

Methadon

Nihat ALPAY*

ÖZET

Opiat bağımlılığı dünya çapında artış göstermekte olduğundan, çeşitli tedavi yöntemleri araştırılmıştır. Methadon en yaygın araştırılan ve üzerinde tartışılan tedavi metodlarından biridir.

Anahar kelimeler: Madde bağımlılığı, eroin, methadon

Düşünen Adam; 1996, 9 (3): 4-9

SUMMARY

Because opiate abuse dependency has an increasing trend worldwide, various treatment and management strategies have been investigated. Methadone is one of the most widely studied and controversial treatment regimens in opiate dependency.

Key words: Drug addiction, heroin, methadone

GİRİŞ

Eroin ve diğer opiatlara bağımlılığın tedavisinde methadonun idame kullanımı ilk kez 1960'lı yılların ortalarında başlamış olup, A.B.D.'de opiat bağımlılığının tedavisinde en sık kullanılan ilaç olarak yerini almıştır. Methadon tedavisinin eroin bağımlılığının önlenmesinin halk sağlığı açısından önemi büyüktür. Opiat bağımlısı bireyler arasında HIV enfeksiyonlarının önlenmesinde önemli bir rolü vardır.

Methadon 2. Dünya Savaşı sırasında Almanya'da morfine alternatif bir analjezik olarak sentezlenmiştir. A.B.D.'de ilaçla ilgili ilk çalışmalar 1946 yılında yapılmıştır. Methadon etkileri bakımından morfine benzer bulunmuş, ancak etki süresinin daha uzun oluşuyla dikkati çekmiştir. Klinik araştırmalar opiat yoksunluk sendromunda morfinin yerine 7-10 günlük süre içinde methadon dozunun tedricen azaltılması suretiyle etkin biçimde kullanılacağı gösterilmiştir.

Methadon, opiat bağımlılarında ilk kez 1964 yılında idame tedavisi olarak devreye girmiş olmasına karşın daha önceki yıllarda da eroin bağımlılarının kısa süreli tedavisinde kullanılmıştır. Methadon idame tedavisinde stabilizasyon sağlanması, başlangıç evresinden sonra sabit günlük terapötik doz uygulanması, bireyin üretken yaşama yeniden kavuşması, bireylerin eğitimlerini sürdürebilmesi, iş sahibi olabilmeleri ya da mesleklerini yeniden icraya başlamaları ve ayrıca sosyal çevrelerini yeniden kazanabilmelerini sağlamasına, yapılan araştırmalarda güvenilirliği ve etkinliği konusunda elde edilen olumlu sonuçlara rağmen methadon idame tedavisi yeterli destek görmemiş ve genel olarak kamuoyunda olumsuz bir tavırla karşılanmıştır.

Ne yazık ki narkotik bağımlılığının biyokimyasal ve fizyolojik öğelerinin yanlış anlaşılması devam etmekte ve replasman tedavisi halen şüphe ile karşılanmaktadır.

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 1. Psikiyatri Klinik Şefi

Dr. Vincent Dole, methadon idame tedavisinin fonksiyonlarını şöyle anlatmaktadır:

Tedavi düzeltici niteliktedir, uzun süre güçlü narkotik maddeleri kullanan kişilerde ligant reseptör fonksiyonunun düzeni bozulmuştur. Amaç nörolojik ve endokrinolojik işlevleri normal hale getirmektir. Bağımlılar tarafından kompulsiv tarzda alınan eroinin belirli bir nörolojik temeli vardır ve methadon optimal dozlarda alındığında bu bozuklukları düzeltebilir. Bağımlılar tarafından kompulsiv tarzda alınan eroinin belirli bir nörolojik temeli vardır ve methadon optimal dozlarda alındığında bozuklukları düzeltebilir.

Eroin bağımlılığı A.B.D.'de oldukça yaygındır. NİDA Birleşik Devletlerde 500.000 bağımlı olduğunu tahmin etmektedir. Bu konunun uzmanları eroin bağımlılığının kronik ve relaps gösteren bir hastalık olduğunu söylemekte ve bağımlıların hayatlarının geri kalan kısmını bununla savaşarak geçireceğini ifade etmektedirler (1990).

Methadon idamesi uzun süreli eroin bağımlıları için pahalı olmayan bir tedavi olarak geliştirildi. Vincent Dole, Marie Nyswender ve Mary Jeanne Kreek 1960'lardaki sosyal karışıklıklardan sonra eroin bağımlılığının aşırı artması sonucu methadon idame tedavisinin kullanımına öncülük ettiler. O sıralarda eroin bağımlılarındaki artış ile birlikte serum hepatiti ve acillerde aşırı doz alımına bağlı vaka sayısı giderek yükselmekte idi. Bu nedenle etkili bir farmakolojik girişim yönteminin geliştirilmesi gereği ortaya çıkmıştı. Dole, Nyswender ve Keek: Bu tedavi yöntemini, eroinin öforik çekiciliğini ortadan kaldırmalı, bağımlıları tekrar kullanıma iten yoksunluk bulgularını yok etmeli, toksik disforik etkisi olmamalı, oral olarak etkili olmalı, uzun etkili olmalı, tıbbi olarak emniyetli olmalı, kişinin toplumda, işte, okulda normal performansını göstermesine etki etmemeli diye tanımladılar.

Ayrıca tedavi edilmemiş bağımlılar ve aktif kriminal davranış arasında da güçlü bir ilişkinin olduğunu gösterdiler. Methadon idame tedavisi sürekli olduğu zaman çok etkileyici sonuçlar vermiş, idame tedavisi gören hastaların % 80'inden fazlasında eroin kullanımını ve suç işleme olaylarında azalma ortaya çıkmıştır.

Dole ve Joseph 1978'de uzun dönemli çalışmaların ve geçmişini incelemeleri sonucunda 72 aylık ortalama takip sürecinde kanunsuz opiat kullanma tedavisi öncesi seviyenin % 100'den % 1 düşmüş, tutuklanma oranı % 90'dan % 5 gerilemiştir.

Kronik methadon idame tedavisinin en önemli tıbbi sonucu, hastaların genel sağlıklı durumlarının ve beslenme durumlarının oldukça belirgin olarak düzelttiği belirtilmiş, tedaviyi bırakan hastaların % 82.1'inde İV eroin kullanımında relaps olması hastaların idame tedavisi altında kalmasının önemini belirtmektedir. Tedaviden çıkarılan hastalarda ilk 12 ay içinde bu relaps gerçekleşmiştir (1988). Bu nedenle methadon idame tedavisinde 1-2 yıllık sürenin yetersiz olduğu idame tedavisinin gerekirse ömür boyu olması gerektiği bildirilmektedir.

Methadon idame tedavisinde sadece ilaç vermek yeterli değildir. İlacın verilmesi dışında rehberlik hizmetlerinin de verilmesi önemlidir. Philadelphia'da yapılan bir çalışmada tedavi programları üç gruba ayrılmış, üç farklı şekilde methadon verilmiş ve 6 ay boyunca incelenmiştir.

1. *Minimum methadon hizmetleri:* Minimum günlük doz olan 60 mg, fakat düzenli olmayan rehberlik ve hiçbir ekstra hizmet yok.
2. *Standart methadon hizmetleri:* Minimum günlük doz olan 60 mg ve düzenli rehberlik ancak ekstra hizmet yok.
3. *Arttırılmış methadon hizmetleri:* Minimum günlük doz olan 60 mg ve düzenli rehberlik, bölgede medikal ve psikiyatrik bakım, aile terapisi ve iş bulma açısından rehberlik olarak değerlendirildiğinde en iyi sonucun üçüncü grupta olduğu ortaya çıkmıştır.

Methadona sadece opiat bağımlılarında kullanılan bir madde olarak bakmak yanlıştır. Opiat bağımlılığı tedavisinden başka methadon, alkol, kokain ve antianksiete ajanları kullananlar içinde tedavi amacı ile de kullanılabilir. Tedavinin yoğunluğu hastanın ihtiyaçlarına bağlı olarak belirlenmelidir. Bu da hastanın maddelerden kurtulup uzak kalmaları için yapacağı değişikliğe bağlıdır. Hastanın karışık madde kullanımına yönelik tedavi hizmetlerinin sürekli olması ve zorunluluk olmadıkça hastalar tedavi programından çıkarılmamalıdır.

1960-1970 yıllarını içine alan bir dönemde en önemli tıbbi ilgi serum hepatiti konusunda idi. Son yıllarda HIV spektrum hastalıkları ve ilaca dirençli tbc oranının artması doğrultusunda hastalardaki morbidite de yükselme görülmüştür.

Methadon idame tedavisinin başarısını dört ana nokta gölgelemiştir:

- Hastanın oyalanması
- Methadon kullanımının amaçtan sapması
- Tedaviye yeteri kadar destek verilmemesi
- Halkın konuyla ilgili bilgisinin yeterli olmaması olarak sayılabilir.

Methadon idame tedavisi hastanın hayat kalitesini artırır, suç işlemeye yönelik davranışlarını azaltır, sosyal olarak üretken hayat sürmelerini benimsetir, hasanın yakınlarının ve toplumun olumlu yönde etkilenmesine sebebiyet verir. Bu tedavi genel sağlık hizmetlerini azaltmakta, AIDS'in yayılımını sınırlamakta ve adalet sisteminin daha az kriminal suçlarla meşgul olmasına yolaçmaktadır.

Bağımlılık kökenli suçların önlenmesi amacıyla Kaliforniya ve Newyork'da bağımlıların hapsedilmesi yerine 3 yıl gözetim altında tutulmuş fakat olumlu bir sonuç alınamamıştır.

Madde bağımlılarında morfin idamesi ilk kez 8 yıllık narkotik kullanımı olan ve bağımlılık kökenli suçlar işlemiş olan iki hastaya uygulanmıştır. Her ikisi de önceden birkaç kez detoksifikasyon tedavisi uygulanmış ancak relapslar gözlenmiştir. Morfinin yarı ömrü 4-6 saat olduğundan hastalara günde 4 kez enjeksiyon gerekliydi. Morfine tolerans gelişmesiyle hastaları rahatlatmak amacıyla daha sık aralarla daha yüksek doz morfin uygulamak gerekti.

İdame tedavisinde kısa etkili narkotiklerin avantajlı olmaması nedeniyle araştırmalar bir diğer olası idame ilaçlara yönelmiştir. Methadon oral olarak etkili olan ve uzun etkili olarak tespit edilmiş ve eroin bağımlılık tedavisinde ve ağrının dencysel tedavisinde bir analjezik olarak seçilmiştir (Dole 1980,1988, Joseph ve Dole 1975, Kreak 1973). Araştırmalarda 80-120 mg/gün methadonun hastalarda anksiyete oluşturmadığı, işlevlerini sürdürdüğü ileri sürülmektedir.

Dole ve Kreek methadonla ilgili şu önemli bulguları vardır:

- Hastalarda öforik, trankilizan veya analjezik etkiler gözlenmemiş, affekt ve bilinci etkilememiştir. Dolayısıyla morfin ve eroin gibi kısa etkili narkotiklerin kapasite sınırlayan etkilerinin aksine hastalar sosyal ve işlevsel yaşamlarını sürdürebilmişlerdir (Dole 1980,1988, Kreek 1973).
- 80-120 mg/günlük methadon dozu morfin, eroin, demoral, afyon gibi tüm opiat grubu ilaçların narkotik etkilerine tolerans gelişmesini sağlamıştır.
- Zaman içinde tolerans seviyelerinde hiçbir değişiklik gözlenmemiştir ve dolayısıyla süresiz sabit doz uygulanabilmektedir (Dole 1980,1988, Kreek 1973).
- Methadonoral uygulanımı etkili bulunmuştur ve yarı ömrü 24-30 saat olduğundan günlük gereksinimi günde tek doz şeklindedir.
- En önemlisi, methadon bağımlılar tarafından relapsın majör nedeni olarak tanımlanan narkotik açlığı azaltmıştır.
- Son olarak araştırmalar methadonun tıbbi açıdan güvenilir ve nontoksik olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Methadon birçok opiat grubu ilaç gibi minimal etkilere sahiptir. Bu yan etkiler en sık tedavinin başlangıcında gözlenmektedir. Konstipasyon, aşırı terleme, libido azalması şeklindedir. En inatçı yan etkinin terleme olduğu gözlenmiştir. Konstipasyon diyet ve hidrofilik kolloid ile kontrol altına alınabilmektedir. Libido azalması vakaların çoğunda tedavinin ilk aylarında ortadan kalkmaktadır eğer bu yan etki düzelmezse doz ayarlaması yardımcı olabilmektedir.

Ayrıca bu tür seksüel problemlerin alkolizm, başka madde kullanımları ve ilerlemiş yaşa bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Eroin bağımlısı iken amonore gelişmiş kadınlarda methadon idame tedavisi seyrinde normal menstruel siklusların sağlandığı gözlenmiştir.

Dr. Georing, eroin bağımlılarının idame tedavi sayesinde zamanla sosyal işlevlerini kazandığı ve eroin kullanımını sonlandırmasıyla iş ve okul çevresindeki yerinin birey tarafından yeniden kazanıldığını tespit etmiştir. Birçok hasta günlük 80-120 mg methadon ile stabilize edilmiştir. Tedaviye devam eden hastalar eroin kullanımına son ver-

mişlerdir. Bununla birlikte kontrollü kabullerde % 20'sinden fazlasında ciddi alkol ve madde kötüye kullanımı vakalarının oluşturduğu tespit edilmiştir (Georing ve Schweitzer 1974).

Günümüzde birçok kuruluş opiat bağımlılığının tedavisinde methadonun idame tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği benimsenmiş durumdadır. AIDS virüsünün yayılmasıyla birlikte enjeksiyon gerektirmeyen tedavi yöntemlerinin kullanılması arzulanır bir hale gelmiştir. Bu nedenle de methadon tedavisi etkin bir yöntem olarak ön plana çıkmıştır.

Methadon tedavisine alınacak olguların yaşları önceleri 21-40 iken 40 yaşın üzerindeki madde bağımlıları idame tedavisine alınmıyordu. Bunun nedeni ise 40 yaşından sonra bağımlılık yaşının aştığına dair kesinlik kazanmamış bir teori nedeniyleydi. Ayrıca bağımlılık süresi en az 4 yıl olarak kabul edilmekteydi. Ya da relapslar gözlenen vakalardı. Karışık madde bağımlıları, alkolikler ve majör psikiyatrik bozukluğu olanlar ve sistemik hastalığı olanlar tedaviye alınmıyordu. Ayrıca üzerinde yeterli araştırma yapılmamış olduğundan hamile olan opiat bağımlıları da tedavi kapsamına alınmıyordu (Joseph ve Appel 1985). Zaman içinde methadon tedavisine alınma kriterleri modifiye edildi.

- Bir yıllık bağımlılığı olanlar
- 18 yaş ve yukarısında olanlar, ailesinin izniyle ya da ailesi tarafından özgür bırakılmış oldukları belirlendiği takdirde 16-18 yaş grubu bağımlılar
- Özellikle methadon harici tedavide başarısız olanlar
- Üst yaş grubu ortadan kaldırılmış
- Bağımlı hamileler
- Majör psikiyatrik sorunları olanlar, karışık madde bağımlısı ve alkolik olanlar artık tedavi kapsamına alınmaktadır.

Dole ve Nyswander (1967), eroin bağımlılığının metabolik bir hastalık olduğunu klinik ve laboratuvar çalışmaları sonucu relaps provoke eden narkotik açlığın opiatların kullanımı sonucunda endojen opiat bağlantı bölgesi sisteminde gelişen bir metabolik bozukluğunun semptomu olduğu ileri sürülmüştür. Kimi hastaların tedavi sonrasında normal fonksiyonları kazanmasının yanısıra hastaların çoğu ilaç açlığı yaşamaktadır. Eğer yeniden tedaviye baş-

lanılmazsa bu çoğunlukta relaps gözlenmekte aksi halde yoksunluğa girmektedir. Dolayısıyla methadone idame tedavisi şifa verici değil süresiz belirsiz düzeltici bir tedavidir (Dole 1988, Kreek 1973,1976).

Methadonun dozu

Tüm opiat grubu ilaçlarda gözlenen narkotik etkiler günlük 80-120 mg dozda methadon kullanımıyla bertaraf edilmiştir. Bu olgu Dole, Nyswander ve Kreek tarafından yapılan bir çift kör çalışmayla test edilmiştir. Hartel ve ark. 1988'de 15 yıllık süreyi kaplayan bir çalışmayı sonlandırmışlar ve günde 70 mg ve üzeri dozla tedavi edilen hastaların eroin ve AIDS ve HIV infeksiyon riskinin daha az gözlendiğini saptamışlardır. Özellikle HIV infeksiyonuna karşı korumada 80 mg/günlük dozun daha etkin olduğu ifade edilmiştir. Etkin terapötik doz aralığına ilişkin bir dizi çalışma vardır. Ball ve Ross tarafından yapılan 6 çalışma sonucunda hastaların eroin kullanımında % 71 oranında azalma tespit edilmiştir (1991).

İntravenöz eroin kullanan 407 hasta üzerinde yapılan 4 aylık çalışma sonunda methadon dozu ne kadar yükselirse eroin kullanımının sıklığının o oranda azaldığı gözlenmiştir. 45/gün ya da daha az doz uygulanan 204 hastanın % 27.9'u eroin kullanmış, bunun yanısıra 45/gün dozdan daha yüksek dozla tedavi edilen 203 hastanın yalnızca % 5.4'ü eroin kullanmıştır. Bununla birlikte 75/gün dozla tedavi edilen hastalarda eroin kullanımı tespit edilmemiştir.

Watters ve Price tedaviye devamlılığın doz seviyesiyle doğru orantılı ve daha yüksek dozda tedaviye devamlılığın daha fazla olduğunu açığa çıkarmışlardır. Hargreaves (1993), özellikle tedavinin başlangıcında 50-100 mg/günlük dozun çok daha etkili olduğunu belirtmiştir. A.B.D.'de yapılan 172 çalışmada yüksek methadon dozlarıyla % 72'lik bir başarı elde edildiği işaret edilmektedir (D'Aunno ve Vaughan 1992).

Methadon idame tedavisi ve AIDS epidemiyolojisi

İlaç kullanan kimselerde ve bunların seksüel part-

nerlerinde HIV infeksiyon riski yüksektir. Methadon idame tedavisi kapsamına alınan hastalarda HIV infeksiyon riski uygulanan tedavi programına ve coğrafik koşullara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Joseph ve Springer 1990). Yapılan birçok çalışmada methadon idame tedavisinin uygun bir şekilde yapılmasıyla HIV ile infekte olma ve bulaştırma riskinin azaldığı gösterilmiştir. Sonuçta methadonla tedavi edilen hastalarda HIV infeksiyonunun AIDS dönüşümü, tedavisi eroin kullanan hastalara oranla çok daha düşük olduğu gözlenmiştir. Oranlar % 24'e % 41 şeklindedir.

İdame ya da ağrı tedavisi için uygulanan methadon dozları immün sistemin çalışmasını etkilememektedir. Bu gerçeklik HIV ile enfekte hastaların tedavisi açısından değer taşımaktadır. Tedavi edilmeyen eroin bağımlılarında, HIV infekte hastalarda gözlenen immün fonksiyonda bozulmayı gösteren semptomlara benzer semptomlar gözlenmektedir.

Gebelerde methadon

Gebe eroin bağımlılarının gebeliğin ilk trimesterinde tedaviye alınması önemlidir. Eroinin kısa etkili ve yarı ömrünün 4-6 saat oluşu nedeniyle fetusta günlük periyodik çekilme epizodları oluşabilmekte ve bu da fetal stres ve intrauterin ölüme yolaçabilmektedir. Uygun dozlarda verildiğinde uzun etkili oluşu nedeniyle methadone gebelik boyunca fetusun gelişebileceği görece stressiz çevre koşulları yaratmaktadır.

Gebeliğin ilk trimesterinde methadone idame tedavisine başlanması doğum ağırlığında artırmaktadır. Prenatal servislerde methadone idame tedavisinin fetal gelişimi normal sınırlara çektiği ancak eroin kullanımına gebelik esnasında devam edilmesinin fetal morbiditeye yolaçabildiği ispatlanmıştır (Kastenbachand Finncar). Bununla birlikte methadone idame tedavisi uygulanan gebelerde özellikle 3. trimesterde metabolizma ve methadonun kan plazma seviyesinde oluşan değişimler nedeniyle çekilme semptomları gözlenebilmekte ve günlük ilaç dozunun artırılması gerekebilmektedir.

Methadon herhangi bir nedenle kesildiği zaman hastaların yalnızca % 10-20'si uzun süre maddeden uzak kalabilmiştir. Bu nedenle bu özel bağımlılık so-

runu uzun süreli ilaç replasmanını gerektirmektedir. Methadon idame tedavisi kesildikten sonra maddeye başlamayan hastaların psikososyal durumları, kişilik yapıları, aile yapıları, meslekleri ve arkadaşlık özellikleri diğer sosyal aktiviteleri incelenmiştir. Bu araştırmayı yapan araştırmacılar "kişinin maddeye başlaması yoğun korkularındandır" demişlerdir.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3d ed, rev. Washington DC: Am Psychiatric Press, 1982.
2. Anker A, Crowley T: Use of contingency contracts in specialty clinics for cocaine abuse. In: National institute on drug abuse treatment research monography 41. Rockville, MD US Department of Health and Human Services 1982, p.452-91.
3. Chaisson RE, Bacchetti P, Osmond D, Brodie B, Sande MA, Moss AR: Cocaine use and HIV infection in intravenous drug users in San Francisco. J Am Med Association 261:561-65, 1989.
4. Criteria Committee, National Council on Alcoholism. Criteria for the diagnosis of alcoholism. Ann Int Med 77:249-58, 1972.
5. D'Aunno T, Vaughn TE: Variations in methadone treatment practices: Results from a national study. J Am Med Association 267:253-58, 1992.
6. Drug Abuse Warning Network: National Institute on Drug Abuse Annual Emergency Room Data I (10-A). Rockville, MD 1990, p.1-120.
7. Du Pont RL, Saylor KE: Marijuana and benzodiazepines in patients receiving methadone treatment (letter). J Am Med Association 261:3409, 1989.
8. Gold MS, Miller N, Jonas JM: Cocaine and crack neurobiology. In: Substance abuse: a Comprehensive Textbook. Williams and Wilkins, 1992, p.222-35.
9. Helzer J, Canino G, Yeh E, Bland R, Lee C, Hwu H, Newman S: Alcoholism-Nort America and Asia: A comparison of population surveys with the diagnostic interview schedule. Arch Gen Psychiatry 47:313-19, 1990.
10. Hubbard RL, Marsden ME, Farchas JV, Harwood HJ, Cavanaugh ER, Ginzburg HM: Drug abuse treatment: A national study of effectiveness. Chapel Hill: University of North Carolina Press, 1989.
11. Jaffe JH: Drug addiction and drug abuse. In: Goodman LS, Gilman AG (eds). The pharmacological basics of therapeutics. Newyork, MacMillan Publ Co 1975, p.284-92.
12. Jellinek EM: Disease concept of alcoholism. New Haven CT: United Printing Service 1960.
13. Joseph H, Appel P: Alcohol and methadone treatment: Consequences for the patient and program. Am J Drug Alcohol Abuse 11:37-53, 1985.
14. Kleber H, Riordan C, Rounsaville B, Kosten T, Chyamey D, Gaspari J, Hogan I et al: Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. Arch Gen Psychiatry 42:391-94, 1985.
15. Kolar AF, Brown BS, Weddington WW, Ball JC: A treatment crisis: Cocaine use by clients in methadone maintenance programs. J Substance Abuse Treatment 7:101-7, 1990.
16. Kosten T, Kleber H, Morgan C: Treatment of cocaine abuse with buprenorphine. Biol Psychiatry 26:637-39, 1989.
17. Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD: A 25-year follow-up of cocaine use among treated opioid addicts: Have our treatment helped? Arch Gen Psychiatry 41:281-84, 1987.
18. Lane EA, Guthrie S, Linnoila M: Effects of ethanol on drug and metabolite pharmacokinetics. Clin Pharmacokinetics 10:228-47, 1985.
19. Ling W, Weiss DG, Charuvastra VC: Use of disulfiram for alcoholic in methadone programs. Arch Gen Psychiatry 40:851-54, 1983.
20. McElroy SL, Weiss RE, Mendelson JH, Teoh SK, et al: Desipramine treatment for relapse prevention in cocaine dependence. National Institute on Drug Abuse Research Monography 95. Rockville MD. US Department of Health and Human Services, 1989.

21. McLellan A, Luborsky L, Woody G: An improved evaluation instrument for substance abuse patients: The Addiction Severity Index. *J Nervous Mental Dis* 168:26-33, 1980.
22. Mello N, Mendelson J, Bree M, Lukas S: Buprenorphine suppresses cocaine self-administration by rhesus monkeys. *Science* 245:859-62, 1989.
23. Nyers RD, Borg S, Mossberg R: Antagonism by naltrexone of voluntary alcohol selection in the chronically drinking maceque monkey. *Alcohol* 3:383-88, 1986.
24. American Society of Addiction Medicine. Washington DC: American Society of Addiction Medicine, 1991.
25. Ball JC: Reducting the risk of AIDS through methadone maintenance treatment. *J Health and Social Behavior* 29:214-26, 1988.
26. Ball JC, Ross A: The effectiveness of methadone maintenance treatment. Newyork, Springer Verlag, 1991.
27. Baselt RC: Disposition of toxic drugs and chemical in man. Davis CA: Biomedical Publications 1982.
28. Borg L, Ho A, Kreek MJ: Correlation of methadone blood levels from three laboratories with dosage and abstinence symptoms. Keystone, CO: Committee on Problems of Drug Dependence, Inc, 1992.
29. Caplehorn JRM, Bell J: Methadone dosage and retention of patients in maintenance treatment. *Med J Australia* 154:195-99, 1991.
30. Cooper JR: Ineffective use of psychoactive drugs-methadone treatment is no exception. *J Am Med Ass* 2:281-82, 1992.
31. Dole VP: Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *J Am Med Ass* 260:3025-29, 1988.
32. Dole VP, Nyswander ME: Rehabilitation of heroin addicts after blockade with methadone. *Newyork State J Med* 15:2011-17, 1966.
33. General Accounting Office: Methadone maintenance: Some treatment programs are no effective, greater Federal Oversight Needed. GAO/HRD 90-104, 1990.
34. Inturrisi CE, Verebey K: The levels of methadone in the plasma in methadone maintenance. *Clinical pharmacology and therapeutics* 13:633-37, 1972.
35. Kantor TG: Cantor R, Tom E: A study of hospitalized surgical patients on methadone maintenance. *Drug&Alcohol Dependence* 6:163-73, 1980.
36. Kreek MJ: Plasma and urine levels of methadone. *Newyork State J Med* 23:2773-77, 1973.
37. Kreek MJ: Drug interactions with methadone. *Ann Newyok Acad Sci* 281:350-71, 1976.
38. Kreek MJ: Medical complications in methadone patients. *Ann Newyork Acad Sci* 311:110-34, 1978.
39. Kreek MJ: Medical management of methadone-maintained patients. Baltimore: Williams&Wilkins, 1981, p.660-70.
40. Kreek MJ: Tolerance and dependence: Implications for the pharmacological treatment of addiction. National institute on drug abuse research monography 76. Rockville MD: National Institute on Drug Abuse 1986.
41. Kreek MJ: Opiate-ethanol interactions: Implications for the biological basis and treatment of combined addictive diseases. *Problems of Drug Clinical Psychiatry* 48:12-15, 1987.
42. Primm B: Plenary session, December 1990, Office for treatment improvement first technical assistance meeting. Bethesda MD: Office for treatment improvement, 1990.
43. Rounsaville B, Anton S, Carroll K, et al: Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 48:43-51, 1991.
44. Siegel S: Alcohol and opiate dependence: Re-evaluation of the victorian perspective. *Res Advances in Alcohol and Drug Problems* 9:279-314, 1986.
45. Stimmel B, Cohen M, Sturiano V, Hanbury R, Korts D, et al: Is treatment for alcoholism effective in persons on methadone maintenance? *Am J Psychiatry* 140:862-66, 1983.
46. Trachtenberg MC, Blum K: Alcohol and opioid peptides: Neuropharmacological rationale for physical craving of alcohol. *Am J Drug and Alcohol Abuse* 13:365-72, 1987.
47. Vaillant G: A twelve-year follow-up Newyork narcotic addicts: Some characteristics and determinants of abstinence. Newyork, Brunner/Mazel, 1981.
48. Vaillant G: Natural history of male alcoholism: Is alcoholism the cart or the horse to sociopathy? *Br J Addictions* 78:317-26, 1983.
49. Foltin RW, Christiansen I, Levin FR, Fischman MW: Effects of single and multiple intravenous cocaine injections in humans maintained on methadone.
50. Wilson P, Watson R, Ralston GE: Supporting problem drug users: improving methadone maintenance in general practice (editorial).
51. Malpas TJ, Darlow BA, Lennox R, Horwood LJ: Maternal methadone dosage and neonatal withdrawal.
52. Levine AB, Rebarber A: Methadone maintenance treatment and the nonstress test.
53. Caplehorn JR, Ross MW: Methadone maintenance and the likelihood of risky needle-sharing.
54. Swindle RW, Phibbs CS, Paradise MJ, Recine BP, Moos RH: Inpatients treatment for substance abuse patients with psychiatric disorders: a national study of determinants of readmission.
55. Bertschy G: Methadone maintenance treatment: an update.
56. Battjes RJ, Pickens RW, Brown LS Jr: HIV infection and AIDS risk behaviors among injecting drug users entering methadone treatment: an update.
57. Tennant F, Shannon J: Cocaine abuse in methadone maintenance are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord.
58. Wietlisbach V, Meystre AG, Martin J: Methadone treatment and risk of HIV infection in drug users without legal access to clean injection equipment.
59. Reilly PM, Banys P, Tusei DJ, Sees KL, Krumenaker CL, et al: Methadone transition treatment: a treatment model for 180-day methadone detoxification.
60. Mattick R, Hall W, Ward J, Farrell M, et al: Methadone maintenance treatment (letter).