

کارآزمایی بالینی جهت بررسی تأثیر اولانزاپین در درمان نگهدارنده وابستگی به مواد افیونی

آذرخش مکری^۱، جمال شمس^۲، امیر هوشنگ باقری
ولوجردی^۳، هدایت صحرایی^۴، محبوبه یعقوبی^۵، حامد اختیاری^۶

چکیده

مقدمه: در تحقیق حاضر محققان به بررسی تأثیر الانزاپین بر کاهش عود سوء مصرف در افرادی که مبتلا به بیماری دیگری جز وابستگی به مواد افیونی نیستند می‌پردازند. **روش:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) طراحی گردید. جامعه مورد مطالعه مردان وابسته به مواد افیونی (بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR) مراجعه کننده به درمانگاه اعتیاد مرکز ملی مطالعات اعتیاد بودند. بیماران در طی ۷ تا ۱۰ روز با استفاده از کلونیدین، کلونازپام، دیسکلومین و NSAIDs به صورت سرپایی سم‌زدایی شدند. در مرحله دوم، از بین بیماران مرد مراجعه کننده، افراد واجد شرایط ورود به طرح انتخاب شدند. فرم‌های اطلاعاتی جمعیت‌شناختی، رضایت‌نامه شرکت در طرح و پرسشنامه شدت اعتیاد (ASI) و تست‌های افسردگی بک و خودسنجی زونگ تکمیل گردید. ۴۰ نفر از افراد حائز شرایط در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند (هر گروه ۲۰ نفر). تخصیص تصادفی نمونه‌ها به دو گروه درمان فعال (با پانزده میلی گرم

۱. نویسنده مسؤول: استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران. پست الکترونیکی: mokriazr@tums.ac.ir

۲. استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. روانپزشک

۴. دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه...

۵. پزشک عمومی مرکز ملی مطالعات اعتیاد

۶. رئیس آزمایشگاه عصب‌شناختی مرکز ملی مطالعات اعتیاد

الانزاین) و دارونما به روش بلوک‌بندی انجام شد. مطالعه ۸ هفته ادامه یافت. یافته‌ها: نتایج حاکی از آن بود که بیماران هر دو گروه مورد بررسی در طول زمان، کاهش تمامی شاخص‌های ASI را نشان دادند ولی بین دو گروه مورد مطالعه از نظر میزان این کاهش در طول زمان تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در مقایسه میزان بروز افسردگی و اضطراب بر حسب معیارهای بک و زونگ در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از مداخله در هر دو گروه با در نظر گرفتن فاکتور زمان تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت، ولی بین دو گروه در طول زمان پیگیری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. از نظر تعداد دفعات و زمان میل به مصرف مواد در هر دو گروه مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پیگیری بر حسب فاکتورهای زمان تفاوت معنی‌داری یافت شد. ولی بین دو گروه در طول زمان پیگیری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. با گذشت زمان احتمال بقاء در درمان کاهش یافته و از نظر آماری تفاوت معناداری بین دو روش وجود داشت. نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه کارآیی الانزاین در درمان نگهدارنده مواد افیونی را تأیید نمی‌نماید.

کلید واژه‌ها: الانزاین، عود، درمان نگهدارنده، وابستگی به مواد افیونی.

مقدمه

یکی از مشکلات اجتماعی و بهداشتی ایران و جهان مصرف مواد مخدر است. در ایران با جمعیت حدود هفتاد میلیون نفر، حدود ۱/۲ تا ۲ میلیون معتاد به مواد مخدر وجود دارد که این میزان در برخی گزارشات به چهار میلیون نفر نیز می‌رسد. این بیماری در بین بیماران روان‌پزشک‌ها شایع‌تر از جمعیت عمومی می‌باشد (سادوک^۱ و همکاران، ۲۰۰۲). یکی از بیماری‌های روان‌پزشکی که همراهی زیادی با مصرف مواد مخدر دارد، اسکیزوفرنی می‌باشد که این همراهی موجب افزایش همبودی اسکیزوفرنی می‌شود. در بیماران اسکیزوفرنی از دو دسته داروی ضد جنون جهت درمان استفاده می‌شود، داروهای دوپامین بلوکر^۲ یا DA و داروهای سروتونین - دوپامین بلوکر^۳ یا SDA در بیمارانی که از داروهای SDA مثل کلوزاپین، الانزاین و کوئتیاپین جهت درمان استفاده می‌شود، شانس تشخیص همزمان^۴ فوق (همبودی اعتیاد و اسکیزوفرنیا) کاهش می‌یابد. در متون و کتب مرجع روان‌پزشکی در مورد علل این کاهش تشخیص همزمان، به عللی چون احتمال کمتر ایجاد عوارض

1. Sadock

2. Dopamine Antagonist

3. Antagonist Serotonine Dopamine

4. comorbidity

خارج هرمی^۱، عدم ایجاد خلق ملال آور^۲، درمان بهتر علائم و عدم لزوم اقدام به خوددرمانی برای کم کردن عوارض و علائم از طرف بیمار، اشاره شده است. از سایر علل مطروحه، تأثیر مثبت این داروها بر خلق و بلوک گیرنده‌های سروتونینی از نوع 5HT₂ نیز قابل ذکر می‌باشد (پوتوین و استیپ^۳، ۲۰۰۳). بر اساس مطالعات فارماکولوژیک انجام شده، سروتونین و دوپامین و گیرنده‌های مربوط به آنها که در ایجاد اثر تقویتی داروهای مرتبط با شکل‌گیری اعتیاد دخیل هستند (کامدا^۴ و همکاران، ۲۰۰۰؛ کریک و کوپ^۵، ۱۹۹۸؛ زرین‌دست^۶ و همکاران، ۲۰۰۳؛ صحرایی و همکاران، ۱۳۸۱؛ مانزاندو و آگیولار^۷، ۲۰۰۱). با توجه به تمایل زیاد الانزاپین برای گیرنده‌های دوپامینی (D₁، D₃، D₄) و سروتونین (5HT₁، 5HT₂) این احتمال وجود دارد که کاهش همبودی اسکیزوفرنی و مصرف مواد به دنبال مصرف الانزاپین، به علت تغییر در میزان عملکرد گیرنده‌های دوپامینی و سروتونینی باشد.

هاچینسون^۸ و همکاران (۲۰۰۱) در مطالعه‌ای به اثر الانزاپین بر اشتیاق شدید به مصرف الکل پس از مواجهه با نشانه‌های مربوط به الکل و کاهش اثر پاداشی آن پرداختند. بر اساس نتایج حاصل از مطالعه ایشان الانزاپین اشتیاق شدید به مصرف را پس از مواجهه با نشانه‌های الکل کاهش داده ولی اثری بر خواص پاداشی الکل ندارد.

کمپمن^۹ و همکاران (۲۰۰۳) در مطالعه خود ۳۰ بیمار وابسته به کوکائین را به مدت ۱۲ هفته تحت درمان با ۱۰ میلی گرم الانزاپین قرار دادند. نتایج نشان داد که الانزاپین تأثیری بر اندکس شدت وابستگی، میل به مصرف، ادامه درمان و ... ندارد.

هاچینسون و همکاران (۲۰۰۴) در مطالعه خود به تأثیر الانزاپین بر میل به مصرف نیکوتین پس از مواجهه با نشانه‌های آن پرداختند. ۵ روز مصرف الانزاپین موجب کم شدن میل به مصرف نیکوتین شده ولی بر احساس ذهنی حاصل از مصرف سیگار تأثیری نداشت.

1. extrayramidal
2. dysphoria
3. Potvin & Stip
4. Kameda
5. Kreek & Koob
6. Zarindast
7. Manzanedo & Aguilar
8. Hutchison
9. Kampman

با وجود کامل بودن پایه‌های نظری احتمال تأثیرگذاری الانزاپین روی شیوه درمان سوء مصرف مواد، تاکنون مطالعه جامعی روی تأثیرات این دارو بر بهبود سیر درمانی بیماران وابسته به مواد افیونی گزارش نشده است. بنابراین در تحقیق حاضر به بررسی تأثیر الانزاپین بر کاهش عود سوء مصرف در افراد مبتلا وابستگی به مواد افیونی (بدون سابقه اختلالات سایکوتیک) پرداخته شد.

روش

جامعه، نمونه و روش نمونه‌گیری

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی^۱ (RCT) طراحی گردید. در این مطالعه دو گروه وجود داشت:

۱. گروهی که داروی دارونما دریافت کردند.

۲. گروهی که تحت درمان با الانزاپین قرار گرفتند.

بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند به صورت اتفاقی و به تعداد مساوی در دو گروه قرار گرفتند.

جامعه مورد مطالعه، مردان وابسته به مواد افیونی (بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR) مراجعه‌کننده به درمانگاه اعتیاد مرکز ملی مطالعات اعتیاد بودند. روش نمونه‌گیری به صورت تصادفی^۲ از نوع در دسترس بود. بدین ترتیب تمامی بیماران دارای معیارهای ورود به مطالعه که از شروع طرح به درمانگاه ترک اعتیاد مرکز ملی مطالعات اعتیاد مراجعه کرده مورد بررسی قرار گرفتند و به روش بلوکی و دوسوکور، افراد به صورت تصادفی به یکی از دو گروه وارد شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از:

۱. داشتن معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR برای وابستگی به مواد مخدر (مواد افیونی)

۲. مرد بودن

۳. سن بین ۶۰-۱۸ سال

1. Randomized Clinical Trial

2. random allocation

۴. گرفتن رضایت کتبی آگاهانه از بیمار
 ۵. پشت سر گذاشتن سم‌زدایی سرپایی و داشتن تست ادرار منفی معیارهای خروج عبارت بودند از:
 ۱. زن بودن
 ۲. وجود تشخیص اختلال خلقی دوقطبی یا اختلال سایکوتیک در گذشته یا زمان مطالعه (بر اساس معیارهای DSM-IV)
 ۳. وجود اختلال افسردگی اساسی (بر اساس معیارهای DSM-IV) یا خطر خودکشی در زمان مطالعه
 ۴. استفاده از ECT از شش ماه قبل از مطالعه
 ۵. استفاده از داروهایی مانند میرتازاپین که 5HT₂ را بلوک می‌کند و داروهایی که خواص آنتی‌دوپامینرژیک دارند مانند متوکلوپرامید و پرومتازین
 ۶. استفاده از لیتیم و سدیم والپروات
 ۷. وابستگی به الکل یا سایر موارد
 ۸. سابقه زخم دستگاه گوارش و بیماری کبدی یا بیماری کلیوی
 ۹. سابقه ضایعات مغزی، بیماری عروقی مغزی، صرع یا بیماری پارکینسون
 ۱۰. سابقه آسم یا بیماری انسداد ریوی
 ۱۱. عدم توانایی فهم ارقام مقیاس‌ها
 ۱۲. نداشتن تلفن تماس برای پیگیری (در صورت عدم مراجعه به درمانگاه اعتیاد)
- این مطالعه در درمانگاه پژوهشی مرکز ملی مطالعات اعتیاد ایران در فاصله سالهای ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۶ اجرا گردید. طرح اولیه این پژوهش در شورای پژوهشی مرکز ملی مطالعات اعتیاد به تصویب رسیده و مراحل طراحی RCT و فرم‌های رضایت‌نامه تهیه شده به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران رسیده است.

از بین بیماران مرد مراجعه کننده افراد واجد شرایط ورود به طرح انتخاب و پس از دادن اطلاعات لازم به بیمار و خانواده وی در مورد طرح، فرم های اطلاعاتی دموگرافیک، رضایت نامه شرکت در طرح و پرسشنامه شدت اعتیاد^۱ با (ASI) و تست های افسردگی بک و زونک تکمیل گردید. ارزیابی های لازم برای شروع سم زدایی مثل مشاوره قلب و FKG برای افراد بالای ۴۰ سال نیز صورت گرفت.

بیماران در طی ۷ تا ۱۰ روز با استفاده از کلونیدین، کلونازپام، دیسکلومین و NSAIDs به صورت سرپایی سم زدایی شدند. در نیمه دوم دوره فوق داروها به تدریج قطع شدند و در صورت وجود مشکلات خواب کلونازپام (۱ تا ۲ میلی گرم) در بیماران تجویز شد در پایان دوره سم زدایی برای تعیین عدم وابستگی به مواد افیونی آزمون چالش نالوکسون (NCT) با تزریق ۰/۸ میلی گرم نالوکسان (زیرجلدی) انجام شد. در صورت منفی شدن آزمون مزبور و پس از کسب رضایت نامه کتبی بیماران وارد کار آزمایی بالینی (دوره نگهدارنده) می شدند. پس از انجام سم زدایی سرپایی، بیماران داوطلب و دارای تست منفی ادرار از نظر وجود اپیوم مجدداً بررسی شده و در صورت تمایل به ادامه طرح تحت ارزیابی های فیزیکی و روانی قرار گرفتند. ۲۰ نفر از افراد حائز شرایط در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند. تخصیص تصادفی نمونه ها به دو گروه درمان فعال و دارونما (دارونما) به روش بلوک بندی انجام شد.

مطالعه ۸ هفته ادامه یافت. در آغاز مطالعه (دوره نگهدارنده) هر بیمار به طور تصادفی (با استفاده از لیست اعداد تصادفی کامپیوتری) در یکی از دو گروه قرار می گرفت گروهی که روزانه ۱۵ میلی گرم اولانزاپین و گروهی که دارونما دریافت می کرد. در هر دو گروه در صورت وجود مشکلات خواب ۱ تا ۲ میلی گرم کلونازپام (هنگام خواب) تجویز می شد. دوز آغازین اولانزاپین ۵mg بود که با افزایش روزانه ۵mg میلی گرم در نهایت به ۱۵mg میلی گرم در روز می رسید. در واقع، بیماران از روز سوم روزانه ۳ قرص ۵mg در ۲ دوز دریافت می کردند برای رعایت دوسوکور بودن مطالعه، قرص های دارونما دقیقاً مشابه قرص های اولانزاپین تهیه و تجویز شده بود و آزماینده نیز

از نوع قرص‌ها اطلاعی نداشت. بیماران ملزم بودند برای ویزیت‌های هفتگی به درمانگاه اعتیاد مرکز ملی مطالعات اعتیاد مراجعه نمایند.

برای گروه مورد به مدت ۸ هفته الانزاپین با دوز متوسط ۱۵ میلی گرم و برای گروه شاهد نیز دارونما به تعداد مشابه تجویز شد. اعضای هر دو گروه در مدت انجام طرح، مشاوره روان‌شناختی به صورت جلسات گروهی ساختاریافته بر اساس پروتکل‌های استاندارد را به صورت یک جلسه در هفته دریافت می‌کردند.

ابزار

جمع‌آوری اطلاعات بر اساس مصاحبه، مشاهده و پرسشنامه بود. در ابتدای مطالعه تشخیص وابستگی به مواد افیونی بر اساس مصاحبه بالینی بر مبنای ملاک‌های تشخیصی DSM-IV-TR صورت گرفت. پرسشنامه‌های مربوط به تاریخچه و اطلاعات دموگرافیک توسط رزیدنت تکمیل گردید. بیماران توسط رزیدنت معاینه شده و از افراد بالای ۴۰ سال مشاوره قلب و EKG به عمل آمد. جهت کور کردن مطالعه، به هر بیمار کد داده شده و شماره کد بیمار ثبت شد و بر اساس کد و به صورت کور توسط مسئول به بیماران داده شد.

آزمایشات روتین مشتمل بر آزمایش حذف، قند خون، چربی‌ها و عملکرد کبدی (FBS، CBC، LFT، Chol، TG، و آزمایشات کلیوی در ابتدای مطالعه انجام شدند. آزمایشات چربی و قند خون (TG & Chol & FBS) هر ماه نیز انجام گردید.

در پژوهش حاضر از پرسشنامه‌های زیر استفاده شد:

۱. پرسشنامه شدت اعتیاد (ASI): برای بررسی وضعیت بالینی بیماران از شاخص شدت اعتیاد (ویرایش پنجم) استفاده شد. ASI در واقع یک مصاحبه نیمه‌ساختاریافته است که توسط متخصصان بالینی و پژوهشگران آموزش دیده، به صورت رو در رو از بیماران گرفته می‌شود. این پرسشنامه مشکلات بیماران را در هر زمینه در طول ۳۰ روز گذشته، در طول سال گذشته و در طی عمر بیمار ثبت می‌کند. ASI در هر قسمت، یک نمره کلی به دست می‌دهد و چگونگی وضعیت فرد در آن

قسمت را درجه‌بندی می‌کند. این پرسشنامه شامل ۱۱۶ سؤال می‌باشد. ۸ سؤال از وضعیت پزشکی، ۲۱ سؤال از وضعیت شغلی، ۲۴ سؤال از وضعیت مصرف مواد مخدر و الکل، ۲۷ سؤال از وضعیت حقوقی، ۲۳ سؤال از وضعیت خانوادگی و ۱۳ سؤال از وضعیت روانی بیمار پرسیده می‌شود (مک‌للان^۱ و همکاران، ۱۹۹۵). این پرسشنامه در ابتدا و هر ماه یک بار تکمیل گردید (نسخه فارسی آزمون ASI مراحل نهایی کار آزمای خود را توسط عاطف وحید در انستیتو روان‌پزشکی و روان‌شناسی با همکاری مرکز ملی مطالعات اعتیاد طی می‌نماید).

۲. پرسشنامه افسردگی بک: این پرسشنامه نیز در ابتدا و سپس هر هفته تکمیل شد. در تست بک (۲۱ سؤالی) به هر سؤال یک پاسخ داده می‌شود که از صفر تا سه نمره می‌گیرد و جمع نمرات از صفر تا ۶۳ نوسان دارد، شدت افسردگی به شرح ذیل می‌باشد:

بدون افسردگی (۰-۹)، افسردگی خفیف (۱۰-۱۸)، افسردگی متوسط (۱۹-۲۹) و افسردگی شدید (۳۰-۶۳) (امامی مبینی، ۱۳۷۷).

۳. مقیاس خودسنجی اضطراب زونگ: این مقیاس در سال ۱۹۷۰ ساخته شد. مقیاس خودسنجی اضطراب زونگ، ابزار مناسبی برای سنجش اضطراب می‌باشد، زیرا نتایج حاصل از مصاحبه بالینی نشان داده است که در حدود ۷۵٪ آزمودنی‌هایی که با مقیاس زونگ تشخیص داده شده بودند، ملاک‌های تشخیصی لازم برای یک اختلال اضطرابی را داشتند (توزنده‌جانی، ۱۳۷۲). بررسی‌های انجام شده روی بیش از ۵۰۰ نفر، همبستگی بین مقیاس اضطراب هامیلتون و زونگ را با استفاده از روش همبستگی پیرسون ۰/۷۱ نشان داد. برای محاسبه پایایی مقیاس از روش ضریب انسجام که میزان همبستگی درونی یا تعانس سؤالات را مورد بررسی قرار می‌دهد، استفاده شد و تحلیل‌های آماری نشان‌دهنده ضریبی برابر ۰/۸۴ بود که بیانگر پایایی بالای این مقیاس می‌باشد (کرمی، ۱۳۸۲).

۴. چک‌لیست علائم محرومیت پس از سم‌زدایی: این چک‌لیست به‌طور هفتگی توسط بیمار در منزل تکمیل شد. مفاد آن نمونه ترجمه شده‌ای از فرم اصلی بود (بیکل^۲ و همکاران، ۱۹۸۸).

1. Mc Lellan

2. Bickel

۵. پرسشنامه ولع مصرف هالیکاس^۱: این پرسشنامه مربوط به بررسی شدت مصرف پس از سم‌زدایی است که به‌طور روزانه توسط بیمار در منزل تکمیل شد و موارد و شدت ولع مصرف را در طی هفته گذشته ثبت می‌نماید. نمونه ترجمه شده این پرسشنامه از فرم اصلی در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت (هالیکاس و همکاران، ۱۹۹۱).

همچنین تست سم‌شناسی ادرار به وسیله روش دیپ‌استیک^۲ ساخت شرکت آکون^۳، جهت بررسی مصرف مواد افیونی به عنوان شاخص پایداری درمان پس از سم‌زدایی و سپس هر هفته جهت کنترل مصرف مواد افیونی انجام شد. مسئولیت تنظیم دارو و پیگیری‌های مربوطه به عهده پزشک مجری طرح بود. پیگیری‌های لازم در زمان مراجعه بیماران برای شرکت در جلسات مشاوره گروهی انجام شد.

ملاحظات اخلاقی در دو بُعد در نظر بود:

۱. سلامت و خطرات متوجه بیمار: خطرات متوجه بیمار مربوط به عوارض الانزاپین بود. عوارض مربوطه چون افزایش قند و چربی خون پایش می‌شد تا در صورت نیاز اقدامات لازم چون کاهش دوز و قطع دارو انجام شود که چنین موردی پیش نیامد.
۲. رازداری: کلیه اطلاعات محرمانه و فقط در دسترس مجریان طرح می‌باشد. اطلاعات کامل در مورد طرح به اطلاع همه شرکت‌کنندگان رسید و رضایت‌نامه کتبی اخذ می‌شد. بیماران داوطلب وارد طرح شدند و هیچ‌گونه اجبار و یا اصراری برای شرکت در طرح نبود. با همه این موارد بیماران هر موقع که اراده می‌کردند می‌توانستند از طرح خارج شوند و از سایر سرویس‌های مرکز تحقیقات اعتیاد استفاده کنند.

یافته‌ها

الف) یافته‌های توصیفی جهت مقایسه وضعیت دو گروه قبل از اجرای مداخله

تعداد ۴۰ نفر بیمار وارد مطالعه شدند که تعداد ۲۰ نفر در گروه درمانی الانزاپین و تعداد ۲۰ نفر در گروه درمانی با دارونما قرار داشتند. میانگین سنی بیماران $34/5 \pm 9/5$ سال بود و میانگین سن در

1. Halikas
2. Dipstick
3. Acon

بین دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی دار نداشت. نزدیک به نیمی از بیماران مورد مطالعه ۱۹ نفر (۴۸٪) متأهل بودند و از نظر آماری بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی دار وجود نداشت. تعداد ۲۴ نفر (۶۰٪) در منزل شخصی زندگی می کردند که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. از نظر شغلی اکثریت بیماران مورد مطالعه ۲۵ نفر (۶۳٪) شاغل بودند و از نظر آماری وضعیت شغلی در بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی دار وجود نداشت. از نظر مقایسه تعداد سال های تحصیل از نظر آماری در بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی دار وجود نداشت (گروه الانزایین: $9/8 \pm 3$ و گروه دارونما: $9/6 \pm 3/5$). میانگین زمان شروع مصرف مواد از 18 ± 10 سال در افراد مورد مطالعه بود و از نظر آماری تفاوت بارزی قبل از مداخله در بین ۲ گروه مورد مطالعه وجود نداشت. میانگین مدت زمان وابستگی مصرف مواد 8 ± 7 سال بود و از نظر آماری تفاوت بارزی قبل از مداخله در بین ۲ گروه مورد مطالعه وجود نداشت. فراوان ترین نوع ماده مخدر مصرفی کراک ۲۵ مورد (۶۲٪) بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$) (جدول ۱) فراوان ترین روش مصرف مواد مخدر تدخینی ۲۸ مورد (۷۰٪) بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($P < 0/09$).

جدول ۱: مقایسه توزیع فراوانی نوع مواد مصرفی افیونی بر حسب گروه های دارویی مورد مطالعه

گروه نوع	الانزایین (درصد) فراوانی	دارونما (درصد) فراوانی	کل (درصد) فراوانی
هروئین	۱(۵)	۳(۱۵)	۴(۱۰)
تریاک	۶(۳۰)	۴(۲۰)	۱۰(۲۵)
ترکیب چند ماده	۰(۰)	۱(۵)	۱(۲/۵)
کراک	۱۳(۶۵)	۱۲(۶۰)	۲۵(۶۲/۵)
کل	۲۰(۱۰۰)	۲۰(۱۰۰)	۴۰(۱۰۰)

میانگین تعداد موارد درمان قبلی انجام شده برای ترک اعتیاد 5 ± 4 سال بود و از نظر آماری تفاوت بارزی در بین ۲ گروه مورد مطالعه وجود نداشت. اکثریت بیماران (۳۶ نفر) در دو گروه سابقه

کارآزمایی بالینی جهت بررسی تأثیر اولانزاپین در...

تزریق مواد نداشتند و از نظر آماری تفاوت بارزی در بین ۲ گروه مورد مطالعه وجود نداشت. میانگین هزینه مصرف مواد در جمعیت مورد مطالعه 11 ± 12 دلار بود و از نظر آماری تفاوت بارزی در بین گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. بین دو گروه این مطالعه در شاخص‌های شش گانه ASI (وضعیت طبی، اشتغال، خانوادگی، سوء مصرف، روان‌پزشکی و الکلی) اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. همچنین نتایج نمرات افسردگی و اضطراب معیارهای زونگ و بک نیز در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد.

جدول ۲: توزیع فراوانی گروه‌های دارویی مورد مطالعه بر حسب روش مصرف مواد افیونی

گروه	الانزاپین (درصد فراوانی)	دارونما (درصد فراوانی)	کل (درصد فراوانی)
خوراکی	۵(۲۵)	۲(۱۰)	۷(۱۷)
مشامی	۰	۴(۲۰)	۴(۱۰)
تدخینی	۱۴(۷۰)	۱۴(۷۰)	۲۸(۷۰)
تزریقی	۱(۵)	۰	۱(۳)
کل	۲۰(۱۰۰)	۲۰(۱۰۰)	۴۰(۱۰۰)

ب) یافته‌های پس از اجرای مداخله دارویی

از نظر مقایسه شاخص‌های شدت اعتیاد (ASI) در هر دو گروه مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پایش و پیگیری بعد از آن تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. بیماران با مصرف هر یک از دو دارو در طول زمان کاهش تمامی شاخص‌های ASI را نشان دادند ولی بین ۲ گروه از نظر میزان کاهش در طول زمان تفاوتی باهم وجود نداشت (نمودار ۱-الف).

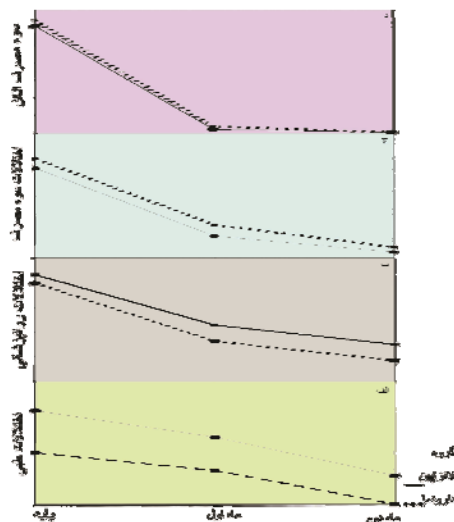
نمودار (الف): مقایسه بین جزء طبی تست شدت اعتیاد در حالت پایه و مراحل پیگیری بین دو گروه مورد مطالعه: (ارزش P برابر با ۰/۰۰۱ است که به معنای کاهش جزء طبی آزمون شدت اعتیاد در کل افراد مورد مطالعه و در مقایسه با حالت پایه است).

نمودار (ب): مقایسه بین جزء روان‌پزشکی در حالت پایه و مراحل پیگیری بین دو گروه مورد مطالعه: ($F = ۶۱, P < ۰/۰۰۱$)

نمودار (ج): مقایسه بین جزء وضعیت سوء مصرف در حالت پایه و مراحل پیگیری بین دو گروه مورد مطالعه: ($F = ۶۱۳, P < ۰/۰۰۱$)

نمودار (د): مقایسه بین جزء مصرف الکل تست در حالت پایه و مراحل پیگیری بین دو گروه مورد مطالعه: ($F = ۷۱۸, P < ۰/۰۰۱$)

از نظر مقایسه جزء روان‌پزشکی تست در هر دو گروه مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از آن تفاوت معنی‌داری وجود داشت. بیماران با مصرف هر یک از دو دارو در طول زمان کاهش جزء روان‌پزشکی تست را داشتند ولی بین ۲ گروه از نظر میزان کاهش در طول زمان تفاوتی با هم وجود نداشت (نمودار ۱-ب).



نمودار ۱: تغییرات شاخص‌های پایه و ماهیانه در طی درمان دو ماهه با الانزاپین و دارونما

از نظر مقایسه میانگین وضعیت سوء مصرف مواد در بیماران مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پیگیری کاهش وجود داشت ($P < ۰/۰۰۱$). بیماران با مصرف هر یک از دو دارو در طول زمان

کارآزمایی بالینی جهت بررسی تأثیر اولانزاپین در...

کاهش سوء مصرف مواد را داشتند ولی بین ۲ گروه از نظر میزان کاهش در طول زمان تفاوتی باهم وجود نداشت (نمودار ۱-ج).

از نظر مقایسه جزء مصرف الکل تست در هر دو گروه مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از آن تفاوت معنی داری وجود داشت. بیماران با مصرف هر یک از دو دارو در طول زمان کاهش جزء مصرف الکل تست را داشتند ولی بین ۲ گروه از نظر میزان کاهش در طول زمان تفاوتی باهم وجود نداشت (نمودار ۱-د).

از نظر مقایسه شدت علائم ترک در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از مداخله در هر دو گروه مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از آن تفاوت معنی داری وجود داشت (جدول ۳).
از نظر وجود شدت علائم ترک در هر دو گروه مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از آن تفاوت معنی داری وجود داشت ($P < 0.05$). ولی بین دو گروه از نظر میزان کاهش شدت علائم ترک در طول زمان تفاوت معنی داری وجود نداشت (نمودار ۲-الف).

جدول ۳: توصیف میانگین شدت علائم ترک در حالت پایه و مراحل پیگیری به وسیله اندازه گیری مکرر

P-value	میانگین شدت علائم ترک		نوع دارو	زمان پیگیری
	انحراف معیار	میانگین		
۰/۰۰۱	۱۱/۲	۳۲/۸	الانزاپین	حالت پایه
	۱۲/۸	۴۰/۵	دارونما	
	۱۷	۲۵	الانزاپین	۲ هفته بعد
	۹	۳۰	دارونما	
	۱۱	۱۷	الانزاپین	۴ هفته بعد
	۱۱	۳۱	دارونما	
	۹	۱۲/۸	الانزاپین	۶ هفته بعد
	۱۱	۳۱	دارونما	
	۷	۶/۴	الانزاپین	۸ هفته بعد
	۵/۸	۷/۱	دارونما	

مقصود P-value کاهش شدت علائم ترک در کل افراد مورد مطالعه و در مقایسه با حالت پایه است.

در مقایسه میزان بروز افسردگی بر حسب معیارهای بک و زونک در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از مداخله نیز در حالت کلی کاهش میزان معیار زونک در هر دو گروه با در نظر گرفتن فاکتور زمان تفاوت آماری معنی داری وجود داشت. ($P < 0/05$) ولی بین دو گروه در طول زمان تفاوت معنی داری وجود نداشت (نمودار ۲-ب).

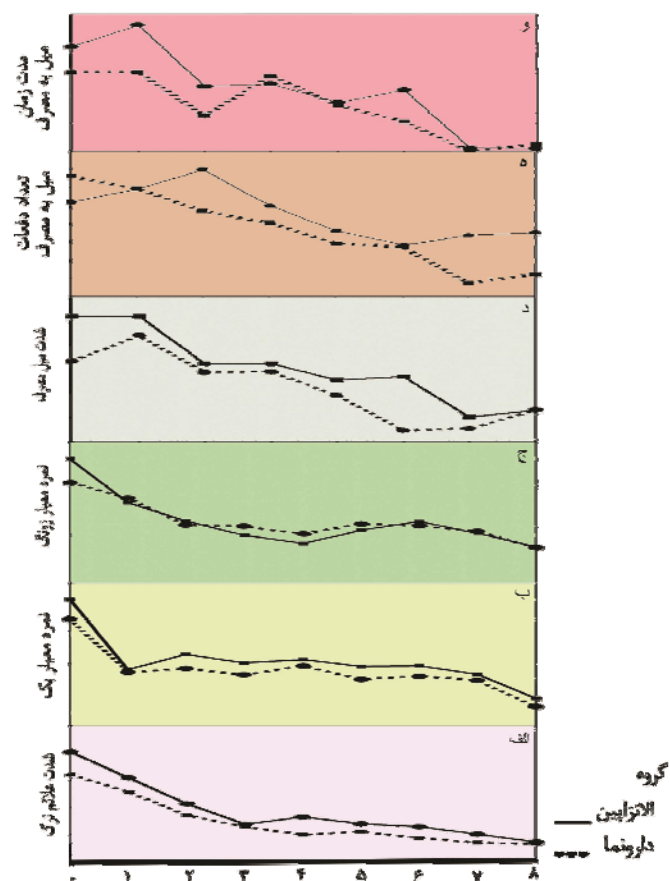
از نظر مقایسه معیار بک در هر دو گروه مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از آن در حالت کلی میزان معیار در هر دو گروه کاهش داشته که از نظر آماری تفاوت معنی داری وجود داشت ($P < 0/05$). ولی بین دو گروه از نظر معیار بک در طول زمان تفاوت معنی داری وجود نداشت (نمودار ۲-ج).

مقایسه بین شدت میل به مصرف بر حسب معیارهای هالیکاس در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از درمان نشان دهنده موارد زیر بود:

۱. شدت میل به مصرف: از نظر میزان شدت در هر دو گروه مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پیگیری بر حسب فاکتورهای زمان تفاوت معنی داری وجود داشت. ولی بین دو گروه در طول زمان تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P > 0/05$) (نمودار ۲-د).

۲. تعداد دفعات میل به مصرف مواد: از نظر تعداد دفعات میل به مصرف مواد در هر دو گروه مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پیگیری بر حسب فاکتورهای زمان تفاوت معنی داری وجود داشت. ولی بین دو گروه در طول زمان تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P > 0/05$) (نمودار ۲-ه).

۳. مدت زمان میل به مصرف مواد: از نظر مدت زمان میل به مصرف مواد در هر دو گروه مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پیگیری بر حسب فاکتورهای زمان تفاوت معنی داری وجود داشت. ولی بین دو گروه در طول زمان تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P > 0/05$) (نمودار ۲-و).



نمودار ۲: پایش هفتگی شاخص‌های شدت علائم ترک، عیارهای بک و زونک و شدت میل مصرف در طی ۸ هفته اجرای مطالعه در دو گروه الانزاپین و دارونما

در بررسی سنجش وضعیت ماندگاری در درمان بررسی تست مثبت با استفاده از تست اپیوم ادرار دو گروه مورد مطالعه در هفته ۵ به بعد از نظر آماری از تفاوت معنی‌داری برخوردار بودند (جدول ۴).

جدول ۴: مقایسه توزیع فراوانی آزمون مثبت ادرار بیماران مورد مطالعه در مراحل پیگیری

زمان	مداخله	(درصد) فراوانی	P-value
یک هفته بعد	الانزاپین	۴ (۲۰)	۰/۳۱
	دارونما	۲ (۱۰)	
۲ هفته بعد	الانزاپین	۱۱ (۵۵)	۰/۵۳
	دارونما	۵ (۲۵)	
۳ هفته بعد	الانزاپین	۱۳ (۶۵)	۰/۰۵۶
	دارونما	۷ (۳۵)	
۴ هفته بعد	الانزاپین	۱۴ (۷۰)	۰/۱۰
	دارونما	۹ (۴۵)	
۵ هفته بعد	الانزاپین	۱۶ (۸۰)	۰/۰۴
	دارونما	۱۰ (۵۰)	
۶ هفته بعد	الانزاپین	۱۶ (۸۰)	۰/۰۴
	دارونما	۱۰ (۵۰)	
۷ هفته بعد	الانزاپین	۱۶ (۸۰)	۰/۰۴
	دارونما	۱۰ (۵۰)	
۸ هفته بعد	الانزاپین	۴ (۲۰)	۰/۳۱
	دارونما	۲ (۱۰)	

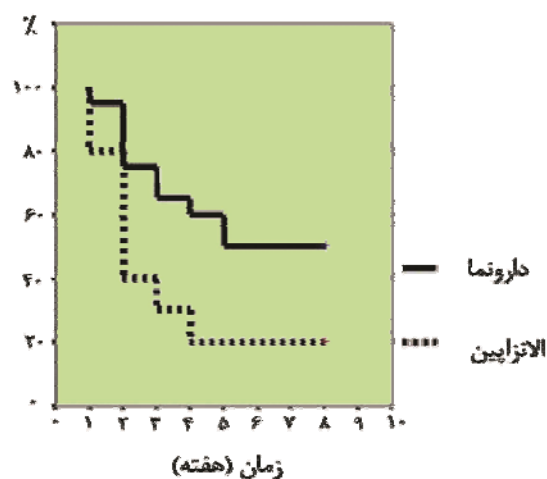
مطابق جدول میزان باقی ماندن در درمان در بیماران با روش الانزاپین در ۴ هفته ۲۰ درصد بود و با روش دارونما ۶۰ درصد بود. با گذشت زمان احتمال بقاء در درمان کاهش یافته و از نظر آماری تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو روش وجود داشت ($P < ۰/۰۱$) (جدول ۵).

جدول ۵: مقایسه بین میانگین میزان مدت باقی ماندن در درمان بین دو گروه مورد مطالعه

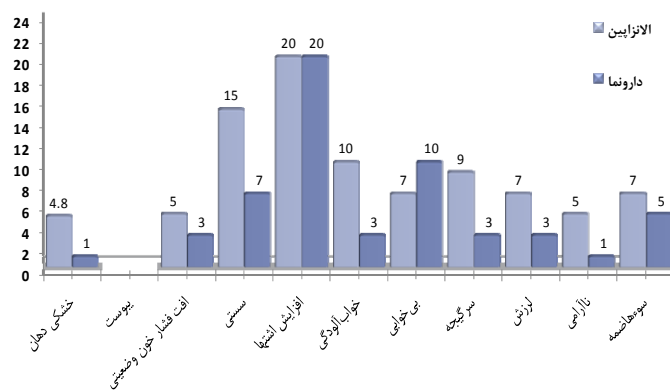
آمار	میانگین	۹۵٪ حدود اطمینان	P-value
الانزاپین	۳/۵	۴/۷۶-۲/۲۴	۰/۰۱
دارونما	۵/۹	۴/۵-۷/۳	

کارآزمایی بالینی جهت بررسی تأثیر اولانزاپین در...

در آنالیز بقا به روش کاپلان مایر و آزمون رتبه تفاوت بقای کلی در دو روش قابل ملاحظه بود ($P < 0.05$).



نمودار ۳: مقایسه بقای در درمان در مراحل پیگیری بعد از مداخله بین دو گروه مورد مطالعه



نمودار ۴: مقایسه عوارض ناشی از مداخله در مراحل پیگیری بین دو گروه افزایش اشتها مورد مطالعه

شایع ترین عارضه در گروه های مورد مطالعه افزایش اشتها بود که در تمام افراد دیده شده بود و از نظر تأثیر روی وزن میانگین افزایش وزن در گروه دارونما ۸ کیلوگرم و در گروه الانزاپین ۵ کیلوگرم بود.

بحث و نتیجه گیری

اگرچه اعتیاد به مواد افیونی از مهم ترین مشکلات بهداشتی و درمانی در ایران و بسیاری از کشورهای جهان به شمار می آید (نات^۱ و همکاران، ۲۰۰۷) و نزدیک به ۱۱ میلیون نفر طبق جدید آمارهای سال ۲۰۰۷ دچار آن می باشند (گزارش جهانی مواد UNODC، ۲۰۰۷) اما توفیق درمان های رایج از قبیل درمان های نگهدارنده در کنترل شرایط بیماری و حفظ درمان در یک دوره یک ساله کمتر از ۶۰ درصد برآورد می شود. به نظر می رسد درمان های نگهدارنده وابستگی به مواد افیونی، کنترل پاره ای از ابعاد مصرف نظیر ولع مصرف و یا اختلالات دیگر همراه با اعتیاد چندان موفق نمی باشند. لذا به کارگیری چهار دسته از داروهای مؤثر بر سیستم اعصاب یعنی ۱- ضد افسردگی ها، ۲- ضد تشنج ها، ۳- آگونیست های دوپامینی و ۴- ضد جنون ها (آنتی سایکوتیک) به عنوان داروهای تکمیلی و تقویتی در کنار درمان های نگهدارنده (به خصوص متادون) در چند سال اخیر مورد توجه قرار گرفته است. از این میان، داروی آنتی سایکوتیک آتیپیک الانزاپین با توجه به تأثیر گذاری دوگانه بر سامانه های دوپامینی و سروتونینی توجه خاصی را به خود جلب نموده است (آماتو^۲ و همکاران، ۲۰۰۸).

مطالعات پراکنده ای روی تأثیرات داروی الانزاپین به صورت تک داروی درمانی^۳ و داروی تکمیلی درمان^۴ در وابستگی به مواد مختلف نظیر الککل (هاچینسون و همکاران، ۲۰۰۱) و سیگار (روزنو^۵ و

1. Nutt
2. Amato
3. single therapy
4. adjuvant therapy
5. Rohsenow

همکاران، ۲۰۰۸) در چند سال اخیر انجام شده است. اما حجم عمده پژوهش‌های مربوط به این حوزه روی سوء مصرف کوکائین صورت گرفته است (اسملسون^۱، ۲۰۰۶).

مؤسسه کوکرین^۲ در سال ۲۰۰۸ با بررسی تمامی مقالات چاپ شده در این ارتباط نتیجه‌گیری در مورد تأثیر گذاری الانزاپین در بهبود ماندگاری در درمان در سوء مصرف کوکائین را با توجه به مطالعاتی که تاکنون انجام شده است غیر معتبر دانسته است و نیاز به مطالعات بیشتر را گوشزد نموده است (آماتو و همکاران، ۲۰۰۸). اما مطالعات چاپ شده در رابطه کاربرد الانزاپین در وابستگی به مواد افیونی بسیار محدود می‌باشد. آخرین مطالعه چاپ شده در این رابطه، اگرچه این درمان را در کاهش مقدار پرخاشگری^۳ در دوره درمان اعتیاد به هروئین مؤثرتر از کلونازپام و فلوکستین دانسته است. اما نتوانسته است تفاوت معنی‌داری را در نتایج درمان تکمیلی با این دارو نشان دهد (گرا^۴ و همکاران، ۲۰۰۶).

به نظر می‌رسد با توجه به نتایج گزارش شده در این مقاله، در این مطالعه RCT نیز که با طول دوره پیگیری دو ماهه و ارزیابی‌های هفتگی اجرا گردید نتایج مطالعات قبلی در عدم کارآیی الانزاپین به عنوان تک‌داروی نگهدارنده تکرار گردیده است. بررسی نتایج به‌دست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که در مقیاس ماندگاری در درمان که با حضور در جلسات پیگیری سنجیده شد و در بررسی تست‌های ادراری، گروه دارونما نتایج بهتری از گروه اولانزاپین نشان دادند. علاوه بر این، اولانزاپین در زمینه مقیاس‌های افسردگی بک و اضطراب زونگ، میل مصرف اویویدها (شدت، مدت، تعداد)، شدت سندرم ترک و مقیاس‌های حاصل از ASI بر دارونما برتری نداشته است.

اگرچه عوارض جدی اولانزاپین در این مطالعه دیده نشد، با این حال عوارض در حدی بود که درصدی از بیماران از ادامه مصرف اولانزاپین انصراف دادند. البته باید به خاطر داشت که این دارو می‌تواند عوارض دیگری از جمله افزایش وزن و دیابت در طولانی مدت به همراه داشته باشد که

1. Smelson
2. Cochrane
3. aggeression
4. Gerra

می‌تواند در درمان طولانی‌تر بارزتر شود و همین عوارض به تنهایی می‌توانند سودمندی آن را محدود سازند. در این مطالعه افراد تحت درمان با اولانزاپین افزایش وزنی کمتر از دارونما پیدا کردند، این ممکن است به دلیل این واقعیت باشد که گروه تحت درمان با اولانزاپین کمتر از گروه دارونما در درمان باقی ماندند. علی‌رغم این که گروه اولانزاپین عوارض بیشتری را گزارش کردند هیچ‌یک از افراد گروه اولانزاپین دچار عوارض جدی از جمله دیابت و افزایش آنزیم‌های کبدی بیش از سه برابر که نیاز به قطع دارو باشد، نشدند و البته نمی‌توان این احتمال را رد کرد که ریزش بیشتر گروه اولانزاپین به دلیل عوارض گزارش نشده باشد.

این واقعیت که اولانزاپین با تست ادراری مثبت بیشتر و ماندگاری کمتر در درمان همراه بود، می‌تواند مربوط به اثر این دارو بر گیرنده‌های دوپامینی باشد. بر اساس برخی مدل‌های حیوانی، درمان با آنتاگونیست‌های دوپامین سبب افزایش خودتجویزی کوکائین شده‌است، به نظر می‌رسد این اثرات مربوط به کاهش اثرات کوکائین، در نتیجه آنتاگونیسم دوپامین باشد. این مدل حیوانی را می‌توان با این مطالعه هماهنگ دانست (مازاندو و همکاران، ۲۰۰۱).

توضیح دیگر برای نتیجه درمانی نامناسب‌تر در گروه اولانزاپین، می‌تواند تشدید علائم محرومیت توسط این دارو به علت بلوک گیرنده دوپامین باشد. در حیوانات، قطع ناگهانی تجویز کوکائین با کاهش فعالیت دوپامینرژیک و تغییرات آستانه پاداش مغز همراه است و از این مسأله به عنوان مدلی برای توضیح افسردگی و تحریک‌پذیری بعد از قطع مصرف کوکائین و دیگر داروهای مؤثر بر سیستم دوپامینی مغز مانند هروئین استفاده می‌شود (مازاندو و همکاران، ۲۰۰۱).

در انسان‌ها مصرف مزمن کوکائین و هروئین با کاهش انتقال عصبی دوپامینرژیک همراه است که ممکن است زیربنای اختلال درک لذت و افزایش عطش مصرف در معتادین باشد. اولانزاپین به عنوان یک آنتاگونیست دوپامین ممکن است این اختلال درک لذت را تشدید کرده و پاک ماندن را برای گروه اولانزاپین دشوار سازد.

با این حال اگر اولانزاپین روی اختلال درک لذت اثری داشته یا این اثرات آن‌قدر ظریف بوده که در مقیاس‌های افسردگی بک و اضطراب زونک یا مقیاس‌های علائم ترک اوپیوم و میل مصرف مواد

هالیکاس مشهود نبوده است و یا این که افرادی که به علت این مشکل، دچار عود و مصرف مجدد مواد شده اند درمان را رها نموده و تست های مربوطه بر روی این افراد انجام نشده و لذا نمره این افراد در محاسبه کلی منظور نشده است.

در پژوهش حاضر تعداد افراد اندک بود و در نتیجه تعمیم نتایج به همه گروه های سوء مصرف کننده مواد افیونی دشوار می باشد. برای مثال تقریباً تمام آزمودنی های وارد شده در این مطالعه مردانی بودند که شدت مصرف اویوئید آنها نسبتاً بالا بود. بنابراین ممکن است نتایج این مطالعه را به گروه های دیگر مصرف کنندگان اویوئیدها که وابستگی آنها خفیف تر می باشد، تعمیم داد. دوز اولانزاپین در این مطالعه ۱۵ میلی گرم بود و شاید دوزهای بالاتر یا پایین تر نتایج متفاوتی به بار آورد. همچنین میزان بالای برون - رفت بیماران در مواردی بر قدرت تحلیل مطالعه اثر گذاشت.

بر اساس نتایج این مطالعه، پیشنهادهای ذیل جهت اجرای مطالعات بعدی ارائه می گردد:

- استفاده از حجم نمونه بیشتر
- انتخاب نمونه از طیف گسترده تر بیماران
- انجام مطالعاتی با مدت بیشتر: انجام چنین مطالعاتی می تواند در نشان دادن تفاوت دو گروه از نظر برون - رفت^۱ در درازمدت و نیز نشان دادن تفاوت در علائم باقیمانده که ممکن است منجر به تفاوت در میزان عود مصرف مواد افیونی بین دو گروه گردد مفید باشد.
- انجام مطالعات مشابه به همراه درمان های روانی - اجتماعی و گروه درمانی به شکل ساختاریافته.
- کنترل دقیق تر مصرف داروهای بیمار و نیز انتخاب داروهای مناسب تری همراه که دارای حداقل تداخل فارماکو کینتیک، فارماکو دینامیک و تشابه عوارض و اثرات با داروهای اصلی باشند.
- انجام تست های ادراری به روش کمی
- انجام تست های ادراری روزانه یا سه بار در هفته
- انجام تست های ادراری جهت بررسی سوء مصرف مواد دیگر از جمله محرک ها

در جمع‌بندی می‌توان گفت در اکثریت مقیاس‌های مورد بررسی، اولانزاپین نتایجی مشابه دارونما به همراه داشت. حتی در دو مقیاس میزان ماندگاری در درمان و نتیجه تست‌های ادراری نیز دارونما بر اولانزاپین برتری داشت. بنابراین، بر اساس نتایج این مطالعه و با توجه به محدودیت‌های ذکر شده می‌توان گفت اولانزاپین تأثیری در درمان نگهدارنده وابستگی به اویپئیدها نداشته است. امید است با اجرای مطالعات دقیق‌تر و کامل‌تر، بتوان فرضیات این مطالعه را با دقت بیشتر و از ابعاد متنوع‌تری مورد بررسی قرار داد.

تقدیر و تشکر

این طرح بر اساس تفاهم‌نامه مشترک مورخ ۸۵/۰۲/۱۸ به شماره ۳۶/۴/الف بین مرکز ملی مطالعات اعتیاد طرح پژوهشی ۱۳۲/۱۱۸۱۴ دانشگاه علوم پزشکی تهران در مرکز تحقیقات علوم اعصاب (طرح پژوهشی ۲۷۸/الف در تاریخ ۸۴/۰۶/۲۲) در مرکز ملی مطالعات اعتیاد صورت گرفته است. بدین وسیله از کلیه پرسنل درمانگاه پژوهشی مرکز ملی اعتیاد که در اجرای این طرح با مجریان همکاری داشته‌اند قدردانی می‌شود.

منابع

- امامی‌مبیدی، س. (۱۳۷۷). بررسی شیوع افسردگی در زندانیان ندامتگاه تأدیبی یزد. پایان‌نامه جهت دریافت درجه دکترا، عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، صفحه ۵۵-۵۸.
- توزنده‌جانی، حسن؛ براهنی، محمدتقی و عبداللهیان، ابراهیم. (۱۳۷۲). مقایسه کارایی آموزش کنترل اضطراب، دارودرمانی و ترکیب آنها در درمان مبتلایان به اختلال اضطراب منتشر. پایان‌نامه کارشناسی ارشد روان‌شناسی بالینی، انستیتو روان‌پزشکی تهران.
- کرمی، ابوالفضل. (۱۳۸۲). آزمون اضطراب زونگ. مؤسسه تحقیقات علوم رفتاری سینا (روان‌تجهیز).
- صحرايي، هدايت؛ قشوني، حسن؛ اميدي، يارعلي؛ حائري روحاني، سيدعلي و زردوز، حميرا. (۱۳۸۱). تأثیر متفاوت گیرنده‌های گابا - آ و گابا - ب موجود در ناحیه تگمنتوم شکمی بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مرفین در موش بزرگ آزمایشگاهی، فیزیولوژی و فارماکولوژی. جلد ۶، شماره ۲.

- Amato, L., Minozzi, S., Pani, P. P., Davoli, M. (2008). *Antipsychotic medication for cocaine dependence. The Cochrane collaboration*;3
- Bickel, W. K., Stitzer, M. L., Bigelow, G. E., Liebson, I. A., Jasinski, D. R., Johnson, R. E. (1988). A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. *Clinical Pharmacology Therapies*, 43, 72–78.
- Gerra, G., Di Petta, G., D'Amore, A., Iannotta, P., Bardicchia, F., Florni, F., Coacci, A., et al. (2006). *Effects of olanzapine on aggressiveness in Heroin dependent patients. progress in Neuro- psychopharmacology & Biological Psychiatry*; 30:1291-1298.
- Hutchison, K., Swift, R. E., Rohsenow, D. J., Monti, P. M., Davidson, D., Almeida, A. (2001). Olanzapine reduces urge to drink after drinking cues and a priming dose of alcohol. *Psychopharmacology*; 155:27–34.
- Halikas JA, Kuhn KL, Crosby R, Carlson G, Crea F. (1991). The measurement of craving in cocaine patients using the Minnesota Cocaine Craving Scale. *Compr Psychiatry*. 32, 22-7.
- Kameda, M. G., Dadmarz, W., Vogel, H. (2000). Influence of various Durgs on the voluntary intake of Nicotine by rats. *Neuropsychobiology*; 41: 205–209.
- Kyle, M., Kampman, H., Pettinati, K. G., Sparkman, L. T. O., Brien, C. P. (2003). *A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. Drug and Alcohol Dependence*; 70:265-/273.
- Kent, E., Hutchison, M., Rutter, C., Niaura, R., Robert, M., Swift, W. B. (2004). Pickworth, Laura Sobik. Olanzapine attenuates cue-elicited craving for tobacco. *Psychopharmacology*; 175: 407–413.
- Kreek, M. J., Koob, G. F. (1998). Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*; 51: 23- 47.
- Manzanedo, C., Aguilar, M. A. (2001). Effects of dopamine antagonists with different receptor blockade profiles on morphine-induced place preference in male mice. *Behavioural Brain Research*; 121: 189-197.
- Potvin, S., Stip, E., Roy, J. Y. (2003). Clozapine, quetiapine and olanzapine among addicted schizophrenic patients :towards testable hypotheses. *Int clin psychopharmacol*; 18(3): 121–32.
- Rohsenow, D. J., Tidey, J. W., Miranda, R., McGeary, J. E., et al. (2008). olanzapine reduces urge to smoke and nicotine withdrawal symptoms in community smokers. *EXP Clin sychopharmacol*; 16:215-
- Smelson, D. A., Ziedonis, D., Williams, J., Losoczny, M. F., Williams, J., Steinberg, M. L., Kaune, M. (2006). The Efficacy Of Olanzapine For Decreasing Cue-Elicited Craving in Individuals With Schizophrenia and Cocaine Dependence. *Journal of clinical psychopharmacology*; 26 :9-12.
- Sadock, B. J., Sadock, V. A. (2003). *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry*. 9 th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 476
- Nutt, N. Y., King, D., Saulsbury, L. A., Blakemore, C. W. (2007). *Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse, The Lancet*, 369, 1047-1053
- Mc Lellan, A. T., Luborsky, L., Woody, G. E., et al. (1986). *An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients: The addiction severity Index*. J Nerv Ment Dis; 168:26-33
- Mc Lellan, A. T., Cacciola, J., Kushner, H., et al. (1992). The fifth edition of the ASI: cautions, additions and normative data. J subst abuse treat.;9: 461-480
- Zarrindast, M. R., Hedayat Sahraei, A. R. (2003). Involvement of dopamine D₁ receptors of the central amygdala on the acquisition and expression of morphine – induced place preference in rat. *Brain Research*; 965: 212–221.