



سمزدایی سریع در افراد وابسته به مواد افیونی به کمک آنتاگونیست‌های افیونی

دکتر مهرداد افتخار*، دکتر ارسیا تقوا**

چکیده

هدف: این بررسی جهت ارزیابی قابلیت اجرا و پیامدهای روش سمزدایی سریع انجام شده است.

روش: ۴۱ بیمار وابسته به مواد افیونی (۳۷ مرد و ۴ زن) با سن متوسط ۲۹/۱ سال (۴۴-۱۷) که طی مدت یک سال به‌طور متوالی به مرکز آموزشی-درمانی روانپزشکی ایران مراجعه نموده و بستری شده بودند به کمک دو داروی اصلی نالوکسون زیرجلدی (۱۱ نفر) و یا نالترکسون خوراکی (۳۰ نفر) مورد سمزدایی قرار گرفتند و در نهایت با تجویز ۵۰ میلی‌گرم نالترکسون خوراکی مطالعه خاتمه یافته تلقی می‌شد.

یافته‌ها: زمان لازم برای انجام این سمزدایی کمتر از ۷۲ ساعت بود. به‌جز دو مورد، کلیه بیماران طرح را تا پایان ادامه دادند (۹۵٪). از عوارض جدی تنها در ۲ نفر از بیماران دلیریوم دیده شد (۵٪).

نتیجه: عوارض اندک، طول کوتاه درمان، اثربخشی قابل توجه، هزینه‌ی کمتر و امکان ارایی‌ی درمان به‌گروه بیشتری از بیماران از مزایای این روش سمزدایی به‌شمار می‌رود. پیشنهاد می‌شود با توجه به این مزایا، این الگوی درمانی در بررسی‌های کنترل شده مورد ارزیابی قرار گیرد.

کلیدواژه: وابستگی به مواد افیونی، نالوکسون، نالترکسون، سمزدایی سریع

مقدمه

اجتماعی در بسیاری از کشورها از جمله کشور ما است. هم‌مرز بودن با یک کشور خشخاش‌کار، پایین

وابستگی به مواد افیونی یک مشکل بهداشتی و

* روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران، خیابان طالقانی، بین بهار و شریعتی، کوچه جهان، پلاک ۱، انستیتو روانپزشکی تهران و مرکز تحقیقات بهداشت روان.

** روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، تهران، بزرگراه افسریه (بسپج)، نرسیده به سه‌راه کلاهدوز، بیمارستان ۵۰۶ (نویسنده مسئول).

بودن نسبی بهای این ماده، گسترش بروز وابستگی به مواد افیونی در میان همه‌ی اقشار برخلاف گذشته، مسایل و مشکلات ویژه‌ی کشور پس از جنگ و پیامدهای اقتصادی، اجتماعی و روانی آن، به‌کار نرفتن روش‌های کارآمد ترک، به سامان نبودن روش‌های نگهدارنده و مشخص نبودن حوزه‌ی عملکرد مسئولان اجرایی مبارزه با مواد مخدر (مکری، ۱۳۷۸؛ اکائر^۱ و کارول^۲، ۱۹۹۸) شرایط ویژه‌ای را در کشور ما پدید آورده که رشد روزافزون پدیده‌ی سوء مصرف مواد را در پی داشته است.

بدیهی است وابستگی جدی به مواد افیونی گرایش به ترک و بازیابی سلامت را دشوار می‌سازد. به‌ویژه روش‌های سنتی سم‌زدایی که امروزه به‌کار می‌روند وقت‌گیر، همراه با درد و ناراحتی زیاد بیمار و پرهزینه هستند (بارتر^۳ و گویرمن^۴، ۱۹۹۶؛ اکائر و کارول، ۱۹۹۸). افزون بر آن گرچه روش‌های سنتی ترک نیاز به زمان بیشتری دارد (گاه ۳-۲ هفته برای موارد بستری و ۸ هفته یا بیشتر در موارد ترک سرپایی) (بروئر^۵ و رضایی^۶، ۱۹۸۸)، درصد کمتری از افراد دوره‌ی سم‌زدایی را به پایان می‌رسانند و شانس عود پس از سم‌زدایی بالاست (بروئر^۷، جینر^۸، دومونت^۹ و میثو^{۱۰}، ۲۰۰۰؛ گوسوپ^{۱۱}، ۱۹۹۸). با این حال، سم‌زدایی کماکان نخستین مرحله در بسیاری از روش‌های درمانی دراز مدت به‌شمار می‌رود.

در دسترس بودن داروهای جدید به‌ویژه آنتاگونیست‌های افیونی راه‌حل‌های تازه‌ای را برای از میان برداشتن بسیاری از مشکلات مطرح شده ارائه نموده است:

الف) تجویز آنتاگونیست‌های افیونی، ترک مواد افیونی را شتاب بیشتری می‌دهد، تا آن‌جا که زمان ۳-۱ هفته به چند ساعت یا ۳-۲ روز کاهش می‌یابد (بارتر و گویرمن، ۱۹۹۶؛ فیش‌بین^{۱۲}، ۱۹۹۳) و از این رو خطر عود کم می‌شود (اکائر و کارول، ۱۹۹۸). هم‌چنین امکانات درمانی در دسترس شمار بیشتری از داوطلبان سم‌زدایی خواهد بود.

ب) در دسترس بودن داروهای چون کلونیدین و آرام‌بخش‌ها سبب کاهش شدت درد و ناراحتی بیمار در هنگام ترک می‌شود (بارتر و گویرمن، ۱۹۹۶؛ چارنی^{۱۳} و هنینگر^{۱۴}، ۱۹۸۶).

ج) نالوکسون اثر سرکوب‌کنندگی دستگاه تنفسی ناشی از داروهای آرام‌بخش را به‌خوبی جبران می‌کند، از این رو با اطمینان بیشتری می‌توان به تجویز آن پرداخت (بارتر و گویرمن، ۱۹۹۶؛ بروئر و رضایی، ۱۹۸۸). در این راستا بررسی پیامدهای جدی ترک مانند دلیریوم، امکان ترک و میزان به پایان رساندن دوره‌ی سم‌زدایی در ایران می‌تواند برای معرفی بهتر این روش سودمند باشد.

برای سال‌ها یکی از شیوه‌های رایج سم‌زدایی در کشورهای غربی بهره‌گیری از متادون با دوزهای کاهش‌یافته بود (کلبر^{۱۵} و ریوردان^{۱۶}، ۱۹۸۲) این روش برپایه‌ی بررسی‌هایی به‌کار گرفته می‌شد که نشانگان ترک متادون را ملایم‌تر- هرچند درازمدت‌تر- از ترک مورفین می‌دانستند. جذب خوب و قابل اندازه‌گیری متادون خوراکی، این ماده را دارویی انتخابی برای ترک مواد افیونی در سه دهه‌ی اخیر ساخته بود. از آن‌جا که متادون نیز دارویی افیونی است بسیاری را بر آن داشت تا از مواد جایگزین دیگری برای ترک بهره‌گیرند. محدودیت‌های قانونی به‌کارگیری متادون و درازمدت بودن دوره‌ی درمانی آن نیز در این زمینه مؤثر بوده است (فیش‌بین، ۱۹۹۳).

پی‌بردن به توان‌مندی‌های داروهای آگونیست آدرنرژیک آلفا ۲ (مانند کلونیدین) برای کاهش و بهبود علائم ترک، بهره‌گیری گسترده از این داروی غیرافیونی را در پی داشت (گوسوپ، ۱۹۹۸). اما کاربرد این دارو

- | | |
|-------------|--------------|
| 1- O'connor | 2- Carrol |
| 3- Bartter | 4- Gooberman |
| 5- Brewer | 6- Rezae |
| 7- Broers | 8- Giner |
| 9- Dumont | 10- Mino |
| 11- Gossop | 12- Fishbain |
| 13- Charney | 14- Heninger |
| 15- Keleber | 16- Riordan |

نیز به دلیل پیامدهای ناخوشایندی چون خواب آلودگی، افت فشارخون و خشکی دهان محدود گشت. ناخشنودی از سم‌زدایی به کمک متادون و کلونیدین جستجوی گسترده برای یافتن راهبردهای دیگری را به دنبال داشت (فیش‌بین، ۱۹۹۳). نشانگان ترک مواد افیونی کمتر خطر مرگ را در پی دارد (فیش‌بین، ۱۹۹۳؛ بارتو و گویرمن، ۱۹۹۶) و یا کمتر با اختلال آشکار هوشیاری و شناختی همراه است (فیش‌بین، ۱۹۹۳)، اما به پایان رساندن روند ترک برای بیشتر افراد وابسته به مواد افیونی دشوار است (بارتو و گویرمن، ۱۹۹۶).

از این رو کاربرد مواد آنتاگونیست افیونی در دستور کار گذاشته شد، تا گذر از مرحله‌ی وابستگی را به مرحله‌ی پرهیز آسان‌تر نماید و فرصت به پایان‌رساندن سم‌زدایی را افزایش دهد (فیش‌بین، ۱۹۹۳). نخستین کاربردهای آنتاگونیست‌های افیونی (بیرن^۱، بنت^۲ و گوسوپ، ۲۰۰۱)، نشان داد که نشانه‌های ترک با تزریق پی‌درپی نالوکسون (تنها آنتاگونیست افیونی موجود در آن زمان) کاهش می‌یابد، اما تا زمان پیدا شدن کلونیدین، کاربرد گسترده‌ای نیافت. با کاربرد مؤثر کلونیدین برای از میان بردن شکایت‌های ترک، بهره‌گیری از این ماده در کنار آنتاگونیست‌ها پیشنهاد گردید (فیش‌بین، ۱۹۹۳).

سم‌زدایی به کمک آنتاگونیست‌های افیونی تنها از یک روش ویژه و انعطاف‌ناپذیر پیروی نمی‌کند. از سال ۱۹۷۷ تاکنون روش‌های چندی برای ترک سریع مواد افیونی به کار برده شده است و بسیاری از پژوهش‌ها، موفقیت پس از انجام سم‌زدایی را با تجویز نالوکسون یا نالترکسون نشان داده‌اند (سیمون^۳، ۱۹۹۷).

بررسی حاضر، با هدف ارزیابی قابلیت اجرا و پیامدهای روش سم‌زدایی سریع انجام شده است.

روش

در طی یک دوره‌ی یک ساله ۴۱ بیمار (۳۷ مرد و ۴ زن) مراجعه‌کننده به درمانگاه مرکز آموزشی-درمانی روانپزشکی ایران که برپایه‌ی معیارهای DSM-IV^۴

دارای تشخیص وابستگی به مواد افیونی بودند و نیز معیارهای خروج را نداشتند (سن بالاتر از ۴۵ سال، همراهی بیماری جسمی مغایر با انجام سم‌زدایی سریع مانند بیماری‌های قلبی عروقی اعم از ایسکمی قلبی و فشارخون بالا) پذیرش و وارد برنامه درمانی شدند.

بیماران به صورت خود معرف به درمانگاه یادشده معرفی شده بودند. دوره‌ی ترک با رضایت بیمار بوده است و وی می‌توانست هر زمان که بخواهد درمان را رها کند.

ویژگی‌های جمعیت شناختی بیماران که پیش از انجام سم‌زدایی یادداشت شده بود از پرونده‌های ایشان استخراج گردید. سایر اطلاعات براساس شکایت‌های بیماران و اطلاعات گردآوری‌شده در معاینه‌های بالینی به دست می‌آمد. بیماران هر ۶ ساعت مورد بررسی و معاینه قرار می‌گرفتند و به شکایت‌های آنها برحسب مورد رسیدگی می‌شد.

در روش ترک با نالوکسون ۰/۱ سی‌سی (۰/۰۴ میلی‌گرم) از این ماده طی ۱۲ ساعت در فاصله هر ۲ ساعت به صورت زیرجلدی به کار برده شد. در ۱۲ ساعت دوم این مقدار به ۰/۲ سی‌سی (۰/۰۸ میلی‌گرم) و سپس به ۰/۵ سی‌سی (۰/۲ میلی‌گرم) افزایش داده شد. در ۱۲ ساعت پایانی پس از چند تزریق زیرجلدی به اندازه ۱ سی‌سی (۰/۴ میلی‌گرم) و اطمینان از نبود علائم ترک، سم‌زدایی پایان یافته تلقی می‌گردید. در روش دوم که در میانه‌ی درمان به عنوان تنها روش به دلیل آسان‌تر بودن اجرا، انجام گردید، سم‌زدایی با نالترکسون خوراکی به صورت زیر انجام شد: محتویات کپسول ۵۰ میلی‌گرمی نالترکسون در ۵۰ سی‌سی نرمال سالین فیزیولوژیک حل شده، در ۱۲ ساعت اول در فاصله‌های هر ۲ ساعت ۱ سی‌سی برابر با ۱ میلی‌گرم، در ۱۲ ساعت یا ۲۴ ساعت دوم (بسته به تحمل بیمار) هر ۲ ساعت ۲ سی‌سی و در ۲۴ ساعت بعد هر

1- Beam 2- Bennett
3- Simon
4- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th cd.)

۲ ساعت ۵ سی‌سی نالترکسون به بیمار تجویز گردید. با دادن یک عدد کپسول نالترکسون ۵۰ میلی‌گرمی و دیده نشدن علائم ترک، سم‌زدایی پایان یافته تلقی می‌گردید. ۳۰ نفر از بیماران با روش سم‌زدایی سریع با کمک نالترکسون خوراکی و ۱۱ نفر به وسیله نالوکسون زیرجلدی ترک داده شدند.

در این بررسی کلونیدین با دوز حداکثر ۰/۶ میلی‌گرم در روز به صورت بخش شده تجویز شد. افزون بر آن بسته به شکایت‌های بیماران، یک بنزودیازپین (کلونازپام روزانه به طور متوسط ۶ میلی‌گرم)، پرومتازین در صورت تهوع و استفراغ و داروهای نورولپتیک در صورت پرخاشگری تجویز شد. داده‌های پژوهش به کمک روش‌های آمار توصیفی تحلیل گردید.

یافته‌ها

۴۱ بیمار (۳۷ مرد و ۴ زن) با میانگین سنی ۲۹/۱ سال (دامنه‌ی سنی ۱۷-۴۴) در زمانی کمتر از ۷۲ ساعت در محل پذیرش شده (اورژانس بیمارستان) سم‌زدایی شدند. برخی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی آزمودنی‌های پژوهش در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سن شروع مصرف مواد افیونی ۱۸/۴ سال و میانگین مدت مصرف مواد افیونی ۷/۷ سال بود. در هنگام ترک ۱۷ نفر (۴۱٪) تریاک با میانگین مصرف روزانه ۳/۵ گرم (خوراکی یا کشیدنی و یا هر دو)، ۹ نفر (۲۲٪) هروین کشیدنی یا استنشاقی با میانگین مصرف روزانه ۱/۲ گرم و ۱۳ نفر (۳۱٪) هروین تزریقی با میانگین مصرف روزانه ۱/۱ گرم شناسایی شدند. بی‌قراری در جوانان شایع‌تر بود. در سنین بالاتر از ۳۵ سال از بی‌خوابی بیشتر شکایت می‌شد. به جز دو مورد، بقیه سم‌زدایی را به پایان رساندند (۹۵/۲٪). علت ترک درمان در این دو نفر نارضایتی از روش ترک عنوان شد.

در هنگام ترک، دلیریوم در دو مورد دیده شد. یکی از این دو نفر تریاک و دیگری هروین مصرف می‌کرد

و هیچ‌کدام از این دو نفر ماده‌ی دیگری جز سیگار مصرف نمی‌کردند. یکی از این دو با مصرف نالوکسون و دیگری با نالترکسون سم‌زدایی شدند.

جدول ۱- توزیع فراوانی آزمودنی‌های پژوهش برحسب وضعیت تأهل، میزان تحصیل و شغل

متغیر	فراوانی (%)
وضعیت تأهل	مجرد ۲۰ (۴۸/۷)
	متاهل ۲۰ (۴۸/۷)
	مطلقه ۱ (۲/۴)
میزان تحصیل	ابتدایی ۲ (۴/۸)
	راهنمایی ۱۷ (۴۱/۴)
	دبیرستان ۱۲ (۲۹/۲)
	دانشگاهی ۳ (۷/۳)
	نامشخص ۷ (۱۷/۰)
شغل	کارگر ۴ (۹/۸)
	دانشجو ۲ (۴/۸)
	نقشه‌کش ۱ (۲/۴)
	راننده ۴ (۹/۸)
	کارمند ۳ (۷/۳)
	کشاورز ۱ (۲/۴)
	سرباز ۱ (۲/۴)
	بهبار ۱ (۲/۴)
	آزاد ۸ (۱۹/۵)
	بیکار ۱۳ (۳۱/۸)
	نامشخص ۳ (۷/۳)

افت شدید فشار خون در هنگام ترک که نیازمند قطع مصرف کلونیدین باشد در هیچ موردی دیده نشد.

بحث

۹۵٪ بیماران سم‌زدایی سریع را کامل کردند که رقم چشم‌گیری به نظر می‌رسد. بررسی حاضر با یافته‌های پژوهش‌های پیشین (بارتر و گویرمن، ۱۹۹۶؛ بروئر و

رضایی، ۱۹۸۸؛ اکسانر و کارول، ۱۹۹۸؛ جسران و همکاران، ۱۹۹۵ و ۲۰۰۰؛ بیرن، بنت و گوسوپ، (۲۰۰۱) مبتنی بر سودمندی روش سم‌زدایی سریع به کمک آنتاگونیست‌های افیونی هم‌سو است.

در این بررسی تزریق‌های نالوکسون و تجویز نالترکسون به صورت دوزهای بخش شده و کوچک انجام شد که مشابه پژوهش‌های بوتنوال، بیرن و گوسوپ (۲۰۰۰) و جرا و همکاران (۲۰۰۰) بود. در بررسی جرا و همکاران (همان‌جا) دوزهای چندگانه‌ی نالوکسون (۰/۰۴ میلی‌گرم) و حداکثر ۰/۴ میلی‌گرم در روز به کار برده شد. افزون بر آن ۵ میلی‌گرم نالترکسون در روز اول و ۵۰ میلی‌گرم در روز سوم تجویز شد. گرچه در گروهی که در بررسی جرا و همکاران (همان‌جا) آنتاگونیست‌های افیونی گرفته بودند شدت علائم ترک بیشتر بود، از نظر آماری این تفاوت معنی‌دار گزارش نگردید.

بیرن، گوسوپ و استرنج^۳ (۱۹۹۹) نشان دادند شدت شکایت‌های گروهی که هرورین را ترک کرده بودند کمتر از گروهی بود که متادون را ترک کرده بودند. اما در این بررسی شدت شکایت‌ها ارتباطی به نوع مصرف و میزان مصرف مواد افیونی نداشت. همانند بسیاری از بررسی‌های انجام شده (سادوک^۴ و سادوک، ۲۰۰۳) شدیدترین پیامد سم‌زدایی سریع در بررسی حاضر دلیریوم بود.

گرچه در این بررسی گروه گواه گنجاینده نشده بود، با توجه به این که ۹۵٪ افراد مورد بررسی دوره‌ی ترک را به پایان رسانیدند، می‌توان به اهمیت نسبی این روش پی برد.

در بررسی‌های دیگر (بیرن و همکاران، ۱۹۹۹؛ بروئرز و همکاران، ۲۰۰۰) پیدایش دلیریوم را به‌عنوان پیامد جدی ترک به‌هیچ‌متغیری از جمله سن، میزان مصرف، مواد مصرفی یا مصرف مواد دیگر مربوط ندانستند. در این بررسی نیز رابطه‌ای بین دلیریوم و عامل جمعیت شناختی ویژه‌ای دیده نشد.

در بررسی حاضر میزان مصرف کلونیدین تا ۰/۶ میلی‌گرم در روز بود. با همین دوز بیماران شکایتی از علائم ترک نداشتند. این میزان در مقایسه با بررسی‌های دیگر (اکسانر و همکاران، ۱۹۹۵؛ پوزی^۵، گونت^۶ و دریزیو^۷، ۲۰۰۰) کمتر بود که شاید به‌علت به‌کارگیری دوزهای بخش‌شده‌ی آنتاگونیست‌های افیونی باشد.

از آنجاکه ورود به پژوهش برپایه‌ی پذیرش و تمایل بیماران بوده است، شاید بتوان گفت بیمارانی که این روش را برگزیده‌اند از انگیزه‌ی بالاتری برای ترک برخوردار بوده‌اند که این امر بر نتیجه‌ی درمان و به پایان رساندن دوره‌ی سم‌زدایی اثر می‌گذارد.

پیشنهاد می‌شود در بررسی‌های آینده آزمودنی‌ها به‌صورت تصادفی انتخاب شوند، هرچند انجام بررسی‌های تصادفی با توجه به ترجیح درمانی بیماران مراجعه‌کننده دشوار به نظر می‌رسد. افزون بر آن به‌دلیل گوناگونی افراد از نظر میزان مصرف ماده و ویژگی‌های شخصیتی، برگزیدن رژیم مشخص برای بیماران به‌عنوان درمان استاندارد دشوار است.

این روش تنها برای سم‌زدایی بیماران سودمند است و نه برای درمان کامل آنها. از این رو شاید کاهش دادن مدت زمان بستری و به دنبال آن، کاهش هزینه‌ها، ایجاد انگیزه‌ای برای ترک در بیماران کم‌تحمل‌تر و امکان انجام آن در خانه دارای اهمیت باشد.

منابع

مکری، آذرخش (۱۳۷۸). سوءمصرف مواد مخدر. *فصلنامه علوم شناختی* سال اول، شماره دوم، ویژه‌نامه، ۲۱-۱۱.

Barter, T., & Gooberman, L.L. (1996). Rapid opiate detoxification. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 22, 489-495.

1- Gerra
3- Strang
5- Pozzi
7- De Risio

2- Buntwall
4- Sadock
6- Gonte

- Bearn,J.,Bennett,J.,& Gossop,M.(2001). The impact of naloxone and Lofexidine combination treatment on the opiate withdrawal syndrome. *Addiction Biology*, 6, 147-156.
- Bearn,J.,Gossop,M.,& Strang,J. (1999). Rapid opiate detoxification treatments.*Drug and Alcohol Review*, 18, 75-81.
- Brewer,C.,& Rezae,H. (1988). Opioid withdrawal and naltrexone induction in 48-72 hrs. with minimal drop-out. *British Journal of Psychiatry*, 153, 340-343.
- Broers,B.,Giner,F.,Dumont,P.,& Mino,A.(2000). Inpatient opioid detoxification in Geneva: Follow up at 1 and 6 months. *Drug and Alcohol Dependence*, 58, 85-92.
- Buntwall,N.,Bearn,J.,& Gossop,M.(2000). Naltrexone and lofexidine combination treatment compared with conventional lofexidine treatment for inpatient opiate detoxification. *Drug and Alcohol Dependence*, 59, 183-188.
- Charney,D.S.,& Heninger,G.R.(1986). The Combined use of clonidine and Naltrexone as a rapid and safe effective treatment of abrupt withdrawal from methadone. *American Journal of Psychiatry*, 143, 831-837.
- Fishbain,D.A.(1993). Opiate detoxification protocols: A clinical manual. *Annals of Clinical Psychiatry*, 5, 53-65.
- Gerra,G.,Marcato,A.,Caccavari,A. Fontanesi,G., Avanzini,P.,Rustichelli,P.,& Passeri,M (1995). Clonidine and opiate antagonists in the treatment of heroin addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 12, 35-41.
- Gerra,G.,Zaimovie,A.,Rustichelli,P., Fontanesi,G., Zambelli,U.,Timpano,M.,Bocchi,D.,& Delsignore, R. (2000). Rapid opiate detoxification in outpatient treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 18,185-191.
- Gossop,M.(1998). Clonidine and the treatment of the opiate withdrawal syndrome. *Drug and Alcohol Dependence*, 21, 253-259
- Keleber,H.D.,& Riordan,C.E. (1982). The treatment of narcotic withdrawal: A historical review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 43, 30-34.
- O'conner,P.G., Waught,M.E.,Carrol,K.M.,Rounsaville, B.J.,Diagkogiannis,I.A.,& Schottenfeld,R.S. (1995). Primary care based ambulatory opioid detoxification: The results of clinical trial. *Journal of General Internal Medicine*, 10, 255-260.
- O'conner,P.G.,& Carrol,K.M.(1998). Rapid and ultra-rapid opioid detoxification techniques. *JAMA*, 279, 229-234.
- Pozzi,G.,Gonte,G.,& De Risio,S. (2000). Combined use of trazodone-naltrexone versus clonidine-naltrexone in rapid withdrawal from methadone treatment: A commparative inpatient study. *Drug and Alcohol Study*, 59, 287-294.
- Sadock,B.J.,& Sadock,V.A.(2003). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry*, (9th edition). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Simon,D.L. (1997). Rapid opiate detoxification: Using opioid antagonists.*Journal of Addictive Disorder*, 16, 103-121.