

گل ساعتی در درمان محرومیت ترکیبات افیونی: مطالعه دو سو بی‌خبر تصادفی

سپیده نیکزاد^{۱*}، سید حمزه حسینی^۲، آذین‌خزائی^۳، موسی‌خانی^۴، شاهین
آخوندزاده^۵

- ۱- داروساز، محقق
 - ۲- استادیار روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 - ۳- دستیار فوق تخصصی روانپزشکی اطفال، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران
 - ۴- مربی پژوهش، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی
 - ۵- استادیار پژوهش فارماکولوژی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی
- آدرس مکاتبه: تهران، خیابان آپادانا، خیابان نیلوفر،
کوچه ۶، شماره ۲۲ کد پستی ۱۵۳۳۸
پست الکترونیک: sepideh@ravan.com

چکیده

از سم زدایی بر پایه کلونیدین به‌عنوان پروتکل اصلی درمان بیش از دو دهه استفاده شده است. با این وجود سم‌زدایی با کلونیدین محدودیت‌هایی چون عدم تأثیر بر علائم روانی دارد. مطالعات متعدد کارایی عصاره گل ساعتی را در کنترل اضطراب نشان داده است. در مطالعات مستمر ما در زمینه داروهای سنتی که دارای اثرات روانی هستند، مصرف گیاه گل ساعتی، اثر ضد اضطراب نشان می‌دهد که می‌توان به‌عنوان یک عامل کمکی در سم‌زدایی اپیوئیدها با کلونیدین ارزیابی شود. نتایج این مقاله حاصل از یک مطالعه دو سو بی‌خبر تصادفی کنترل شده قطره گل ساعتی + کلونیدین با کلونیدین + قطره دارونما در سم‌زدایی سرپایی ۶۵ معتاد به ترکیبات افیونی (اپیوئید) می‌باشد.

روش: ۶۵ معتاد به صورت تصادفی برای درمان با عصاره گل ساعتی + قرص کلونیدین یا قرص کلونیدین + قطره دارونما برای مطالعه بالینی دو سو بی‌خبر در ۱۴ روز تعیین شدند. همه بیماران برای وابستگی اپیوئید تحت مطالعه معیار تشخیصی DSM-IV قرار گرفتند. مقدار روزانه ثابت برای گل ساعتی ۶۰ قطره و برای کلونیدین حداکثر ۰/۸ میلی‌گرم بود. این داروها سه بار در روز در مقادیر منقسم تجویز می‌شد، شدت علائم محرومیت اپیوئید در روزهای ۰، ۱، ۲، ۳، ۴، ۷ و ۱۴ با استفاده از مقیاس SOWS (Short Opiate Withdrawal Syndrome) ارزیابی شد. هر دو پروتکل در درمان علائم فیزیکی سندرم محرومیت به طور یکسان مؤثر بودند. با این وجود، گروه گل ساعتی + کلونیدین ارجحیت قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه کلونیدین تنها در کنترل علائم روانی نشان داد. این نتایج نشان می‌دهد که عصاره گل ساعتی ممکن است عامل کمکی مؤثری در کنترل علائم محرومیت اپیوئیدها باشد. اگر چه مطالعه وسیع‌تری برای تأیید نتایج لازم است.

گل واژگان: کلونیدین، سم زدایی، محرومیت اپیوئیدها، گل ساعتی



مقدمه

اپیوئیدها شامل خانواده وسیعی از ترکیبات آلکالوئیدی هستند که فعالیت شبه اپیوم یا مرفین دارند. این مواد به سه گروه طبیعی، نیمه‌صناعی و صناعی تقسیم می‌شوند. واژه *opiate*، تنها در مواردی که دارو مستقیماً از اپیوم مشتق شده مثل مرفین و کدین به کار می‌رود [۱ و ۲]. اپیوئیدها اثرات فارماکولوژیکی خود را با اثر بر گیرنده‌های اختصاصی اپیوئید در سیستم اعصاب مرکزی اعمال می‌کنند [۳].

واژه وابستگی، به اجبار به ادامه مصرف دارو بدون نیاز درمانی به دارو اطلاق می‌شود. بین وابستگی روانی و فیزیکی می‌توان تفاوت قایل شد و آن اجبار در مصرف به خاطر کاهش اضطراب و اثرات خواب‌آور و ایجاد سرخوشی در مقابل اجبار در مصرف به خاطر جلوگیری از ایجاد علائمی مانند لرزش، تهوع و تشنج می‌باشد [۴]. اگر مرفین ترک شود، یکسری علائم فیزیکی و روانی ناخوشایند روی می‌دهند که به‌عنوان سندرم محرومیت یا پرهیز شناخته می‌شود. بنابراین اولین مانعی که معتاد ترکیبات افیونی، در تلاش برای کنار گذاشتن اعتیاد با آن مواجه می‌شود، سندرم محرومیت اپیوئید می‌باشد [۵]. اهدافی که در سم‌زدایی اپیوئید مد نظر است شامل: کاهش علائم محرومیت اپیوئید، ایجاد برنامه‌ای که امکان بهبود بیمار را فراهم آورد، تشخیص هر گونه مشکلات اخیر پزشکی در حال پیشرفت و آغاز مراحل بهبودی می‌باشد [۴ و ۵].

چون سندرم محرومیت بسیار ناخوشایند است روش‌های سم‌زدایی در بیماران بستری معمولاً حدود ۷۵ درصد و تنها در بیماران سرپایی حدود ۱۵ درصد کامل می‌شود. سم‌زدایی بر پایه کلونیدین برای سال‌ها به عنوان پروتکل اصلی مورد استفاده قرار گرفته است ولیکن انجام این امر محدودیتهای خاصی چون عدم اثر بر علائم روانی دارد [۸ و ۹]. کلونیدین به آسانی علائم محرومیت را بهبود می‌بخشد. این داروی ضد فشار خون

که ایجاد وابستگی نمی‌کند، ممکن است جای اپیوئیدها تجویز شود و به طور قابل ملاحظه‌ای علائم را به جز اضطراب، بی‌خوابی و دردهای عضلانی کاهش دهد [۱۲-۸]. توجه به این نکته مهم است که اضطراب و بی‌خوابی ترجیحاً نباید با بنزودیازپین‌ها یا سایر داروهای آرامبخش اعتیادآور درمان شوند. مجموعه شواهد کارآیی عصاره گل ساعتی را در کنترل اضطراب نشان می‌دهد. گیاه گل ساعتی (*Passiflora incarnata*) یک گیاه چوبی، پرزدار و بالارونده است. این گیاه به داشتن خواص آرامبخش و ضد اضطراب مشهور است و به طور وسیعی به عنوان جزیی از درمان‌های گیاهی، به ویژه به صورت عصاره تنتوری مایع مورد قرار گرفته است [۱۳ و ۱۴].

کمپسیون *E*، مصرف خوراکی گل ساعتی را برای بی‌قراری تأیید کرده است و *British Herbal Compendium* مصرف آن را برای اختلالات خواب، بی‌قراری، استرس‌های روحی و اضطراب بیان می‌کند [۱۵ و ۱۶].

در مطالعه مستمر ما در زمینه داروهای سنتی که دارای اثرات روانی هستند، کاربرد این گیاه اثرات ضد اضطراب نشان داده است که می‌تواند به عنوان عامل کمکی در سم‌زدایی اپیوئیدها با کلونیدین ارزیابی شود. نتایج این مقاله حاصل از یک مطالعه دو سو بی‌خبر تصادفی کنترل شده کلونیدین + قطره گل ساعتی و کلونیدین + قطره دارونما در سم‌زدایی سرپایی ۶۵ معتاد به ترکیبات افیونی می‌باشد.

روش تحقیق

بیماران: ۶۵ معتاد ترکیبات افیونی که تحت مطالعه معیار تشخیصی DSM-IV برای وابستگی اپیوئید قرار گرفتند و به سم‌زدایی تصادفی با قرص کلونیدین + عصاره گل ساعتی (گروه ۱) یا قرص کلونیدین + قطره دارونما

صورتی که فشار خون سیستولی کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه و دیاستولی کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه بود، مقدار بعدی کلونیدین تجویز نگردید. بیماران مستعدی که اختلالات رفتاری، تارخچه بیماری‌های روانی یا بستری شدن به علت بیماری روانی داشتند، از جهت شرکت در این مطالعه دو سو بی‌خبر ۱۴ روزه، رضایت نامه آگاهانه کتبی تکمیل کردند.

ابزار ارزیابی: شدت علائم محرومیت اپیوئید توسط یک روانپزشک که برای این مقیاس تعلیم دیده است در روزهای ۰، ۱، ۲، ۳، ۴، ۷ و ۱۴ پس از شروع درمان با به کارگیری مقیاس SOWS (Short Opiate Withdrawal Syndrom) تعیین شد [۱۸]. مقیاس SOWS اصلی شامل ۱۰ علامت (عنوان) فیزیکی است. تصمیم بر آن شد که علائم جدیدی به آن اضافه کنیم تا علائم روانی را پوشش دهد (عناوین ۱۲ تا ۱۸) و اسهال نیز به عنوان یک علامت فیزیکی دیگر (عنوان ۱۱) اضافه گردید [۱۹ و ۲۰].

این مشاهدات در طول مدتی که بیمار مقیاس اصلی با علائم مربوط به جنبه‌های روانی را تکمیل می‌کرد، انجام می‌شد و مطالعه کامل شامل SOWS (علائم فیزیکی)، علائم روانی و اسهال بودند. شدت علائم برای هر عنوان در یک مقیاس ۴ تایی از صفر (بدون علامت) تا ۳ (شدید) ثبت گردید.

تجزیه آماری: آنالیز واریانس دو طرفه با یک post-hoc Tukey mean test برای تغییر شدت علائم از روز صفر انجام گرفت. برای مقایسه دو گروه در روز یکسان از یک unpaired student's test دو طرفه استفاده شد و برای مقایسه مشخصات دموگرافیک از Chi-square استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان اختلاف معنی‌دار لحاظ گردید.

جدول شماره ۱ - مقیاس تغییر یافته SOWS، مشتمل بر ۱۰ عنوان SOWS اسهال و ه عنوان از علائم روانی

	None	Mild	Moderate	Sever
Feeling Sick				

(گروه ۲) به صورت آگاهانه رضایت دادند، وارد مطالعه کنترل شد. دو سو بی‌خبر ۱۴ روزه شدند. $Mean \pm SD$ برای گروه ۱ و ۲ به ترتیب $34/83 \pm 8/1$ و $35/92 \pm 8/1$ بود (NS). هر دو گروه در موارد سابقه خانوادگی، تحصیلات، وضعیت اقتصادی، روش و میزان مصرف روزانه، وضعیت تأهل، سال‌های وابستگی و زمان آخرین ترک یکسان بودند. همه بیماران سرپایی بودند که در واحد درمان اعتیاد، پذیرش می‌شدند. ۱۵ مورد از گروه گل ساعتی و ۲۰ مورد از گروه دارونما از مطالعه خارج شدند و ۳۰ بیمار (هرگروه ۱۵ نفر) مطالعه را به پایان رساندند.

طراحی مطالعه: همه افراد تحت

مطالعه به صورت تصادفی برای سم‌زدایی با کلونیدین (۰/۸ میلی‌گرم در روز) + عصاره گل ساعتی (۶۰ قطره در روز) یا کلونیدین (۰/۸ میلی‌گرم در روز) + دارونما (۶۰ قطره در روز) بر پایه یک مطالعه دو سو بی‌خبر، تعیین شدند. این داروها سه بار در روز در مقادیر منقسم تجویز می‌شدند.

برنامه دارویی: حداقل

مقدار روزانه کلونیدین ۰/۳ میلی‌گرم بود که در طول چهار روز به ۰/۸ میلی‌گرم افزایش یافت. هیچ نوع داروی اعصاب دیگری تجویز نشد.

معیارهای ورود و خروج: کسانی

که معیار تشخیصی DSM-IV را برای وابستگی اپیوئید انجام داده و مصرف حداقل ۱ بار در روز اپیوئید آنها گزارش شده بود، وارد مطالعه شدند. همه افراد از نظر جسمی سالم بودند، به این معنی که با بررسی تارخچه و آزمایش‌های جسمی، اخیراً مبتلا به بیماری نبوده‌اند.

فشار خون بیماران از نظر فشارخون وضعیتی، مرتباً قبل از تجویز دارو اندازه‌گیری شده و در



در روز ۱۴، علائم را کاهش دهند ولیکن پروتکل گیاه گل ساعتی توانست به طور قابل ملاحظه‌ای علائم را در روز ۷ نسبت به روز صفر کاهش دهد. در صورتی که پروتکل کلونیدین فقط در روز ۱۴، توانست علائم را به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به روز صفر کاهش دهد. با این وجود تفاوت‌های بین دو پروتکل در طول مطالعه خیلی قابل ملاحظه نبود.

علائم روانی: نمره $Mean \pm SEM$ هر دو گروه در نمودار شماره (۲) نشان داده شده است. هیچ تفاوت قابل ملاحظه‌ای در علائم روانی در روز صفر مشاهده نشد ($t=0.131, d.f.=28, p=0.896$). آنالیز واریانس دو طرفه در هر دو پروتکل اثر قابل ملاحظه‌ای بر شدت علائم روانی نشان داد. تست *post-hoc*، کاهش قابل ملاحظه‌ای در روز ۲ نسبت به روز صفر در گروه گیاه گل ساعتی نشان داد. از طرفی دیگر، تفاوت قابل ملاحظه‌ای نسبت به روز صفر در گروه کلونیدین وجود نداشت. در روزهای ۱، ۲، ۳، ۴، ۷ و ۱۴ نمره علائم روانی برای گروه کلونیدین بالاتر از گروه گل ساعتی بود. تفاوت بین دو گروه در روز ۲ ($p=0.01$)، روز ۳ ($t=2.348, d.f.=28, p=0.026$)، روز ۴ ($t=2.516, d.f.=28, p=0.015$)، روز ۷ ($t=2.144, d.f.=28, p=0.040$) و روز ۱۴ ($t=4.160, d.f.=28, p=0.0003$) معنی دار بود.

نمره کل: نمره $Mean \pm SEM$ دو گروه در نمودار شماره (۳) نشان داده شده است. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در روز صفر نبود ($t=0.212, d.f.=28, p=0.83$).

آنالیز واریانس دو طرفه اثر قابل ملاحظه‌ای در پروتکل را روی شدت علائم کل نشان داد. پروتکل گیاه گل ساعتی از روز ۴، علائم را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داد. در صورتی که پروتکل کلونیدین توانست از روز ۷، علائم را به صورت معنی‌داری کاهش دهد. در روزهای ۲، ۳، ۴، ۷ و ۱۴ میزان جمع کل برای گروه کلونیدین بالاتر از گروه گیاه گل ساعتی بود. تفاوت بین دو گروه در روز ۱۴ معنی‌دار بود ($t=2.716, d.f.=28, p=0.011$).

Stomach Cramps				
Muscle Spasm/Twitching				
Feeling of Coldness				
Heart Pounding				
Muscle Tension				
Aches and Pains				
Yawning				
Runny Eyes				
Insomnia/ Problem Sleeping				
Diarrhea				
Dysphoria				
Anxiety				
Agitation				
Irritability				
Craving for Substances				

نتایج

هیچ تفاوت مشخصی بین بیمارانی که برای گروه ۱ و ۲ تعیین شدند، از نظر اطلاعات دموگرافیک، تاریخچه ماده مخدر شامل مقدار و طریقه مصرف و سالی و وابستگی وجود نداشت. از این به بعد نتایج در سه بخش نشان داده شدند: بخش اول اطلاعات بر پایه شدت علائم سندرم محرومیت (SOWS)، بخش دوم اطلاعات بر پایه پایبندی به علائم روانی ناشی از محرومیت اپیوئید (عناوین ۱۲ تا ۱۶ مقیاس) و بخش سوم اطلاعات بر پایه شدت کلیه علائم شامل SOWS (فیزیکی)، روانی و اسهال.

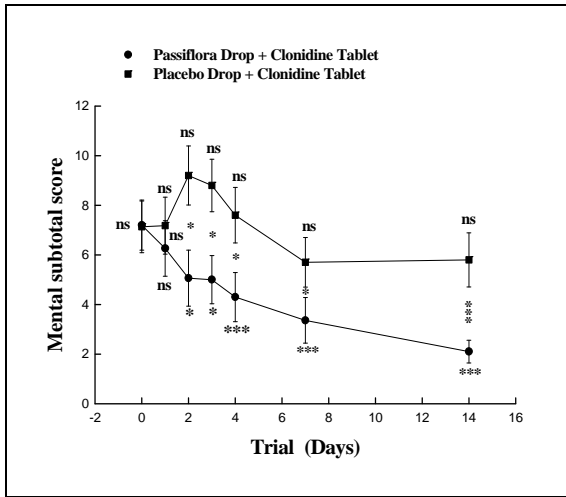
سندرم کوتاه مدت محرومیت اپیوئید (Short Opiate Withdrawal Syndrome)

علائم فیزیکی: نمره $Mean \pm SEM$ دو گروه بیماران در نمودار شماره (۱) نشان داده شده است. هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در روز صفر در SOWS وجود نداشت ($t=0.2366, d.f.=28, p=0.8147$). آنالیز واریانس دو طرفه در هر دو پروتکل اثر قابل ملاحظه‌ای بر میزان کاهش نشان می‌دهد. در هر دو گروه مقایسه *post-hoc* میزان SOWS روز صفر (که بیمار هنوز مواد مخدر مصرف می‌کرده است) با میزان آن در روز ۱۴ بوسیله روش *Tukey* هیچ تفاوت معنی‌داری نسبت به روز صفر نشان نداد.

به عبارت دیگر، هر دو پروتکل به طور قابل ملاحظه‌ای توانستند

بحث

درمان‌های غیر اپیویدی جهت سم‌زدایی ترکیبات افیونی برای مقابله با محدودیت‌های متادون که مهم‌ترین آن وابستگی است، مورد مطالعه قرار گرفتند [۲۰ و ۲۱]. کلونیدین یک آگونیست گیرنده آلفا-۲ آدرنژیک است که علائم محرومیت بوجود آورده شده به علت فعالیت بالای آدرنژیک را بهبود می‌بخشد [۸ و ۹]. نقطه ضعف اصلی سم‌زدایی بر پایه کلونیدین علاوه بر کاهش فشارخون، عدم کارایی مناسب در بهبود علائم سندرم محرومیت اپیوید در ۱۵ درصد بیماران سرپایی به اتمام می‌رسد [۲۲-۲۵]. از سوی دیگر، بنزودیازپین‌ها به علت ایجاد وابستگی توصیه نمی‌شوند. بسیاری از شواهد نشان می‌دهد که عصاره گیاه گل‌ساعتی دارای خاصیت آرام‌بخش خواب‌آور و ضد اضطراب، بدون ایجاد وابستگی



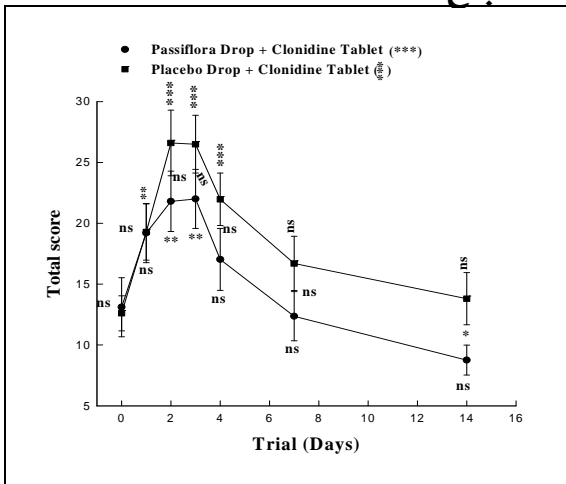
● قطره گل ساعتی + قرص کلونیدین
 ■ دارونما + قرص کلونیدین
 ns = غیر قابل ملاحظه است و معنی دار نیست * = معنی دار است (P < ۰/۰۵)

نمودار شماره ۲- نمره Mean ± SEM دو پروتکل در علائم روانی

است [۱۶-۱۳]. بنابراین، این عصاره به عنوان عامل کمکی جهت جبران کارایی نامناسب کلونیدین بر علائم روانی محرومیت اپیویدها در یک مطالعه دو سو بی‌خبر مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج اصلی این مطالعه عبارتند از این‌که، هر دو پروتکل

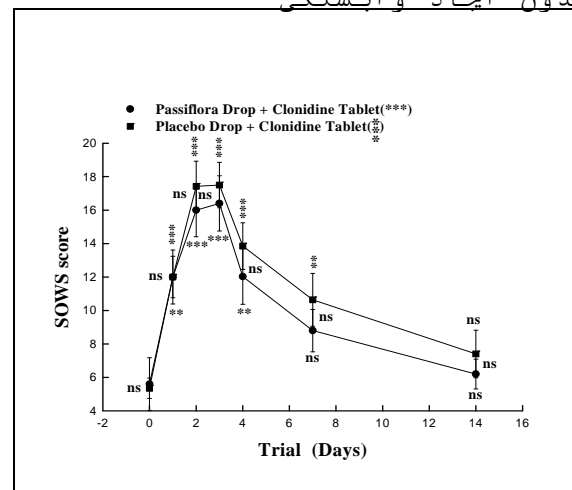
منابع



● قطره گل ساعتی + قرص کلونیدین
 ■ دارونما + قرص کلونیدین
 ns = غیر قابل ملاحظه است و معنی دار نیست * = معنی دار است (P < ۰/۰۵)

نمودار شماره ۳- نمره Mean ± SEM دو پروتکل در نمره کل

به طور معنی‌داری بر علائم فیزیکی سندرم محرومیت ناشی از اپیویدها مؤثر بودند اما در گروه گیاه گل‌ساعتی، شروع اثر سریعی بر میزان



● قطره گل ساعتی + قرص کلونیدین
 ■ دارونما + قرص کلونیدین
 ns = غیر قابل ملاحظه است و معنی دار نیست * = معنی دار است (P < ۰/۰۵)

نمودار شماره ۱- نمره Mean ± SEM دو پروتکل در SOWS

در پایان، عصاره گیاه گل ساعتی ممکن است در درمان همه علائم محریمیست اپیوید (فیزیکی و روانی) مؤثر باشد. اگر چه تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه در خروج افراد از مطالعه مشاهده نشد، اما تعداد افراد خارج شده از مطالعه در گروه گیاه گل ساعتی، از گروه دارونما کمتر بود. بنابراین پیشنهاد می‌شود که عصاره گیاه گل ساعتی ممکن است یک عامل کمکی مؤثر در کنترل علائم ناشی از محریمیست اپیوید باشد.

SOWS (علایم فیزیکی) در روز ۷، مشاهده شد. در حالیکه در گروه کلونیدین اثر قابل ملاحظه‌ای در روز ۷، مشاهده نشد.

نتیجه این مطالعه پیشنهاد می‌کند که درمان کمکی عصاره گیاه گل ساعتی ممکن است اثرات قابل ملاحظه‌ای بین دو پروتکل از روز ۲ را باعث شود. به عبارت دیگر این اثر گیاه گل ساعتی ممکن است ضعف روش‌های سم زدایی بر پایه تجویز آلفا-۲ آگونیست بر علائم روانی را جبران کند.

1. Goldstein A. Heroin addiction: Neurobiology, pharmacology, and policy. *J. Psychoactive Drugs*. 1991; 23:123-30.
2. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science*. 1997; 48:1991-2003.
3. Dawan BN, Cesselin F and Raghbir R. Classification of opioid receptors. *Pharmacology Rev*. 1996; 48:567-92.
4. Trujillo KA and Akil H. Opiate tolerance and dependence: Recent findings and synthesis. *New Biol*. 1991; 3:915-25.
5. Koob GF, Maldonado R and Stinus L. Neural substrates of opiate withdrawal. *Trends in Neuroscience*. 1992; 15:186-90.
6. Cohen AJ, Klett CJ and Ling W. Patient perspectives of opiate withdrawal. *Drug Alcohol Depend*. 1993; 12:167-72.
7. Gossop M, Johns M and Green L. Opiate withdrawal: in-patient versus outpatient programmes and preferred versus random assignment to treatment. *Br. Med. J*. 1987; 294:1377-80.
8. Gold MS and Pottash AC. The neurobiological implications of clonidine HCl. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 1981; 362:191-202.
9. Andrade R and Aghajanian GK. Opiate and 2 - adrenoceptor induced hyperpolarization of locus coeruleus neurons in brain slice: Reversal by cyclic adenosine 3,5 monophosphate analogues. *J. Neuro sci*. 1985; 5:2359-64.
10. Scherbaum N, Klein H, Kaube H, Kienbaum P, Peters J and Gastpar M.

Alternative strategies of opiate detoxification. *Pharmacopsychiatry*. 1998; 31:205-09.

11. Novich DM and Josef H. Medical maintenance: The treatment of chronic opiate dependence in general medical practice. *J. Subst. Abuse Treat*. 1991; 8:233-40.
12. Seoano A, Carrasco L, Cabre A, Puiggros E, Hernandez M, Alvarez J, Costa R, Molina G, Sobrepere G. Efficacy and safety of two new methods of rapid intravenous detoxification in heroin addicts previously treated without success. *Br. J. Psychiatry*. 1997; 171:340-45.
13. Bradley PR, (ed.) *British Herbal Compendium*. Bournemouth: British Herbal Medicine Association. 1992. Vol. 1
14. Bergner P. *Passionflower. Medical Herbalism* 1995; 7(1-2): 13-14,26.
15. Bruneton J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medical Plants*. Paris: Lavoisier Publishing. 1995.
16. *British Herbal Pharmacopeia (BPH)*, Exeter, UK: British Herbal Medicine Association. 1996.
17. *American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM- IV)*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1994.
18. Gossop M. The development of a short opiate withdrawal scale (SOWS). *Addict Behav*. 1990; 15:487-90.
19. Akhondzadeh S, Ahmad-Abhari SA, Assadi SM, Shabestari OL, Kashani AR, Farzanehgan ZM. Double blind randomized controlled trial of baclofen in the treatment of opiates

withdrawal. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2000; 25:347-53.

20. Ahmad-Abhari SA, Akhondzadeh S, Assadi SM, Shabestari OL, Farzanehgan ZM and Kamalipour A. Baclofen versus clonidine in the treatment of opiates withdrawal, side effect aspects: A double blind randomized controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2001; 26:67-71.

21. Bickel WK, Stitzer ML, Liebson IA Bigelow GE. Acute physical dependence in man: Effects of naloxane after a brief morphine exposure. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1988; 244:126-32.

22. Heishman Sj, stitzer ML, Bigelow GE Liebson IA. Acute opioid physical dependence in humans: Effect of varying the morphine naloxone interval. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1989; 250: 485-91.

23. Smith GM, Semke CW and Beecher HK. Objective evidence of mental effects of heroin, morphine and placebo in normal subjects. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1962; 136:53-8.

24. Di Chiara G and North RA. Neurobiology of opiate abuse. *Trends in Pharmacological Science.* 1992; 13:185-89.

25. Neslter EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *J. Neurosci.* 1992; 12:2439-45.