



با کلوفن و کلونیدین در سم‌زدایی مواد افیونی

دکتر سید علی احمدی ابهری*، دکتر امیر شعبانی**، دکتر شاهین آخوندزاده***، دکتر سید محمد اسعدی****

چکیده

هدف: این پژوهش به منظور بررسی میزان اثربخشی و عوارض درمان با کلوفن و کلونیدین در سم‌زدایی مواد افیونی انجام شده است. **روش:** در یک مطالعه دوسرکور ۶۶ بیمار سرپایی با تشخیص وابستگی به مواد افیونی (طبق ملاک‌های DSM-IV) به طور تصادفی با کلوفن (۳۲=۵۱) یا کلونیدین (۳۴=۵۱) به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. **یافته‌ها:** هر دو دارو اثربخشی مشابهی را در مورد نشانه‌های فیزیکی و روانی نشانگان ترک نشان دادند. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر مقیاس‌های انسردگی و اضطراب دیده نشد. نیمرخ عوارض جانبی در دو گروه کم و بیش مشابه بود، به جز موارد استفراغ و سرخوشی که به طور معنی‌داری در گروه با کلوفن بیشتر دیده شد. **نتیجه:** با کلوفن را می‌توان از جهات مختلف معادل کلونیدین در سم‌زدایی مواد افیونی در نظر گرفت.

Andoosheh
Va
Raftar
اندیشه و رفتار

۲۶

کلید واژه: باکلوفن، کلونیدین، مواد افیونی، سم‌زدایی

مقدمه

می‌کند. بیشتر از دو گروه دارویی در سم‌زدایی این مواد استفاده می‌شود: آگونیست‌ها- آنتاگونیست‌های مواد افیونی و آگونیست‌های α_2 آدرنرژیک (مانند کلونیدین^۱). هر یک از این داروها دارای ناکارآمدی‌ها و زیان‌هایی هستند که درمان را دشوار می‌کنند؛ مانند میزان بالای ریزش^۲، عوارض جانبی- مانند افت

درمان مستردم ترک (سم‌زدایی) گامی مهم در درمان وابستگی به مواد افیونی است. مستردم ترک در افراد وابسته به مواد افیونی طی ۶ تا ۸ ساعت پس از آخرین مصرف شروع می‌شود، در روز دوم و سوم به بالاترین شدت می‌رسد و طی ۷ تا ۱۰ روز فروکش

* روانپزشک، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، بیمارستان روزبه.
** روانپزشک، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران. تهران، کیلومتر ۶ جاده مخصوص کرج، مرکز آموزشی - درمانی روانپزشکی ایران (نویسنده مسئول).

*** پسیکوفارماکولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، بیمارستان روزبه.

**** روانپزشک، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، بیمارستان روزبه.

1- Clonidine 2- drop out

فشارخون و رخوت ناشی از کلونیدین - و خطر وابستگی به آگونیست‌های مواد افیونی مثل متادون. بنابراین، یافتن جایگزین‌هایی که دارای اثربخشی بیشتر، عوارض جانبی کمتر و فاقد خطر وابستگی بیمار باشد ارزشمند خواهد بود.

در سال‌های گذشته شواهد ناچیزی در مورد تعامل بین گیرنده‌های $GABA_B$ ¹ و افیونی به دست آمده است. اثر سینرژیسم² بین آگونیست‌های این گیرنده‌ها روی درد وجود دارد. باکلوفن³ آگونیست گیرنده $GABA_B$ ، اثر ضد درد مورفین (آگونیست گیرنده افیونی LM) را در درمان درد پس از عمل جراحی تقویت می‌کند (گوردون⁴ و همکاران، ۱۹۹۵). به نظر می‌رسد، که هر دو گیرنده دارای سازوکار عمل زمینه‌ای مشابهی هستند؛ به گونه‌ای که مورفین و باکلوفن از طریق فعال کردن پروتئین‌های G حساس به سم سیاه سرفه باعث اثر ضد درد مرکزی می‌شوند (گالتونی⁵، کلاردینی⁶ و بارتولینی⁷، ۱۹۹۶). تجربه‌های آزمایشگاهی اثرات واسطه‌ای و تنظیم‌کننده سامانه گابائورژیک⁸ را در سازوکارهای پاداش مغز نشان داده است (وایس⁹، ۱۹۹۸؛ باردو¹⁰، ۱۹۹۸؛ ویلیسک¹¹ و کوکینیدس¹²، ۱۹۹۵). همچنین نیز نشان داده شده است که باکلوفن می‌تواند با فعال کردن گیرنده‌های $GABA_B$ در VTA¹³ و از طریق افزودن غلظت GABA در مزولیمبیک¹⁴، آزاد شدن دوپامین و در هسته آکومبیس¹⁵ مهار کند و مانع تقویت مصرف هروئین شود (ایکس‌آی¹⁶ و اشتین¹⁷، ۱۹۹۹؛ ایکس‌آی و همکاران، ۲۰۰۰). جالب‌تر آن‌که شواهدی آزمایشگاهی موجودند که بر مهار واکنش‌های ترک مواد افیونی توسط باکلوفن دلالت دارند (کاهل¹⁸، ۱۹۹۰؛ چینگ¹⁹ و کریستی²⁰، ۱۹۹۶؛ کاپاسو²¹، ۱۹۹۹؛ زریسن دست و موسی احمدی، ۱۹۹۹). در مجموع، این یافته‌های مقدماتی احتمال اثر بخشی با کلوفن را در درمان نشانگان ترک مواد افیونی مطرح می‌کنند.

در بررسی‌های پیشین در یک آزمایش دوسرکور، تصادفی و کنترل شده برای مقایسه اثر بخشی باکلوفن

و کلونیدین در سم‌زدایی افراد وابسته به مواد افیونی (آخوندزاده و همکاران، ۲۰۰۰؛ احمدی ابهری و همکاران، ۲۰۰۱) نشان داده شد که طی ۱۴ روز تفاوت معنی‌داری از نظر باقی‌ماندن افراد در برنامه درمانی و نشانه‌های فیزیکی ترک مواد افیونی بین دو گروه وجود نداشت. در حالی‌که افراد گروه باکلوفن به‌طور معنی‌داری نشانه‌های روانی و افت وضعیتی فشارخون کمتری داشتند.

بررسی حاضر با دو هدف انجام شد: اول آن‌که، چون مطالعه پیش اولین آزمایش بالینی برای ارزیابی اثربخشی باکلوفن در سم‌زدایی مواد افیونی با نمونه‌ای کم‌ویش کوچک بود، در این بررسی با تکرار تجربه، فرضیه پیش‌گفته با نمونه‌ای جدید و معیارهایی دیگر دوباره ارزیابی شد. دوم آن‌که، همان‌گونه که اشاره شد یک یافته جالب بررسی‌های پیشین در کم‌تر بودن نشانه‌های روانی در گروه باکلوفن بود که با یک فهرست پنج‌علامتی ارزیابی می‌شد. نویسندگان این بار با تمرکز بیشتر بر این موضوع و برای افزایش پایایی²² و روایی²³ نتایج، اقدام جدیدی نمودند.

روش

در مجموع ۶۶ بیمار (۶۵ مرد، ۱ زن) مراجعه‌کننده به درمانگاه ترک اعتیاد بیمارستان روزبه که دارای معیارهای کامل وابستگی به مواد افیونی (طبق DSM-IV²⁴) بودند پس از دریافت رضایت آگاهانه به‌طور تصادفی و یکی در میان (به دلیل

- | | |
|---|----------------------------|
| 1-Gamma-aminobutyric Acid | |
| 2- Synergism | 3- baclofen |
| 4- Gordon | 5- Galeotti |
| 6- Ghelardini | 7- Bartolini |
| 8- GABA-ergic | 9- Wise |
| 10- Bardo | 11- Willick |
| 12- Kokkinids | 13- ventral tegmental area |
| 14- mesolimbic | 15- accumbens |
| 16- Xi | 17- Stein |
| 18- Chahl | 19- Chieng |
| 20- Christie | 21- Capasso |
| 22- reliability | 23- validity |
| 24- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV | |

جدول ۱- ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و مصرف مواد در بیماران مورد بررسی در دو گروه باکلوفن و کلونیدین

متغیر	باکلوفن (n=۳۲)	کلونیدین (n=۳۴)
جنس		
مرد	فراوانی (درصد) ۹۶/۹۳۱	فراوانی (درصد) ۱۰۰/۳۴
زن	۳/۱۱	۰/۰
تأهل		
متاهل	۵۹/۴۱۹	۶۷/۶۲۳
مرکز ازدواج نکرده	۴/۱۱۳	۳۲/۴۱۱
مطلقه/ بیوه	۰/۰	۰/۰
تحصیلات		
زیر دیپلم	۵۳/۱۱۷	۷۹/۴۲۷
دیپلمه	۳۷/۵۱۲	۱۷/۶۱۶
تحصیلات دانشگاهی	۹/۴۳	۲/۹۱
اشتغال		
بیکار	۳۴/۴۱۱	۱۷/۶۱۶
شاغل	۶۵/۶۲۱	۸۲/۴۲۸
وضعیت زندگی		
با خانواده یا هم‌خانواده پایدار	۹۳/۸۳۰	۹۴/۱۳۲
تنها	۳/۱۱	۰/۰
سایر موارد	۳/۱۱	۵/۹۲
مصرف مواد در خانواده بیمار		
وجود ندارد	۵۶/۳۱۸	۷۳/۵۲۵
وجود دارد	۴۳/۷۱۴	۲۶/۵۰۹
مصرف مواد در سایر افراد مهم زندگی:		
وجود ندارد	۲۵/۸	۱۴/۷۵
وجود دارد	۷۵/۲۴	۸۵/۳۲۹
نوع ماده افیونی:		
هروئین	۹/۴۳	۸/۸۳
تریاک	۹/۰۶۲۹	۹۱/۲۳۱
روش مصرف ماده افیونی:		
استنشاقی	۵۰/۱۶	۴۱/۲۱۴
تزریقی	۶/۳۲	۸/۸۳
خوراکی	۴/۰۶۱۳	۵۳/۳۱۲
چندراه	۳/۱۱	۱۴/۷۵

برای ارزیابی نشانه‌های روانی از یک فهرست پنج ساده‌ای شامل کج خلقی، اضطراب، بی‌قراری، تحریک‌پذیری و میل به مصرف مواد استفاده شد که از صفر تا سه نمره برای هر ماده در نظر گرفته شد. همانند بررسی پیش (آخوندزاده و همکاران، ۲۰۰۰) یک نمره کلی نیز برای مجموع نمرات SOWS نشانه‌های روانی و یک نشانه فیزیکی اضافی که در SOWS وجود ندارد (اسهال) در نظر گرفته شد. شدت عوارض جانبی نیز با یک فهرست ۲۳ ماده‌ای ارزیابی شد که شامل مواردی می‌شد که در منابع مختلف به عنوان عارضه مصرف این دارو گزارش شده است (احمدی ابهری و همکاران، ۲۰۰۱). همه ملاک‌های منجش یادشده در روزهای صفر، ۱، ۲، ۳، ۴، ۷ و ۱۴ ارزیابی و ثبت شدند. مقیاس ۱۷ ماده ای اندازه گیری افسردگی هامیلتون (HDRS)^۱ (حداقل=صفر، حداکثر= ۵۰) و مقیاس اندازه گیری اضطراب هامیلتون (HARS)^۲ (حداقل = صفر، حداکثر = ۵۶) نیز در روزهای صفر، ۷ و ۱۴ ارزیابی و ثبت شدند.

آزمون اضطراب هامیلتون در اواخر دهه ۱۹۵۰ برای ارزیابی نشانه‌های جسمانی و شناختی تهیه شد. این آزمون دارای ۱۴ ماده است و هر ماده از صفر تا چهار نمره می‌گیرد. نمره ۱۴ به‌عنوان آستانه اضطرابی (که از نظر بالینی معنی‌دار است) مطرح شده است. این آزمون برای استفاده درمان‌گران بالینی طراحی شده و دارای پایایی کم‌ویش خوبی بر اساس مطالعه‌های همخوانی درونی، بین آزمون‌گر و آزمون- بازآزمون می‌باشد. روایی آزمون نیز نسبت به سایر مقیاس‌های اضطراب خوب است. برای پیگیری پاسخ درمانی در بررسی‌های مربوط به اختلال اضطرابی منتشر به طور گسترده‌ای از

1- Hamilton Depression Rating Scale
2- Hamilton Anxiety Rating Scale

این آزمون استفاده می‌شود (سادوک و سادوک^۱، ۲۰۰۰؛ هامیلتون، ۱۹۵۹).

آزمون افسردگی هامیلتون نیز در اوایل دهه ۱۹۶۰ برای ارزیابی شدت افسردگی اساسی با تکیه بر نشانه‌های جسمانی تهیه شد و هر ماده از صفر تا دو و یا از صفر تا چهار نمره می‌گیرد. نمره کمتر از هشت طبیعی در نظر گرفته می‌شود. این آزمون نیز برای استفاده در مسان‌گران بالینی طراحی شده و از نظر همخوانی درونی و ارزیابی بین آزمون‌گر دارای پایایی خوب است. روایی آزمون نیز بر اساس سایر مقیاس‌های افسردگی خوب است (سادوک و سادوک، ۲۰۰۰؛ هامیلتون، ۱۹۶۷).

برای مقایسه مشخصات بیماران دو گروه نمره‌های SOWS، نشانه‌های روانی، نمره‌های کلی HDRS و HARS، آزمون‌های^۲ و^۳ خی‌دو به کار برده شد. برای ارزیابی اثر درمان (باکلوفن در برابر کلونیدین)، اثر زمان (روزهای ارزیابی بیماران) و تعامل درمان- زمان^۴ آزمون تحلیل واریانس به کار برده شد. سایر متغیرها (شامل روزهای باقی ماندن بیمار در درمان، بسامد تکمیل سم‌زدایی، و بسامد عوارض جانبی) نیز با کمک آزمون تی، آزمون خی‌دو یا آزمون دقیق فیشر^۵، دو گروه مقایسه شدند.

یافته‌ها

الف. باقی ماندن بیماران در برنامه درمانی^۶ نسبت به بیماران «کامل کننده» برنامه درمانی در گروه‌های باکلوفن و کلونیدین به ترتیب ۰/۴۶۸ و ۰/۴۴۱ بود که تفاوتشان از نظر آماری معنی‌دار نیست. میانگین روزهای شرکت در درمان برای دو گروه باکلوفن و کلونیدین به ترتیب ۸/۷۸ (انحراف معیار=۵/۷۷) و ۸/۱۲ (انحراف معیار=۵/۴۶) بود که تفاوت معناداری با هم نداشتند.

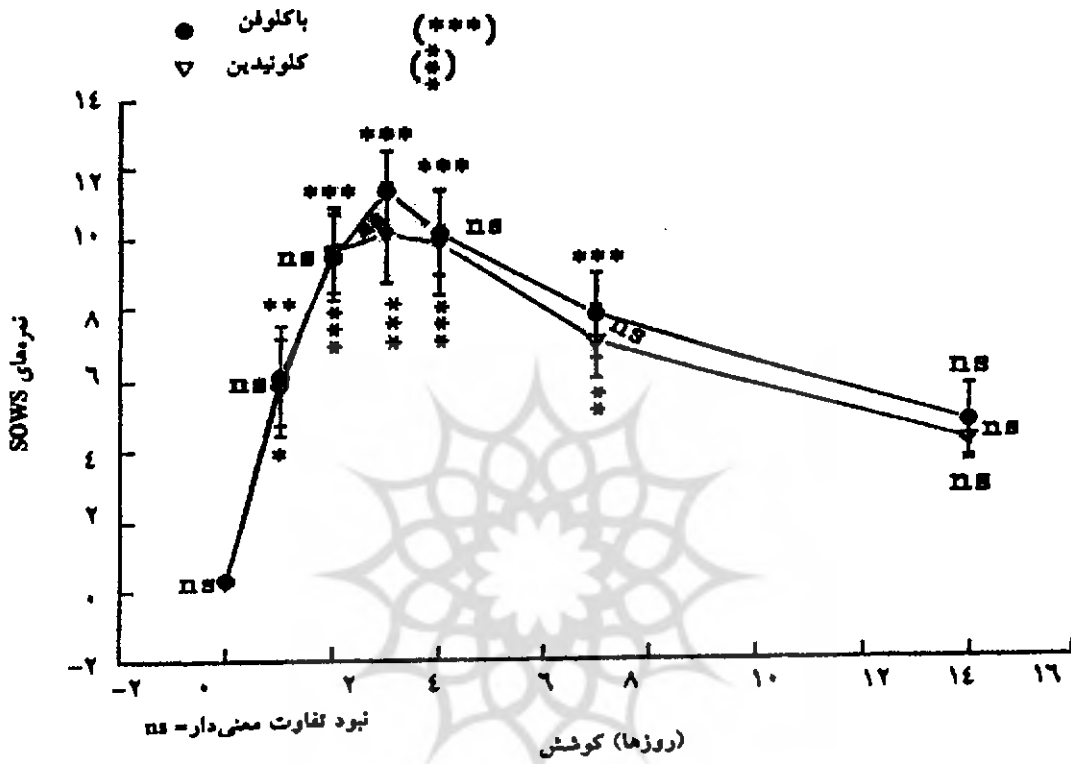
ب. شدت سندرم ترک. تغییرات اندازه‌های SOWS، نشانه‌های روانی و نشانه‌های کلی طی دوره سم‌زدایی با باکلوفن و کلونیدین در نمودارهای ۱ تا ۳ نشان داده شده است. با هر سه مقیاس اثر اصلی زمان^۷ معنی‌دار و منحنی مربوطه به شکل چهاربندی^۸ و با حداکثر شدت نشانه‌ها در روز سوم بود. اثر اصلی گروه درمانی^۹ در مورد هر سه مقیاس یادشده معنی‌دار نبود، هر چند این اثر در مورد مقیاس نشانه‌های روانی بسیار نزدیک به معنی‌داری است ($F=4/14$, $df=1/28$, $p=0/051$) و میانگین مقیاس نشانه‌های روانی در گروه باکلوفن در کل دوره سم‌زدایی کمتر از گروه دیگر بود. تعامل معنی‌داری میان عوامل زمان و گروه درمانی در مورد هیچ یک از سه مقیاس یادشده وجود نداشت.

ج. افسردگی و اضطراب. اثر اصلی زمان در مورد مقیاس‌های HDRS و HARS معنی‌دار ($p<0/05$) و منحنی مربوط چهاربندی بود، ولی اثر اصلی گروه درمانی و تعامل زمان- گروه درمانی در مورد هیچ یک از دو مقیاس یادشده معنی‌دار نشد.

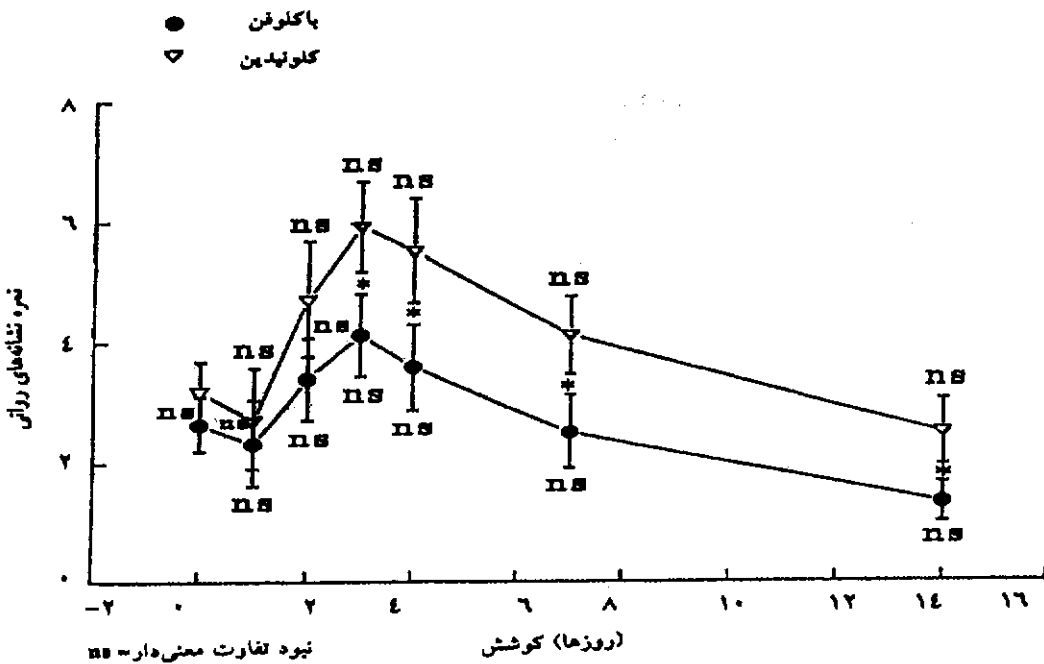
د. عوارض جانبی. در کل از نظر شدت عوارض جانبی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه باکلوفن و کلونیدین وجود نداشت ($p=0/99$ ، $df=1$ ؛ $X^2=2/71$). با این حال، دو عارضه استفراغ و سرخوشی^{۱۰} به‌طور معنی‌داری با مصرف باکلوفن بیش از مصرف کلونیدین در ارتباط بود (استفراغ: ۳۳٪ در برابر ۰٪، $p<0/05$ ؛ سرخوشی: ۴۶٪ در برابر ۰٪، $p<0/01$ ؛ آزمون دقیق فیشر از نظر بروز افت وضعیتی فشارخون نیز تفاوت بین دو گروه را معنی‌دار نشان نداد.

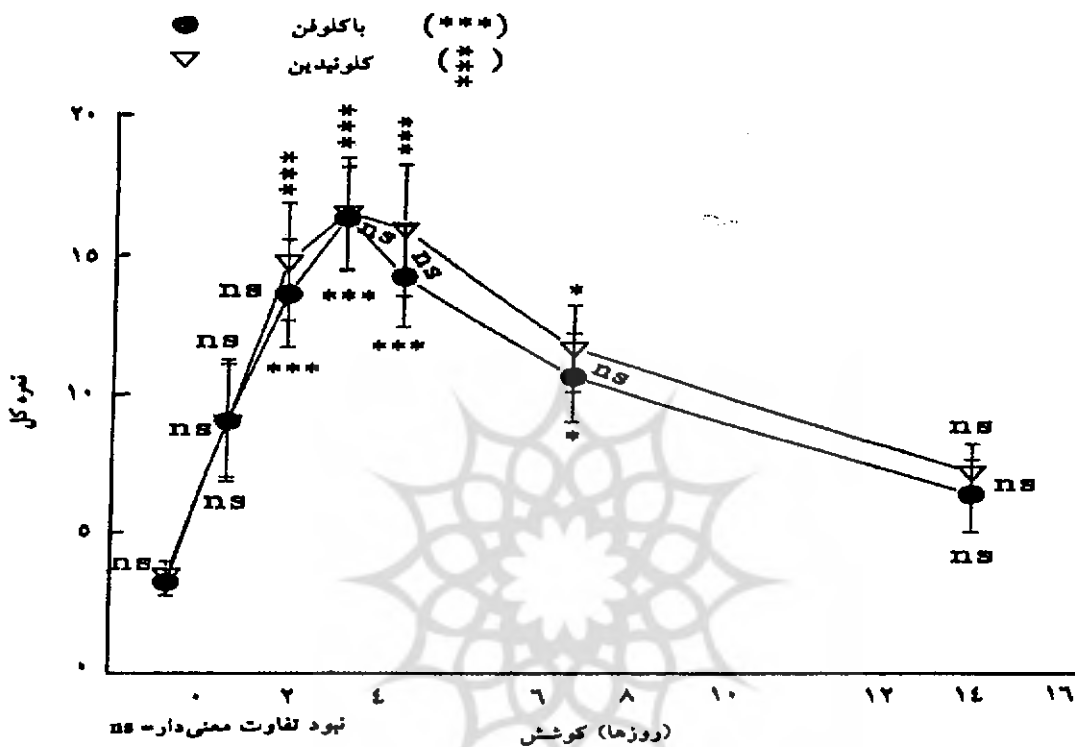
1- Sadock and Sadock
2- treatment - by - time interaction
3- Fisher's exact test 4-retention in treatment
5- main effects of time 6- quadratic
7- main effects of treatment
8- euphoria

نمودار ۱- میانگین نمره‌های SOWS در دو گروه باکلوفن و کلونیدین



نمودار ۲- میانگین نمره‌های نشانه‌های روانی در دو گروه باکلوفن و کلونیدین





بحث

کارن وات^۶ و هاردمن^۷ (۱۹۹۸). یافته‌های این بررسی را باید با در نظر داشتن محدودیت‌های روش‌شناختی^۸ آن دید. اول آن که نبود وجود تفاوت معنی‌دار در بررسی حاضر به معنی نبود تفاوت بین باکلوفن و کلونیدین نیست. به علت کوچک بودن گروه‌های مورد بررسی، توان تعیین تفاوت‌های موجود بین دو گروه کم بود و این موضوع به‌ویژه در مورد معیارهایی که فقط برای بیماران «کامل‌کننده» بررسی تحلیل شده بودند، صادق است.

بنابراین، انجام بررسی‌هایی با حجم نمونه بزرگتر و با کنترل دارو نما لازم است. دوم آن که، استفاده از برنامه مقدار مصرف ثابت برای همه بیماران، چه‌بسا نتایج کاربردی‌تری برای ارزیابی اثربخشی و عوارض

یافته‌های پژوهش حاضر اثربخشی درمان باکلوفن و کلونیدین را در درمان نشانگان ترک مواد افیونی مطرح می‌کند. این نتایج با یافته‌های پژوهش‌های آزمایشگاهی و پیش بالینی^۱، که اثر آگونیست‌های گیرنده GABA_B را در مهار واکنش‌های ترک مواد افیونی مطرح می‌کنند، همخوان است و بر امکان این که باکلوفن می‌تواند جایگزینی برای کلونیدین در سم‌زدایی مواد افیونی باشد، دلالت دارد. گرچه در این پژوهش یافته مهم بررسی پیشین تکرار شد، پژوهشگران نتوانستند هیچ‌گونه برتری معنی‌داری را برای باکلوفن در بهبودی نشانه‌های روانی (به‌ویژه با مقیاس‌های معیار افسردگی و اضطراب) و یا در زمینه نیمرخ عوارض جانبی نسبت به کلونیدین نشان دهند.

میزان سم‌زدایی موفق در بررسی حاضر با میزان‌های گزارش‌شده پیشین قابل مقایسه است (گوسوپ، جونز^۲ و گرین^۳، ۱۹۸۶؛ اندیکات^۴ و واتسون^۵، ۱۹۹۴؛

- | | |
|---------------|-------------------|
| 1 preclinical | 2- Johns |
| 3- Green | 4- Endicott |
| 5- Watson | 6- Carnwath |
| 7- Hardman | 8- methodological |

حاضر به سایر مواد افیونی (به‌ویژه هروئین) احتیاط کرد.

منابع

- Ahmadi-Abhari, S. A., Akhondzadeh, S., Assadi, S. M., Shabestari, O. L., Farzanehgan, Z. M., & Kamlipour, A. (2001). Baclofen versus clonidine in the treatment of opiates withdrawal, side-effects aspect: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26, 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.
- Armenian, S. H., Chutuape, M. A., Stitzer, M. L. (1999). Predictors of dischargers against medical advice from a short-term hospital detoxification unit. *Drug and Alcohol Dependence*, 56, 1-8.
- Backmund, M., Meyer, K., Eichenlaud, D., & Schutz, C. G. (2001). Predictors of completing an in-patient detoxification program among intravenous heroin users, methadone substituted and codeine substituted patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 64, 173-180.

داروها داشته باشد، ولی کمتر با عملکرد معمول بسالینی همخوانی دارد و ممکن است که باعث سوگیری به سمت نشان دادن اثر بزرگتری برای باکلوفن یا کلونیدین شود. به‌هرروی، به‌کارگیری رژیم‌های دارویی انعطاف‌پذیر نیازمند برنامه‌ریزی پیچیده‌ای برای کورماندن ارزیاب در طول بررسی است. در هر صورت مقدار مصرف کلونیدین در بررسی حاضر در طیف پیشنهاد شده برای سم‌زدایی مواد افیونی (فیشر بین^۱، روسموف^۲، کاتلر^۳ و روسموف، ۱۹۹۳) و قابل مقایسه با مطالعه‌های مشابه است (لین^۴، امترانگ^۵، سو^۶، تسی^۷ و هو^۸، ۱۹۹۷؛ ژائیری^۹، مانلی^{۱۰}، پرسیکو^{۱۱}، سرتی^{۱۲} و تمپستا^{۱۳}، ۱۹۹۴؛ هارتمن^{۱۴} و همکاران، ۱۹۹۱). سوم آن‌که، افزایش کند مقدار مصرف هر دو دارو ممکن است به سطوح کم داروها در روزهای نخست سم‌زدایی را در پی داشته باشد. بنابراین، نشانه‌های ترک در دو گروه به‌طور موثری تسکین نمی‌یافتند و این امر می‌توانست باعث نتایج غیر معنی‌دار در بررسی حاضر شده باشد. به‌هرروی، نشانه‌های ترک تریاک (که ماده اصلی در نمونه این بررسی بود) نسبت به هروئین کندتر شروع می‌شود و معمولاً پس از روز دوم یا سوم به بالاترین شدت خود می‌رسد.

چهارم آن‌که، عارضه سرخوشی در شمار بیشتری از بیماران «کامل‌کننده» بررسی در گروه باکلوفن دیده شد و این امر می‌تواند باعث تقویت نتیجه مطلوب در این گروه شده باشد.

نکته آخر این که بیشتر آزمودنی‌های این بررسی افراد وابسته به تریاک و شمار کمی افراد وابسته به هروئین بودند و از آنجا که نشانگان ترک مواد افیونی مختلف، متفاوت است (بک‌موند^{۱۵}، مایر^{۱۶}، ایچلود^{۱۷} و شوتز^{۱۸}، ۲۰۰۱) و افراد وابسته به هروئین و تریاک دارای نیمرخ مشکلات اجتماعی و طبی متفاوتی هستند (وسترمایر^{۱۹}، ۱۹۷۶) باید در تعمیم یافته‌های بررسی

- | | |
|-----------------|--------------|
| 1- Fishbain | 2- Rosomoff |
| 3- Cutler | 4- Lin |
| 5- Strang | 6- Su |
| 7- Tsia | 8- Hu |
| 9- Janiri | 10- Mannelli |
| 11- Persico | 12- Serrti |
| 13- Tempesta | 14- Hartman |
| 15- Backmund | 16- Meyer |
| 17- Eichenland | 18- Schuts |
| 19- Westermeyer | |

- Bardo, M.T.(1998).Neuropharmacological mechanisms of drug reward : beyond dopamine in the nucleus accumbens.*Critical Reviews in Neurobiology*, 12, 37-67.
- Capasso,A.(1999).GABA_B receptors are involved in the control of acute opioid withdrawal in isolated tissue.*Progress in Neuropsychopharmacology and Biological psychiatry*,23,289-299.
- Camwath,T.,&Hardman,J.(1998).Randomized double-blind comparison of lofexidine and clonidine in the out-patient treatment of withdrawal.*Drug and Alcohol Dependence*, 50, 251-254.
- Chahl,L.A.(1990).Effects of putative neurotransmitters and related drugs on withdrawal contractures of guinea-pig isolated ileum following brief contact with [Met 5] enkephalin.*British Journal of pharmacology*, 101, 908-912.
- Chieng, B., & Christie, M. D. (1996). Local opioid withdrawal in rat single periaqueductal gray neurons in vitro.*Journal of Neuroscience*,16, 7128-7136.
- Enidicott, P., & Watson, B.(1994). Interventions to improve the AMA-discharge rate for opiate-addicted patients. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 32, 36-40.
- Fishbain,D.A.,Rosomoff,H.L.,Cutler,R.,& Rosomoff, R. S. (1993). Opiate detoxification protocols, a clinical manual. *Annals of Clinical Psychiatry*, 5,53-65.
- Franken,I.H., & Hendriks, V. M. (1999). Predicting outcome of inpatient detoxification of substance abusers. *Psychiatric services*, 50, 813-817.
- Galeotti, N., Ghelardini, C., & Bartolini, A.(1996). Effect of pertusis toxin on morphine, diphenhydramine,baclofen,clomipramine and physostigmine antinociception. *European Journal of Pharmacology*, 308, 125-133.
- Gordon,N.C., Gear,R.W.,Heller,P.H.,PaulS,Miaskowski,C.,& Levine J. D. (1995). Enhancement of morphine analgesia by the GABA_B agonist baclofen. *Neuroscience*, 69,345-349.
- Gossop, M., Johns, M., & Green, L. (1986). Opiate withdrawal:in-patient versus out-patient programmes and preferred versus random assignment to treatment. *British Medical Journal*, 293,103-104.
- Gossop,M.(1990).The development of Short Opiate Withdrawal Scale(SOWS).*Addiction and Behavior*, 15,487-490.
- Hamilton,M.(1959).The assessment of anxiety states by rating.*British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness.*British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6, 278-296.
- Hartman, F, Poirier, M. F., Bourdel, M. C., Loo, H., Lecomte,J.M.,&Schwartz,J.C.(1991). Comparison of acetorphan with clonidine for opiate withdrawal symptoms.*American Journal of psychiatry*, 148, 627-629.
- Janiri, L., Mannelli, P., Persico, A. M., Serreti., & Tempesta,E.(1994).Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine.*Drug and Alcohol Dependence*, 36, 139-145.
- Lin, S. K., Strang, I., Su, L. W., Tsai, C. J., & Hu, W. H. (1997). Double-blind randomized controlled trial of lofexidine versus clonidine in the treatment of heroin withdrawal.*Drug and Alcohol Dependence*, 48, 127-133.

Sadock, B.J., & Sadock, V.A. (2000). *Comprehensive textbook of Psychiatry* (7th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

Westermeyer, J. (1976). The pro-heroin effects of anti-opium laws in Asia. *Archives of General Psychiatry*, 33, 1135-1139.

Willick, M. I., & Kokkinidis, L. (1995). The effects of ventral tegmental administration of GABA_A, GABA_B and NMDA receptor agonists on medial forebrain bundle self-stimulation. *Behavioral Brain Research*, 70, 31-36.

Wise, R. A. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 13-22.

Xi, Z.X., & Stein, E. A. (1999). Baclofen inhibits heroin self-administration behavior and mesolimbic dopamine release. *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. *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.