

بررسی اثر بکلوفن در سم زدایی بیماران وابسته به تریاک



چکیده

مقدمه: نتایج بسیاری از مطالعات مؤید تأثیر احتمالی بکلوفن به عنوان آگونیست رسپتور گابا در سم زدایی از تریاک است. پژوهش حاضر مطالعه ای است که به منظور تعیین اثربخشی درمان کمکی با بکلوفن در سم زدایی از تریاک انجام شده است.

مواد و روش تحقیق: پژوهش حاضر مطالعه ای از نوع کار آزمایی بالینی با روش دو سو کور است. از بین کلیه بیماران مراجعه کننده با ملاک های وابستگی به تریاک بر اساس DSM-IV TR تعداد ۵۲ بیمار ضمن مطابقت با ملاک های شمول مورد نظر به صورت تصادفی و یک در میان در دو گروه درمانی جداگانه قرار گرفتند. علاوه بر رژیم ثابت درمانی در هر دو گروه، به گروه اول بکلوفن به میزان ۴۰ میلی گرم و به گروه دوم دارو نما با ملاحظات دقیق پژوهشی و به صورت سرپایی و برای مدت دو هفته تجویز گردید. در هر دو گروه فرم کوتاه پرسشنامه ترک اعتیاد و پرسشنامه های خود ساخته سایر نشانه های جسمی و نیز نشانه های روانی ترک اعتیاد در روزهای ۰، ۲، ۴، ۷، ۱۴ پژوهش تکمیل گردید. یافته ها: در مقایسه دو گروه، بکلوفن اثربخشی نسبی بالاتری نسبت به دارو نما در درمان علائم ترک وابستگی به تریاک نشان داد ولی این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود.

نتیجه گیری: در مجموع به نظر می رسد اضافه کردن بکلوفن به رژیم درمانی سرپایی بیماران وابسته به تریاک شاید تا حد قابل قبولی در تخفیف نشانه های جسمی و تا حدی روانی ترک اعتیاد کمک نماید، گرچه تأکید بر این امر مستلزم کار آزمایی های تکمیلی بعدی است.

واژگان کلیدی: بکلوفن / اثر بخشی در مان / سم زدایی / تریاک

دکتر گلناز فیض زاده

استادیار دانشگاه

علوم بهزیستی و توانبخشی

***دکتر آرش میراب زاده**

استادیار دانشگاه

علوم بهزیستی و توانبخشی

مقدمه

بسیاری از پیامدهای منفی در زندگی معتادان به مواد مخدر نظیر مشکلات قانونی، فشارهای خانوادگی و اجتماعی، آسیب‌های جسمانی مثل ابتلا به بیماری‌های عفونی، هپاتیت و ایدز و نیز افزایش مخارج تهیه مواد و به دنبال آن احساس خسته شدن از مصرف مواد مخدر، حداقل تعداد زیادی از معتادان را به فکر اقدام به ترک اعتیاد انداخته است. (۲، ۳، ۴)

با وجود احساس نیاز به ترک، یکی از دلایل برخورد توأم با شک و تردید معتادان با پدیده ترک اعتیاد و سم زدایی از مواد مخدر، داشتن احساس نگرانی از علائم ترک به خصوص علائم جسمانی آن است. این دودلی علاوه بر تأثیر قابل ملاحظه بر ورود بیماران به پروسه ترک اعتیاد، بر تکمیل درمان سم زدایی و در نهایت ورود به مرحله درمان طولانی مدت روان‌شناختی - اجتماعی نیز تأثیر می‌گذارد. لذا برای طراحی یک برنامه درمانی موفق، از یک طرف توجه به حداقل ناراحتی جسمی و روانی و از طرف دیگر انجام ملاحظاتی برای افزایش تعداد افراد تکمیل‌کننده مرحله درمان و نیز بیماران وارد شده به مرحله دراز مدت ضروری به نظر می‌رسد. (۵، ۶، ۷)

با توجه به هزینه بالای درمان بستری جهت سم زدایی و همچنین اجبار به ترک منزل و قطع فعالیت شغلی، متقاضی استفاده از خدمات سرپایی سم زدایی در بین معتادان بیشتر است. به همین دلیل حرکت به سوی موفقیت هر چه بیشتر درمان سم زدایی با روش سرپایی بر اساس ملاک‌های ذکر شده، قدمی بهینه و مثبت در برخورد با خیل عظیم معتادان متقاضی ترک اعتیاد است. (۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲)

داروهای اساسی رایج در سم زدایی مواد مخدر شامل آگونیس‌ها و آنتاگونیس‌های مواد مخدر و همچنین آگونیس‌های رسپتور آلفا - دو آدرنرژیک است که از سال‌ها پیش کاربرد دارند. پیشرفت علم عصب‌شناسی پایه در سطح رسپتوری و یافتن ارتباطات شیمیایی در تعاملات بین گیرنده‌های مرتبط با علائم مختلف ترک اعتیاد، امید رسیدن به موفقیت درمانی بالاتر را نوید می‌دهد. (۶، ۷، ۱۳)

در چند سال گذشته اثر تعاملی گیرنده‌های مواد مخدر و گابا بر پدیده درد در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است. به عنوان مثال بر اساس تعدادی از مطالعات موجود بعضی از داروهای گاباژژیک به ویژه بکلوفن می‌تواند علائم ترک ناشی از وابستگی به تعدادی از داروها و مواد مخدر را بپوشاند. مورفین و بکلوفن از طریق فعال کردن پروتئین‌های G باعث اثر ضد درد مرکزی می‌شوند. همچنین تجویز بکلوفن باعث کاهش آزاد شدن دوپامین در هسته آکومبسنس می‌شود و علائم تقویت مثبت ماده مخدر مثل یوفوریا را کاهش می‌دهد. از طرف دیگر مدارک به دست آمده در یکسری مطالعات دیگر نشان دهنده اثربخشی بکلوفن بر کاهش علائم و نشانه‌های روانی ترک اعتیاد به مواد مخدر نظیر دیسفورا، افسردگی و تحریک پذیری است. (۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹)

تاکنون مطالعه مشخصی به صورت اختصاصی در مورد اثربخشی استفاده توأم بکلوفن و کلونیدین در مقایسه با کلونیدین به تنهایی صورت نگرفته است. با توجه به مطالعات تئوریک ذکر شده در قسمت فوق در مورد اثرات داروهای یاد شده، به نظر می‌رسد در صورت تأیید اثر

سینرژسم این دو دارو بر علائم جسمی و روانی ترک اعتیاد در بالین بیمار و نیز با توجه به قابل دسترس بودن بکلوفن در بازار دارویی کشور و همچنین هزینه اندک استفاده از این دارو در بین معتادان، بتوان به ملاک‌های موفقیت درمان برای متقاضیان ترک اعتیاد نزدیک شد.

مواد و روش تحقیق:

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی باروش دوسوکور انجام شده است به طوری که پزشک و بیمار هیچ کدام از نوع مداخله اطلاع نداشتند. ملاک‌های ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود:

جنسیت مرد، سن بین ۱۸ تا ۴۵ سال، اثبات اختلال وابستگی به تریاک بر اساس ملاک‌های DSM-IV TR، مصرف تریاک به میزان حداکثر ۴/۵ گرم به صورت کشیدنی و یا ۲ گرم به صورت خوراکی در سه ماهه اخیر، سابقه وابستگی به تریاک کمتر از سه سال، عدم سابقه ترک اعتیاد باروش سم زدایی از طریق متادون و یا سم زدایی سریع و فوق سریع، فشار خون سیستولیک بالای ۹۰ و دیاستولیک بالای ۶۰ میلی‌متر جیوه، عدم وجود بیماری جسمی قابل ملاحظه و نیازمند مداخله طبی، عدم وجود سایکوز، مانیا، افسردگی عمده، اختلال شخصیت مرزی و ضد اجتماعی، عدم وجود عقب ماندگی ذهنی، عدم استفاده منظم از داروهای روان‌گردان، عدم وابستگی هم‌زمان به هرئوئین و یا هر نوع ماده مخدر دیگر و الکل و در نهایت رضایت آگاهانه برای ورود به طرح پژوهشی. لازم به ذکر است که کلیه مراحل طرح از جمله مصاحبه و انتخاب یار بیمار برای ورود به مطالعه توسط روانپزشک صورت گرفته است.

از بین کلیه بیماران مراجعه‌کننده با ملاک‌های وابستگی به تریاک از مهرماه ۱۳۸۱ لغایت تیرماه ۱۳۸۳ جهت درمان سم زدایی به صورت سرپایی، تعداد ۵۲ بیمار ضمن مطابقت با ملاک‌های شمول ذکر شده وارد مطالعه شدند. از همان ابتدا بیماران به صورت تصادفی و یک در میان در دو گروه درمانی جداگانه قرار گرفتند. طول مدت ارزیابی برای هر بیمار چهارده روز در نظر گرفته شد.

در گروه اول از بکلوفن به میزان ۱۰ تا ۴۰ میلی‌گرم و در گروه دوم از دارونما استفاده شد. برای جلوگیری از سوگیری درمانگران، ابتدا قرص‌های بکلوفن ۱۰ میلی‌گرمی موجود در بازار ایران به صورت کپسول‌های دست‌ساز درآورده شد و در گروه دوم نیز از دارونما در کپسول‌های دست‌ساز استفاده گردید. لازم به ذکر است، با توضیح کافی در خصوص نوع و روش مطالعه برای بیماران، هیچ مشکل جدی در مصرف دارو بوجود نیامد. در ضمن حداقل با دو داروساز در این مورد مشورت گردید که هیچ منعی برای استفاده از این روش توسط آنان عنوان نگردید.

نحوه تجویز بکلوفن بدین صورت بوده با ۱۰ میلی‌گرم در روز شروع شد و به تدریج تا روز چهارم به ۴۰ میلی‌گرم در روز رسید، سپس از روز پنجم تا دهم با همین میزان ادامه یافت و بعد از روز یازدهم هر روز ۱۰ میلی‌گرم کم شد تا در نهایت در روز چهاردهم قطع گردید.

داروهای مشترک مورد استفاده در هر دو گروه درمانی شامل موارد زیر بود:

یافته‌ها:

یافته‌های حاصل از ارزیابی توسط پرسشنامه‌های یاد شده، جهت مقایسه بین دو گروه درمانی به صورت سه نمودار جداگانه، تنظیم گردید. در نمودار اول و دوم به ترتیب نمرات حاصل از فرم کوتاه پرسشنامه ترک و پرسشنامه نشانه‌های روانی ترک مورد مقایسه قرار گرفته است و در نمودار سوم مجموع نمرات هر سه پرسشنامه ذکر شده (شامل هر دو پرسشنامه فوق و پرسشنامه سایر نشانه‌های جسمی ترک) مقایسه شده است.

جهت بررسی توزیع نرمالیتی داده‌ها بر روی نمرات آزمون‌های به کار گرفته شده در مطالعه، در هر دو گروه آزمون کولموگوروف - اسمیرنوف مورد استفاده قرار گرفت. این آزمون در روزهای ۲، ۷، ۱۴ و ۲۱ مورد پذیرش قرار گرفت. بدین ترتیب مجوز اجرای آزمون t-test جهت تعیین ارتباط بین تغییرات میانگین نمرات آزمون‌ها در روزهای مورد تأیید بدست آمد. همان‌گونه که در هر سه نمودار رسم شده ملاحظه می‌شود، میانگین نمرات به دست آمده در گروه اول کمتر از گروه دوم است و این اثر در روز چهارم ارزیابی به خصوص در مورد فرم کوتاه پرسشنامه ترک اویوئیدی، تفاوت بارزتری را نشان می‌دهد. معهدا در هیچ یک از روزهای ارزیابی در دو گروه درمانی، تفاوت معناداری از نظر آماری بین میانگین نمرات پرسشنامه‌ها وجود ندارد، هر چند این تفاوت در مورد فرم کوتاه

آمی تریپتیلین
کلر پرومازین
هیدروکسی زین
ایوبروفن
هیوسین
تمامی این داروها از ابتدای مطالعه با حداقل میزان ممکن شروع شد و بسته به مورد به حداکثر مورد نیاز رسید. (۲۱،۲۰،۹،۵،۴)

کلونیدین داروی مشترک دیگر بود که با توجه به نقش ویژه آن در سم زدایی مواد مخدر به صورت کاملاً یکسان در هر دو گروه درمانی تجویز گردید. این دارو به میزان ۱/۱ میلی گرم و یک بار در روز شروع گردید و به تدریج تا روز چهارم به ۱ میلی گرم رسانده شد و سپس از روز پنجم تا دهم با همین میزان ادامه یافت و بعد از روز یازدهم هر روز ۰/۲ میلی گرم کم شد تا قطع گردید. لازم به ذکر است دوز شبانه آخر از همه کم شد و در تعدادی از موارد قطع دارو تدریجی تر صورت گرفت. بدین ترتیب تنها تفاوت در دو گروه درمانی، استفاده از بکلوفن در گروه اول بود که سوال اصلی طرح پژوهشی مانیز می‌باشد.

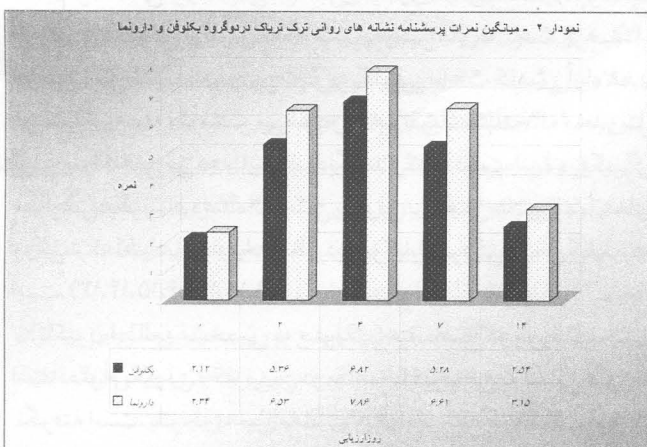
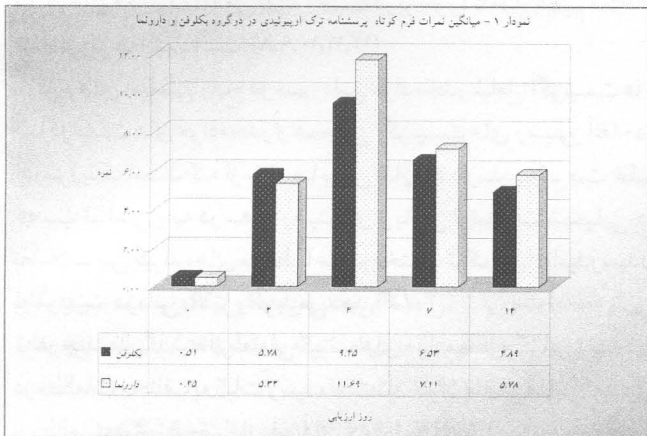
شدت علائم جسمی ترک تریاک در هر دو گروه درمانی توسط فرم کوتاه پرسشنامه ترک اویوئیدی سنجیده شد. این پرسشنامه ۱۰ ماده‌ای که بارها روایی و اعتبار آن در مطالعات مختلف مورد تأکید قرار گرفته است، ده نشانه جسمی ترک اعتیاد را شامل کرامپ‌های شکمی، اسپاسم یا کشش‌های ناگهانی عضلانی، احساس سرما در بدن، احساس بدن، اشک ریزش، قلب، تنش یا سفتی عضلانی، دردهای بدنی، خمیازه، اشک ریزش، بی‌خوابی یا اختلالات خواب و تهوع مورد ارزیابی قرار می‌دهد. لازم به ذکر است در برخی از این فرم‌ها نشانه تهوع وجود ندارد ولی در اکثر موارد مورد مطالعه قرار گرفته، نشانه تهوع به عنوان یکی از نشانه‌ها در فرم گنجانده شده است. (۲۲،۲۱،۲۰)

در مورد نشانه‌های روانی ترک اعتیاد نیز از یک پرسشنامه پنج ماده‌ای شامل اضطراب، بی‌قراری، میل به مصرف، تحریک پذیری و کج خلقی استفاده شد که نشانه‌های عمده روانی ترک اعتیاد در اکثر مطالعات و کتب معتبر است.

با توجه به این که کلیه علائم ترک اعتیاد در فرم کوتاه پرسشنامه ترک نیامده است، از هفت نشانه جسمی دیگر ترک شامل اسهال، استفراغ، آبریزش از بینی، تعریق، احساس گرما، سیخ شدن موها و ضعف که به صورت نسبتاً شایع جزئی از نشانه‌های ترک هستند نیز پرسشنامه‌ای تهیه گردید.

تمام پرسشنامه‌ها بر اساس شدت نشانه‌ها از صفر تا سه نمره گذاری شدند، بدین صورت که نمره صفر تا سه به ترتیب به معنای عدم وجود علامت و علامت با شدت خفیف، متوسط و شدید در نظر گرفته شدند. (۲۲،۲۱،۲۰)

تمامی پرسشنامه‌ها در روزهای صفر، دوم، چهارم، هفتم و چهاردهم مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیمارانی که برنامه درمانی را کامل نکردند از مطالعه حذف شدند و تنها مواردی که نتیجه آزمون اداری مواد مخدر آنها منفی بود، به عنوان تکمیل کننده در مان در فهرست تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. (۲۳)

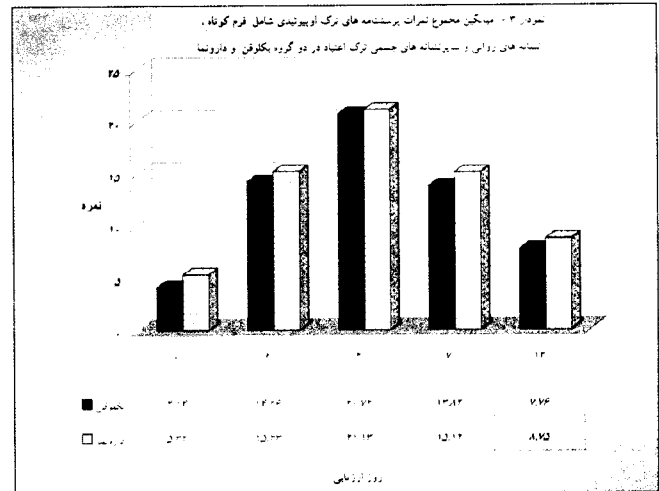


مورد مطالعه باشد. لذا نیاز به انجام بررسی هایی با حجم نمونه بالاتر وجود دارد تا تحلیل یافته ها و بحث و نتیجه گیری با پشتوانه محکم تری ارائه گردد. بر این اساس مطالعه حاضر هنوز ادامه خواهد داشت.

تأکید چندین مطالعه قبلی مبنی بر اثربخشی بکلوفن در کاهش نشانه های ترک تریاک، پایین تر بودن میانگین نمرات نشانه های جسمی و روانی ترک تریاک در گروهی که از بکلوفن استفاده کرده بودند نسبت به گروه مصرف کننده دارو نما در این مطالعه، عدم وجود عارضه دارویی شدید در فهرست عوارض جانبی بکلوفن بر اساس منابع موجود و ارزیابی بالینی ثبت نشده در این مطالعه، سهل الوصول و ارزان بودن بکلوفن در بازار دارویی کشور، به نظر می رسد دلایل نسبتاً قابل توجهی در ارائه پیشنهاد جهت استفاده از بکلوفن در درمان سرپایی موارد تقریباً خفیف اختلال وابستگی به تریاک (که به نظر می رسد درصد قابل ملاحظه ای از معتادان کشور را تشکیل می دهد) باشد. این پیشنهاد تنها بر اساس یافته ها و نتایج یاد شده صورت گرفته است، لذا بدیهی است تأکید بر استفاده از بکلوفن در زمینه کاربردی فوق نیازمند کارآزمایی های تکمیلی با حجم نمونه بالاتر است.

منابع

- 1- احمدی ابهری، سیدعلی. باکلوفن و کلونیدین در سم زدایی مواد افیونی، فصلنامه اندیشه و رفتار، ۱۳۸۱، شماره ۳۱، صفحات ۲۶-۳۵
- 2-Kuntze MF, Muller-Spahn F, Ladewig D, Bullinger AH: Basic and clinical science of opioid addiction, *Bibl psychiatr*, 2003, No 170, PP 20-24.
- 3-Brown B: 50 strategies for substance abuse treatment, *Health & human ser*, 1997.
- 4-Brien C: Recent developments in the pharmacotherapy of substance abuse, *J consult & clinic psycholog*, 1996, No 64, PP 677-86.
- 5-Rawsno R.A., McCann M.J., Hasson A.L: Pharmacotherapies for substance-abuse treatment, *J counselor*, 2000, No 1, PP 18-24.
- 6-Kaplan H, Sadock B: *Synopsis of psychiatry*, 9th, Baltimore, Williams & Wilkins, 2003, PP 380-468.
- 7-Kaplan H, Sadock B: *Comprehensive text book of psychiatry*, 7th, Baltimore, Williams & Wilkins, 2000.
- 8-Simoens S, Matheson C, Inkster K, Ludbrook A, Bond C: The effectiveness of treatment for drug users: An international systematic review of the evidence, *Edinburgh, Scottish executive*, 2000, PP 53-61.
- 9-Mikuria H: *Medicalization of drug abuse control*, *Addict and trat*, 1997.
- 10-Carroll K: *Integrating psychotherapy and pharmacotherapy*



پرستشنامه ترک و در روز چهارم ارزیابی به سطح معنادار بسیار نزدیک شده است ($S_1=۴/۴۱, S_2=۵/۴۴, P\text{value}=۱/۸۸, P=۰/۰۵$)

جهت تعیین اثر عامل زمان در اثربخشی درمانی، از طریق تحلیل اندازه تکراری، ارزیابی آماری به عمل آمد که نتیجه آن عدم تعامل معنادار بین نوع درمان و زمان درمان بود.

بحث و نتیجه گیری:

یافته های فوق حداقل تقویت اثر درمانی با بکلوفن را در سم زدایی موارد نسبتاً خفیف وابستگی به تریاک نشان می دهد، زیرا اولاً تمام ملاک های شمول مورد نظر در مطالعه مبین نوع تقریباً خفیف وابستگی به تریاک است و ثانیاً در تمام موارد ارزیابی، نمرات نشانه های ترک در گروهی که از بکلوفن استفاده کرده بودند، کمتر از گروه دیگر بود. گرچه هیچ کدام از تفاوت های موجود در آزمون های سنجش نشانه های ترک، از نظر آماری معنادار نبود ولی پایین تر بودن نمرات آزمون های فوق در گروه اول، لااقل می تواند نشان دهنده هماهنگی این مطالعه با اطلاعات به دست آمده از مطالعات تئوریک قبلی در مورد اثر آگونیست های گیرنده گابامثل بکلوفن و تعاملات رسپتوری آنها و در نتیجه مهار بیشتر نشانه های ترک اعتیاد به تریاک باشد.

در مطالعه ای که توسط ابهری و همکاران در سال ۱۳۸۱ انجام شد کلونیدین و بکلوفن هر دو در تخفیف نشانه های جسمی و روانی ترک اعتیاد مؤثر بودند ولی این اثربخشی درمانی به خصوص در مورد علائم روانی ترک در گروهی که از بکلوفن استفاده کرده بودند قابل ملاحظه تر بود. در مطالعه دیگری که توسط زرین دست و همکاران در سال ۱۹۹۹ صورت گرفت اثر داروهای محرک سیستم گابا آرژیک در موش های آزمایشگاهی به اثبات رسید. (۲۰۲۵، ۲۴، ۱)

در این مطالعه با توجه به محدودیت های قائل شده برای گزینش بیماران جهت ورود به مطالعه و به منظور به حداقل رساندن احتمال مداخله عوامل ایجاد کننده تورش، تعداد بیماران تکمیل کننده مرحله درمانی نسبتاً کم بود. به همین دلیل شاید یکی از دلایل عمده عدم تفاوت معنادار در ارزیابی های بین دو گروه درمانی، تعداد محدود جامعه آماری

to improve drug abuse outcomes, *Addict behave*, 1997, No 22, PP 233-45.

11-Griffit J.D., Rowan-Szal G.A., Roark R.R., Simpson D.D.: Contingency management in outpatients methadone treatment: A meta-analysis, *Drug & alcohol dependece*, 2000, No 58, PP 55-66.

12-Gruber K, Chutuape M.A., Stitzer M.L: Reinforcement-based intensive outpatient treatment for innercity opiate abuser: a short term evaluation, *Drug & alcohol depend*, 2000, No 57, PP 211-23.

13-Nilson P, The use of opioids in the management of opioid dependence: First ed, Health Canada, 1992, 1-11.

14-Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo g, Gessa G, Gasbarrini G: Ability of Baclofen in reducing alcohol craving and intake, *Alcohol clini & exper research*, 2000, No 24, PP 67-71.

15-Cousins M.S., Roberts D.C., wit H: GABA receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent finding, *Drug & alcohol depend*, 2002, No 65, PP 209-20.

16-Brebner K, Phelan R, Roberts D.C.: Effect of Baclofen on cocaine self-adminstration in rats reinforced under fixed-ratio and progressive ratios schedules, *Psychopharmacology*, 2000, No 3, PP 314-21.

17-Roberts D.C., Andrews M.M., Vickers G: Baclofen attenuates the reinforcing effects of cocaine in rats, *Neuropsychopharmacology*, 1996, No 15, PP 417-23.

18-Xi Z.X., Stein E.A: Baclofen inhibits heroin self-adminstration behavior and mesolimbic dopamine release, *J pharmacol exp ther*, 1999, No 290, PP 1369-74.

19-Bexis S, Ong J, White J: Attenuation of morphine withdrawal signs by GABA (B) receptor agonist Baclofen, *Lifesci*, 2001, No 70, PP 395-401.

20-Rawsno R.A. McCann M.J., Hasson A.L.: Addictive medicine, *J counselor*, 2000, No 5, PP 18-26.

21-Rawsno R.A., McCann M.J., Hasson A.L: Addiction pharmacotherapy, *J psychoactive drugs*, 2000, No 4, PP 371-78.

22-Gossop M, The development of a short opiate withdrawal scale (SOWS), *Addict behave*, 1990, No 15, PP 487-90.

23-Gowing L, Ali R, White J: Opioid antagonists and adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal, Oxford, 2001.

24-Assadi M, Ragoodarzi R, Ahadi-Abhari A: Baclofen for maintenance treatment of opioid dependence: A randomized double-blind clinical trial, *BMC psychiatr*, 2003, No 3.

25-Ahmadi-Abhari S.M., Akhondzadeh S, Assadi S.M., Shabestari O.L., Farzanegan Z.M., Kamelipour A.: Baclofen versus clonidine in the treatment of opiates withdrawal, side effects asoects: A double-blind randomized controlled trial, *J clinic pharmacy & therap*, 2001, No 26, PP 67-71.

26-Zarrin M.R., Mousa-Ahmadi E: Effects of GABAergic system on naloxane-induced jumping in morphine-dependent mice, *Eur J Pharmacol*, 1999, No 381, PP 129-33.