تأثیر سدیم والپروات در کنترل علایم ترک در بیماران وابسته به تریاک

مهرداد صالحی[1]، پروین صفوی[2]، مجید برکتین[1]
۱- استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه روان پزشکی
۲- رزیدنت روان‌پزشکی

یافته / دوره هفتم / شماره ۱ / بهار ۸۴ / مسلسل ۲۴

چکیده

دریافت مقاله: ۸۳/۹/۲۴ پذیرش مقاله: ۸۳/۱۱/۱۹

مقدمه: تحریک کننده های گاماآمینوبوتیریک اسید (GABA) در کاهش علائم ترک بنزودیازپین ها، خواب آورها و الکل و کاهش مصرف اختیاری کوکائین مؤثر بوده اند. والپروات سدیم دارویی GABAergic است که در کنترل دردهای نوروپاتیک و همچنین در کنترل علائم ترک بنزودیازپین ها و الکل مؤثر بوده است. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر این دارو در کنترل علائم ترک وابستگی به تریاک و تأثیر آن در کاهش مدت زمان بازگیری از متادون انجام شد.

مواد و روش ها: تعداد ۶۰ بیمار مراجعه کننده که مصرف کننده تریاک و دارای معیارهای راهنمای تشخیصی و آمار اختلالات روانی، بازنگری چهارم DSMI-V از نظر وابستگی به تریاک بودند با رعایت معیارهای شمول و حذف به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شده و بصورت دوسوکور تحت درمان با سدیم والپروات یا پلاسبو علاوه بر داروهای مشترک (متادون وکلونیدین) قرار گرفتند.

شدت علائم ترک در روزهای ۲۶،۱۹،۱۲،۹،۵،۲ با مقیاس Modified Short Opioid Withdrawal Scale مورد ارزیابی و نتایج دو گروه از طریق T-Test با هم مقایسه گردید.

یافته ها: میانگین نمره علائم فیزیکی سندرم ترک در دو گروه در روزهای مختلف تفاوت معنی داری نداشت؛ اما در کنترل علائم روانی، سدیم والپروات نسبت به پلاسبو تأثیر قابل ملاحظه ای داشت.

نتیجه گیری: سدیم والپروات ممکن است به عنوان داروی کمکی در کنترل علائم روانی سندرم ترک اعتیاد تأثیر مثبتی داشته باشد. مطالعات بزرگ تر و طولانی تربرای تأیید یافته های فوق و بررسی میزان تأثیر داروی سدیم والپروات در جلوگیری از عود وابستگی به تریاک پیشنهاد می شود.

واژه های کلیدی: تریاک، سم زدایی، سدیم والپروات

آدرس مکاتبه: اصفهان، کاخ سعادت آباد شرقی، نبش کوی سپهسالار، پلاک ۴۶

مقدمه

وابستگی به اپیوئیدها شامل گروهی از علائم فیزیولوژیک رفتاری و شناختی است که با وجود مشکلات قابل توجهی که برای فرد ایجاد می‌کند، باعث تکرار و ادامه مصرف مواد می‌گردد (۱). قطع مصرف مواد باعث ایجاد سندرم ترک[1] می‌گردد که شامل ولع شدید برای مصرف مجدد مواد می باشد و بعضی علائم ممکن است به مدت ۶ ماه یا بیشتر باقی بماند و عامل مهمی در ادامه مصرف یا عدد مجدد پس از ترک است (۲). بنابراین مصرف داروهایی که این علائم را کاهش دهند نقش مهمی در جلوگیری از عود مصرف مواد دارد.

یکی از روش های سم زدایی استفاده از متادون یا اپیوئیدهای دیگر برای کاهش علائم ترک است (۲). از بین داروهای غیر اپیوئیدی مورد استفاده ، کلونیدین توجه زیادی را به خود جلب کرده است (۳). سم زدایی با کلونیدین نیز محدودیت هایی دارد از جمله اثر پایین آورنده فشار خون آن که باعث می‌شود برای بیماران سرپایی چندان مناسب نباشد (۴).

اپیوئیدها سیگنال های دوپامینرژیک از (VTA)[2] را به (NA)[3] افزایش می‌دهند. این اثر ناشی از مهار نورون های مترشحه گاما آمینوبوتیریک اسید (GABAergic) توسط اپیوئیدهاست (۵). بنابراین داروهای GABAergic می‌توانند با مهار فعالیت اجسام سلولی VTA میزان فعالیت آنها را کاهش دهند.

داروهای ضد تشنج مثل سدیم والپروات در درمان درد نوروپاتیک و همچنین در کاهش علائم ترک بنزودیازپین ها، خواب آورها و احتمالا الکل مؤثرند (۶). همچنین تکانشی بودن، خشونت و تحریک پذیری از خصوصیات شایع افراد وابسته به مواد هستند و شواهدی وجود دارد که داروهای ضد تشنج این ویژگی ها را در افراد مبتلا به اختلالات روان پزشکی مختلف کاهش می‌دهد (۷).

در یک مطالعه سدیم والپروات شدت و فرکانس ولع و مدت زمان مصرف کوکائین را به طور قابل توجهی کاهش داده است (۸). در یک مطالعه نیز تزریق داخل صفاقی سدیم والپروات به موش های وابسته به مورفین ، علائم ترک ناشی از نالوکسان را کاهش داده است (۹و۱۰). در مطالعه دیگری اثرات دوگانه ای در این مورد دیده شده است (۱۱) . در تحقیق دیگری گزارش شده است که سدیم والپروات در موش ها علائم رفتاری شبیه علائم ترک مورفین ایجاد می کند (۱۳،۱۲). هم چنین سدیم والپروات برخلاف ضد تشنج های دیگر بر متابولیسم متادون اثری ندارد (۱۴).

مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر این دارو در کنترل علائم ترک اپیوم (تریاک) و تأثیر آن بر مدت زمان لازم برای شروع سم‌زدایی با نالوکسان انجام گردید.

مواد و روش ها

در مطالعه حاضر که به صورت کار آزمایی بالینی انجام شد، ۶۰ بیمار مرد وابسته به اپیوم (بر اساس معیارهای راهنمای آماری اختلالهای روانی انجمن روان پزشکی آمریکا DSM-IV)[4] به طور اتفاقی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم و پس از اخذ رضایت کتبی به صورت دوسوکور تحت درمان با سدیم والپروات یا پلاسبو قرار گرفتند. روش سم زدایی به صورت Opioid Assisted Toxification توسط متادون بود . در این روش درمانی دوز متادون بر اساس مقدار ماده مخدر مصرفی و بر حسب نیاز بیمار شروع می شود و روزانه بر حسب نیاز بیمار به تدریج کاهش می یابد و قطع می‌شود.

بیماران ۵ تا ۷ روز پس از قطع متادون تحت سم‌زدایی با نالوکسان با دوز ۰/۸ ، ۱/۶ و ۲/۴ میلی‌گرم طی سه روز متوالی قرارگرفتند و در روز سوم در صورت نداشتن علائم ترک نالتروکسان برای بیماران شروع شد.

در گروه مورد ، سدیم والپروات با دوز ۶۰۰mg در روز شروع شد و طی یک هفته به ۸۰۰ mg در روز افزایش یافت. در گروه شاهد از پلاسبو با تعداد و شکل مساوی با سدیم والپروات استفاده گردید. بیماران هر دو گروه کلونیدین با دوز ۰/۲ تا ۰/۳ میلی‌گرم در روز دریافت می‌کردند.

1. Withdrawal 2. Ventral tegmental Area
3. Nucleus Accumbens
4. Diagnostic and statistical manule of mental disorders IV

شرایط ورود به مطالعه شامل وجود معیارهای DSMIV از نظر وابستگی به مواد و مصرف منظم و روزانه تریاک بود. معیارهای خروج شامل وجود بیماری طبی،اختلال خلقی فعلی یا سابقه سایکوز یا بستری شدن به دلیل اختلالات روان‌پزشکی، مصرف داروهای روان گردان و وابستگی به مواد مخدر به جز تریاک و سیگار بود. هم چنین بیمارانی که قبل از ارزیابی چهارم (روز دوازدهم مطالعه) اقدام به قطع درمان نمودند و یا در مصرف داروها یا مراجعه برای ارزیابی همکاری نداشتند از مطالعه حذف شدند (۶ بیمار از گروه مورد و ۷ بیمار از گروه شاهد حذف شدند). به منظور سنجش شدت علائم ترک از Modified short Opioid With Drawal Scale (SOWS) استفاده شد که رزیدنت روان‌پزشکی در روزهای ۲، ۵،۹،۱۲،۱۹،۲۶ تکمیل گردید.

SOWS مقیاسی است که نوع ۳۲ ماده‌ای آن بارها ارزیابی شده و نوع ۱۰ ماده‌ای آن نیز توسط گوسوپ[1] نویس ارزیابی گردیده است. او نشان داده که نوع ۱۰ ماده‌ای آن نیز دارای روایی معیاری است (۱۶). در بعضی مطالعات ۵ آیتم برای بررسی علائم روانی و یک علامت فیزیکی دیگر (اسهال) به نوع ۱۰ ماده‌ای مقیاس اضافه شده است (۳و۱۵). شدت هر آیتم از صفر (بدون علامت) تا ۳ (شدید) امتیاز بندی شده است. درمطالعه فوق میانگین نمرات این مقیاس درسه حالت علائم فیزیکی، علائم روانی و کل توسط آزمون Tغیروابسته در روزهای فوق مقایسه شد.

یافته ها

بین دو گروه از لحاظ سن، وضعیت تأهل، میانگین مدت وابستگی به تریاک، میانگین دفعات ترک و میانگین مقدار مصرف تریاک که بر اساس دوز متادون مصرف شده در روز اول تخمین شده بود تفاوت معنی داری وجود نداشت. میانگین دوز متادون مصرف شده در روز اول در گروه مورد mg ۶/۷± ۲۰ و در گروه کنترل mg ۷/۳۸ ± ۲۱/۸۶ بود (p =۰/۳۸).

میانگین نمره علائم روانی در ارزیابی اول ودوم (روزدوم وپنجم مراجعه) دردو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت.در ارزیابی های بعدی میانگین نمره علائم روانی در گروه مورد به طور معنی داری نسبت به گروه شاهد پایین تر بود.

میانگین نمره علائم فیزیکی و نمره کلی بیماران در دو گروه نیز در روزهای مختلف مراجعه مقایسه گردید که در این زمینه اختلاف معنی‌داری به دست نیامد. نتایج در جداول شماره۱و ۲ گزارش شده است.[1]

*** جدول شماره ۱ـ مقایسه میانگین نمره کلی مقیاس SOWS در میان دو گروه**

	ارزیابی اول (۲)	دوم (۵)	سوم (۹)	چهارم (۱۲)	پنجم (۱۹)	ششم (۲۶)
گروه مورد	۸/۱۳ ± ۴/۰۷	۹/۸۳ ± ۴/۳۵	۹/۷۹ ± ۴/۵۳	۹/۹۲ ± ۵/۴۲	۸/۲۸ ± ۴/۱۷	۵/۰۷ ± ۲/۷
گروه شاهد	۸/۱۷ ± ۳/۶۶	۹/۲۲ ± ۴/۳۶	۱۰/۳ ± ۴/۹۸	۱۱/۷۳ ± ۶/۴۸	۱۰/۶۳ ± ۴/۳۵	۷/۳ ± ۴/۰۹
Pvalue	n.s*	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s

* non significance

*** جدول شماره ۲ : مقایسه میانگین نمره علایم روانی مقیاس SOWS در میان دو گروه**

	ارزیابی اول (۲)	دوم (۵)	سوم (۹)	چهارم (۱۲)	پنجم (۱۹)	ششم (۲۶)
گروه مورد	۲/۵۸ ± ۱/۳۲	۳/۳۳ ± ۱/۵۵	۲/۶۳ ± ۱/۲۴	۲/۶۷ ± ۱/۶۳	۲/۴۴ ± ۱/۵	۱/۵۷ ± ۰/۷۶
گروه شاهد	۳/۲۱ ± ۱/۸۳	۳/۶۱ ± ۱/۹۷	۳/۷۴ ± ۱/۲۹	۳/۸۷ ± ۱/۹۸	۳/۵۶ ± ۱/۱۳	۲/۸۵ ± ۱/۵۱
Pvalue	p=۰/۱۷۸	p=۰/۵۹۲	p=۰/۰۰۴	p=۰/۰۲۸	p=۰/۰۴۳	p=۰/۰۱۴

میانگین زمان شروع سم‌زدایی با نالوکسان در گروه مورد ۶/۱ ± ۱۴/۰۹ روز و در گروه شاهد ۵/۵۸ ± ۱۵/۷۶ روز پس از مراجعه بود که این اختلاف معنی‌دار نبود.

1. Gossop

بحث

تاکنون از داروهای غیر مخدر زیادی برای سم‌زدایی استفاده شده است که در اغلب موارد هدف از آن غلبه بر مشکلات موجود در رژیم های همراه با مواد مخدر بوده است (۳). کلونیدین مهم ترین و فراوانترین دارویی است که در این زمینه مورد استفاده می گردد؛ ولی این دارو بر علائم روان‌شناختی ترک هیچ تأثیری ندارد (۳). در مطالعه حاضر اثر سدیم والپروات بر کاهش علائم جسمی و روانی سندرم ترک اپیوم بررسی شده است. این دارو بر حالات روانی مانند تکانشی بودن، خشونت و تحریک پذیری اثر کاهش دهنده دارد (۷). همچنین بی‌خوابی و اضطراب از جمله آثار منفی سندرم ترک هستند که به طورمکرر توصیه می‌شود از بنزودیازپین ها در کاهش آنها استفاده نشود (۹). در حالی که سدیم والپروات می‌تواند این علائم را به راحتی درمان کند . در مطالعه حاضر نیز مشخص گردید که اگرچه سدیم والپروات بر علائم فیزیکی سندرم ترک و مدت زمان لازم برای سم‌زدایی تأثیری نداشته است اما به نحو قابل ملاحظه ای باعث کاهش علائم روانی در بیماران شده است.

نتیجه گیری

با توجه به این که علائم روان‌شناختی و بی‌ثباتی خلقی از علائم اصلی پایدار در بیماران بعد از سم‌زدایی است که تحت عنوان نتیجه گیری، سندرم ترک باقیمانده[1] شناخته می‌شوند و از علل اصلی عود مصرف مواد مخدر تریاکی محسوب می‌شوند (۲)، ممکن است سدیم والپروات بتواند نقش مؤثری در کنترل این علائم و کاهش احتمال عود داشته باشد. بنابراین پیشنهاد می‌گردد که در مطالعات بعدی طول دوره پیگیری بیماران افزایش یابد و نتایج تجویز طولانی‌تر دارو در بیماران ارزیابی شود.

1. Protracted withdrawal Syndrome

References

1. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadocks synopsis of psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins, 2003
2. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan and Sadocks comprehensive textbook of psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins, 2000
3. Akhondzadch S, Ahmadi-Abhari SA, Assadi SM, Shabestari OL, Farzanegan ZM. Doubled-blind randomized controled trial of baclofen VS. Clonidine in the treatment of opiates withdrawal. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2000; 25: 347-353
4. Ahmadi-Abhari SA, Akhondzadch S, Assadi SM, Shabestari OL. Baclofen VS, Clonidin in treatment of opiates withdrawal, side effects aspect. J of Clin. Pharmacy and Therapeutics 2001; 26 (1): 67-71
5. Devries TY, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. The J. of Neuroscience 2002; 22 (9): 3321-3325
6. Covington EC. Anticonyulsants for neuropathic pain and detoxification, Cleve Clin J med 1998; 65 (1): SI 21-29
7. Brady KT, Myrick H, Henderson S, Coffy SF. The use of divalproex in alcohdl relapse prevention: a pilot study, Drug Alcohol Depend, 2002; 67 (3): 323-330
8. Myrick H, Henderson S, Brady KT, Malcome R, Measom M. Divalproex in the treatment of cocaine dependence, J Psychoactive Drugs 2001; 33 (3): 283-287
9. Beozertseva SV, Andreev BV. The effects of GABA positive agents on the formation of morphine dependence and on the manifestations of withdrawal syndrome, ESKP Klin Farmakol, 2000; 63: 19-23
10. Lorini G, Fazio L, Fusar A, Cocchi R. Suppression of the opiate withdrawal syndrome with GABA analogs, low dose psychotropic drugs and acwpuncture, Minerva Med, 1982; 73 (13): 707-710
11. Tamayo L, Contreras E, A dual action of valproic acid upon morphic analgesia and morphine withdrawal, Pharmacology, 1983; 26 (6): 297-302
12. Mucha RF, Fassos FF, Perl FM. Withdravwal-like effects of pentylinetrazol and valproate in the naive organism: a model of motivation produced by opiate withdrawal? Drug-Alcohol-depend. 1995 Jul; 39(1): 1-6
13. Barros HM, Trannhauser SL, Trannhauser MA, Trannhauser M. Effect of sodium valpoate on the open-field behavior of rats. Braz J Med Biol Res 1992; 25(3): 281-7
14. Saxon AJ, Wittaker S, Hawker CS, Valproic acid unlike other anticonvulsants has no effect on menthadone metabolism: Two cases. J Clin Psychiatry, 1989; 50 (6): 228-229
15. Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, Hosseini SH, Nikzad S, Khanim, Passion flower in the treatment of opiates. J Clin Pharmacy Therapeutics, 2001; 26: 369-373

۱۶-احمدی ابهری س. ع، شعبانی ا، آخوندزاده ش، اسعدی س م، بکلوفن و کلونیدین در سم‌زدایی مواد افیونی، اندیشه و رفتار; شماره ۳ ، سال هشتم، صص ۲۶-۳۷