

## مقایسه تاثیر الانزاپین و سرتالین در بیماران مبتلا به اختلال شخصیت تحت درمان نگهدارنده با متادون

مژگان جاریانی<sup>1</sup>، ماندانا ساکی<sup>2</sup>، مهدی بیرجندی<sup>3</sup>، حمید احمدی<sup>4</sup>، معصومه روهنده<sup>5</sup>، افسانه بدری زاده<sup>6</sup>

- 1- استادیار، متخصص اعصاب و روان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
- 2- مربی، کارشناس ارشد آموزش روانپرستاری، دانشکده پرستاری مامائی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
- 3- مربی، کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، عضو هیات علمی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
- 4- پزشک عمومی، عضو کمیته تحقیق بیمارستان اعصاب و روان، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
- 5- پرستار، عضو کمیته تحقیق بیمارستان اعصاب و روان، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
- 6- پرستار، کارشناس پژوهش، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

یافته / دوره دهم / شماره 4 / زمستان 87 / مسلسل 38

### چکیده

دریافت مقاله: 87/9/20، پذیرش مقاله: 87/11/28

مقدمه: اختلال شخصیت مرزی یک اختلال ناتوان کننده است که 2 در صد جامعه را شامل میشود. درمانهای مختلفی برای آن پیشنهاد شده است. هر چه درمان بتواند طیف وسیعتری از علائم را پوشش دهد، مناسبتر است. در این اختلال ابتلاء به مواد مخدر نیز شایعتر است، که این امر موجب پیچیدگی علائم شده و بهبودی را دشوار تر می کند. مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر الانزاپین و سرتالین در بیماران مبتلا به اختلال شخصیت تحت درمان نگهدارنده با متادون انجام گرفته است.

مواد و روشها: مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی بوده است. 120 نفر زن و مرد پس از مصاحبه بالینی روانپزشک بر اساس معیارهای تشخیصی جهت اختلال شخصیت مرزی و تحت درمان نگهدارنده با متادون انتخاب و بطور کاملاً تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. یک گروه تحت درمان با الانزاپین با دوز 5-10 میلی گرم و گروه دیگر تحت درمان با سرتالین با دوز 50-100 میلیگرم قرار گرفتند. پرسشنامه 90% قبل از درمان و در هفته های 4، 8، و 12 جهت کلیه واحدهای مورد پژوهش تکمیل شد.

یافته ها: مطابق کارآزمایی بالینی انجام شده در بیماران مبتلا به اختلال شخصیت مرزی تحت درمان نگهدارنده با متادون، سرتالین و الانزاپین در بهبود علائم افسردگی و اضطراب، کاهش حساسیت در روابط بین فردی و پرخاشگری و همچنین کاهش علائم وسواسی، بدبینی و جسمانی کردن موثر بوده اند اگرچه در بسیاری از اینم ها الانزاپین علائم را بیشتر تخفیف داده است.

بحث و نتیجه گیری: از آنجائی که نتایج مطالعه مبین تاثیر داروهای اولانزاپین و سرتالین در بهبودی علائم بیماران با اختلال شخصیت مرزی بود، پیشنهاد می گردد از دارو درمانی توام با سایر درمانهای رواندرمانی جهت کنترل علائم اختلال استفاده شود.

کلمات کلیدی: اختلال شخصیت مرزی، درمان نگهدارنده با متادون، سرتالین و الانزاپین

آدرس مکاتبه: خرم آباد، پل کرگانه، مرکز آموزشی درمانی تخصصی اعصاب و روان و ترک اعتیاد، گروه روانپزشکی

پست الکترونیک: [mojganjariani@yahoo.com](mailto:mojganjariani@yahoo.com)

## مقدمه :

هم ابتلایی در بیماران دچار اختلال وابستگی به مواد مخدر، خصوصاً "هرویین" بعنوان یک پیشگویی کننده درمان این اختلال است. در بین اختلالات همراه بیشترین شیوع و بدترین پیش آگهی مربوط به اختلالات شخصیت دسته B (60-35%) میباشد. توجه به درمان اختلال همراه می تواند منجر به باقی ماندن در درمان با متادون، افزایش عملکرد و بر طرف شدن علائمی چون پرخاشگری، افسردگی و آسیب به خود گردد، افزایش دوز متادون در این افراد در مقایسه با بیماران بدون اختلال همراه، نمی تواند علائم اختلال شخصیت را کاهش دهد و اغلب اوقات همین مشکلات منتهی به خروج آنها از درمان و عود اختلال مصرف مواد می گردد. در این مطالعه ما بر آن شدیم تا میزان تاثیر الانزاپین و سرترالین را در گروه فوق مورد بررسی قرار دهیم (1).

هر چه درمان بتواند طیف وسیعتری از علائم را پوشش دهد، مناسبتر و بهتر تلقی می گردد. اختلال سوء مصرف مواد اغلب در ارتباط با اختلالات روانپزشکی دیگر خصوصاً اختلالات خلق و اضطرابی و اختلالات شخصیت به ویژه دسته B شامل اختلال شخصیت ضداجتماعی و مرزی اتفاق می افتد. تشخیص و درمان هم ابتلایی در بیماران مبتلا به سوءمصرف مواد در 10 سال گذشته مورد توجه قرار گرفته است (2).

شناخت رابطه بین اختلالات مصرف مواد با اختلالات روانپزشکی به منظور مشخص کردن نوع درمان و پیش آگهی لازم است. شناسایی اختلالات روانی همراه یکی از فاکتورهایی است که می تواند پزشکان را در شناسایی معتادان با امکان عود بالاتر، راهنمایی نموده و در برنامه ریزی جهت افرادی که در معرض خطر بیشتری هستند، به آنها کمک نماید (3 و 6). کشف رابطه بین اختلالات روانپزشکی و مصرف مواد، نه تنها در درمان بهتر بلکه در پیشگیری نیز می تواند کمک کننده باشد.

اختلال عملکرد لوب فرونتال و پری فرونتال همراه با نقص در خودسنجی و کنترل رفتار، مدارکی دال بر همزمانی اختلالات مرتبط با مواد و اختلالات شخصیت است (4 و 5). در سال 2003 معلوم شد مردان مبتلا به اختلالات روانپزشکی مثل اختلال شخصیت ضد اجتماعی و یا افسردگی پیش آگهی بدتری از نظر ابتلا به مواد مخدر دارند (7). نتایج مطالعه ای که در سال 1999 با هدف بررسی هم ابتلایی اختلال شخصیت مرزی و مصرف مواد انجام گرفت، نشان داد، بیماران دچار اختلال شخصیت مرزی که تحت درمان خاصی قرار ندارند، با احتمال بیشتر به اختلال مصرف مواد همزمان دچار میشوند (8).

افراد مبتلا به اختلال روانی همزمان با اختلالات مصرف مواد نیازمند درمان همزمان هستند. درمان موازی موجب میشود، فرد علاوه بر درمان اختلال اصلی، درمان وابستگی مواد را نیز با موفقیت به پایان برساند، درمان همزمان نه تنها از عود جلوگیری می کند بلکه علائمی که بیمار از آن رنج می برد، را کاهش می دهد. بسیاری از مراکز ترک اعتیاد برنامه ها ئی در جهت کاهش علائم اختلالات روانپزشکی، همراه با برنامه هایی در جهت توقف ماده مصرفی دارند (9). هم ابتلایی اختلال شخصیت خوشه B با مصرف هرویین، حدود 35 تا 60 درصد گزارش شده است. اختلال شخصیت مرزی یک اختلال فراگیر در بی ثباتی روابط بین فردی، عاطفه و تصویر از خود و همینطور پرخاشگری است. اگرچه روان درمانی در جهت بهبود عملکرد بیماران موثر می باشد، ولی دارو درمانی نیز در جهت بهبود آسیب پذیری های صفات شخصیت و علائم مربوط تاثیر داشته است (10). سایکو پاتولوژی هایی که هدف درمان هستند، شامل بدتنظیمی های عاطفی، رفتارهای پرخاشگری و علائم درکی - شناختی است که برای درمان موارد اول و دوم از تثبیت کننده های خلق و ضد افسردگی ها و برای درمان علائم درکی - شناختی از آنتی سایکوتیک ها استفاده می شود (1).

## مواد و روشها

مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی بوده است. جامعه مورد مطالعه شامل کلیه بیماران مبتلا به اختلال شخصیت مرزی تحت درمان با متادون بوده اند که اختلال آنها توسط روانپزشک مطابق ملاکهای تشخیصی DSM-IV-TR قطعی شده و مراحل القا<sup>1</sup> و تثبیت<sup>2</sup> پروسه درمان نگهدارنده با متادون (MMT) به خوبی طی شده و علی رغم تنظیم دوز متادون علائم پرخاشگری، افسردگی و رفتارهای خود آزاری ادامه داشته است. این افراد دارای اختلال محور یک نبوده و سابقه بیماری جسمی (ایدز یا هیپاتیت) نداشته اند.

طبق فرمول حجم نمونه 120 نفر زن و مرد با تشخیص اختلال شخصیت مرزی و تحت درمان نگهدارنده با متادون انتخاب و به طور کاملا تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. یک گروه تحت درمان با الانزاپین به میزان 5-10 میلی گرم روزانه و برای گروه دیگر سرتالین به میزان 50-100 میلیگرم روزانه تجویز شد. این کار آزمایی بالینی مجوز کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی لرستان را در تاریخ 14 / 9 / 1386 اخذ نموده است. جهت کلیه واحدهای مورد پژوهش شرکت کننده در مطالعه، رضایت نامه کتبی جهت ورود به مطالعه، اخذ گردید. ابزار گردآوری داده ها در این پژوهش مصاحبه بالینی روانپزشک و پرسشنامه SCL-90 بود. این پرسشنامه استاندارد 9 آیتم شامل جسمانی کردن، افسردگی، اضطراب، وسواس، پرخاشگری، حساسیت در روابط بین فردی، بدبینی، علائم روانپریشی و ترس مرضی را مورد ارزیابی قرار می دهد. قبل از درمان و در هفته های 4، 8 و 12 پرسشنامه SCL-90 جهت کلیه واحدهای مورد پژوهش تکمیل شد.

علاوه بر ارزیابی 9 ایتیم پرسشنامه، افراد از نظر رفتارهای خودزنی، مقدار دوز مصرفی متادون، تعداد آزمایش ادرار منفی

در هفته های 4، 8 و 12 با هم مقایسه شدند. اطلاعات پس از جمع آوری از طریق نرم افزار SPSS مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت توصیف فراوانی داده ها از آمار توصیفی و برای مقایسه داده ها از آزمون repeated measure و آزمون فریدمن استفاده گردید.

## یافته ها:

یافته های تحقیق نشان داد از 120 بیماری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، در گروه مصرف کننده سرتالین 83/3% زن و 16/7% مرد با میانگین سنی 28 سال، 45% مجرد، 43/3% مطلقه و بیوه و 11/7% متاهل بودند. از نظر تحصیلات 1/7% بیسواد، 56/7% زیر دیپلم، 33/3% دیپلم و 8/3% بالاتر از دیپلم بودند.

در گروه مصرف کننده اولانزاپین 81/7% زن و 18/3% مرد با میانگین سنی 26 سال، 36/7% مجرد، 45% مطلقه و بیوه و 18/3% متاهل بودند. از نظر تحصیلات 6/7% بیسواد، 48/3% زیر دیپلم، 36/7% دیپلم و 8/3% بالاتر از دیپلم بودند. میانگین مدت زمان اعتیاد در گروه اول 3/3 سال و در گروه دوم 2/2 سال بود.

در ارزیابی پرسشنامه SCL-90 قبل از درمان در گروه مصرف کننده سرتالین میانگین نمرات اختلال جسمانی کردن 2/18، وسواسی جبری 1/35، حساسیت در روابط بین فردی 3/30، افسردگی 2/61، اضطراب 2/45، پرخاشگری 3/26، ترس مرضی 1/89، پارانوئا 2/07 و علائم روانپریشی 1/42 و در گروه مصرف کننده الانزاپین اختلال جسمانی کردن 2/18، وسواسی جبری 1/33، حساسیت در روابط بین فردی 3/30، افسردگی 2/64، اضطراب 2/43، پرخاشگری 3/28، ترس مرضی 1/76، پارانوئا 2/05 و علائم روانپریشی 1/63 بود.

میانگین نمرات ماه اول بعد از شروع درمان، ماه دوم و ماه سوم در دو گروه تحت درمان با الانزاپین و سرتالین بطور

چشمگیری کاهش یافته بود. آزمونهای آماری تفاوت معنی داری در میانگین نمرات قبل از درمان، ماه اول، ماه دوم و ماه سوم بعد از درمان در دو گروه نشان داد (جدول 1).

همچنین مقایسه دو دارو در کاهش علائم افسردگی و اضطراب، نشان داد هر دو دارو در طول زمان 12 هفته بطور معنی داری موجب بهبودی اضطراب و افسردگی شدند ( $P < 0/001$ ) ولی در کاهش علائم افسردگی سرتالین ( $P < 0/001$ ) و در بهبودی علائم اضطرابی الانزاپین ( $P < 0/001$ ) ارجح بوده است (جدول 1).

در بررسی دو آیتم حساسیت در روابط بین فردی و پرخاشگری هر دو دارو در طول زمان علائم را بطور قابل توجهی کاهش دادند ( $P < 0/001$ ). در مقایسه تاثیر پذیری دودارو الانزاپین به طور معنی داری در کاهش پرخاشگری ( $P < 0/001$ ) و حساسیت در روابط بین فردی ( $P < 0/001$ ) نسبت به سرتالین موثرتر بود (جدول 1).

در بعد پارانویا الانزاپین به طور موثرتری توانست علائم را کاهش دهد ( $P < 0/001$ ) (جدول 1)

در مقایسه دو دارو در کاهش وسواس و سوماتیزیشن هر دو دارو موثر بودند در مورد بهبود علائم وسواسی سرتالین بطور معنی داری بر الانزاپین ارجح بود ( $P < 0/001$ ) اما در کاهش سوماتیزیشن بین دو دارو اختلاف معنی داری وجود نداشت ( $P = 0/09$ ) (جدول 1).

در بررسی انجام شده در پایان هفته 12 از نظر میزان آزمایش ادرار منفی بین دو گروه ارتباط معنی داری وجود نداشت ( $P = 0/07$ ). ارتباط معنی داری در میزان خودزنی در دو گروه وجود داشت ( $P < 0/001$ ). در گروه مصرف کننده الانزاپین بطور معنی داری رفتارهای خودزنی نسبت به گروه سرتالین کاهش پیدا کرده بود. میانگین دوز مصرفی متادون در گروه دریافت کننده الانزاپین قبل از درمان 9/7 بعد از درمان 7/6 و در گروه دریافت کننده سرتالین به ترتیب 9/3 و 8/7 بود.

جدول شماره 1: میانگین نمرات اختلالات واحد های مورد پژوهش بر اساس نوع داروی مصرفی (قبل از درمان، هفته های 4، 8 و 12 بعد از شروع درمان)

| P Value | هفته 12 بعد از شروع درمان |               | هفته 8 بعد از شروع درمان |               | هفته 4 بعد از شروع درمان |               | قبل از درمان |               | ماه های بررسی در گروه سرتالین |
|---------|---------------------------|---------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|--------------|---------------|-------------------------------|
|         | انحراف معیار              | میانگین نمرات | انحراف معیار             | میانگین نمرات | انحراف معیار             | میانگین نمرات | انحراف معیار | میانگین نمرات |                               |
| 0/001<  | 0/428                     | 1/82          | 0/475                    | 2/05          | 0/453                    | 2/36          | 0/485        | 2/61          | افسردگی                       |
| 0/001<  | 0/563                     | 2/14          | 0/554                    | 2/23          | 0/526                    | 2/32          | 0/530        | 2/45          | اضطراب                        |
| 0/001<  | 0/461                     | 2/38          | 0/469                    | 2/63          | 0/495                    | 2/90          | 0/500        | 3/26          | پرخاشگری                      |
| 0/001<  | 0/438                     | 2/56          | 0/436                    | 2/78          | 0/468                    | 2/99          | 0/502        | 3/30          | حساسیت در روابط بین فردی      |
| 0/001<  | 0/344                     | 0/97          | 0/387                    | 1/08          | 0/434                    | 1/18          | 0/506        | 1/35          | وسواس                         |
| 0/001<  | 0/536                     | 1/74          | 0/553                    | 1/85          | 0/579                    | 2/1           | 0/654        | 2/07          | پارانویا                      |
| 0/001<  | 0/407                     | 1/60          | 0/448                    | 1/79          | 0/454                    | 1/96          | 0/504        | 2/18          | جسمانی                        |
| 0/001<  | 0/496                     | 1/21          | 0/525                    | 1/28          | 0/485                    | 1/48          | 0/606        | 1/42          | روانپریشی                     |
| 0/001<  | 0/549                     | 1/47          | 0/583                    | 1/60          | 0/595                    | 1/70          | 0/656        | 1/89          | فوبیا                         |

  

| P Value | هفته 12 بعد از شروع درمان |               | هفته 8 بعد از شروع درمان |               | هفته 4 بعد از شروع درمان |               | قبل از درمان |               | ماه های بررسی در گروه اولانزاپین |
|---------|---------------------------|---------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------------------|
|         | انحراف معیار              | میانگین نمرات | انحراف معیار             | میانگین نمرات | انحراف معیار             | میانگین نمرات | انحراف معیار | میانگین نمرات |                                  |
| 0/001<  | 0/394                     | 2/19          | 0/402                    | 2/32          | 0/438                    | 2/43          | 0/470        | 2/64          | افسردگی                          |
| 0/001<  | 0/466                     | 1/56          | 0/497                    | 1/79          | 0/534                    | 2/01          | 0/495        | 2/43          | اضطراب                           |
| 0/001<  | 0/394                     | 2/05          | 0/402                    | 2/40          | 0/438                    | 2/74          | 0/470        | 3/28          | پرخاشگری                         |
| 0/001<  | 0/437                     | 2/14          | 0/527                    | 2/50          | 0/542                    | 2/87          | 0/502        | 3/30          | حساسیت در روابط بین فردی         |
| 0/001<  | 0/469                     | 1/17          | 0/466                    | 1/24          | 0/480                    | 1/27          | 0/489        | 1/33          | وسواس                            |
| 0/001<  | 0/434                     | 1/25          | 0/475                    | 1/47          | 0/561                    | 1/68          | 0/651        | 2/05          | پارانویا                         |
| 0/001<  | 0/408                     | 1/60          | 0/453                    | 1/80          | 0/467                    | 1/96          | 0/504        | 2/18          | جسمانی                           |
| 0/001<  | 0/392                     | 1/05          | 0/439                    | 1/18          | 0/524                    | 1/36          | 0/590        | 1/63          | روانپریشی                        |
| 0/001<  | 0/604                     | 1/54          | 0/583                    | 1/60          | 0/655                    | 1/62          | 0/656        | 1/47          | فوبیا                            |

بسیاری از موارد علائمی نظیر اضطراب، حساسیت در روابط بین فردی، پرخاشگری، پارانویا، افسردگی و وسواس را بیشتر تخفیف داده بود. به همین دلیل به نظر می رسد در انتخاب دارو اولانزاپین بر سرتالین ارجحیت داشته باشد.

در یک مطالعه دو سوکور که توسط لینه هان 1 در سال (2008) انجام گرفت، درمان الانزاپین به روان درمانی اضافه شد. نتایج این مطالعه نشان داد که الانزاپین بطور موثری منجر به کاهش پرخاشگری و عصبانیت در این افراد می شود(11).

## بحث و نتیجه گیری

مطابق یافته های بدست آمده از کارآزمایی بالینی انجام شده به نظر میرسد سرتالین و الانزاپین در بیماران مبتلا به اختلال شخصیت مرزی تحت درمان نگهدارنده با متادون توانسته بطور موثری در بهبود علائم افسردگی و اضطراب، کاهش حساسیت در روابط بین فردی و پرخاشگری، کاهش علائم وسواسی، بدبینی و جسمانی کردن نقش داشته باشند. با توجه به یافته های تحقیق الانزاپین در مقایسه با سرتالین در

<sup>1</sup> Lineh Han

به هرویین نشان داد. آنها گزارش کردند انزاپین موجب کاهش پرخاشگری می شود (19). در سال 2007 مقایسه ای بین انزاپین و ریسپریدون در بیماران وابسته به هرویین مبتلا به اسکیزوفرنی نیز توانایی بیشتر انزاپین را در درمان همزمان دو اختلال نشان داد (20). با توجه به نتایج یاد شده از تحقیقات انجام شده و با توجه به یافته های تحقیق حاضر مبنی بر تاثیر بیشتر اولانزاپین و ارجحیت آن در مقایسه با سرتالین به نظر می رسد انتخاب داروهای آنتاگونیست توام دوپامین سروتونین به عنوان درمان اصلی یا درمان ترکیبی با سایر داروهای مصرفی می بایست مورد توجه روانپزشکان قرار گیرد.

نتایج یک کارآزمایی بالینی انجام شده در سال 2008 با هدف تعیین تاثیر داروهای متفاوت روی اختلال شخصیت مرزی نشان داد، از بین داروهای مختلف ضد افسردگی و تعدیل کننده های خلق، آنتاگونیست های توام سروتونین، دوپامین ارجح تر از بقیه داروها بوده اند (12). در مطالعه دیگری که بر روی بیماران با اختلال شخصیت مرزی با پرخاشگری شدید انجام گرفت، نتایج نشان داد که تزریق عضلانی 10 میلی گرم انزاپین تاثیر چشمگیری در کاهش پرخاشگری بیماران داشته است، بطوریکه فقط 16% نیازمند تزریق بعدی بودند (13).

در مطالعه ای در سال 2004 تاثیر فلوکستین و انزاپین به تنهایی در مقایسه با ترکیب دو داروی فلوکستین و انزاپین در بیماران با اختلال شخصیت مرزی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشاندهنده تاثیر بهتر ترکیب دو دارو در بهبودی علائم بود. در سال 2004 ارجحیت انزاپین به پلاسبو در درمان اختلال شخصیت مرزی گزارش شد (14). در سال 2001 مشخص شد دوز کم انزاپین رفتارهای خود زنی را کاهش میدهد (15).

در سال 2001 بدنبال تحقیقی که روی زنان مبتلا به اختلال شخصیت مرزی انجام شد مصرف انزاپین 5-15 میلی گرم روزانه توانست طیف وسیعی از علائم (خلق، شناخت، رفتارهای شبه خود کشی، روابط بین فردی) را بهبود بخشد (16). در سال 2000 مقایسه ای بین مصرف ایمی پرامین و سرتالین روی اختلال شخصیت مرزی همراه با دیس تایمی انجام گرفت. نتایج نشان داد، بهبودی دیس تایمی با بهبودی جوانب شخصیتی همراه بوده است (17). در سال 2002 مطالعه ای در زمینه مصرف فلووکسامین در اختلال مرزی نشان داد این دارو روی نوسانات خلقی اثر دارد ولی روی تحریک پذیری و پرخاشگری اثر ندارد (18). نتایج مطالعه گرا و همکاران در سال 2006 تاثیر انزاپین را در پرخاشگری در بیماران وابسته

## References

1. Skodol A.E, Oldham J.M, Gallaher P.E. Axis II co morbidity of substance use disorders among patients referred for treatment of personality disorders. *Am J Psychiatry*, 1999, 156: 733 -738 .
2. Frei A, Rehm J. Co-morbidity: psychiatric disorder of opiate addicts at entry into heroin-assisted treatment. *Psychiatr prax*. 2002 ,29 ( 5 ) :251-57 .
3. Darke S, Williamson A, and Ross J, Teesson M, Lynskey M. Borderline personality disorder, antisocial personality disorder and risk – taking among heroin users: finding from Australian Treatment Outcome study (ATOS).*Drug Alcohol Depend*. 2004 , 9074 (1): 77-83.
4. Chakroun N, Doron J, Swendsen J. Substance use, affective problems and personality traits: test of two association models. *Encephale*. 2004 , 30 ( 6 ) : 564-9 .
5. Kathleen T, Rajita S. Co occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry*. 2005 , 162 :1483- 93.
6. Sullivan MD, Edlund MJ, Steffick D, Unutezer J. Regular use of prescribed opioids: association with common psychiatric disorders. *Pain*. 2005 , 15 ,119 (1-3 )95-103.
7. Gerra.G Zaimovic. A, Rajgima A, Gerra G , Zaimovic. A , Moi G , Bussandri. M & etal. Aggressive responding in abstinent heroin addicts: neuroendocrine and personality correlates. *Neuropsychopharmacology & biological psychiatry* 2004 , 28(1):129-39.
8. Gerra. G, Di Petta. G, D'Amore. A, Iannotta. P, Bardicchia. F& etal. Effects of olanzapine on aggressiveness in heroin dependent patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006 , 30(7):1291-8.
9. About Addiction & Mental Health concurrent Disorders / concurre centre for addiction and mental health 2008 /2/29 : Available Http: [www.camh.net](http://www.camh.net)
10. Bellinos. S, Paradiso. E, Bogetto F, Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder. *CNS Drugs*. 2008; 22(8) :671-92.
11. Linehan. M.M, McDavid. JD, Brown. M.Z, Sayrs J.H, Gallop R.J.Olanzapine plus dialectical behavior therapy for women with high irritability who meet criteria for borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study.*J Clin Psychiatry*. 2008, 69(6): 999-1005 .
12. Bellino, Silvio 1;Paradiso, Erika 1; Bogetto, Filippo 1Efficacy and Tolerability of Pharmacotherapies for Borderline Personality Disorder *CNS Drugs*, Volume 22, Number 8, 2008 : 671-692(22)
13. Damsa , E . Adam , F . De Gregorio , L . Cailhol , J . Lejeune , C . Lazignac , M . Allen Intramuscular olanzapine in patients with borderline personality disorder: an observational study in an emergency room. *General Hospital Psychiatry*, 2(1):51 - 53

14. Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA. A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *J clin psychiatry* 2004, 65(7): 903
15. Hough , Lowdose olanzapine for self-mutilation behavior in borderline personality disorder, *J clin psychiatry* 2001, 62(4) -296
16. Zanarini MC, Frankenberg FR, Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patient. *Jcli Psychiatry* 2001 62(11): 849-54
17. David H. Hellerstien MD. James H. Kosis Double blind comparison of sertraline and imipramine and placebo in the treatment of dysthymia effect on personality. *Am J psychiatry* sep 2000 , 157: 1436-1444
18. Wilson M , Compton MD, Linda B, Cottler. The role of psychiatric disorder in predicting drug dependence treatment outcomes. *Am J psychiatry*. 2003; 160: 890-895
19. Akerele E, Levin FR. comparison of olanzapine to risperidone in, comparison of olanzapine to risperidone in abusing with schizophrenia. *Am J Addict*. 2007, 16(4): 260-8
20. Gerra G, Dpetta G, DAmar A. Combination of olanzapine with opoid -agonist in the treatment heroin-addicted patient affected by comorbid schizophrenia spectrum disorder. *Clin Neuropharmacol* 2007, 30(3): 127-35