

پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)  
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی  
سال ۲۷، شماره ۳، صفحات ۱۸۵ تا ۱۹۰ (پاییز ۸۲)

## مقایسه تغییرات زمان ریکاوری و عوارض آن براساس تغییرات کورتیزول در جراحی انتخابی افراد معتاد و غیر معتاد به تریاک در دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دکتر سرورالسادات ناصرعلوی\*

\* گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

### چکیده

**سابقه و هدف:** در انسان مواد مخدر و سایر ترکیبات وابسته از ترشح فیزیولوژیک آدرنوکورتیکوتروپین از غده هیپوفیز جلوگیری می کنند. هدف از بررسی حاضر تعیین ارتباط فیزیولوژیک بین سطح سرمی کورتیزول بیماران معتاد و نارسایی غده فوق کلیوی در آنهاست.

**مواد و روشها:** یکصد بیمار که جهت اعمال جراحی الکتیو به مراکز درمانی دانشگاه علوم پزشکی کرمان مراجعه کرده بودند با روش آسان انتخاب و به دو گروه معتاد و غیر معتاد (شاهد) تقسیم شدند. صبح روز قبل از عمل جراحی سطح سرمی کورتیزول خون دو گروه به روش رادیوایمونواسی (RIA) اندازه گیری شد.

**یافته‌ها:** از ۵۰ بیمار معتاد به تریاک در ۱۷ بیمار (۳۴٪) سطح کورتیزول کمتر از حد طبیعی، ۵ بیمار (۱۰٪) بالاتر از حد طبیعی و در ۲۸ بیمار (۵۶٪) در سطح طبیعی بود. کاهش سطح سرمی کورتیزول در بیماران معتاد با شدت و مدت اعتیاد ارتباط مستقیم داشت. اما از نظر آماری معنی دار نبود. سطح کورتیزول سرم خون بیماران شاهد همگی در حد طبیعی بود. عوارض بیهوشی در اتاق ریکاوری و علائم ترک مواد مخدر بخصوص درد و تعریق در بیماران معتاد خیلی بیشتر از بیماران غیر معتاد بود و از نظر آماری اختلاف آنها معنی دار بود ( $p < 0.0001$ ). فاصله زمانی بیداری بعد از بیهوشی (ریکاوری) در بیماران معتاد خیلی کمتر از گروه شاهد بود و با شدت و مدت اعتیاد ارتباط مستقیم داشت و از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0.0001$ ).

**نتیجه گیری و توصیه‌ها:** بیماران معتاد برای اعمال جراحی الکتیو جز بیماران پر مخاطره محسوب می شوند. باید در فرایند بیهوشی این بیماران توجه خاص به کاهش عوارض بیهوشی و ریکاوری بعثت تضعیف و نارسایی غده فوق کلیه در اثر مصرف مداوم مواد مخدر مبذول داشت.

**واژگان کلیدی:** اعتیاد، مواد مخدر، کورتیزول، نارسایی فوق کلیه، بیهوشی.

## مقدمه

ترشح کورتیزول به وسیله میانجی گری سیستم عصبی و هورمونی انجام می گیرد و بستگی به سلامت و کارایی محور هیپوتالاموس هیپوفیز و غده فوق کلیه دارد (۲،۱). هورمون کورتیزول از غده فوق کلیه در جواب به ترشح طبیعی هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) از هیپوفیز ترشح میشود. نیاز فیزیولوژیک بدن در هنگام اضطراب و استرس، عمل جراحی و بیهوشی به این هورمون بیشتر احساس می شود (۴،۳).

در انسان مواد مخدر و اسیدهای آمینه اپیوئیدی (مخدري) از ترشح فیزیولوژیک آدرنوکورتیکوتروپین از هیپوفیز ممانعت بعمل می آورند. این امر احتمالاً در اثر اتصال مواد مخدر به رسپتورهای k و s اپیوئیدی است (۵،۶) که اثر این اتصال به وسیله داروی نالوکسان خنثی می شود. سه دسته گیرنده اپیوئیدی (مخدري) داخلی بنام آندورفینها، آنکفالینها و دینورفینها در بدن انسان وجود دارد که پیش ساز این اسیدآمینه ها پرواپیوملانوکورتین (POMC) در مغز می باشد (۱).

مخدرهای گروه مرفین (تریاک) کارکرد این محور را از طریق مکانیسم منفی بازگشت مرکزی روی هورمونهای آدرنوکورتیکوتروپین و پرواپیوملانوکورتین که پیش ساز هورمون ذکر شده می باشند، کاهش میدهند (۹-۱۱، ۶). غیر از مواد مخدر داروهای مختلف از جمله داروهای استروئیدی نیز باعث تضعیف غده فوق کلیه می شوند (۱۲،۶). درمان قبلی با استروئیدها جواب این محور را نسبت به استرسهای کوچک کاهش می دهد ولی با استرسهای شدید نمیتواند مقابله کند (۱۰).

در افرادی که بطور مداوم از تریاک و مخدرهای گروه مرفین استفاده می کنند ارتباط طبیعی بین هورمونهای ذکر شده و کارایی محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و فوق کلیه مختل شد و بتدریج دچار تضعیف و نارسایی قشرغده فوق کلیه می گردند و سطح کورتیزول خون در این افراد کم کم پایین می آید (۱۳،۱۴). این بیماران تحمل در مقابل استرس و مشکلات را ندارند. در زیر بیهوشی و در جریان بیداری در اتاق ریکاوری دچار علائم ترک مواد مخدر و تغییرات سیستم قلبی و عروقی و همودینامیک بخصوص کاهش فشارخون می شوند

(۱۶، ۱۵، ۱۰). این افراد برای مقابله با علائم ذکر شده احتیاج به حمایت‌های کمکی ویژه بخصوص افزایش مقدار داروهای مخدر مصرفی و استروئیدی در حین عمل و در ریکاوری دارند. شناخت دقیق فیزیولوژی هورمونی بیماران معتاد به مواد مخدر از شدت عوارض بیهوشی و ریکاوری و علائم ترک مواد مخدر می کاهد. این مطالعه با هدف بررسی سطح کورتیزول در بیماران معتاد و افراد شاهد (غیرمعتاد) که برای عمل جراحی الکتیو مراجعه کرده بودند، انجام شد.

## مواد و روشها

۵۰ بیمار معتاد به مواد مخدر (تریاک) و ۵۰ بیمار غیر معتاد (شاهد) با ASA ۱ و ۲ بطور اتفاقی از بیمارستانهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمان در شش ماهه اول سال ۱۳۸۱ انتخاب شدند. اعمال جراحی دو گروه یکسان (لاپاراتومی و هرنی ایگونیال) بود. برای بیماران دو گروه پرسشنامه مربوط به خصوصیات دموگرافیک و ارزیابی درجه اعتیاد به مواد مخدر از نظر مقدار، میزان، مدت و نحوه مصرف مواد مخدر و سابقه مصرف داروهای مختلف (بخصوص کورتون) تکمیل شد. بیمارانی که سابقه مصرف داروهای استروئیدی و یا تغییرات فشار خون داشتند، از مطالعه حذف شدند. آزمایشات یکسان جهت ارزیابی وضع عمومی بدن برای بیماران دو گروه درخواست شد. پس از مطمئن شدن از طبیعی بودن نتایج آزمایشات، صبح روز قبل از عمل ۳cc خون از بیماران جهت ارزیابی سطح کورتیزول خون گرفته شد.

سطح کورتیزول سرم خون کلیه بیماران معتاد و شاهد به روش رادیو ایمونواسی (Radio immunoassay) اندازه گیری شد. به بیماران معتاد و غیر معتاد به مواد مخدر mg/kg ۰/۱ مرفین عضلانی و ۱۰ میلی گرم دیازپام خوراکی بعنوان پیش داروی بیهوشی شب قبل از عمل داده شد. به بیماران معتادی که کاهش سطح کورتیزول و فشارخون داشتند ۲۰۰ میلی گرم هیدروکورتیزول قبل از عمل بصورت وریدی و ۱۰۰ میلی گرم بصورت انفوزیون حین عمل همراه با مایعات کافی داده شد که علائم کمبود و نارسائی هورمون کورتیزول را حین عمل پیدا نکند.

مجموعاً در بیماران معتاد سطح کورتیزول ۱۷ بیمار (۳۴٪) کمتر از حد طبیعی، ۲۸ بیمار (۵۶٪) طبیعی و ۵ بیمار (۱۰٪) بالاتر از حد طبیعی بود. سطح کورتیزول خون بیماران شاهد همگی در حد طبیعی بود. غیر طبیعی بودن سطح کورتیزول خون بیماران معتاد با مقدار مصرف مواد مخدر رابطه مستقیم داشت ولی از نظر آماری معنی دار نبود.

عوارض مربوط به بیهوشی و ترک مواد مخدر در اتاق ریکاوری در دو گروه نسبت به حین و قبل از عمل مقایسه گردید که نتایج زیر بدست آمد:

از ۵۰ بیمار معتاد به مواد مخدر، ۱۲ نفر (۲۴٪) ضربان قلب طبیعی، ۸ نفر (۱۶٪) برادیکاری و ۳۰ نفر (۶۰٪) تاکیکاردی داشتند. در گروه غیر معتاد (شاهد) در ۴۲ نفر طبیعی (۸۴٪)، ۳ نفر برادیکارد (۶٪) و ۵ نفر (۱۰٪) تاکیکاردی داشتند. از نظر آماری اختلاف ضربان قلب بین دو گروه معنی دار بود. ( $p < 0/0001$ ) فشار خون ۲۳ نفر (۴۶٪) از افراد معتاد طبیعی، ۲۱ نفر (۴۲٪) بالاتر از حد طبیعی و ۶ نفر (۱۲٪) کمتر از حد طبیعی بود. در گروه شاهد فشار خون در ۴۴ نفر (۸۸٪) طبیعی، ۴ نفر (۸٪) بالاتر و ۲ نفر (۴٪) کمتر از حد طبیعی بود. اختلاف فشار خون در دو گروه از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0/0001$ ).

از نظر علائم غیر طبیعی ترک مواد مخدر درد، لرز، تعرق، بیقراری و پرش عضلانی در اتاق ریکاوری در ۱۳ نفر (۲۶٪) از افراد معتاد به مواد مخدر طبیعی بود. ۲۱ نفر (۴۴٪) درد و لرز، ۹ نفر (۱۸٪) تعریق و ۶ نفر (۱۲٪) بیقراری و پرش عضلانی داشتند. در گروه غیر معتاد ۴۲ نفر (۸۴٪) طبیعی، ۴ نفر (۸٪) درد و لرز، ۳ نفر (۶٪) تعریق و ۱ نفر (۲٪) بیقراری و پرش عضلانی داشت. اختلاف عوارض ریکاوری و بیهوشی در دو گروه از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0/0002$ ). از نظر بیدار شدن بعد از قطع داروهای نگهدارنده بیهوشی و برگشت رفلکسهای طبیعی بدن ۴۴ نفر از بیماران معتاد در مدت ۱۵ دقیقه بیدار شدند و ۶ نفر باقیمانده از این گروه در مدت ۲۰ دقیقه بعد از قطع داروهای بیهوشی در ریکاوری بیدار شدند. در گروه غیر معتاد ۹ نفر در ۱۵ دقیقه اول، ۲۹ نفر در مدت ۲۰ دقیقه و ۱۲ نفر ۴۵ دقیقه بعد از

برای دو گروه معتاد و شاهد بیهوشی با  $5 \text{ mg/kg}$  تیوپنتال،  $1/5 \text{ mg/kg}$  سوکسینیل کولین و  $0/10 \text{ mg/kg}$  مرفین القاء گردید. لوله تراشه گذاشته شد و بیهوشی نگهدارنده با  $1/5\%$  هالوتان و  $50\%$  اکسیژن و نیتروس اکسید ادامه یافت. پرسشنامه دیگری از نظر دیدن علائم غیرطبیعی بیهوشی، ثبت علائم حیاتی در اتاق عمل و اتاق ریکاوری، علائم ترک مواد مخدر (withdrawal) و طول مدت بیداری بعد از قطع داروهای نگهدارنده بیهوشی برای هر بیمار توسط تکنسین بیهوشی که آگاه به اعتیاد بیمار و سطح کورتیزول سرم وی نبود در حین عمل و در اتاق ریکاوری تکمیل گردید. سپس داده ها استخراج و تحت بررسی و آزمونهای آماری قرار گرفت.

لازم به ذکر است کسی که به بیمار القاء بیهوشی می داد از وضع اعتیاد و میزان سطح کورتیزول او آگاه نبود. جهت مقایسه داده ها از آزمون مجذور خی استفاده شد.

## یافته ها

از یکصد بیمار معتاد و غیر معتاد (شاهد) ۷۴ نفر مرد (هر گروه ۳۷ نفر) و ۲۶ نفر زن (هر گروه ۱۳ نفر) بودند. محدوده سنی بیماران بین ۲۰-۶۵ سال بود. درجه اعتیاد روزانه افراد معتاد به تریاک به سه دسته زیر ۳ گرم (۲۲ نفر)، بین ۳-۵ گرم (۱۷ نفر) و بالای ۵ گرم (۱۱ نفر) تقسیم شد. در جدول شماره ۱، سطح کورتیزول افراد معتاد بر حسب مقدار مصرف آورده شده است.

جدول ۱- توزیع فراوانی و درصد بیماران معتاد بر حسب سطح کورتیزول و به تفکیک مقدار مصرف تریاک در روز

سطح کورتیزول			
مقدار مصرف (گرم)	کمتر از حد طبیعی	طبیعی	بالاتر از حد طبیعی
کمتر از ۳ (خفیف) (n=۲۲)	۵ (۲۲/۷)†	۱۳ (۵۹/۱)	۴ (۱۸/۲)
۳-۵ (متوسط) (n=۱۷)	۵ (۲۹/۴)	۱۱ (۶۴/۷)	۱ (۵/۹)
بیشتر از ۵ (شدید) (n=۱۱)	۷ (۳۶/۶)	۴ (۳۳/۴)	-
افراد غیر معتاد (شاهد) (n=۵۰)	-	۵۰ (۱۰۰)	-

† اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند

قطع داروهای بیهوشی بیدار شدند (جدول ۲). اختلاف بین دو گروه از نظر مدت زمان بیداری و برگشت رفلکسهای طبیعی از نظر آماری معنی دار بود ( $p=0/0003$ ).

داشت به طوریکه از ۱۱ نفر معتاد که بیشتر از ۵۲٪ تریاک در روز مصرف میکردند، ۷ نفر (۶۳/۶٪) سطح کورتیزول کمتر از حد طبیعی داشتند. در این گروه سطح کورتیزول بالاتر از حد طبیعی نداشتیم که از نظر آماری این اختلاف معنی دار بود.

جدول ۲- مدت زمان ریکاوری در افراد غیر معتاد و معتاد به مواد مخدر و مدت زمان اعتیاد به مواد مخدر

مدت اعتیاد (سال)	مدت زمان برگشت رفلکسها و ریکاوری		
	۱۵ دقیقه	۲۰ دقیقه	۴۵ دقیقه
۱-۵	۲۰	۳	۰
۶-۱۰	۱۸	۲	۰
>۱۰	۶	۱	۰
افراد غیر معتاد	۹	۲۹	۱۲
جمع	۵۳	۳۵	۱۲

کاهش فشار خون در حین بیهوشی در گروه معتاد (۱۲٪) نسبت به افراد غیر معتاد (۴٪) سه برابر بود که میتواند با درجه تضعیف غده فوق کلیه ارتباط داشته باشد. (۵) درمان استروئیدی (هیدروکورتیزون) قبل از عمل و دادن مایعات وریدی حین عمل حال عمومی آنها را بهبود داد و فشار خون را در اکثر آنها به حد طبیعی رسانید و بیماران احساس رضایت و شادابی بیشتری را نسبت به قبل از عمل نشان دادند. (۱۲)

### بحث

سطح کورتیزول خون در بیماران معتاد نسبت به گروه شاهد تغییرات نسبتاً زیادی را نشان داد. این تغییرات نسبت به گروه شاهد که همگی در حد طبیعی بودند نشان دهنده تغییرات سطح هورمونی بعلت تضعیف غده آدرنال از نوع ثانویه و اثر روی محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، آدرنال می باشد. (۵،۶،۱۴) اختلال در سطح کورتیزول (از نوع اختلال ثانویه) به علل مختلفی از جمله مصرف طولانی مدت داروهای از قبیل فن تونین، کتوکونازول، کورتون و مواد مخدر روی میدهد. (۶)

عوارض حین عمل از قبیل عوارض قلبی- عروقی و کاهش فشارخون در زیر عمل و در ریکاوری در بین گروهها تقریباً مشابه بود. این امر توجه کننده اثرات مفید درمانهای نگهدارنده قبل از عمل است. (۱۲،۱۷)

اعتیاد به مرفین می تواند تغییرات قلبی-عروقی از قبیل تاقیکاردی، برادیکاردی و تغییرات فشار خون و احساس درد شدید و بیداری سریع تر از بیهوشی عمومی و علائم ترک مواد مخدر در این گروه از بیماران ایجاد کند (۴،۲۰). این عوارض به وضوح در بیماران گروه معتاد نسبت به غیر معتاد مشاهده گردید. عوارض یاد شده ۲۰٪ در حین عمل و ۸۰٪ در ریکاوری دیده شد که به علت ناکفایتی حجم مایع داخل عروقی به علت عفونت های مزمن، تب و سوء تغذیه، ناکفایتی غده فوق کلیه و ناکافی بودن سطح مخدرها در سیستم CNS می باشد. بدین ترتیب ما برای جلوگیری از عوارض و ناکفایتی های ذکر شده درمانهای موثر را در ریکاوری به کار بردیم و بدین ترتیب از ادامه تغییرات شدید و مخرب قلبی - عروقی در بیماران معتاد جلوگیری کردیم.

در بیماران معتاد به علت مقاومت و تحمل نسبت به داروهای بیهوشی و مواد مخدر، طول مدت اثر داروهای بیهوشی کاهش می یابد و دزهای بالاتری از دارو برای ایجاد بیهوشی عمیق نسبت به افراد غیر معتاد نیاز می باشد. (۸)

بیماران ما در سابقه خود غیر از مصرف داروهای مخدر سابقه مصرف داروهای دیگری را نمی دادند. این تضعیف و نارسایی غده فوق کلیه علائم افسردگی را بعد از ترک مواد مخدر در بیماران معتاد می تواند توجیه کند چرا که عامل تضعیف کننده غده فوق کلیه در این گروه مصرف طولانی مدت و مزمن تریاک می باشد (۸). متأسفانه به علت در دسترس نبودن روشهای تکمیلی و دقیق آزمایشگاهی و عدم همکاری بیماران در مراجعات بعدی، این تضعیف در غده فوق کلیه را نتوانستیم با ارقام آزمایشگاهی نشان دهیم. این در حالیست که مطالعات مشابه در این زمینه در مرور مقالات یافت نشد. درجه تضعیف غده فوق کلیه در بیماران ما با شدت و مدت اعتیاد و میزان مصرف مواد مخدر نسبت مستقیم

• بیماران معتاد به مواد مخدر جزء بیماران پر خطر محسوب می شوند تستهای تشخیصی تضعیف قشر غده فوق کلیه و تستهای لازم دیگر (بر حسب نوع بیماری) و تستهای مختلف از نظر انتقال عفونتهای مسری مثل هپاتیت و ایدز و غیره بر حسب درجه اعتیاد قبل از عمل انجام شود تا در صورت مثبت بودن تدابیر درمانی قبل از عمل انجام گیرد.

• تمهیدات لازم به خصوص برای تغییرات قلبی و عروقی و کاهش فشار خون و عوارض ترک مواد مخدر در حین عمل و خصوصا در ریکاوری اندیشه شود.

• این افراد به دزهای بالاتر از داروهای بیهوشی و مخدر به علت تحمل و افزایش متابولیسم داروها نیاز دارند. همچنین این افراد به هیپوکسی در مقایسه با افراد عادی تحمل بیشتری دارند ( چون اکثرا بیماری مزمن ریوی دارند).

• این افراد به مایعات داخل وریدی و مخدرهای قویتر با مقدار بیشتر قبل، حین و بعد از عمل در ریکاوری نیاز دارند. همچنین این افراد ریکاوری سریعتر داشته و معمولا به تکرار دزهای داروهای مخدر جهت جلوگیری از عوارض نامطلوب، احتیاج دارند.

به منظور کاهش عوارض ترک مواد مخدر از قبیل درد، لرز، تغییرات قلبی - عروقی، پرفشاری خون، تغییرات علائم حیاتی و تشنج باید داروهای مخدر طولانی مدت با مقدار بیشتر در چنین افرادی به کار گرفته شود. در بیماران مورد مطالعه با وجودی که تمهیدات مناسب، از نظر دادن داروهای مخدر طولانی اثر و آرام بخش بر حسب نیاز بیمار به عنوان پریمد (قبل از عمل) در بخش انجام شده بود، عوارض حین عمل و خصوصا ریکاوری در مقایسه با گروه شاهد چشمگیرتر بود، به طوریکه درد، بیقراری، لرز و بیداری سریعتر از بیهوشی در مقایسه با گروه شاهد به وضوح دیده شد. اکثر بیماران معتاد در مدت ۱۵ دقیقه بعد از اتمام بیهوشی کاملا بیدار و احساس درد و پرش عضلانی و بیقراری داشتند که با شدت و مدت اعتیاد افراد نیز رابطه مستقیم داشت در نتیجه مجبور به تکرار داروی مخدر (مرفین) به صورت وریدی شدید تا بدین ترتیب از عوارض نامطلوب بعد از عمل در ریکاوری جلوگیری کند. با توجه به موارد ذکر شده برای کاهش عوارض بیهوشی و ریکاوری بیماران معتاد باید راهکارهای درمانی زیر قبل، حین و بعد از عمل رعایت شود:

## REFERENCES

1. Antoni FA, Shaprio BA, Warren J, Egol AB, et al. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion factor. *Endoc Rev* 1986;7:351-78.
2. Penhoat A, Lebrethon MC, Regeo TM, et al. Regulation of ACTH receptor in mRNA. *Endoc Res* 1995;21:157-68.
3. Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE. Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary in opioid metabolism. 2<sup>nd</sup> edi. 1986. p. 763-80.
4. Vaughan GM, Becker RA, Allen JP, et al. Cortisol and corticotrophin in opium addicted patients. *J Trauma* 1987;22:263-72.
5. Taylor T, Doluhy RG, Williams GH.  $\beta$  endorphin suppresses adrenocorticotropin and cortisol level in normal human subject. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;57:292-96.
6. Bovill JG. Mechanism of actions of opioids and non-steroidal anti inflammatory drug. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:9-13.
7. Hockings G, Grice JE, Walters MM. A synergistic ACTH to naloxane and vasopressin in human. *Neuroendocrinology* 1995;61:198-206.
8. Picard PR, Tramer Mc, Qvoy HJ, et al. Analgesic efficacy of opioids. *Pain J* 1997;72:309-14.

9. Lundblad JR, Roberts JL, Anggard A. Regulation of proopiomelanocortin gene expression in pituitary. *Endocr Rev* 1988;9:153-58.
10. Raff H, Norton AJ, Flemma RJ, et al. Inhibition of adrenal response to surgery in human. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;6:295-98.
11. Rittmaster RS, Cutter GB, Jrsobel DO. Morphine inhibits the pituitary-adrenal response. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:891-95.
12. Mc Gold Risk KE, Jaffe JH, Lyon AF, et al. Anesthetic implication of drug abuse. *Anesthesiol Rev* 1985;7:7-12.
13. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997;278:58.
14. Romuldi P, Lesa G. Chronic opiate down-regulated, prodynorphin. *Brain Res* 1991;563:132-5.
15. Jenkins IC. Anesthesia problems due to drug abuse and dependence. *Can Anesth Soc J* 1983;19:116-21.
16. Maldonado R, Bunton G, Durbin GM. Attenuation of the morphine withdrawal syndrome by inhibition of catabolism of endogenous enkephalins. *Arch Pharmacol* 1992;345-46.
17. Giuffrida J, Bizzarri DV, Saure AC, Sharofe RI. Anesthesia management of drug abusers. *Anesth Anal* 1986;46:273-82.