

## مقایسه‌ی تاثیر افزودن توپیرامات، در مقایسه با دارونما در کاهش علایم ترک در بیماران وابسته به اپیوئیدها

تاریخ دریافت: ۹۲/۷/۲ تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۲/۱۰

### خلاصه

#### مقدمه

هدف از این مطالعه، ارزیابی میزان تاثیر توپیرامات در بیماران تحت درمان جهت کاهش علایم ترک اپیوئیدها می‌باشد.

#### روش کار

در این کار آزمایی بالینی دو سوکور تصادفی شده در سال ۱۳۹۱ در شهر مشهد، درمان کمکی با توپیرامات در بیماران تحت سم‌زدایی با درمان کمکی متادون با تجویز دارونما به مدت دو هفته مقایسه گردید. جامعه‌ی آماری مطالعه شامل بیماران مرد مراجعه‌کننده به مرکز اعتیاد بیمارستان روان پزشکی ابن سینا بود که به طور نمونه گیری در دسترس، ۴۲ بیمار مرد بستری ۱۹-۵۹ ساله با تشخیص وابستگی به اپیوئید مطابق معیارهای چهارمین ویراست راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی، انتخاب شده و در دو گروه دریافت تصادفی توپیرامات (۱۰۰ میلی گرم روزانه) یا دارونما به مدت دو هفته در شرایط دوسوکور قرار گرفتند. ابزار اندازه گیری شدت علایم ترک، پرسش‌نامه‌ی علایم محرومیت از مواد مخدر بود که در پنج نوبت (روزهای ۱، ۳، ۵، ۷ و ۱۴) انجام شد. داده‌ها با آمار توصیفی، آزمون‌های تحلیلی نظیر آنوا و نرم افزار SPSS تحلیل شدند.

#### نتایج

در هر دو گروه، شدت علایم ترک، روند رو به کاهش معنی‌داری داشت اما تفاوت معنی‌داری در شدت علایم در بین دو گروه توپیرامات و دارونما دیده نشد ( $p > 0/05$ ).

#### نتیجه گیری

استفاده از توپیرامات (دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه به مدت دو هفته) در مقایسه با دارونما در کاهش علایم حاد خودابراز گرایانه در ترک اپیوئید تفاوت معنی‌داری ندارد.

#### کلمات کلیدی: اپیوئید، توپیرامات، سم‌زدایی، علایم ترک

**پی نوشت:** این مقاله برگرفته از پایان‌نامه تخصصی روان پزشکی (با کد ثبت در سایت کارآزمایی‌های بالینی IRCT201307205280N14) و با تایید و حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران انجام شده و با منافع نویسندگان رابطه‌ای نداشته است. از همکاری سرکار خانم رستمی، کارکنان محترم بخش درمان اعتیاد بیمارستان ابن سینای مشهد و بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه، قدردانی می‌گردد.

۱ علیرضا ظهیرالدین  
۲ حنیف صادقی  
۳ جمال شمس  
۴ امیر رضایی اردانی  
۵ علی نیکجو  
۶ سپیده راجزی  
۷ مهدیه برهانی مغانی  
۸ محمد صادقی بیمرغ  
۹ فرهاد فرید حسینی\*

۱- استاد روان پزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
۲- دستیار روان پزشکی، گروه روان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
۳- استادیار روان پزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
۴، ۹- استادیار روان پزشکی، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۵- دستیار روان پزشکی، گروه روان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۶- دانشجوی دوره دکترای روانشناسی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
۷- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۸- دانشجوی کارشناسی ارشد روانشناسی بالینی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار

\* مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، بیمارستان ابن

سینا، میدان بوعلی، مشهد، ایران

تلفن: ۰۵۱۱-۷۱۱۲۵۴۰

email: faridhoseini@mums.ac.ir

*Original Article***The effects of adding topiramate compared with placebo in reducing withdrawal symptoms in opioid-dependent patients**

Received: September 24 2013- Accepted: March 1 2014

- 1- Alireza Zahiroddin
- 2- Hanif Sadeghi
- 3- Jamal Shams
- 4- Amir Rezaei Ardani
- 5- Ali Nikjoo
- 6- Sepideh Rajazi
- 7- Mahdiah Borhani Moghani
- 8- Mohammad Sadeghi Bimorgh
- 9- Farhad Faridhosseini\*

1- Professor of psychiatry, Behavioral Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Psychiatry assistant, Department of psychiatry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant professor of psychiatry, Behavioral Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4, 9- Assistant professor of psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Resident of psychiatry, Department of psychiatry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

6- Ph.D. student in psychology, Behavioral Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

7- General physician, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

8- Student of MSc in clinical psychology, Azad Islamic University, Garmsar Branch

\* Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Ibn-e-Sina Hospital, Boo-Ali Sq., Mashhad, Iran

Tel: +985117112540

Email: faridhoseinif@mums.ac.ir,

**Abstract**

**Introduction:** This research aimed to assess the efficacy of Topiramate in reduction of opioid withdrawal symptoms in opioid-dependent patients.

**Methods:** In this double-blind clinical trial in Mashhad (2012-13) the efficacy of added topiramate in patient undergoing methadone detoxification treatment for opiate withdrawal compared to placebo in duration of 2 weeks. The statistical community of addicted men addicts who referred to Addiction Unit of Ibn-e-Sina hospital. Forty two in-patients (20-61 years), who met DSM-IV criteria for opiate dependence selected randomly, then they divided in to two groups randomly (topiramate 100 mg/day and placebo, during two weeks) under double-blind conditions. Measurement instrument of severity of subjective withdrawal symptoms was the Subjective Opiate Withdrawal Scale that conducted at five stages (1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> days). The collected data analyzed by descriptive and analytical statistic test such as ANOVA and SPSS version 16.

**Result:** In both groups the severity of withdrawal symptoms decreased significantly but there was no significant difference in topiramate group compare to placebo ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** Added Topiramate (100 mg/day for two weeks) compare to placebo did not lead to significant decrease in acute subjective withdrawal symptoms in opioid addicts.

**Key words:** Detoxification, Opioid, Topiramate, Withdrawal

**Acknowledgement:** This research derivate from psychiatric dissertation (IRCT201307205280N14) approved and financially supported by Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran. The authors had no conflict of interests with the results.

## مقدمه

وابستگی به مواد مخدر، یک معضل جهانی است که مشکلات جسمی و روانی-اجتماعی متعددی به همراه دارد که درمان این عوارض نیز مستلزم صرف هزینه‌ی زیادی است. با وجود فراوانی روش‌های درمانی برای بخش عمده‌ای از این عوارض، میزان برگشت به مصرف مواد، همچنان بالا است (۱). هدف از درمان ترک مواد افیونی، بهبود تظاهرات ترک و آسان کردن بهبودی و یا برنامه‌ی برگشت به وضعیت قبلی است (۲). معمولاً دو برنامه‌ی دارویی اصلی در این زمینه استفاده می‌شود که قطع ناگهانی اپیوئیدها و استفاده از داروهای غیر اپیوئیدی (همانند کلونیدین) در کاهش تظاهرات ترک آن و یا استفاده از آگونیست‌های نسبی به عنوان جانشین اپیوئیدها (همانند متادون و بوپرنورفین) و سپس قطع تدریجی آن‌ها است (۳).

مدت و شدت سندرم ترک مواد اپیوئیدی در مواد کوتاه‌اثرتر معمولاً کوتاه‌مدت و شدید و در مورد مواد طولانی‌اثر معمولاً سندرم‌های طولانی اما خفیف‌تر می‌باشد (۴).

مواد اپیوئید مورد مصرف شامل مورفین، هروئین، لوورفانول، متادون، پیریدین، فنتانیل، کدئین، هیدروکودون، پروپوکسی‌فن، بوپرنورفین، پنتازوسین، نالبوفین و بوتورفانول می‌باشد (۴).

علائم ترک اپیوئیدها شامل گرفتگی شدید عضلانی و دردهای استخوانی، اسهال شدید، درد شکمی، آبریزش از بینی، اشک‌ریزش، سیخ شدن موها، خمیازه کشیدن، تب، اتساع مردمک، افزایش فشار خون، افزایش ضربان قلب و بی‌نظمی حرارت بدن از جمله هیپوترمی و هیپرترمی است. نشانه‌های باقی‌مانده نظیر بی‌خوابی، کاهش تعداد ضربان قلب، بی‌نظمی حرارت بدن و میل شدید برای مصرف مواد ممکن است تا ماه‌ها پس از ترک ادامه یابند. خصوصیات همراه ترک این مواد شامل بی‌قراری، تحریک‌پذیری، افسردگی، ضعف، تهوع و استفراغ هستند (۴).

درمان وابستگی به مواد به ماده‌ی مصرفی، الگوی مصرف، حمایت روانی-اجتماعی و خصوصیات فردی بیمار بستگی دارد. درمان شامل مداخلات روان‌شناختی و دارودرمانی است (۵).

داروهای مختلفی در ترک مواد اپیوئیدی به کار می‌رود. کلونیدین که یک داروی ضد فشار خون می‌باشد با تحریک رسپتورهای آلفا<sub>2</sub>درنرژیک مغز میانی عمل می‌کند و کاهش-دهنده‌ی پرفعالیتی نورآدرنرژیک لوکوس سرولئوس می‌باشد که در بسیاری از تظاهرات ترک به عنوان داروی مورد استفاده‌ی اصلی به کار می‌رود. اثرات جانبی کلونیدین شامل بی‌خوابی، پرخوابی و البته هیپوتانسیون است و کتراتندیکاسیون‌های استفاده از کلونیدین در موارد بیماری قلبی حاد یا مزمن، بیماری کلیوی یا متابولیک و هیپوتانسیون متوسط تا شدید می‌باشد. بنابراین استفاده از کلونیدین در رفع مسمومیت در بسیاری از بیماران ممکن است مشکل‌ساز باشد (۶).

در تعدادی از مطالعات، داروهای ضد صرع در درمان علائم ترک الکل و بنزودیازپین‌ها به کار رفته است (۳،۴). برخی یافته‌ها استفاده از آن‌ها را در کاهش علائم ترک اپیوئیدها و کوکائین مطرح کرده است (۳،۷). استفاده از کاربامازپین در درمان تظاهرات ترک اپیوئیدها تفاوت چندانی با کلونیدین در کاهش شدت تظاهرات ترک، میزان حفظ درمان و تظاهرات روانی نداشته است (۷). از طرف دیگر به دلیل عوارض خطرناکی که کاربامازپین می‌تواند بر دستگاه خون‌سازی داشته باشد و نیز به دلیل القای چندین آنزیم کبدی که می‌تواند با تعداد زیادی از داروها تداخل ایجاد کند، استفاده از داروی ضد صرع با عوارض کمتر و تداخل دارویی کمتر، با ارزش به نظر می‌رسد.

داروهای موثر بر سیستم گلوتامات و رسپتورهای آن ممکن است در کنترل علائم ترک مواد اپیوئیدی موثر باشند. فعال شدن سلولهای نورآدرنرژیک در لوکوس سرولئوس نقش مهمی در تظاهرات ترک اپیوئیدی بازی می‌کند (۸). به نظر می‌رسد فیبرهای گلوتاماترژیک هسته‌ی پارازیگانتوسولولاریس، نقش مهمی در فعالیت لوکوس سرولئوس به دنبال ترک اپیوئیدها داشته باشد (۲).

رسپتورهای گلوتامات شامل رسپتورهای NMDA<sup>1</sup> و رسپتورهای AMPA<sup>2</sup> می‌باشد. تصور می‌شود رسپتورهای NMDA نقش کمی در فعالیت لوکوس سرولئوس توسط

<sup>1</sup> N-methyl-d-aspartate

<sup>2</sup> Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

در مطالعه ای که توسط سیگینز<sup>۲</sup> و همکارانش انجام شده است، گزارش شده که هم هسته‌ی آکومینس و هم هسته‌ی مرکزی آمیگدال در ایجاد تحمل و وابستگی به داروهای مورد سوء مصرف نقش دارند. مطالعاتی که بر برش‌های مغز موش‌ها انجام شده است، نقشی برای رسپتورهای NMDA واقع در نورون‌های هسته‌ی آکومینس در درمان تظاهرات حاد و مزمن ترک اپیوئیدها مطرح کرده است، اما مکانیسم‌های سلولی و مولکولی آن‌ها ناشناخته باقی مانده است (۱۱).

مطالعه‌ی دیگری که توسط لئال<sup>۳</sup> و همکارانش انجام شده است به نقش ماده‌ای به نام ایوگاین<sup>۴</sup> در کاهش علائم ترک اپیوئیدها اشاره شده است که ترکیبی آلکالوئیدی بوده و علائم وابستگی و ترک اپیوئیدها را کاهش می‌دهد. ایوگاین آنتاگونیست غیر رقابتی NMDA است. رسپتور گلوتاماتی NMDA از نظر فیزیولوژی در وابستگی دارویی گرفتار می‌شود. حرکات پرشی که یکی از تظاهرات رفتاری اصلی ترک اپیوئیدها است به صورت معنی‌داری توسط ایوگاین مهار شده است (۱۲).

بنابراین به نظر می‌رسد که مسیرهای گلوتاماترژیک از هسته‌های پارازیگانتوسلولاریس، در فعال شدن لوکوس سرولئوس به دنبال ترک مواد، نقش مهمی را ایفا می‌کند (۸).

در تعدادی از مطالعات استفاده از داروهای ضد صرع در درمان وابستگی به اپیوئیدها پیشنهاد شده است. به عنوان مثال از کاربامازپین در درمان تظاهرات ترک اپیوئیدها استفاده شده است که تفاوت چندانی با کلونیدین در کاهش شدت تظاهرات ترک، میزان حفظ درمان و تظاهرات روانی نداشته است. اگر چه در شرایط طبیعی، ترکیب کاربامازپین و میانسرین در درمان علائم ترک بیماران بستری به طور نسبی تاثیر داشته است ولی در کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده این ترکیب در قیاس با کلونیدین برتری محسوسی نداشته است، همچنین عوارض بالقوه-ی کاربامازپین، استفاده از آن را محدود می‌کند (۷، ۱۳).

با توجه به تاثیرات گاباپنتین (گابانرژیک و موثر بر رسپتورهای NMDA) در دو کارآزمایی بالینی کارایی گاباپنتین نیز در

گلوتامات به دنبال ترک داشته باشند (بر خلاف رسپتورهای AMPA (-α- آمینو ۳- هیدروکسی ۵- متیل ۴- ایزوکسازول پروپیونیک اسید) که نقش مهمی دارند). بنابراین احتمالاً استفاده از آنتاگونیست‌های NMDA ممکن است فایده‌ی بالینی در علائم ترک اپیوئیدها نداشته باشد در حالی که ممکن است آنتاگونیست‌های AMPA در کاهش علائم ترک در انسان مفید باشند (۲).

توپیرامات یک منوساکارید مشتق از فروکتوز ۱ و ۶ دی فسفات است. مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد توپیرامات مهارکننده‌ی رسپتور AMPA بوده و هیچ تاثیری بر رسپتورهای NMDA ندارد (۲، ۸، ۹).

داروی توپیرامات از داروهای ضد تشنج با نیمه عمر ۲۱ ساعت است. مکانیسم شناخته شده‌ی آن شامل بلوک گیرنده‌های سدیم، تاثیر بر گیرنده‌های گابا و همچنین بلوک رسپتورهای گلوتامات می‌باشد.

در مطالعه ای که توسط واتاناب<sup>۱</sup> و همکارانش انجام شده است، بیان شده که استفاده‌ی طولانی مدت از مورفین منجر به وابستگی فیزیکی و روانی می‌شود. نقش آمیگدال در ایجاد تظاهرات عاطفی مثل اضطراب و ترس شناخته شده است و چندین مطالعه نشان داده است که هسته‌ی مرکزی آمیگدال در وابستگی به مورفین نقش دارد. تزریق آنتاگونیست رسپتورهای گلوتاماتی AMPA-Kinate به هسته‌ی مرکزی آمیگدال در دو طرف به صورت معنی‌داری در موش‌های دچار علائم ترک مورفین اجتناب مکانی شرطی شده و علائم بدنی متعدد آن‌ها را کاهش داده است. تزریق آنتاگونیست غیر رقابتی رسپتور NMDA یا آنتاگونیست رقابتی NMDA به هسته‌ی مرکزی آمیگدال به صورت معنی‌داری علائم اجتناب مکان شرطی شده در ترک مورفین (ولی نه علائم بدنی ترک) را کاهش می‌دهد. این نتایج پیشنهاد کرده است که فعال شدن رسپتور AMPA-Kinate و NMDA در هسته‌ی مرکزی آمیگدال، نقش قطعی در تظاهرات عاطفی منفی ترک مورفین بازی می‌کند (۱۰).

<sup>2</sup> Siggins

<sup>3</sup> Leal

<sup>4</sup> Ibogain

<sup>1</sup> Watanab

(توپیرامات و دارونما) به صورت دوسوکور قرار گرفتند. شکل داروی توپیرامات و دارونما یکسان بود. بیماران و پرسنل بخش، همچنین روان‌پزشک (درمانگر) بیمار و آنالیزکننده‌ی داروها نیز، از نوع دارو در گروه A و B اطلاعی نداشتند.

با توجه به نبود مطالعات مشابه قبلی و نامشخص بودن ساینز اثر و مقدماتی بودن مطالعه، حجم نمونه ۲۱ نفر در هر گروه برآورد شد.

تعداد نمونه‌ی گرفته شده ۴۲ نفر بود. تعداد ۲۱ نفر در گروه دارونما و تعداد ۲۱ نفر در گروه توپیرامات قرار گرفتند. در طول انجام مطالعه، میزان ریزش در مطالعه در هر گروه یک نفر بود و تعداد افرادی که تا انتهای مطالعه شرکت داشتند ۲۰ نفر در هر گروه بود.

این بیماران توسط درمانگر مرکز ترک اعتیاد از نظر آمادگی برای کاهش تدریجی دوز مواد اپیوئیدی (دوز معادل متادون آن، ارزیابی شدند. ملاک‌های ارزیابی توسط درمانگر (روان-پزشک) مرکز اعتیاد انجام شد و بعد از احراز شرایط ورود به طرح و کسب رضایت آگاهانه‌ی کتبی، بیماران به صورت تصادفی در دو گروه دارونما و توپیرامات با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز قرار گرفتند (قرص ۵۰ میلی‌گرم مربوط به شرکت داروسازی آریا استفاده شده است). با توجه به اینکه مدت کارآزمایی تنها ۱۰ روز بود و طبق راهنمای معتبر افزایش دوز دارو باید آهسته باشد، دوز تا ۱۰۰ میلی‌گرم بالا برده شد.

طی ده روز از میزان متادون مصرفی تدریجاً کاسته شد و متادون قطع گردید. در صورت نیاز به کنترل علائم ترک، در کنار توپیرامات یا دارونما، از داروهای کلونیدین، لورازپام و در صورت تداوم علائم از سایر داروهای علامتی استفاده گردید. نام و میزان داروهای علامتی نیز ثبت شد. بیماران به مدت دو هفته پی‌گیری شدند. وجود و شدت علائم ترک در طی قطع تدریجی دوز متادون، در روزهای ۱، ۳، ۵، ۷ و ۱۴ با چک‌لیست علائم ترک مواد اپیوئیدی (OWSC)<sup>۱</sup> و توسط کارشناس ارزیابی‌کننده انجام گردید. میزان ریزش یا ادامه‌ی درمان در محاسبات منظور شد.

کنترل علائم ترک مواد اپیوئیدی و کاهش دوز متادون بررسی شده است (۱۴، ۱۵).

توپیرامات به عنوان یک داروی ضد تشنج که اثر آنتاگونیستی بر AMPA و Kainate دارد، در درمان وابستگی به الکل و کوکائین و کاهش میزان مصرف آن‌ها (به عنوان درمان نگهدارنده) مطرح شده است (۱۶، ۱۷). با توجه به اثرات ذکر شده و نقش مهم استفاده از داروهای مناسب در کاهش علائم ترک مواد اپیوئیدی که اثر بارزی در توان ترک و پیشگیری از عود مصرف این مواد دارد، تحقیق حاضر با هدف مقایسه‌ی تاثیر افزودن توپیرامات، در مقایسه با دارونما در کاهش علائم ترک در بیماران وابسته به اپیوئیدها انجام شده است.

## روش کار

این کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی شده که با کد IRCT201307205280N14 در سایت کارآزمایی‌های بالینی به ثبت رسیده است، در سال ۱۳۹۱ در شهر مشهد، مرکز ترک مواد بیمارستان روان‌پزشکی ابن‌سینا انجام شده است. جامعه‌ی آماری مطالعه شامل بیماران مرد با تشخیص وابستگی به اپیوئید مطابق معیارهای چهارمین ویراست راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی بود که این افراد جهت کاهش مصرف یا ترک (سم‌زدایی) مواد اپیوئیدی در این مرکز، بستری شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل تشخیص وابستگی به اپیوئید مطابق معیارهای چهارمین ویراست راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی و عدم علائم ترک اپیوئیدها هنگام مراجعه است.

معیارهای خروج شامل مصرف همزمان سایر مواد همانند الکل، محرک‌ها، بنزودیازپین‌ها یا شرایط جسمانی نامساعد و شروع یا تغییر در دوز مصرفی سایر داروهای روان‌پزشکی از یک ماه قبل از ورود به مطالعه و در هنگام انجام مطالعه است.

روش نمونه‌گیری به صورت در دسترس بود و بیمارانی که مشمول معیارهای ورود بودند بعد از توضیح شرایط مطالعه و اخذ رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند. بیماران بر اساس جدول اعداد تصادفی، به صورت تصادفی در دو گروه A و B

<sup>1</sup> Opiate Withdrawal Symptoms Checklist

## جدول ۱- آزمون کرویت موشلی درباره تغییرات پنج زمان اجرای آزمون در افراد وابسته به مواد

اثر در آزمودنی‌ها	آزمون موشلی	مجذور خی	df	معنی داری	اپسیلون	
					ها بنقلد	گرین‌هاوس-گسر
روز	۰/۳۸۹	۳۷/۱۸۹	۹	۰/۰۰۰	۰/۶۴۰	۰/۷۰۳
						لاورباند
						۰/۲۵۰

متاهل بودند (۲۴ نفر). از نظر طول مدت وابستگی به مواد اغلب افراد (۲۶ نفر) به مدت ۱-۳ سال به مواد وابسته بودند و فقط ۸ نفر آنان ۵ یا بیشتر از ۵ سال به مواد وابستگی داشتند. در مورد تعداد دفعات اقدام به ترک، بیشتر افراد (۲۵ نفر)، سابقه ۱-۳ بار ترک مواد داشتند و تعداد دفعات ۵ و بیشتر، در ۷ نفر گزارش گردید.

در بررسی و تحلیل داده‌ها بررسی مقایسه‌ای تغییرات علائم ترک در بیماران دو گروه از زمان اول (روز ۱)، به زمان دوم (روز ۳)، به زمان سوم (روز ۵)، به زمان چهارم (روز ۷) و زمان پنجم (روز ۱۴) بررسی شده است.

با توجه به آزمون‌های چندمتغیره و با رجوع به میزان ردیابی فیلائی و لامبدای ویلکس می‌توان عنوان نمود که میزان I به دست آمده دال بر ارتباط معناداری بین زمان‌های پنج‌گانه‌ی اجرای آزمون در سطح معناداری ۰/۰۵ می‌باشد. بنابراین ارتباط معناداری بین نمرات پیش‌آزمون و حین آزمون و پس‌آزمون به دست آمده است ( $p=0/008$ ) و بین سه سطح آزمون همبستگی وجود دارد.

با توجه به آزمون موشلی از کرویت و با در نظر گرفتن میزان W موشلی و با رجوع به پایه‌ی لگاریتم مجذور فی توزیع نظری تقریبی، می‌توان عنوان نمود که در سطح اطمینان ۹۵٪ یعنی ( $\alpha=0/05$ ) آزمون موشلی معنادار است که با در نظر گرفتن نقطه اپسیلون گسر (۰/۶۴) می‌توان عنوان نمود که توزیع طبیعی چندمتغیره مطرح می‌شود. بنابراین امکان استفاده از مدل آماری اندازه‌گیری مکرر حاصل شده است (جدول ۱).

با توجه به معنی داری در حد ۰/۰۰۰ می‌توان عنوان نمود که تفاوت معناداری بین علائم ترک بیماران در پنج زمان اجرای آزمون در کل آزمودنی‌ها به چشم می‌خورد. بنابراین ضرورت دارد برای استفاده از آزمون‌های تعقیبی و مقایسه‌ی دو به دوی میانگین‌ها از جدول آزمون‌های تعقیبی کمک گرفته شود.

بین علائم ترک بیماران دو گروه تحت درمان با توپیرامات و دارونما در زمان‌های اجرای آزمون تفاوت معنی‌داری دیده نمی‌

شود. OWSC اصلاح شده جهت سنجش علائم ترک و کم کردن آن استفاده شد. این پرسش‌نامه شامل ۲۶ علامت ترک مواد اپیوئیدی مانند عرق ریزی، کوفتگی، گرفتگی عضلات، تهوع، افسردگی و ... می‌باشد و هر علامت بر اساس شدت از ۰ تا ۴ نمره می‌گیرد. نمره‌ی نهایی بین ۰ تا ۱۰۴ می‌باشد و نمره‌ی بالاتر به معنی شدیدتر بودن علائم ترک است. این ابزار در مطالعات دیگری نیز در ایران و سایر جوامع مورد استفاده قرار گرفته و پایایی و روایی این ابزار در حد قابل قبولی گزارش شده است (۱۸، ۱۹).

در هر بیمار این پرسش‌نامه در روزهای پی‌گیری ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۴ انجام و نمره‌ی آن در نرم‌افزار SPSS ذخیره شد. تحلیل داده‌ها توسط آزمون آنوا انجام گرفت. در مطالعه‌ی حاضر تفاوت توپیرامات و دارونما بر علائم ترک مندرج در پرسش‌نامه در هر پنج نوبت بررسی شده‌اند.

با توجه به انجام مداخله، بیماران از اهداف و نحوه‌ی اجرا، عوارض احتمالی و راه‌های مقابله با آن آگاه شده و رضایت‌نامه‌ی کتبی از ایشان اخذ گردید و به آن‌ها اطمینان داده شد که هرگاه تمایل داشتند می‌توانند مطالعه را ترک کنند. حضور بیماران در مطالعه سبب محروم کردن ایشان در استفاده از سایر درمان‌های علامتی اثبات شده در کنترل علائم ترک مواد اپیوئیدی نگردید.

## نتایج

در این مطالعه ۴۲ بیمار مرد وابسته به مواد اپیوئیدی وارد شدند که پس از ریزش یک نفر از هر گروه (توپیرامات و دارونما) ۴۰ نفر در مطالعه باقی ماندند. مشخصات دموگرافیک آنان به صورت زیر است. بیشترین افراد در گروه سنی ۳۰-۱۹ سال قرار داشتند (۲۶ نفر). از نظر شغلی، افراد شاغل و بیکار تقریباً با هم برابر بودند (۲۱ نفر شاغل در برابر ۱۹ بیکار). اغلب افراد نیز

جدول ۲- آزمون‌های اثرات درون آزمودنی، بررسی مقایسه‌ای زمان‌های انجام پرسش‌نامه‌ی علائم ترک در افراد وابسته به مواد

منبع	df	میانگین	F	معنی‌داری
کرویت	۴	۶۰/۶۴۹	۰/۵۷۸	۰/۶۷۹
گرین‌هاوس گسر	۲/۵۶۱	۹۴/۷۳۰	۰/۵۷۸	۰/۶۰۴
هاینفلد	۲/۸۱۳	۸۶/۲۴۹	۰/۵۷۸	۰/۶۲۰
لاور باند	۱/۰۰۰	۲۴۲/۵۹۴	۰/۵۷۸	۰/۴۵۱

روز (گروه توپیرامات و دارونما)

در مطالعه‌ی مخبر و همکاران، تأثیر درمان کمکی توپیرامات (شروع با دوز ۷۵ تا ۱۰۰ شروع و افزایش با دوز میانگین ۱۵۰ تا ۲۰۰ از روز سوم) در کاهش علائم ترک هروئین در مقایسه با دارونما، در پنج نوبت در طی ده روز انجام شده است. در این مطالعه مطابق مقیاس عینی ترک اپیوئید<sup>۲</sup> (OOWS)، توپیرامات در کاهش علائم عینی و قابل مشاهده، موثر بوده است. همچنین مطابق مقیاس خودگزارشی ترک اپیوئید<sup>۳</sup> (SOWS)، تفاوت معنی‌داری در کاهش علائم خودابرازگرایانه در نمرات پرسش-نامه‌ی روز سوم مشاهده شده که با مطالعه‌ی حاضر غیرهمسو اما در سایر روزها (۱، ۵، ۷، ۱۰) تفاوت معنی‌داری میان توپیرامات و دارونما دیده نشده است که از این نظر هم‌سو است. دو فرض زیر می‌تواند توجیه‌کننده‌ی این تفاوت باشد: فرض اول این است که دوز بالاتر توپیرامات (۲۵-۵۰ میلی گرمی) سبب تفاوت نتیجه‌ی دو مطالعه در روز سوم شده است. اما این فرض با توجه به عدم تفاوت معنی‌دار در علائم خودگزارشی در روزهای بعد که دوز توپیرامات همچنان بالاتر از مطالعه‌ی حاضر بوده است (۵۰-۱۰۰ میلی گرم دوز بالاتر) کمتر مطرح می‌شود.

فرض دوم می‌تواند تفاوت ابزار سنجش علائم خودگزارشی ترک، در دو مطالعه باشد. در مطالعه‌ی حاضر OWSS<sup>۴</sup> (شامل ۲۶ علامت ترک) و در مطالعه‌ی مذکور SOWS (شامل ۱۶ علامت ترک) استفاده شده است (۲۰). مطالعه‌ی در مورد مقایسه‌ی ویژگی و حساسیت SOWS با OWSC موجود نیست اما این احتمال مطرح می‌شود که با افزایش بررسی علائم خودگزارشی ترک، در روز سوم نیز تفاوتی بین دو گروه دیده نشود.

شود و p به دست آمده برابر ۰/۶۷۹، ۰/۶۰۴، ۰/۶۲۰ و ۰/۴۵۱ است که همگی از ۰/۰۵ بالاتر می‌باشند (جدول ۲).

### بحث

با توجه به یافته‌های به دست آمده تفاوت معنی‌داری در علائم خودابرازی ترک، بین دو گروه دارونما و توپیرامات در مدت دو هفته دیده نشد. همچنین تجویز توپیرامات (۱۰۰ میلی گرم در مدت دو هفته) در مقایسه با دارونما، تفاوت معنی‌داری در کاهش علائم حاد خودابرازگرایانه، نداشته است. در مقایسه‌ی پرسش-نامه‌های دو گروه به طور موازی، تفاوت میان نتایج در اواخر مطالعه (روز ۱۴) بیشتر از روزهای گذشته است اما هم‌چنان به تفاوت معنی‌دار نمی‌رسد. با توجه به نیمه عمر توپیرامات (۲۱ ساعت) و زمان شروع اثرات درمانی آن که در هفته‌ی اول آشکار نشده و تنها از عوارض توپیرامات استفاده شده است می‌توان چنین فرضی را مطرح کرد که در صورت ادامه‌ی تجویز توپیرامات (بیش از دو هفته) روند تفاوت گروه توپیرامات با گروه دارونما بیشتر شود و به تفاوت معنی‌داری برسد که برای بررسی این فرض پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری با مدت زمان پیگیری بیشتر از دو هفته انجام شود تا امکان ارزیابی اثرات درمانی توپیرامات مهیا گردد.

در مطالعه‌ی زولینو<sup>۱</sup> و همکاران، ۳ بیمار بستری، تحت برنامه‌ی ترک با توپیرامات قرار گرفتند که استفاده از این دارو، منجر به کنترل تقریباً کامل علائم ترک اپیوئید شد که از این حیث با مطالعه‌ی حاضر هم‌سو است، گرچه در مطالعه‌ی حاضر بین دو گروه (توپیرامات و دارونما)، تفاوت معنی‌داری مشهود نیست (۲).

<sup>۲</sup> Objective Opiate Withdrawal Scale

<sup>۳</sup> Subjective Opiate Withdrawal Scale

<sup>۴</sup> Objective Withdrawal Symptoms Scale

<sup>۱</sup> Zullino

با توجه به مطالب مطرح شده پیشنهاد می‌شود کارآزمایی‌های بالینی دیگری جهت مقایسه‌ی تاثیر توپیرامات با دارونما، به مدت طولانی تر از دو هفته (پس از تثبیت دوز) انجام شود تا در کنار مقایسه‌ی آن در کنترل علائم حاد ترک، میزان تاثیر آن در کنترل علائم ترک طول کشیده و کمک به باقی ماندن در ترک نیز ارزیابی شود. استفاده از دوز بالاتر توپیرامات و حجم نمونه‌ی بالاتر نیز می‌تواند نتایج دقیق‌تری به همراه داشته باشد.

### نتیجه گیری

استفاده از توپیرامات (دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه به مدت دو هفته) در مقایسه با دارونما در کاهش علائم حاد خودابرازگریانه در ترک اپیوئید تفاوت معنی‌داری ندارد.

### تشکر و قدردانی

از همکاری سرکار خانم رستمی، کارکنان محترم بخش درمان اعتیاد بیمارستان ابن‌سینای مشهد و بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه، قدردانی می‌گردد.

در مقایسه‌ی نتایج تاثیر گاباپنتین با دارونما در کاهش علائم ترک مواد مخدر که توسط خیرآبادی و همکاران (گاباپنتین با دوز ۹۰۰ میلی گرم در روز) در مدت سه هفته انجام شد، تفاوت معنی‌داری در دو گروه دیده نشد اما با افزایش دوز گاباپنتین (۱۶۰۰ میلی گرم در روز) در مطالعه‌ی صالحی و همکاران، به مدت سه هفته، تفاوت معنی‌داری در کاهش علائم ترک دیده شد (۱۴، ۱۵). در مقایسه‌ی مطالعه‌ی حاضر با دو مطالعه‌ی اخیر، با توجه محدودده‌ی دوز درمانی مطالعه شده توپیرامات (تا ۱۶۰۰ میلی گرم در روز) این فرض را می‌توان مطرح کرد که افزایش دوز توپیرامات، ممکن است سبب تفاوت معنی‌دار در علائم ترک حاد شود.

بدیهی است مطالعه‌ی حاضر علاوه بر امتیاز دوسوکور بودن و یکسانی جنسیت در دو گروه مورد مطالعه، دارای محدودیت‌هایی نیز بوده است که از آن جمله می‌توان به مدت پیگیری دو هفته و عدم امکان طولانی کردن مطالعه با توجه به مشکلات اجرایی در ادامه‌ی مطالعه و ترخیص بیماران از بیمارستان، محدودیت در تعداد نمونه‌ها، تجویز داروهای علامتی (کلونیدین، لورازپام) به دلیل مسائل اخلاقی در صورت نیاز بیماران بر اساس نظر روان-پزشک، اشاره نمود.

### References

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of psychiatric disorders; Compendium 2006. [cited 2006 May]. Available from: <http://psychiatryonline.org/guidelines.aspx>
2. Zullino DF, Cottier AC, Besson J. Topiramate in opiate withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1221-1223.
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders. 2<sup>nd</sup> ed. Washington: American Psychiatric Association; 2010: 133-64.
4. Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry. Washington: Lippincott Williams and Wilkins; 2003: 380-94, 448-55.
5. Weiss F, Porrini LJ. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: Recent advances and challenges. *J Neurosci* 2002 May 1;22(9):3332-3337.
6. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 25-53.
7. Bertschy G, Bryosis C, Bondolfi G, Velardi A, Budry P, Dascal D, *et al*. The association carbamazepin-mianserin in opiate withdrawal: A double blind pilot study versus clonidine. *Pharmacol Res* 1997; 35: 451-456.
8. Rasmussen K. The role of the locus ceruleus and N-Methyl-D-aspartic Acid (NMDA) and AMPA receptors in opiate withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13: 295-300.
9. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: Pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000; 41(1): S3-9.



10. Watanab T, Nakagaw T, Yamamoto R, Maeda A, Minami M, Satoh M. Involvement of glutamate receptors with in the central nucleus of the Amygdala in naloxon-precipitated morphin withdrawal-induced conditioned place aversion in rats. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88(4): 399-406.
11. Siggins GR, Martin G, Roberto M, Nie Z, Madamba S, Delecal L. Glutamatergic transmission in opiate and alcohol dependence. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003: 196-211.
12. Leal MB, Michelin K, Souza DO, Elisabetsky E. Ibogain attenuation of morphin withdrawal in mice: Role of glutamate N-methyl-D-Aspartate receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(5): 781-785.
13. Zullino DF, Krenz S, Favrat B, Zimmermann G, Bertschy G, Besson J. The efficacy of a carbamazepin-mianserin combination scheme in opiate detoxification. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 425-430.
14. Kheirabadi GhR, Ranjkesh M, Salehi M, Salehi M. Effect of add-on gabapantin on opioid withdrawal symptoms in opium-dependent patients. *Addiction* 2008; 103: 1495-1499.
15. Salehi M, Kheirabadi GhR, Maracy MR, Ranjkesh M. Importance of gabapantine dose in treatment of opioid withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31(5): 593-596.
16. Vocci F, Ling W. Medication's development: Successes and challenges. *Pharmacol Ther* 2005; 108: 94-108.
17. Zullino DF, Krenz S, Zimmerman G, Miozzari A, Rajeswaran R, Kolly S, *et al.* Topiramate in opiate withdrawal, comparison with clonidine and with carbamazepine/mianserin. *Subst Abuse* 2004; 25(4):27-33.
18. Soler Insa PA, Bedate Villar J, Theohar C, Yotis A. Treatment of heroine withdrawal with guanfacine: An open clinical investigation. *Can J Psychiatry* 1987; 32(8): 679-682.
19. Ekhtiari H, Edalati H, Behzadi A, Safaei H, Noori M, Mokri A. Designing and evaluation of reliability and validity of five visual cue-induced craving tasks for different groups of opiate abusers. *Iranian journal of psychiatry and clinical psychology* 2008; 14(3): 337-349.
20. Mokhber N, Soltanifar A, Talebi M. Efficacy of topiramate as an adjunct medication in heroin withdrawal: A randomized control trial. *Journal of Pakistan Psychiatric Society* 2008; 5(1): 22-25.