

## اثرات درمان نگهدارنده متادون و بوپره نورفین بر عملکردهای اجرایی معتادان تحت درمان

حسین حاتمی<sup>۱</sup> (M.D.)، سهیلا خداکریم<sup>۲</sup> (Ph.D.)، حمید اقبالی<sup>۳\*</sup> (MPH)، مجتبی رجب پور<sup>۳</sup> (Ph.D student)

۱- گروه بیماری‌های عفونی و بهداشت عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- گروه روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

### چکیده

سابقه و هدف: با وجود اذعان شواهد بالینی و پژوهشی بر نقصان عمل کرد اجرایی معتادین تحت درمان متادون و بوپره نورفین، شواهدی در مقایسه آن با سایر مواد اعتیادآور و دیگر رویکردهای درمانی بر اساس عمل‌کرد اجرایی یافت نشد. این مطالعه با هدف بررسی جامع عمل‌کرد اجرایی در مصرف‌کنندگان اپیوئیدها، افراد تحت درمان متادون، بوپره نورفین و پرهیزمدار انجام شد.

مواد و روش‌ها: این پژوهش از مطالعات پیمایشی و مقطعی می‌باشد. پنج گروه ۳۱ نفره بیمار تحت درمان نگهدارنده با متادون، بوپره نورفین، پرهیزمدار، و افراد مصرف‌کننده اپیوئید و گروه کنترل از بین مراجعین مراکز درمان اعتیاد سمنان و مردم عادی به روش تصادفی در دسترس انتخاب شدند. داده‌ها با اجرای نوع رایانه‌ای آزمون استروپ و آزمون حافظه کاری بر روی آزمودنی‌ها جمع‌آوری گردید.

یافته‌ها: نتایج نشانگر نقصان بیش‌تر حافظه کاری و بازداری پاسخ در مصرف‌کنندگان اپیوئید، معتادین تحت درمان متادون، بوپره نورفین و پرهیزمدار به نسبت گروه کنترل بود ( $P < 0.05$ ). بررسی عمیق‌تر نشان داد بیماران تحت درمان بوپره نورفین نتایج بهتری در مقایسه با سایر گروه‌های درمان در آزمون استروپ و حافظه کاری نشان دادند، اگرچه این برتری در برخی موارد معنادار نبود.

نتیجه‌گیری: اگرچه هم متادون و هم بوپره نورفین منجر به نقصان در عمل‌کرد اجرایی می‌شوند اما بوپره نورفین عمل‌کردهای اجرایی را بهتر حفظ می‌کند و این برتری در مقایسه با درمان پرهیزمدار نیز وجود دارد. به نظر می‌رسد درمان با بوپره نورفین بایستی مورد تاکید بیش‌تر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: متادون، بوپره نورفین، رفتار اعتیادی، درمان جایگزین.

### مقدمه

آگونیست انتقال‌دهنده عصبی مو ( $\mu$ ) هستند که با ممانعت و یا کاهش علائم ترک، کاهش میل به اپیوئید، و بلوک نمودن اثرات سرخوشی اپیوئیدها در درمان کاربرد دارند. متادون و بوپرنورفین بیش‌ترین کاربرد را در درمان‌های دارویی سوء مصرف مواد مخدر دارند [۱، ۲، ۳].

در حال حاضر در بسیاری از کشورهای جهان، یک درمان رایج برای افراد مبتلا به اختلال مصرف مواد اپیوئیدی، درمان جایگزین اپیوئید (OST) است که تحت عنوان درمان نگهدارنده نیز شناخته می‌شود. متادون و بوپره نورفین دو

تأثیر قرار دهد [۱۵،۱۴]. در پژوهشی که بیماران تحت درمان متادون با مصرف‌کنندگان در حال پرهیز هروئین از لحاظ توجه دیداری-فضایی و انعطاف‌پذیری شناختی مورد مقایسه قرار گرفتند، نتایج نشان داد افراد مصرف‌کننده متادون از لحاظ سرعت پردازش، توجه دیداری-فضایی، انعطاف‌پذیری شناختی، حافظه فعال و استدلال قیاسی عمل‌کرد پایین‌تری از افراد مصرف‌کننده در حال پرهیز هروئین داشتند [۱۶]. در پژوهش دیگری بر روی ۱۰۴ نفر بیمار (۵۲ نفر تحت درمان نگهدارنده با متادون و ۵۲ نفر تحت درمان با بوپره نورفین) که حداقل شش ماه تحت درمان بودند، با هدف بررسی رابطه عمل‌کرد شناختی بیماران تحت درمان‌های جایگزین با متغیرهای درمان دارویی، تست‌های توجه، حافظه کاری، حافظه کلامی و حافظه دیداری اجرا گردید. یافته‌های این پژوهش نشان داد بیماران تحت درمان با بوپره نورفین عمل‌کرد بهتری به لحاظ آماری در آزمون زمان واکنش ساده نسبت به بیماران تحت درمان با متادون از خود نشان دادند. تفاوت معنادار دیگری از لحاظ عمل‌کرد شناختی در بین گروه‌ها مشاهده نشد [۱۷].

پراسر و همکاران [۱۸] با مقایسه سه گروه تحت درمان با متادون، گروه بهبودیافته و گروه بهنجار بدون سابقه مصرف مواد دریافتند که گروه مصرف‌کننده متادون و گروه بهبودیافته نسبت به گروه بهنجار عمل‌کرد ضعیف‌تری را در عمل‌کرد کلامی، تحلیل فضایی-بینایی، حافظه و توجه نشان می‌دهند. هم‌چنین، در پژوهش دیگری محققان با بررسی زمان واکنش بیماران تحت درمان نگهدارنده با متادون در مقایسه با گروه بهنجار دریافتند بیماران تحت درمان با متادون زمان واکنش بالاتری در مواجهه با محرک‌ها در مقایسه با گروه بهنجار کسب می‌کنند. این یافته که با استفاده از ابزار سنجش تکلیف استروپ (رنگ-واژه) به‌دست آمد نشانگر ضعف بیماران متادون در توانایی تغییر دادن جهت توجه از یک جنبه محرک بر وجه دیگر آن می‌باشد [۱۹].

در ایران نیز با توجه به ارائه خدمات درمان نگهدارنده با متادون و بوپره نورفین از حدود یک دهه گذشته، پژوهش‌های

بنابر تجربیات و پژوهش‌های انجام شده، شواهد مختلفی مبنی بر تأثیر مفید درمان‌های نگهدارنده با متادون و بوپره نورفین در درمان و کاهش آسیب اعتیاد گزارش شده است. این پژوهش‌ها نشانگر آن است که درمان‌های نگهدارنده در کاهش مصرف هروئین، جرم و جنایت، مرگ و میر مرتبط با مواد و اچ آی وی موثر است [۴،۵،۶]. با این‌حال، پژوهش‌های مختلف در مورد اثربخشی درمان‌های نگهدارنده بر ابعاد مختلف سلامت افراد نشانگر آن است که درمان نگهدارنده با متادون و بوپره نورفین با وجود اثرات مثبتی که بر قطع یا کاهش علائم ترک و کاهش اشتیاق فرد به مواد داشته و موجب کاهش عود می‌گردد، اثرات منفی نیز به دنبال دارد که از جمله می‌تواند خود را در عمل‌کردهای شناختی و اجرایی فرد نشان دهد. بنابراین چندین مطالعه نشان داده‌اند که درمان نگهدارنده ممکن است با زوال برخی از ساختارها و کارکردهای شناختی و اجرایی پیوند داشته باشد، به ویژه برای افرادی که به مدت طولانی از این روش درمانی استفاده می‌کنند [۸،۷].

اصطلاح کارکردهای اجرایی عبارتی کلی است که گستره وسیعی از فرایندهای شناختی و توانایی‌های رفتاری از قبیل توانایی حل مسئله، توجه، استدلال، سازماندهی، برنامه‌ریزی، حافظه کاری، کنترل بازدارنده، کنترل تکانه، و بازداری پاسخ را در بر می‌گیرد که برای برنامه‌ریزی اهداف، خودگردانی، بازداری پاسخ نامناسب، انعطاف‌پذیری و رفتار آینده‌مدار کمک می‌کنند [۹،۱۰]. این کارکردها گروهی از توانایی‌های عالی هستند که وظیفه‌شان سازماندهی و یکپارچه‌سازی فعالیت‌های هدف‌گرا است و از نظر نورواناتومی با گذرگاه‌های عصبی گوناگونی از جمله قشر پیش پیشانی تعامل دارند [۱۱،۱۲،۱۳].

نتایج برخی پژوهش‌ها نشان‌دهنده آسیب‌ها و نواقص عصب روان‌شناختی در بیماران مصرف‌کننده متادون و بوپره نورفین است که بر عمل‌کرد عادی و روزمره آن‌ها تأثیر گذاشته و می‌تواند علاوه بر اثرگذاری بر سایر جنبه‌های زندگی، شرکت در درمان و ادامه آن را نیز در این افراد تحت

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از مطالعات پیمایشی و از نوع مقطعی می‌باشد. جامعه آماری این پژوهش را تمامی بیماران مرد بین ۱۵ تا ۶۶ ساله مراجعه‌کننده به کلینیک‌های ترک اعتیاد شهر سمنان در زمان انجام پژوهش تشکیل می‌دهند. حداقل حجم نمونه مورد نیاز بر اساس مطالعات پیشین و جدول (حجم نمونه در تحلیل واریانس) در هر گروه با خطای نوع اول  $\alpha = 0.01$  و توان آزمون  $1 - \beta = 0.99$  و  $\Delta/\sigma = 1/25$ ، ۳۱ مورد تعیین گردید. تعداد ۳۱ بیمار تحت درمان نگاه‌دارنده با متادون و ۳۱ بیمار تحت درمان با بوپره نورفین، ۳۱ نفر بهبودیافته با درمان پرهیزمدار دارای سابقه مصرف مواد، هم‌چنین تعداد ۳۱ نفر معتاد مصرف‌کننده اپیوئید، و نیز تعداد ۳۱ نفر غیر مصرف‌کننده به صورت داوطلبانه انتخاب شده و آزمون‌های مورد نظر بر روی آن‌ها اجرا گردید. قابل ذکر است که آزمون‌ها قبل از مصرف داروی درمان اعتیاد در روز آزمون انجام شد. آزمودنی‌های گروه‌های تحت درمان با متادون و بوپره نورفین از کلینیک‌های ترک اعتیاد شهر سمنان، آزمودنی‌های گروه درمان پرهیزمدار از اعضای انجمن معتادان گمنام به صورت تصادفی در دسترس، آزمودنی‌های گروه مصرف‌کننده اپیوئید از مراجعین مراکز ترک اعتیاد قبل از شروع درمان، و آزمودنی‌های گروه غیر مصرف‌کننده از مردم عادی انتخاب شدند. آزمودنی‌ها برای ورود به گروه‌های درمان متادون، بوپره نورفین و پرهیزمدار بایستی حداقل شش ماه از آغاز درمان آن‌ها گذشته باشد، حداقل یک سال سابقه مصرف مواد اپیوئیدی قبل از آغاز درمان داشته باشند، دوره یک‌ساله مصرف و شش ماهه درمان بایستی مداوم بوده و بیش از یک ماه در بین و حین هیچ‌کدام از دو دوره انقباض اتفاق نیفتاده باشد؛ هم‌چنین، افراد دارای بیش از سه بار سابقه ترک به‌خاطر احتمال مشکلات روان‌پزشکی وارد گروه‌های آزمودنی نشدند. گروه مصرف‌کننده اپیوئید نیز حداقل یک‌سال سابقه مصرف مداوم و بدون انقباض بیش از یک ماه داشتند.

آزمون گام به گام جمع‌بندی توالی شنیداری (نوع

رایانه‌ای)

مختلفی در خصوص اثربخشی و نقاط قوت و ضعف این درمان‌ها صورت گرفته است. عبیدی زادگان، مرادی و فرنام (۱۳۸۷) در پژوهشی با هدف بررسی کارکردهای اجرایی در افراد تحت درمان نگاه‌دارنده با متادون، ۲۵ بیمار تحت درمان نگاه‌دارنده با متادون، ۲۵ فرد بهنجار بدون سابقه مصرف مواد، و ۲۵ بیمار در حال پرهیز و محرومیت از مواد را با استفاده از آزمون دسته‌بندی کارت‌های ویسکانسین با یک‌دیگر مقایسه کردند. نتایج پژوهش نشان داد که بیماران دریافت‌کننده متادون، نسبت به دو گروه دیگر در آزمون مذکور عمل‌کرد ضعیف‌تری داشتند، در حالی‌که مقایسه داده‌های دو گروه بهبودیافته و بهنجار حاکی از آن بود که عمل‌کرد آن‌ها در آزمون دسته‌بندی کارت‌های ویسکانسین تفاوتی نداشت [۲۰]. نتایج این پژوهش‌ها به طور کلی نشانگر آن بود که تفاوت معنی‌داری در برخی از جنبه‌های عمل‌کردهای اجرایی در افراد تحت درمان متادون، بوپره نورفین و گروه کنترل وجود دارد [۲۰-۲۷].

با وجود پژوهش‌ها و کارآزمایی‌های بالینی مختلفی که در خصوص عوارض جسمانی درمان‌های مختلف نگاه‌دارنده در افراد تحت درمان صورت گرفته، با این حال پژوهش‌های نسبتاً کمی به بررسی آسیب‌های عصب روان‌شناختی این داروها پرداخته و نیز پژوهش‌های کم‌تری به مقایسه مشکلات ناشی از داروهای مختلف در افراد پرداخته است. هم‌چنین، با وجود این‌که نواقص شناختی و روان‌شناختی در بیماران و افراد مصرف‌کننده متادون و بوپره نورفین شناسایی و تایید گردیده، با این حال، این موضوع دقیقاً مشخص نگردیده که تفاوت‌های موجود در توانایی‌های شناختی افراد تحت درمان‌های نگاه‌دارنده، ناشی از داروهای متادون، بوپره نورفین و... است و یا تاریخچه مصرف مواد اپیوئیدی و روان‌گردان توسط این افراد منجر به بروز و تداوم این شرایط گردیده است. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی و مقایسه حافظه کاری و بازداری پاسخ در افراد تحت درمان پرهیزمدار، متادون و بوپره نورفین، مصرف‌کننده اپیوئید و افراد سالم انجام گرفت.

پژوهشی تهیه شده است. ابزار مورد استفاده در این پژوهش به صورت رایانه‌ای بر اساس زبان برنامه‌نویسی دلفی آماده شده است. در این آزمون تعداد ۴۸ کلمه رنگی همخوان و ۴۸ کلمه ناهمخوان با رنگ‌های قرمز، آبی، زرد و سبز به آزمودنی نمایش داده می‌شود. منظور از کلمات همخوان، یکسان بودن رنگ کلمه با معنای کلمه و منظور از کلمه ناهمخوان، متفاوت بودن رنگ کلمه با معنای کلمه است. وظیفه آزمودنی این است که صرف نظر از معنای کلمات تنها رنگ ظاهری آن را مشخص کند. محققان بر این باورند که تکلیف رنگ-واژه استروپ انعطاف‌پذیری ذهنی، تداخل، بازداری پاسخ و انعطاف‌پذیری شناختی را اندازه‌گیری می‌کند. نسخه رایانه‌ای تکلیف رنگ-واژه استروپ در پژوهش‌های زیادی برای ارزیابی عملکرد توجه، بازداری پاسخ و انعطاف‌پذیری شناختی در گروه‌های معتاد به‌کار برده شده و پایایی و روایی آن مورد تایید قرار گرفته است [۳۰].

## نتایج

شرکت‌کنندگان در این پژوهش تعداد ۱۵۵ نفر از مراجعه‌کنندگان به کلینک‌های ترک اعتیاد استان سمنان با میانگین سنی ۳۳/۳۱ در دامنه سنی ۱۹-۶۶ سال با انحراف استاندارد ۹/۴۹ بودند. تعداد شرکت‌کنندگان زیر دیپلم ۵۰ نفر با میانگین سنی ۳۷/۳۲، تعداد شرکت‌کنندگان دیپلم ۵۶ نفر با میانگین سنی ۳۱/۸۹، شرکت‌کنندگان فوق دیپلم ۱۵ نفر با میانگین سنی ۲۸/۸۰، تعداد شرکت‌کنندگان لیسانس ۲۹ نفر با میانگین سنی ۳۱/۶۶ و تعداد شرکت‌کنندگان بالاتر از مدرک کارشناسی ۴ نفر با میانگین سنی ۲۸/۵۰ می‌باشد. افراد شرکت‌کننده در هر یک از گروه‌ها با هم برابر بوده و تعداد ۳۱ نفر در هر گروه حضور داشتند.

جدول ۱ میانگین و انحراف استاندارد مربوط به نمرات آزمون حافظه کاری را به تفکیک گروه‌های افراد سالم، مصرف‌کننده اپیوئید، تحت درمان متادون و بوپرنورفین نشان می‌دهد.

این آزمون یک تکلیف شناختی است که بیش‌تر برای بررسی فرایند و سرعت پردازش اطلاعات، نگه‌داری توجه، ظرفیت و میزان پردازش اطلاعات در حافظه کاری به کار می‌رود. این آزمون برای نخستین بار در سال ۱۹۷۷ در نیوزلند و توسط گرونوال و همکارانش به منظور بررسی شدت آسیب‌های مغزی در بیماران و نیز بررسی میزان بهبودی متعاقب یک آسیب مغزی ساخته شد [۲۸]. اما به تدریج این آزمون از یک وسیله تشخیصی، بیش‌تر به صورت وسیله سنجش و بررسی کارکردهای پیشرفته شناختی درآمد. از آن‌جا که در انجام تکلیف PASAT، کنش‌های اجرایی شناختی، نگه‌داری اطلاعات و دست‌کاری مجدد آن‌ها فراخوانده می‌شوند این آزمون برای سنجش ظرفیت و عملکرد حافظه کاری مناسب شناخته شده است و به طور وسیع در مطالعات به این منظور به کار می‌رود [۹۴]. این آزمون مدار آوایی و سیستم اجرایی مرکزی از حافظه کاری و حافظه کاری کلامی را درگیر می‌کند [۲۹].

آنچه امروز به عنوان آزمون PASAT برای سنجش کارکردهای شناختی به کار گرفته می‌شود فرم ۶۱ موردی آن است که توسط دیری و همکاران [۹۲] ساخته شده است. پایایی تصحیف آزمون ۰/۹۶ و آلفا کرونباخ آن توسط کروفرد و همکاران برابر ۰/۹ محاسبه شده است [۲۹].

### آزمون رنگ - واژه استروپ (نوع رایانه‌ای)

آزمون استروپ برای اولین بار در سال ۱۹۳۵ توسط جان ریدلی استروپ به منظور سنجش توجه انتخابی، بازداری پاسخ و انعطاف‌پذیری شناختی ساخته شد. این آزمون در پژوهش‌های مختلف در گروه‌های بالینی متعدد برای اندازه‌گیری توانایی بازداری پاسخ، توجه انتخابی، تغییرپذیری شناختی و انعطاف‌پذیری شناختی مورد استفاده قرار گرفته است. آزمون اولیه استروپ به زبان‌های مختلف چینی، آلمانی، سوئدی، ژاپنی و فارسی ترجمه شده و توسط پژوهشگران مختلف با تغییراتی در آزمون اصلی به شیوه‌های مختلف اجرا و ارزیابی شده است. در حقیقت آزمون استروپ یک آزمون واحد نیست بلکه تاکنون شکل‌های مختلفی از آن جهت اهداف

جهت بررسی تفاوت بین گروه‌ها در نمره حافظه کاری و بازداری پاسخ از آزمون تحلیل واریانس با تعدیل بنفرونی استفاده گردید ( $F=9/41$  و  $p=0/001$ ). بررسی یافته‌های پژوهش نشان داد که عمل‌کرد گروه افراد سالم در آزمون حافظه کاری از گروه‌های مصرف‌کننده اپیوئید، پرهیزمدار، تحت درمان بوپره نورفین و متادون بالاتر بوده است و تفاوت معنی‌داری بین این گروه با سایر گروه‌ها گزارش شده است ( $P<0/05$ ). هم‌چنین طبق این یافته‌ها گروه بوپرنورفین نسبت به گروه‌های متادون و افراد مصرف‌کننده اپیوئید و پرهیزمدار عمل‌کرد بالاتری نشان داده اما این تفاوت میانگین‌ها معنادار نبوده است.

نتایج تحلیل واریانس چندمتغیری نشان داد بین گروه‌ها در نمره تداخل محاسبه شده تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ( $F=1/66$  و  $p=0/16$ ). اگر چه قبلاً اشاره گردید که افراد مصرف‌کننده بوپره نورفین و افراد مصرف‌کننده اپیوئید به ترتیب پایین‌ترین و بالاترین نمرات تداخل را نشان دادند اما نتایج تحلیل واریانس نشان داد این تفاوت‌ها به لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد. از طرفی نتایج تحلیل واریانس نشان داد که

بین گروه‌ها در زمان واکنش به کلمات هم‌خوان با رنگ تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $F=7/36$  و  $p=0/001$ ). بر اساس این یافته‌ها در افراد سالم به طور معنی‌داری پایین‌تر از افراد مصرف‌کننده اپیوئید، بهبودیافته با درمان پرهیزمدار و تحت درمان با متادون بود ( $P<0/05$ ). اما بین دو گروه افراد سالم با افرادی که بوپره نورفین استفاده می‌کردند تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. اگر چه نتایج این آزمون نشان داد زمان واکنش در افرادی که بوپره نورفین مصرف می‌کردند به طور معنی‌داری پایین‌تر از افراد مصرف‌کننده اپیوئید و مصرف‌کنندگان متادون بود ( $P<0/05$ ). یافته‌ها هم‌چنین از وجود تفاوت بین گروه‌ها در زمان واکنش به کلمات ناهمخوان با رنگ حکایت دارد ( $F=7/58$  و  $p=0/001$ ) که بر اساس این نتایج بین گروه سالم و گروه‌های مصرف‌کننده اپیوئید، بهبودیافته با درمان پرهیزمدار و مصرف‌کنندگان متادون در زمان واکنش کلمات ناهمخوان با رنگ تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $P<0/05$ ). این تفاوت معنی‌دار در بین گروه مصرف‌کنندگان بوپره نورفین با دو گروه مصرف‌کنندگان متادون و افراد مصرف‌کننده اپیوئید نیز مشاهده می‌شود ( $P<0/05$ ).

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد نمرات آزمون حافظه کاری و نمرات آزمون استروپ (نمره تداخل، زمان واکنش همخوان و زمان واکنش ناهمخوان) به

تفکیک گروه

گروه	متادون	بوپره نورفین	سالم	پرهیزمدار	اپیوئید
حافظه کاری	24/55±12/53	27/38±13/91	42/55±10/78	26/71±20/03	20/93±16/45
نمره تداخل	2/03±4/12	1/42±3/04	1/55±3/57	3/00±7/89	4/97±9/80
زمان واکنش همخوان	1124/00±194/33	961/00±219/04	935/84±176/54	1081/87±153/71	1144/84±225/23
زمان واکنش ناهمخوان	1179/06±214/89	1029/16±229/42	981/16±170/21	1171/26±167/17	1210/97±240/31

می‌تواند بر حافظه افراد اثرگذار باشد. حتی افرادی که حداقل شش ماه از مصرف مواد و حتی درمان‌های نگهدارنده پرهیز نموده بودند نمره‌ای بسیار پایین‌تر از افراد سالم کسب کردند اگرچه نمره آزمون حافظه کاری در این افراد نسبت به گروه متادون و اپیوئید بالاتر بود اما این برتری به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. نکته جالب توجه پایین بودن نمره حافظه کاری

## بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه با هدف مقایسه نقصان عمل‌کردهای اجرایی در بیماران تحت درمان با متادون، بوپره نورفین، پرهیزمدار و گروه‌های کنترل انجام شد. یافته‌ها نشان داد حافظه کاری افراد سالم به طور معنی‌داری از تمامی گروه‌ها بالاتر است. همان‌گونه که انتظار می‌رود مصرف هر گونه مواد مخدر

افراد وابسته به اپیوئید کمک کند. اگر چه نمره تداخل در گروه افراد تحت درمان با متادون از افراد تحت درمان با بوپره نورفین بالاتر بود اما نسبت به گروه پرهیزمدار و گروه افراد مصرف‌کننده اپیوئید نمره پایین‌تری را نشان می‌داد. با وجود نظر مینتزر و همکاران [۳۳] مبنی بر ترمیم توانایی‌های شناختی در طی درمان پرهیزمدار، این یافته نشان می‌دهد ترمیم ظرفیت‌های شناختی و اجرایی افراد بهبود در درمان‌های نگهدارنده با بوپره نورفین و متادون بهتر صورت می‌گیرد. در بررسی زمان واکنش آزمودنی، نکته قابل توجه تفاوت اندک زمان واکنش افراد تحت درمان با بوپره نورفین در مقابل افراد سالم می‌باشد. حتی در بررسی تفاوت آماری بین گروه‌ها، نشان داده شده است که بین زمان واکنش (همخوان و ناهمخوان) آزمودنی‌های گروه سالم با گروه تحت درمان با متادون، گروه پرهیزمدار و گروه آزمودنی‌های مصرف‌کننده اپیوئید تفاوت معنی‌داری وجود دارد اما این تفاوت بین گروه سالم و گروه افراد تحت درمان با بوپره نورفین معنی‌دار نمی‌باشد. این در حالی است از نظر زمان واکنش (همخوان و ناهمخوان) بین دو گروه مصرف‌کنندگان اپیوئید و گروه تحت درمان با بوپره نورفین نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده گردید.

نتایج پژوهش به طور کلی نشان می‌دهد افراد تحت درمان با متادون عمل‌کرد اجرایی ضعیفی را به نمایش گذاشتند. به عبارت دیگر آن‌ها در حافظه کاری و زمان واکنش، نمراتی نزدیک به افراد مصرف‌کننده اپیوئید کسب نمودند. در نتایجی همسو با یافته‌های به‌دست آمده در این پژوهش، ورجو و همکاران [۱۶] با مقایسه عمل‌کرد عصب روان‌شناختی بیماران تحت درمان با متادون با مصرف‌کنندگان در حال پرهیز هروئین از نظر توجه دیداری-فضایی، سرعت پردازش و عمل‌کرد اجرایی دریافتند بیماران تحت درمان با متادون در شاخص‌هایی مانند سرعت پردازش، توجه دیداری-فضایی، و آزمون‌های انعطاف‌پذیری شناختی عمل‌کرد ضعیف‌تری داشتند و در حافظه فعال و استدلال قیاسی این بیماران در مقایسه با گروه دیگر دقت کم‌تری دیده شد. علاوه بر این، افراد تحت درمان با بوپره نورفین کم‌ترین اختلال را نسبت به دیگر

در افراد تحت درمان با متادون می‌باشد. این یافته‌ها با نتایج پژوهش‌های قبلی همسو می‌باشد [۳۱]. پایین بودن نمره حافظه کاری در افراد مصرف‌کننده اپیوئید بسیار قابل تأمل است که احتمال می‌رود آسیب‌های ساختاری به مدارپیشانی - استریاتال در نتیجه قرار گرفتن در معرض اپیوئید موجب ایجاد پایین‌ترین سطح حافظه کاری در افراد حاضر در این گروه نسبت به دیگر گروه‌های شرکت‌کننده در پژوهش می‌شود [۷، ۱۸، ۳۲].

نکته قابل توجه دیگر، بالاتر بودن نمره حافظه کاری در گروه افراد تحت درمان با داروی بوپره نورفین نسبت به دیگر گروه‌های شرکت‌کننده در این پژوهش بود. اگر چه این تفاوت معنی‌دار نبود اما قرار گرفتن این گروه بعد از افراد سالم در پژوهش حاضر نشان‌دهنده آسیب کم‌تر عمل‌کرد شناختی افراد تحت تأثیر بوپره نورفین نسبت به متادون یا ترک پرهیزمدار است. بوپره نورفین یک آگونیست نسبی است بنابراین احتمال می‌رود نسبت به متادون اختلال کم‌تری در عمل‌کرد حافظه ایجاد نماید. اگر چه این نتایج با نتایج حاصل از پژوهش‌های پیراستو و مینتزر و همکاران همسو می‌باشد [۳۴، ۳۳] اما سویکا و همکاران [۳۵] در مقایسه حافظه کاری در افراد تحت درمان نگهدارنده با متادون و بوپره نورفین نشان دادند که اگرچه در هفته‌های اول درمان بین دو گروه تفاوتی مشاهده نگردید اما در هفته هشتم درمان گروه تحت درمان با بوپره نورفین عمل‌کرد ضعیف‌تری نسبت به گروه تحت درمان با متادون نشان دادند.

در بررسی بازداری پاسخ سه زیر مقیاس نمره تداخل، زمان واکنش همخوان و زمان واکنش ناهمخوان مورد ارزیابی قرار گرفت. بر اساس یافته‌های به‌دست آمده نمره تداخل در افراد تحت درمان با بوپره نورفین در پایین‌ترین سطح و در افراد مصرف‌کننده اپیوئید در بالاترین سطح قرار داشت. به عبارت دیگر افراد تحت درمان با بوپره نورفین حتی از افراد سالم نیز عمل‌کرد بهتری را نشان دادند اگر چه این تفاوت به لحاظ آماری معنی‌دار نبود اما نشان‌دهنده این مطلب مهم است که درمان با بوپره نورفین می‌تواند به بهبود عمل‌کرد شناختی

اجرائی و تدوین پروتکل‌های توان‌بخشی متناسب ضروری به نظر می‌رسد.

## منابع

- [1] Kidorf M, King VL, Peirce J, Gandotra N, Ghazarian SH, Brooner R. Substance use and response to psychiatric treatment in methadone-treated outpatients with comorbid psychiatric disorder. *J Subst Abuse Treat* 2015; 51: 64-69.
- [2] Abidizadegan A, Moradi A, Farnam R. The investigation of executive function in patients under methadone treatment. *New Cogn Sci* 2009; 10: 148-151. (Persian).
- [3] Giacomuzzi SM. Buprenorphine- and methadone maintenance treatment: influence on aspects of cognitive and memory performance. *Open Addict J* 2008; 1: 5-6.
- [4] Soyka M, Zingg C, Koller G, Hennig-Fast K. Cognitive function in short- and long-term substitution treatment: Are there differences? *World J Biol Psychiatr* 2011; 11: 400-408.
- [5] Rohani S, Salarieh E, Abedi S, Kheirkhah F. The effectiveness of methadone maintenance treatment on quality of life in drug dependants. *J Mazandaran Uni Med Sci* 2013; 22: 47-55. (Persian).
- [6] Khodadadi A, Keramati MM, Dezfooli A. Decision making system of addicts, before and after methadone maintenance treatment. *New Cog Sci* 2011; 12: 26-42. (Persian).
- [7] Zakaryae H, Mollazadeh J, Aflakseir A, Khormaei F, Soofi A. Cognitive impairment in methamphetamine buprenorphine and tramadol users. *Euro J Sci Res* 2012; 3: 321-327.
- [8] Nalaskowska M, Cierpiałkowska L. Social and psychological functioning of opiate dependent patients in methadone maintenance treatment – longitudinal research report. *Alcohol Drug Addict* 2014; 27: 237-254.
- [9] Loftiz, WC. An ecological validity study of executive function measures in children with and without attention deficit hyperactivity disorder. *J Learn Disabil* 2009; 34: 237-248.
- [10] Garner J. Conceptualizing the relations between executive functions and self-regulated learning. *J Psychol* 2009; 143: 405-426.
- [11] Van der Plas EA, Crone E, Wildenberg V, Tranel D, Bechara A. Executive control deficits in substance-dependent individuals: A comparison of alcohol, cocaine, and methamphetamine and of men and women. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009; 31: 706-719.
- [12] Tronsky LN. Strategy use, the development of automaticity and working memory involvement in complex multiplication. *Mem Cognit* 2005; 33: 921-928.
- [13] Rogers RD, Robbins TW. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 250-257.
- [14] Rapeli P, Fabritius C, Alho H, Salaspuro M, Wahlbeck K, Kalska H. Methadone vs. Buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: a naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls. *BMC Clin Pharmacol* 2007; 7: 1-10.
- [15] Huijzinga M, Dolan C, van der Molen M. Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychol* 2006; 44: 2017-2036.

گروه‌ها در عمل‌کردهای اجرائی تجربه کردند. در پژوهشی پیراستو و همکاران [۳۴] در مطالعه خود نتایجی همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، مشاهده نمودند. در مطالعه آن‌ها افراد تحت درمان نگهدارنده با متادون و بوپره نورفین با افراد وابسته غیراپیوئیدی و گروه کنترل غیرمعتاد در تکالیفی مانند تصمیم‌گیری، هوش کلی، عمل‌کرد دیداری فضایی و انعطاف‌پذیری شناختی مورد مقایسه قرار گرفتند. علی‌رغم نمرات مشابه هوش برای افراد وابسته اپیوئید، نتایج نشانگر عمل‌کرد برتر آزمودنی‌های گروه تحت درمان نگهدارنده با بوپره نورفین در مقایسه با گروه تحت درمان نگهدارنده با متادون در انعطاف‌پذیری شناختی بود. از طرف دیگر آزمودنی‌های گروه تحت درمان با بوپره نورفین عمل‌کرد بهتری هم از گروه تحت درمان با متادون و هم گروه کنترل سالم در تمامی مقیاس‌های تصمیم‌گیری نشان دادند.

نکته قابل ذکر، یادآوری این مهم است که این آزمون‌ها قبل از مصرف دارو در روز آزمون انجام گرفته است، بنابراین نتایج آن بیش‌تر نشان‌دهنده اثرات مصرف مستمر دارو است تا اثرات آنی و زودگذر آن. نکته قابل توجه دیگر همگونی افراد مورد مطالعه به لحاظ شرایط حضور در پژوهش می‌باشد که اگر چه در ابتدای پژوهش سعی گردید گروه‌ها به لحاظ سن و سطح تحصیلات هم‌تا باشند اما عدم همگونی افراد تحت درمان در مدت و میزان مصرف در گذشته از طرفی و نوع مواد مصرفی از طرف دیگر می‌تواند تا حدودی بر نتایج حاصل شده تأثیر بگذارد.

با توجه به انجام مکرر معاینات رایج پزشکی و روان‌پزشکی در سوء مصرف‌کنندگان مواد مخدر، بسیاری از اختلالات جسمی و روانی آن‌ها به سرعت شناسایی شده و مورد توجه قرار می‌گیرد اما اختلالات شناختی آن‌ها غالباً پنهان می‌ماند. با توجه به تأثیر قابل توجه این اختلالات بر زندگی و عمل‌کرد روزمره این بیماران از قبیل عدم فرایند تصمیم‌گیری صحیح، تکانشگری زیاد و عدم بازداری در مقابل محرک‌های منفی، گاه منجر به بروز مشکلات بسیار در زندگی فرد می‌شود از این رو توجه به شناخت آسیب‌های شناختی و

- [25] Abidizadegan A, Moradi A. Selective attention in patients under methadone maintenance treatment. *J Behav Sci* 2010; 3: 19-25. (Persian).
- [26] Narimani M, Poursmaeli A. The comparison of emotional Alexithymia and spiritual intelligence in addicts, patients under methadone treatment and non addicted people. *J Res Addict* 2012; 6: 7-22. (Persian).
- [27] Nejati M, Nejati V, Mohammadi MR. Selective attention and drug related attention bias in methadone maintenance patients. *Acta Med Irani* 2011; 49: 814-817.
- [28] Gronwall D, Wringhton P. Memory and information processing capacity after closed head injury. *J Neurolog Neurosurg Psychiatr* 1981; 44: 889-895.
- [29] Christopher G, MacDonald J. The impact of depression on working memory. *Cogn Neuropsychiatry* 2005; 10: 379-399.
- [30] Ghadiri F, Jazayeri A, Ashayeri H, Ghazi Tabatabaei M. Dysfunction of executive functions in schizo- obsessive patients. *New Cogn Sci* 2007; 8: 11-24. (Persian).
- [31] Fishbein DH, Krupitsky E, Flannery BA, Langevin DL, Bobashev G, Verbitskaya E, et al. Neurocognitive characterizations of Russian heroin addicts without a significant history of other drug use. *Drug Alcohol Depend* 2007; 90: 25-38.
- [32] Robbins TW, Everitt BJ. Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 625-636.
- [33] Mintzer MZ, Copersino ML, Stitzer ML. Opioid abuse and cognitive performance. *Drug Alcohol Depend* 2005; 78: 225-230.
- [34] Pirastu R, Fais R, Messina M, Bini V, Spiga S, Falconieri D, et al. Impaired decision-making in opiate-dependent subjects: Effect of pharmacological therapies. *Drug Alcohol Depend* 2006; 83: 163-168.
- [35] Soyka M, Lieb M, Kagerer S, Zingg C, Koller G, Lehnert P, et al. Cognitive functioning during methadone and buprenorphine treatment: Results of a randomized clinical trial. *J Clin Psycho Pharmacol* 2008; 28: 699-703.
- [16] Verdejo A, Toribio I, Orozco C, Puente KL, Perez-Garcia M. Neuropsychological functioning in methadone maintenance patients versus abstinent heroin abusers. *Drug Alcohol Depend* 2005; 78: 283-288.
- [17] Rapeli P, Fabritius C, Kalska H, Alho H. Do drug treatment variables predict cognitive performance in multidrug-treated opioid-dependent patients? A regression analysis study. *Subst Abuse Treat, Prevent Policy* 2012; 7: 1-11.
- [18] Prosser J, Cohen LJ, Steinfeld M, Eisenberg D, London ED, Galynker II. Neuropsychological functioning in opiate-dependent subjects receiving and following methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2006; 84: 240-247.
- [19] Mintzer MZ, Stitzer ML. Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67: 41-51.
- [20] Abidizadegan A, Moradi A, Farnam R. The investigation of executive function in patients under treatment with methadone. *New Cogn Sci* 2009; 10: 148-151. (Persian).
- [21] Beigi A, Farahani MN, Mohammadkhanish, Mohammadifar M. quality of life and hope in Anonymous addicts and addicts under methadone maintenance treatment. *J Clin Psychol* 2012; 3: 75-84. (Persian).
- [22] Kheirabadi GR, Salehi M, Golafshan N, Merathy M. Sexual dysfunctions in men under methadone maintenance treatment and its relation with its dose. *Med J Tabriz Univ Med Sci* 2013; 34: 68-73. (Persian).
- [23] Rohani S, Salarieh E, Abedi S, Kheirkhah F. The effectiveness of methadone maintenance treatment on quality of life in drug dependants. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2013; 22: 47-55. (Persian).
- [24] Khodadadi A, Keramati MM, Dezfooli A. Decision making system of addicts, before and after methadone maintenance treatment. *New Cogn Sci* 2011; 12: 26-42. (Persian).



---

## Executive functions of patients under methadone and buprenorphine maintenance treatment

Hossein Hatami (M.D)<sup>1</sup>, Soheila Khodakarim (Ph.D)<sup>2</sup>, Hamid EghbaliGhahyazi (MPH Student)<sup>\*2</sup>, Mojtaba Rajabpour (Ph.D Student)<sup>3</sup>

1 - Dept. of Infectious Diseases and Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran

2 - Dept. of Biostatistics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 - University of Mohaghegh Ardabili. Ardabil, Iran

(Received: 21 May 2015; Accepted: 20 Oct2015)

**Introduction:** Despite acknowledged evidence of clinical and research on the executive functional impairment of methadone and buprenorphine, still no evidence of comparative study with other drugs and therapeutic approaches is found. This study aimed to evaluate the executive function in opiate users, and those who are under methadone, buprenorphine and abstinence therapy.

**Materials and Methods:** The study is a cross-sectional survey. Five groups of 31 patients treated with methadone, buprenorphine, abstinence, and opioid abusers and the control group of addicted patients referring to the treatment centers in Semnan and ordinary people were randomly selected. Data were collected by performing computer version of Stroop and Working Memory Tests on subjects. Multivariate analysis of variance was used to analyze the data.

**Results:** The results indicate greater impairment of working memory and response inhibition in opiate abusers, methadone addicts, buprenorphine and abstinence compared to the control group. Deeper investigation showed that patients treated with buprenorphine had better results compared to other treatment groups in working memory and Stroop test, although this superiority was not statistically significant in some cases.

**Conclusion:** Although both methadone and buprenorphine leads to a reduction in executive function, but better performances of buprenorphine was marked even in compare to abstinence treatment. It seems that more emphasis should be done on the use of buprenorphine.

**Keywords:** Methadone, Buprenorphine, Treatment, Addictive Behavior, Opiate Substitution Treatment

---

\* Corresponding author. Tel: +98 9123314686

drhamideghbali@yahoo.com