



بررسی اثرات اعتیاد به مورفین بر وسعت ضایعه انفارکتوس میوکارد و سطح پلاسمایی کراتین فسفوکیناز و لاکتات دهیدروژناز در موش‌های صحرایی نر

سیدروح الله پورطاهری

دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی

دکتر رضا امین‌نژاد

استادیار و متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی قم

دکتر علی اصغر پورشانظری^۱

استادگروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر حجت‌اله علایی

استادگروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

The Effects of Morphine Addiction on Lesion Size of Myocardial Infarction and Creatine Phosphokinase and Lactate Dehydrogenase Plasma Levels in Rats.

Sayed Rohallah Pourtaheri, MS.

Reza Aminnejad, MD.

Ali Asghar Pourshanazari, Phd.

Hojjatallah Alaie, PharmD. Phd.

ABSTRACT

Introduction: Different doses of morphine affect on cardiac myocytes by κ and δ opioid receptors. This study is aimed to determine the effects of morphine addiction on lesion size of myocardial infarction and levels of creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase in rats.

Materials and methods: This study was performed on 30 male wistar rats weighing 200-250gr. The rats were divided into 3 groups including control, test 1 (administration of chronic morphine + myocardial infarction + 40mg/kg morphine) and test 2 (administration of chronic morphine + myocardial infarction + 20mg/kg morphine). Myocardial infarction was induced by ligation method. After two days rats were killed and blood and heart samples were isolated for measurement of creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase and infarction size respectively.

Results: This study showed that administration of morphine decreases the infarction size, creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase, in study groups.

Conclusion: According to the results of this study, prescribing morphine to addict patients, before myocardial infarction, in doses that they used before, may reduce withdrawal symptoms and myocardial infarction size.

Keywords: Addiction; Morphine; Myocardial infarction; Creatine phosphokinase; Lactate dehydrogenase

^۱. نویسنده مسؤول

چکیده

مقدمه: دوزهای متفاوت از مورفین از طریق رسپتورهای اپیوئیدی کاپا و دلتا بر روی میوسیت‌های قلبی اثر می‌گذارند. هدف از این مطالعه بررسی اثرات اعتیاد به مورفین بر وسعت ضایعه انفارکتوس میوکارد و میزان کراتین فسفوکیناز و لاکتات دهیدروژناز در موش‌های صحرایی نر بوده است.

مواد و روش‌ها: این آزمایش بر روی ۳۰ موش صحرایی نر با میانگین وزنی ۲۰۰ - ۲۵۰ گرم انجام گرفت. موش‌ها به سه گروه کنترل، گروه تجربی ۱ (مصرف مزمن مورفین + انفارکتوس + ۴۰ میلی‌گرم برکیلوگرم مورفین) و گروه تجربی ۲ (مصرف مزمن مورفین + انفارکتوس + ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم مورفین) تقسیم شدند. جراحی به روش لیگاسیون به منظور القاء انفارکتوس در هر سه گروه صورت گرفت. سرانجام بعد از دو روز از همه موش‌ها نمونه خون برای تعیین میزان آنزیم‌های کراتین فسفوکیناز و لاکتات دهیدروژناز گرفته شد. در پایان دو روز، موش‌ها کشته شدند و بافت عضله قلبی جهت اندازه‌گیری وسعت ضایعه مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: یافته‌های این مطالعه نشان داد که تجویز مورفین حجم انفارکتوس و سطوح کراتین فسفوکیناز و لاکتات دهیدروژناز را در گروه‌های مورد مطالعه کاهش داد.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های این مطالعه چه بسا تجویز مورفین به افراد معتاد، به مقدار مصرف قبلیشان پیش از رخداد انفارکتوس میوکارد، باعث کاهش علائم سندرم ترک شده، کاهش وسعت ضایعه انفارکتوس میوکارد در این افراد را در پی داشته باشد.

کل‌واژگان: اعتیاد؛ مورفین؛ انفارکتوس میوکارد؛ کراتین فسفوکیناز؛ لاکتات دهیدروژناز

۱- مقدمه

سکته‌های قلبی در افراد معتاد به مواد مخدر، موجب آمار قابل توجهی از مرگ و میر در این افراد می‌شود (۱). مورفین یکی از آکالوئیدهای طبیعی تریاک است که در آزمایشگاه به شکل سولفات مورفین یا هیدروکلرید مورفین استفاده می‌شود. ساختمان مورفین از ۵ حلقه مرتبط به هم تشکیل شده است. مورفین در دردهای شدید و انفارکتوس شدید قلبی تجویز می‌شود (۲،۳). مخدرها شبیه ناقل‌های عصبی اپیوئیدی درون‌زاد، گیرنده‌های اپیوئیدی را تحریک می‌کنند (۴). وجود سه نوع گیرنده اصلی با نام‌های مو (μ)، کاپا (κ) و دلتا (δ)

توسط محققان به اثبات رسیده است (۵). بیشتر اپیوئیدها اثرات مستقیم قابل توجهی روی قلب نداشته و ضربان قلب یا ریتم قلب را تغییر نمی‌دهند. فشار خون معمولاً به خوبی حفظ می‌شود مگر اینکه دستگاه قلبی-عروقی تحت استرس قرار گیرد که در این حالت ممکن است فشار خون کاهش یابد. این افت فشار خون احتمالاً ناشی از اتساع شرائین و وریدهای محیطی است که به تعدادی از مکانیسم‌ها شامل آزاد شدن هیستامین و تضعیف مکانیسم‌های وازوموتور نسبت داده می‌شود (۶،۷). کراتین کیناز (CPK/CK) یک آنزیم است که به مقدار زیاد در قلب و عضلات اسکلتی و به مقدار کمتر در نسج مغز

یافت می شود. چون CK در ارگان‌های کمی وجود دارد، این تست به عنوان معیار اختصاصی آسیب به میوکارد و عضلات استفاده می‌شود. برای تشخیص MI، براساس سطح CK - MB مهم است که هم افزایش در غلظت CK-MB و هم نسبت بالای CK-MB به CPK وجود داشته باشد(۸). لاکتات دهیدروژناز یا LDH آنزیمی از گروه اکسیدو-ردوکتازها است که در گیاهان، حیوانات و پروکاریوت‌ها یافت می‌شود. لاکتات دهیدروژناز دارای اهمیت پزشکی ویژه‌ای است. این آنزیم در گلبول قرمز و عضلات قلب یافت می‌شود و به هنگام آسیب دیدن این بافت‌ها، درون خون آزاد می‌گردد. آگونیست‌های رسپتور کاپا علائم انفارکتوس و آریتمی را کاهش می‌دهند. در حالی که آگونیست‌های μ فقط بر روی انفارکتوس میوکارد تأثیر دارند(۹). مورفین به طور روتین برای تسکین درد در بیماران با سکته قلبی در بیمارستان تجویز می‌شود، اما مقدار تجویز شده در مقایسه با مصرف مورفین در معتادان بسیار کمتر بوده و در حد جلوگیری از علائم سندرم ترک است و به هیچ وجه به اندازه مصرف روزانه فرد معتاد نیست. سؤال اینجاست که آیا نیاز است فرد معتادی که به علت سکته قلبی به بیمارستان مراجعه کرده مصرف مورفین را به اندازه اعتیاد روزانه ادامه دهد یا خیر؟ با توجه به شیوع بالای مصرف مواد مخدر در کشور، این طرح بدین منظور انجام شده است که روش‌های درمانی بیماران سکته قلبی را در افراد معتاد و سالم با هم مقایسه نموده، تا در صورت نیاز راه کار جدیدی برای درمان سکته قلبی در افراد معتاد به مورفین پیدا شود.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱: حیوانات مورد مطالعه

این تحقیق تجربی بر روی ۳۰ موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم انجام شد. حیوانات در شرایط دمایی ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و آب و غذا به صورت آزادانه در اختیار آنها قرار گرفت. حیوانات به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند:

۱. گروه کنترل (sham): سالیین MI_ سالیین

در این گروه به موش‌ها به مدت ۹ روز سالیین به صورت داخل صفاقی تزریق شد و روز دهم با روش لیگاسیون MI القاء گردید(۱۰). سپس به مدت دو روز سالیین داخل صفاقی تزریق شد. بعد از ۴۸ ساعت میزان آنزیم‌های کراتین فسفوکیناز و لاکتات دهیدروژناز تعیین شد و همچنین موش‌ها کشته شدند، قلب خارج گردید و با استفاده از رنگ‌آمیزی ۲، ۳، و ۵ تری‌فنیل تترازولیوم کلراید (TTC) اندازه بافت ناحیه دچار ضایعه قلب بررسی شد.

۲. گروه تجربی ۱: مورفین MI_ مورفین (۴۰ میلی‌گرم / کیلوگرم)

در این گروه موش‌ها به مدت ۹ روز مورفین با دوز ۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم تا ۴۰ میلی‌گرم / کیلوگرم به صورت داخل صفاقی با دوزهای افزایشی به ترتیب در سه روز اول ۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم، سه روز دوم ۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم و سه روز سوم ۴۰ میلی‌گرم / کیلوگرم تزریق شد(۱۱). در روز دهم از طریق جراحی لیگاسیون MI القاء گردید(۱۰).



بیرون آورده شد. شریان کرونری چپ مشخص و با نخ سیلک ۶/۰ گره زده شد. لیگاسیون زمانی موفق تلقی شد، که دیواره LV رنگ پریده گردید. بعد از لیگاسیون، قلب سریع به فضای داخل سینه برگردانده شد و پوست، بخیه زده شد. سپس موش وارد ریکاوری شد. دوره ریکاوری موش‌ها در حدود ۳ تا ۴ دقیقه طول کشید و هیچ گونه وسایل کمک تنفسی طی ریکاوری استفاده نشد (۱۰).

۲-۳: روش اندازه گیری میزان ضایعه بطن چپ در پایان مطالعه، نمونه‌های زنده مانده، کشته شدند و بافت قلب سریعاً جدا گردید و ۵ قطعه به ضخامت ۱ میلی‌متر عمود بر محور طولی قلب برش داده شد. سپس این قسمت‌ها با ۵،۳،۲ تری‌فنیل تترازولیوم کلراید در محلول فسفات (pH=7.4) برای مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. ناحیه سالم محلول را جذب کرد و قرمز رنگ گردید و ناحیه انفارکتوس سفید رنگ بود (۱۰). سپس به صورت دیجیتالی عکسبرداری شد و به وسیله نرم‌افزار ImageJ مساحت ناحیه انفارکته و ناحیه سالم به دست آمد.

۲-۴: اندازه‌گیری سطح سرمی آنزیم‌های کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز در روز دوم و قبل از جدا کردن قلب، با استفاده از لوله موئینه از ورید چشمی موش‌ها خون گرفته و داخل لوله آزمایش ریخته شد. سپس سرم جدا گردید و با استفاده از کیت‌های مخصوص سنجش آنزیم‌های کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز مقدار سرمی هر کدام از نمونه‌ها اندازه‌گیری شد (واحد بین‌المللی I/U).

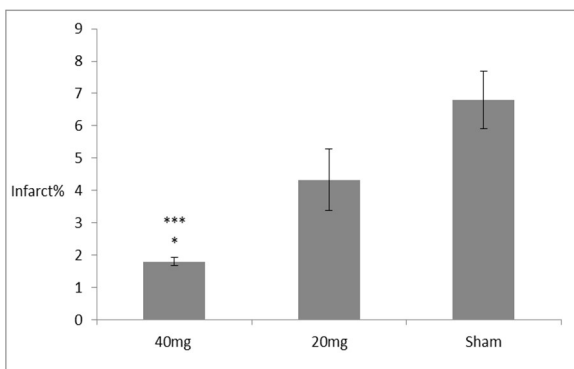
سپس دوباره به مدت دو روز مورفین ۴۰ میلی‌گرم / کیلوگرم تزریق شد و بعد از ۴۸ ساعت میزان آنزیم‌های کراتین فسفوکیناز و لاکتات دهیدروژناز تعیین شد و همچنین با استفاده از رنگ‌آمیزی ۲، ۳ و ۵ تری‌فنیل تترازولیوم کلراید (TTC) اندازه بافت ناحیه دچار ضایعه قلب مورد بررسی قرار گرفت.

۳. گروه تجربی ۲: مورفین MI - مورفین (۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم)

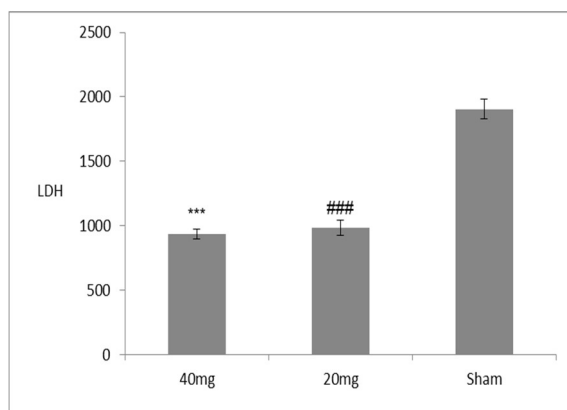
در این گروه همانند گروه تجربی ۱ موش‌ها به مدت ۹ روز در معرض مقدار بالای مورفین قرار گرفتند (۱۱). در روز دهم از طریق جراحی لیگاسیون MI القاء گردید (۱۰). سپس به مدت دو روز مورفین با مقدار ۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم تزریق شد و بعد از ۴۸ ساعت میزان آنزیم‌های کراتین فسفوکیناز و لاکتات دهیدروژناز تعیین گردید و همچنین با استفاده از رنگ‌آمیزی ۲، ۳، ۵ تری‌فنیل تترازولیوم کلراید (TTC) اندازه بافت ناحیه دچار ضایعه قلب مورد بررسی قرار گرفت.

۲-۲: روش اجراء القاء MI با استفاده از روش لیگاسیون

در این روش موش‌ها به وسیله دستگاه بیهوشی با گاز ایزوفلوران ۲ درصد بیهوش شدند. فضای بین دنده‌ای چهارم سمت چپ مشخص و مقداری از پوست ناحیه چپ سینه بریده شد. با باز کردن ماهیچه‌های پکتورال ماژور و مینور فضای بین دنده ای چهارم در دسترس قرار گرفت. با استفاده از کلمپیک حفره کوچک در فضای چهارم برای باز کردن غشاء پلور و پریکارد ایجاد شد. با فشار کمی به پشت موش، قلب به راحتی و آهسته از حفره



نمودار ۱-۴: حجم انفارکتوس در گروه‌های sham، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم $P < 0.05$ * در مقایسه با ۲۰ میلی‌گرم $P < 0.001$ *** در مقایسه با sham. داده‌ها بر اساس Mean±SEM بیان شده است.



نمودار ۲-۴: غلظت لاکتات دهیدروژناز در گروه‌های sham، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم. $P < 0.001$ ### *** در مقایسه با sham. داده‌ها بر اساس Mean±SEM بیان شده است.

۲-۵: آنالیز آماری

داده‌های این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار spss 20 مورد آنالیز قرار گرفتند. برای ارزیابی نتایج به دست آمده برای حجم انفارکتوس، کراتین فسفوکیناز و لاکتات دهیدروژناز از آنالیز آنووا^۲ و سپس آزمون توکی^۳ استفاده شد.

۳- نتایج

اندازه‌گیری حجم انفارکتوس (حجم ضایعه) در گروه‌های مورد مطالعه:

اندازه‌گیری حجم انفارکتوس در گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که تجویز مورفین به میزان ۴۰ میلی‌گرم، حجم ضایعه را به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد و گروه ۲۰ میلی‌گرم کاهش داد (نمودار ۱-۴).

اندازه‌گیری لاکتات دهیدروژناز (LDH) در گروه‌های مورد مطالعه:

اندازه‌گیری لاکتات دهیدروژناز در گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که تجویز مورفین به میزان ۴۰ و ۲۰ میلی‌گرم، LDH را به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کاهش داد (نمودار ۲-۴).

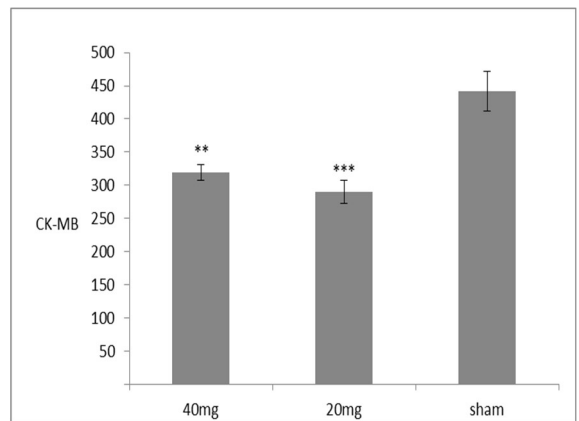
اندازه‌گیری CK-MB در گروه‌های مورد مطالعه:

اندازه‌گیری CK-MB در گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که تجویز مورفین به میزان ۴۰ و ۲۰ میلی‌گرم، CK-MB را به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کاهش داد (نمودار ۲-۴).

۳. Tukey

۲. ANOVA

انفارکتوس میوکارد را کاهش می‌دهد (۱۲). پورتوگسی^۴ و همکارانش نشان دادند که اثر محافظتی میوکارد القاء شده توسط آنتاگونیست δ اپیویدی که تمایل آن تقریباً ۲۰۰ برابر بیشتر از رسپتورهای μ و κ است بلوک می‌شود (۱۳). مطالعات همچنین نشان داده اند که آگونیست‌های رسپتور μ اپیوید از طریق فعال کردن رسپتور δ اپیویدی باعث کاهش حجم انفارکتوس میوکارد می‌شوند (۱۴، ۱۵). نتایج این مطالعه همچنین نشان داد که تجویز مورفین، میزان LDH و CK-MB را کاهش می‌دهد. بولینگ^۵ و همکارانش در مطالعاتی نشان دادند که تجویز آنتاگونیست‌های اپیوئید و به ویژه آنتاگونیست δ اپیوئید در طول ایسکمی در واقع ریکواری عملکردی را در مقایسه با قلب درمان نشده محدود می‌کند (۱۶). تنها مطالعات کمی اثرات تجویز آگونیست اپیوئید را به تنهایی در دوره‌های بعد از ایسکمی بررسی کرده‌اند. مدت‌ها است که مشخص شده که کینازهای پاسخگو به استرس در طی ایسکمی و ریپرفیوژن فعال می‌شوند و تعادل ظریفی بین prodeath و مسیره‌های survival وجود داشته و به نظر می‌رسد که سرنوشت سلول تحت استرس را تعیین می‌کنند (۱۷، ۱۸). بر اساس این مدارک و با توجه به مکانیسم‌های ذکر شده یوردانیس موروزیس^۶ و همکارانش نشان دادند که مکانیسم‌های مشابهی توسط مورفین در فرآیند محافظت قلبی دخیل هستند (۱۹). علاوه بر این در یک مدل آزمایشگاهی *in vivo* در رت، گراس^۷ و همکارانش کاهش قابل ملاحظه‌ای را در توسعه



نمودار ۴-۳: غلظت کراتین کیناز در گروه های sham، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم. $P < 0.01$ ** و $P < 0.001$ *** در مقایسه با sham. داده ها بر اساس $Mean \pm SEM$ بیان شده است

۴- بحث و گفتگو

همان‌طور که در مقدمه ذکر شد، سکتته‌های قلبی در افراد معتاد به مواد مخدر، موجب آمار قابل توجهی از مرگ و میر در این افراد می‌شود. مورفین به طور روتین برای تسکین درد بیماران با سکتته قلبی در بیمارستان تجویز می‌شود، اما مقدار تجویز شده در مقایسه با مصرف مورفین در معتادان بسیار کم بوده و در حد جلوگیری از علائم سندرم ترک است و به هیچ وجه به اندازه مصرف روزانه فرد معتاد نیست. نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز مورفین در حیوانات معتادی که دچار سکتته قلبی شده بودند حجم انفارکتوس را کاهش داد و تفاوت این مطالعه با مطالعات دیگر در ایجاد اعتیاد است. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که آگونیست‌های رسپتور اپیوئید شامل مورفین، هنگامی که قبل و بعد از ایسکمی تجویز می‌شوند، دارای اثرات محافظت قلبی هستند. همچنین در این مطالعه مشخص شد که پیش‌درمانی با مورفین قبل از ایسکمی حجم

6 . Iordanis Mourouzis

7 . Gross

4 . Portoghese

5 . Bolling

حجم انفارکتوس به دنبال فعالیت رسپتورهای اپیوئید در رپرفیوژن یا از طریق مورفین و یا لیگاند رسپتور انتخابی δ اپیوئید، BW373U86، نشان دادند (۲۰). همان محقق همچنین نشان داد که اثرات محافظت قلبی مورفین از طریق گلیکوژن سنتاز کیناز (GSK- β) و مسیر PI3K میانجی‌گری می‌شود (۲۰). ترک تریاک باعث آشفستگی، درد عضلانی، استفراغ، تعریق، میدریاز و همچنین تاکی‌کاردی و هایپرتانسیون می‌شود که می‌تواند در ارتباط با افزایش گذرا در کاتکول آمین‌ها باشد. بیماران مسن‌تر تحت ایسکمی قلبی در معرض خطر بیشتری برای وقایع قلبی در پی ترک ناگهانی تریاک قرار دارند (۲۱، ۲۲). اگرچه این موضوع به چالش کشیده شده است (۲۳). گزارش شده است که بیماران مبتلا به ایسکمی قلبی و آترواسکلروز عروق ممکن است وضعیتشان توسط استرس روحی و جسمی ناشی از سندرم ترک بغرنج شود. اما بعضی‌ها عقیده دارند که افزایش ناگهانی در سطح کاتکول آمین‌ها همچون یک سیل سمپاتیکی ممکن است بر روی قلبی که تحت ایسکمی قرار دارد و قلبی که تحت ایسکمی قرار ندارد، اثر داشته باشد. رابطه بالقوه بین اپیوئیدها و بیماری‌های عروق کرونر (CAD) به طور گسترده در انسان‌ها و حیوانات مطالعه شده است (۲۰، ۲۴). تظاهرات ناشی از اپیوئیدها در بیماری عروق کرونر از اثرات محافظتی تا نقش مهم آنها در بیماران مبتلا به CAD بحث برانگیز است (۲۲). گزارش شده است که مصرف تریاک ممکن است به طور مثبتی در ارتباط با خطر CAD در افراد معتاد به تریاک دیابتی تحت آنژیوگرافی کرونر باشد. این اثر وابسته به دوز است (۲۵).

ترک ناگهانی اپیوئیدها و یا مصرف آنتاگونیست اپیوئیدها در افراد معتاد منجر به علائم سندرم ترک می‌شود. این سندرم به عنوان یک استرس فیزیکی واقعی محسوب می‌شود که باعث درد عضلانی شدید، استفراغ، تعریق، و میدریاز می‌گردد. یک افزایش گذرا در کاتکول آمین‌ها ممکن است باعث تاکی‌پنه، تاکی‌کاردی و هایپرتانسیون شود که به عنوان فرضیه overshoot توصیف شده است (۲۶، ۲۷). رهاسازی کاتکول آمین‌ها می‌تواند منجر به بی‌حس شدن قلب و اختلال رپرفیوژن جریان ذخیره کرونر شود (۲۸). افزایش فعالیت نورآدرنرژیک و دوپامینرژیک و اثرات آن بر روی قلب پس از مصرف آنتاگونیست‌های اپیوئید در افراد معتاد در مطالعات قبلی بررسی شده است (۲۹، ۳۰). مکانیسم‌های بالقوه می‌تواند به شرح زیر باشد: کاهش جریان ذخیره کرونر، اختلال میکروواسکولار، اثرات مستقیم کاتکول آمین‌ها بر روی میوسیت‌های قلبی از طریق افزایش کلسیم که توسط cAMP میانجی‌گری می‌شود، رادیکال‌های آزاد اکسیژن، تشکیل لخته در بافت عروق آترواسکلروز، افزایش فشار خون و انقباض بطنی (۳۱، ۳۲).

به خوبی شناخته شده است که مواد اعتیادآور همچون اپیوئیدها اثرات زیان‌آور مهمی بر روی تعدادی از وضعیت‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی همچون سیستم ایمنی، بیماری پولمونری، نفروپاتی، سکته مغزی و به ویژه فاکتورهای خطر بیماری قلبی عروقی دارند (۳۳). این اثرات ممکن است توسط تغییرات بعضی از بیومارکرهای مرتبط با آترواسکلروز مانند هموگلوبین A1C، HDL، لیپوپروتئین a، فاکتور VII و فیبرینوژن، به طور بالقوه منجر به CAD نابه‌هنگام شود (۳۴، ۳۵).



عضله میوکارد را نشان دادند و بیومارکرهای بیماری قلبی، همچون CK-MB بعد از استفاده از تریاک افزایش یافته که توسط بررسی‌های میکروسکوپی ثابت شده است (۳۹). این اثرات سوء ممکن است نقش مهمی را در اثبات علت مرگ داشته باشد. به طوری که طبق آمارهای داده شده در برخی مطالعات، بیشتر این مرگ و میر ناشی از مصرف مشتقات مواد مخدر بوده است (۴۰). گذشته از این، مصرف تریاک می‌تواند بر روی نمایه چربی اثر گذاشته و بنابراین تشکیل آترواسکلروزیس را که بیماران را به وقایع قلبی و مرگ مستعد می‌کند، افزایش دهد (۴۱). به هر حال، قطع سریع مصرف تریاک ممکن است همچنین اثرات عمیقی بر روی مصرف کننده داشته و حتی می‌تواند کشنده باشد. از این رو کاهش استعمال روزانه تریاک یا قطع آن باید تحت نظر متخصص انجام شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های این مطالعه چه بسا تجویز مورفین به افراد معتاد، به مقدار مصرف قبلیشان پیش از رخداد انفارکتوس میوکارد، باعث کاهش علائم سندرم ترک شده، کاهش وسعت ضایعه انفارکتوس میوکارد در این افراد را در پی داشته باشد.

دلیل این اثرات، اعتیاد به مواد مخدر خطر ناتوانی و حتی مرگ و میر در پی وقایع قلبی را افزایش می‌دهد. ثابت شده است که اعتیاد به مواد مخدر می‌تواند به طور چشمگیری میزان مرگ و میر زودرس را به بیش از دو برابر افراد غیر معتاد به مواد مخدر، در پی MI حاد افزایش دهد (۳۶). گذشته از این، همچنین مطالعاتی درباره نقش محافظتی اپیوئیدها بر حوادث قلبی عروقی گزارش شده است. این اثر ممکن است منجر به رضایتمندی و افزایش کیفیت زندگی بیماران شود (۳۷). گزارش شده است که مصرف طولانی مدت تریاک و آلکالوئیدهای مرتبط با آن باعث کاهش شدت CAD و بنابراین باعث کاهش شیوع MI کشنده و وخیم می‌شود (۳۸). همچنین نشان داده شده است، افرادی که از وابستگی به مواد مخدر رنج می‌برند، ممکن است پس از سال‌ها مصرف تریاک، سرانجام دچار سندرم ترک شوند. بنابراین خطر ابتلا به حملات قلبی عروقی در این افراد می‌تواند افزایش یابد (۳۹). مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که مصرف مواد مخدر غیر قانونی یا سوءاستفاده از مواد مخدر قانونی می‌تواند به طور بالقوه باعث آسیب‌های مختلفی در ارگان‌ها شود. اخیراً مطالعات کلینیکی و آزمایشگاهی بر روی اثرات ویرانگر تریاک و آلکالوئیدهای آن بر روی سیستم قلبی عروقی تمرکز کرده‌اند و بعضی از این مطالعات آسیب موضعی

REFERENCES

- Justice, T., et al., World Drug Report, in <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-.html>. 2011.
- Trojnar, W. and I. Klejbor, Facilitatory effect of unilateral lesion of the ventral tegmental area on locomotor response to stimulation of the contralateral ventral tegmental area: involvement of GABAergic transmission. Brain research, 1999; 842(2): p. 419-30.

- 3.Koneru, A., S. Satyanarayana, R., and S. izwan, Endogenous opioids: their physiological role and receptors. *Global J Pharmacol*, 2009. 3(3): p. 149-53.
- 4.Wise, R. and P.-P. Rompré, Brain dopamine and reward. *Annual review of psychology*, 1989. 40(1): p. 191-225.
- 5.Koob, G., P. Sanna, and F. Bloom, Neuroscience of addiction. *Neuron*, 1998. 21(3): p. 467-76.
- 6.Smart, D. and D. Lambert, The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance. *Trends in pharmacological sciences*, 1996 Jul. 17(7): p. 264-9.
- 7.Goodman, L., Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill New York, 1996.
- 8.Ida, M., Clinical Biochemistry and Hematology, in *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*. 2012. p. 57-116.
- 9.Wang, G.-Y., et al., κ -but not δ -opioid receptors mediate effects of ischemic preconditioning on both infarct and arrhythmia in rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2001. 280(1): p. H384-H91.
- 10.Gao, E., et al., A novel and efficient model of coronary artery ligation and myocardial infarction in the mouse.
- 11.Marghmaleki, V., et al., Effect of Physical Activity on Symptoms of Morphine Addiction in Rats, after and before of Lesion of the mPFC Area. *Iranian journal of basic medical sciences*, 2013. 16(10): p. 1091.
- 12.Ludwig, L., et al., Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: Role of mitochondrial K(ATP) channels and opioid receptors. *Anesthesiology*, 2003. 98: p. 705-711.
- 13.Portoghese, P.S., M. Sultana, and A.E. Takemori, Design of peptidomimetic delta opioid receptor antagonists using the message-address concept. *J Med Chem*, 1990. 33(6): p. 1714-20.
- 14.Kato, R. and P. Foex, Fentanyl reduces infarction but not stunning via delta-opioid receptors and protein kinase C in rats. *Br J Anaesth*, 2000. 84(5): p. 608-14.
- 15.Zhang, Y., et al., Remifentanyl preconditioning confers cardioprotection via cardiac kappa- and delta-opioid receptors. *Anesthesiology*, 2005. 102(2): p. 371-8.
- 16.Bolling, S.F., et al., Opioids confer myocardial tolerance to ischemia: interaction of delta opioid agonists and antagonists. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001. 122(3): p. 476-81.
- 17.Engelbrecht, A.M., et al., p38 and JNK have distinct regulatory functions on the development of apoptosis during simulated ischaemia and reperfusion in neonatal cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*, 2004. 99(5): p. 338-50.
- 18.Fischer, P. and D. Hilfiker-Kleiner, Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT axis. *Basic Res Cardiol*, 2007. 102(5): p. 393-411.
- 19.Mourouzis, I., et al., Morphine administration at reperfusion fails to improve postischaemic cardiac function but limits myocardial injury probably via heat-shock protein 27 phosphorylation. *Eur J Anaesthesiol*, 2009. 26(7): p. 572-81.
- 20.Gross, E.R., A.K. Hsu, and G. Gross, Opioid-induced cardioprotection occur via glycogen synthase kinase b inhibition during reperfusion in intact rat hearts. *Circ Res*, 2004. 94: p. 960-966.
- 21.Ramadan, R., et al., Myocardial ischemia during mental stress: role of coronary artery disease burden and vasomotion. *J Am Heart Assoc*, 2013. 2(5): p. e000321.
- 22.Schwartz, B.G., et al., When and why do heart attacks occur? Cardiovascular triggers and their potential role. *Hosp Pract (1995)*, 2010. 38(3): p. 144-52.
- 23.Masoomi, M., et al., Abrupt opium discontinuation has no significant triggering effect on acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2011. 12(4): p. 234-8.
- 24.Marmor, M., et al., Coronary artery disease and opioid use. *Am J Cardiol*, 2004. 93(10): p. 1295-7.
- 25.Hosseini, S.K., et al., Opium consumption and coronary atherosclerosis in diabetic patients: a propensity score-matched study. *Planta Med*, 2011. 77(17): p. 1870-5.
- 26.Hassanian-Moghaddam, H., S. Afzali, and A. Pooya, Withdrawal syndrome caused by naltrexone in opioid abusers. *Hum Exp Toxicol*, 2014. 33(6): p. 561-7.
- 27.Sabzghabae, A.M., et al., Role of Benzodiazepines in the management of agitation due to inappropriate use of naltrexone. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2012. 17(5): p. 365-9.
- 28.Kotla, S.K. and C. Nathaniel, Recurrent stress-induced cardiomyopathy: a case report and review article. *Case Rep Med*, 2011. 2011: p. 160802.
- 29.Fuertes, G., M. Laorden, and M. Milanes, Noradrenergic and dopaminergic activity in the hypothalamic paraventricular nucleus after naloxone-induced morphine withdrawal. *Neuroendocrinology*, 2000. 71(1): p. 60-7.
- 30.Laorden, M., et al., Changes in catecholaminergic pathways innervating paraventricular nucleus and pituitary-adrenal axis response during morphine dependence: implication of α 1- and α 2-adrenoceptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000. 293(2): p. 578-84.

31. Bybee, K.A. and A. Prasad, Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation*, 2008. 118(4): p. 397-409.
32. Wittstein, I.S., Stress cardiomyopathy: a syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cell Mol Neurobiol*, 2012. 32(5): p. 847-57.
33. Sadeghian, S., et al., Opium consumption in men and diabetes mellitus in women are the most important risk factors of premature coronary artery disease in Iran. *Int J Cardiol*, 2010. 141(1): p. 116-8.
34. Asgary, S., et al., Effect of opium addiction on new and traditional cardiovascular risk factors: do duration of addiction and route of administration matter? *Lipids Health Dis*, 2008. 7: p. 42.
35. Das, B., M.K. Daga, and S.K. Gupta, Lipid Pentad Index: A novel bioindex for evaluation of lipid risk factors for atherosclerosis in young adolescents and children of premature coronary artery disease patients in India. *Clin Biochem*, 2007. 40(1-2): p. 18-24.
36. Sadr Bafghi, S., et al., Is opium addiction a risk factor for acute myocardial infarction? *Acta Medica Iranica*, 2005. 43: p. 218-222.
37. Schultz, J.e.-J., et al., TAN-67, a delta 1-opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of Gi/o proteins and KATP channels. *Am J Physiol*, 1998. 274(3 Pt 2): p. H909-14.
38. Somogyi, A.A., et al., Flexible dosing of tincture of opium in the management of opioid withdrawal: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*, 2008. 66(5): p. 640-7.
39. Toth, A.R. and T. Varga, Myocardium and striated muscle damage caused by licit or illicit drugs. *Leg Med (Tokyo)*, 2009. 11 Suppl 1: p. S484-7.
40. (2006)., N.R., Data to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point. 2007: p. 53-55.
41. Mohammad, A., et al., Effect of opium addiction on lipid profile and atherosclerosis formation in hypercholesterolemic rabbits. *Experiment Toxicol Pathol*, 2009. 61: p. 145-149.



انجمن آسزینولوژی و مراقبت‌های ویژه ایران

