های مکرر بررسی شد. نتایج همانند SOWS بامدادی بود. اثر اصلی زمان و تداخل اثر زمان با درمان معنی‌دار بود (به ترتیب $F=3/00, p<0/05$ و $F=3/15, p<0/05$) اما اثر اصلی درمان معنی‌دار نبود.

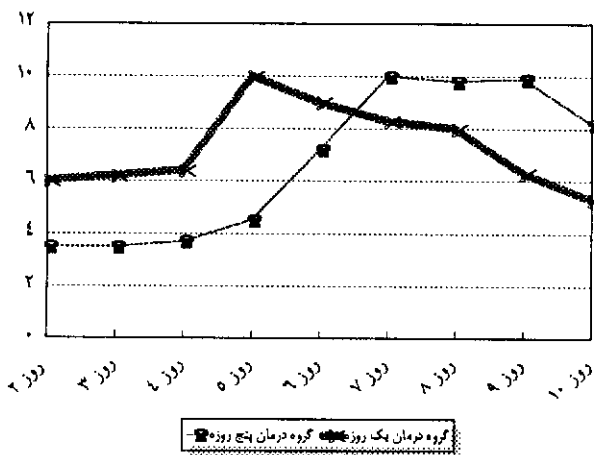
این نتایج با تحلیل کوواریانس و کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده نمرات پایه و میزان مصرف داروهای کمکی نیز تکرار شد. تحلیل کوواریانس نشان داد که در SOWS بامدادی تداخل اثر زمان و درمان معنی‌دار می‌باشد ($F=2/71, p<0/01$) اما اثر اصلی درمان معنی‌دار نیست. تحلیل کوواریانس میانگین SOWS در هر روز نیز نشان داد که تداخل اثر زمان با درمان معنی‌دار است ($F=2/19, p<0/05$) ولی اثر اصلی درمان تفاوت معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۱).

میانگین کلی میل به مصرف مواد به صورت مجموع نمرات VAS تقسیم بردفعات اندازه‌گیری تعریف شد. در کل، این میانگین پایین بود و بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. این میانگین در گروه درمان یک‌روزه $1/00$ (انحراف معیار، $1/62$) و در گروه درمان پنج‌روزه $1/53$ (انحراف معیار $1/69$) بود. میزان مثبت شدن آزمایش پیشاب در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. میزان مصرف داروهای کمکی نیز بین دو گروه مقایسه شد. میزان مصرف ایندومتاسین ($p<0/05$) و ترازودون ($p<0/001$) در گروه درمان یک‌روزه به‌طور معنی‌داری بیشتر بود اما دو گروه از نظر میزان مصرف کل‌پرومازین، هیوسین و دیازپام تفاوت معنی‌داری

نداشتند. از این رو، همان‌گونه که بیان شد، میزان مصرف داروهای کمکی به عنوان متغیر مخدوش‌کننده در تحلیل کوواریانس میانگین علائم ترک منظور گردید، گرچه تغییری در معنی‌داری یافته‌های به‌دست آمده از تحلیل واریانس پدید نیامد.

مقایسه‌ی میزان عوارض جانبی در دو گروه به کمک آزمون من-ویتنی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. هر یک از عوارض جانبی نیز جداگانه در دو گروه مقایسه شدند که در هیچ‌یک تفاوت معنی‌داری دیده نشد. میانگین میزان تغییر آنزیم‌های کبدی نسبت به مقادیر پایه محاسبه و در دو گروه مقایسه شد. گروه درمان پنج‌روزه نسبت به درمان یک‌روزه به‌طور معنی‌داری افزایش SGPT^۱ را نشان داد. SGPT در گروه درمان یک‌روزه به‌طور متوسط $2/47$ واحد در لیتر (انحراف معیار $24/34$) نسبت به مقادیر پایه کاهش نشان داد، در حالی که در گروه درمان پنج‌روزه به‌طور متوسط $17/44$ واحد در لیتر (انحراف معیار $22/10$) افزایش یافت ($t=2/54, p<0/05$ و $U=92, p<0/05$). تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر تغییر در سطح SGOT^۲ دیده نشد.

نمودار ۱- میانگین نمرات SOWS صبحگاهی در بیماران دو گروه در روزهای مختلف سم‌زدایی



1- serum glutamate pyruvate transaminase
2- serum glutamic-oxaloacetic transaminase

این بررسی نشان داد که تجویز دوز بالای بوپرنورفین برای یک روز می‌تواند به اندازه‌ی تجویز دوزهای کمتر از آن، طی چند روز موثر باشد. تفاوت تنها در زمان بروز بیشترین سطح علائم ترک بود که در گروه درمان یک‌روزه در آغاز دوره‌ی سم‌زدایی و در گروه درمان پنج‌روزه در پایان دوره ظاهر گردید. با این وجود بیشترین علائم ترک در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت و افراد هر دو گروه به یک نسبت سم‌زدایی را با موفقیت به پایان رساندند. از سوی دیگر روش پیشنهادی با عوارض جانبی بیشتری همراه نبود و حتی افزایش کمتری در یکی از آنزیم‌های کبدی (SGPT) نشان داد. این یافته‌های پژوهش با یافته‌های کوتز و رزینیک (۲۰۰۱ و ۲۰۰۲) هم‌سو است که در دو بررسی بالینی باز و بدون گروه گواه، موفقیت بالایی را در سم‌زدایی مواد افیونی با تجویز یکباره‌ی دوزبالای بوپرنورفین گزارش نمودند. از سوی دیگر، مقایسه‌ی یافته‌های بررسی حاضر با سایر بررسی‌ها که در زمینه‌ی سم‌زدایی مواد افیونی انجام شده‌اند نشان‌دهنده‌ی میزان بالای موفقیت سم‌زدایی در روش پیشنهادی است. برای نمونه در پژوهش اوکانر و همکاران (۱۹۹۷) موفقیت سم‌زدایی با کلونیدین ۰.۶۵٪ و با بوپرنورفین ۸۱٪ گزارش شده است. چسکین^۱، فودالا و جانسون (۱۹۹۴) نیز یافته‌های مشابه را گزارش نموده‌اند. در این بررسی، ۸۳٪ بیماران با بوپرنورفین و ۶۲٪ بیماران با کلونیدین دوره‌ی سم‌زدایی را کامل نمودند. همان‌گونه که بیان شد در بررسی حاضر در هر دو گروه ۹۰٪ بیماران با موفقیت سم‌زدایی شدند.

یافته‌های بررسی حاضر را باید با توجه به محدودیت‌های آن تفسیر نمود. نخست آن‌که حجم نمونه کم است. از این رو شاید این بررسی در کشف تفاوت دو گروه در برخی متغیرها توان کافی نداشته باشد. دوم، بوپرنورفین در این بررسی به روش عضلانی تجویز شده است، در حالی که به‌طور متداول، قرص‌های زیرزبانی بوپرنورفین به کار برده می‌شود. از

آن‌جا که در نظام دارویی ایران این دارو تنها به‌شکل تزریقی در دسترس است، همین شکل دارو به‌کار برده شد. با این وجود، در بررسی‌های انجام شده در سایر کشورها نیز روش تزریقی به‌کار برده شده است (جانیری^۲، مانلی^۳، پرسیکو^۴، سرتی^۵ و تمپستا^۶، ۱۹۹۴). در این بررسی روش تزریقی با روش زیرزبانی برابر دانسته شده است و دوز تزریقی برپایه‌ی گزارش‌های پیشین که فراهمی زیستی قرص زیرزبانی را ۵۰٪ تزریقی آن برآورد نموده‌اند، محاسبه شده است (جاسینسکی و همکاران، ۱۹۸۹).

شاید بتوان گفت که بیماران تفاوت آب مقطر و بوپرنورفین را دریافته‌اند و این امر بر بروز شکایت‌های آنان تأثیر گذاشته باشد. بیماران در روش پیشنهادی، برخی داروهای کمکی را بیشتر به‌کار بردند که ممکن است تصور شود بهبود کاذب دستاوردهای گروه یادشده را در پی داشته است. با این وجود تحلیل کوواریانس و حذف اثرات این متغیر نیز تغییری در نتایج به وجود نیآورد.

پژوهش‌هایی با حجم نمونه‌ی بیشتر برای تأیید یافته‌های بررسی حاضر لازم است. به‌طور کلی بررسی حاضر این فرضیه را تقویت می‌کند که می‌توان دوز بالا و یک‌روزه‌ی بوپرنورفین را برای کوتاه نمودن دوره‌ی سم‌زدایی به‌کار برد، گرچه بررسی‌هایی با حجم نمونه‌ی بیشتر با شکل زیرزبانی لازم است. ضروری است بر مصرف شکل زیرزبانی بوپرنورفین تأکید شود زیرا فرم تزریقی آن ممکن است با عوارض شدیدی نظیر سرکوب تنفسی شدید و حتی مرگ به‌هنگام مصرف هم‌زمان با داروهای سرکوبگر تنفسی و حبشیش همراه شود. افزون بر آن خطر سوء‌مصرف بوپرنورفین تزریقی نیز بسیار بالا است. از این رو در کار معمول بالینی کاربرد بوپرنورفین تزریقی برای سم‌زدایی پیشنهاد نمی‌شود (جانیری و همکاران، ۱۹۹۴).

1- Cheskin
3- Mannelli
5- Serretti

2- Janiri
4- Persico
6- Tempesta

- Mokri, A. (2002). Brief overview of the status of drug abuse in Iran. *Archives of Iranian Medicine*, 5, 184-190.
- O'Connor, P. G., Carroll, K. M., Shi, J. M., Schottenfeld, R. S., Kosten, T. R., & Rounsaville, B. J. (1997). Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 127, 526-530.
- Schottenfeld, R. S., Pakes, J. R., 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.
- Schuh, K. G., Walsh, S. L., & Stitzer, M. L. (1999). Onset, magnitude, and duration of opioid blockade produced by buprenorphine and naltrexone in humans. *Psychopharmacology*, 145, 162-174.
- Tzschentke, T. M. (2002). Behavioral pharmacology of buprenorphine, with a focus on preclinical models of reward and addiction. *Psychopharmacology*, 161, 1-16.
- Walsh, S. L., Preston, K. L., & Stitzer, M. L. (1994). Clinical pharmacology of buprenorphine: Ceiling effects at high doses. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 55, 569-580.
- ملکوتی، سید کاظم (۱۳۸۰). *راهنمای کاربردی درمان سوء مصرف کنندگان مواد*. تهران: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی.
- Cheskin, L. J., Fudala, P. J., & Johnson, R. E. (1994). A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug and Alcohol Dependence*, 36, 115-121.
- Handelsman, L., Cochrane, K. J., Aronson, M. J., Ness, R., Rubinstein, K. J., & Kanof, P. D. (1987). Two new rating scales for opiate withdrawal. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 3, 293-308.
- Janiri, L., Mannelli, P., Persico, A. M., Serretti, A., & Tempesta, E. (1994). Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence*, 36, 139-145.
- Jasinski, D. R., Fudala, P. J., & Johnson, R. E. (1989). Sublingual versus subcutaneous buprenorphine in opiate abuser. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 45, 513-519.
- Kutz, I., & Reznik, V. (2001). Rapid heroin detoxification using a single high dose of buprenorphine. *Journal of Psychoactive Drugs*, 33, 191-193.
- Kutz, I., & Reznik, V. (2002). Heroin detoxification with a single high dose of buprenorphine. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 39, 113-119.
- Lintzeris, N., Clark, N., Munhlesen, P., Ritter, A., Ali, R., Bell, J., Gowing, L., Hawkin, L., Henry Edwards, S., Mattick, R. P., Monheit, B., Newton, I., Quigley, A., Whicker, S., & White, J. (2001). *Clinical guidelines: Buprenorphine treatment of heroin dependence*. available on: www.dhs.vic.au/phd/buprenorphine.