

مقاله پژوهشی

## مطالعه کفایت اثر قرص‌های کلسیم - D در کاهش علائم بازگیری مواد افیونی

دکتر محمدرضا سرگلزایی \*

دکتر شاپور کریمی \*

دکتر محمدرضا فیاضی \*

در مطالعات متعدد این موضوع مشخص شده که در مصرف دوزهای مکرر مرفین، تعداد کانالهای کلسیم افزایش می‌یابد و برخی علائم بازگیری مواد افیونی می‌تواند با این کانالها ارتباط داشته باشد. در سالهای اخیر، مطالعاتی بر روی حیوانات آزمایشگاهی جهت مطالعه اثر کلسیم، ویتامین D<sub>3</sub> و کلسی‌تریول بر علائم قطع مصرف مرفین به عمل آمده بود اما پژوهشگران مطالعه کنترل شده‌ای بر روی انسان نیافتند؛ بنابراین با هدف مطالعه کفایت اثر قرص‌های کلسیم D بر کاهش علائم بازگیری مواد افیونی در انسان به این پژوهش اقدام نمودند. این پژوهش از نوع بصورت کارآزمایی بالینی می‌باشد. مراجعه کنندگان به مرکز پذیرش و پیگیری معتادان "خود معرف" مشهد بطور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. گروه شاهد تنها رژیم دارویی معمول مرکز (کلونیدین + تریمی پرامین) را دریافت کردند. گروه آزمون علاوه بر رژیم دارویی معمول، روزانه یک قرص کلسیم D نیز دریافت نمودند؛ کلیه بیماران ۷۲ ساعت بعد مورد ارزیابی قرار گرفتند. تغییرات در علائم حیاتی آنها ثبت شد و طبق پرسشنامه ارزیابی شدت بازگیری، شدت علائم بازگیری آنها نمره‌دهی شد. دو گروه بر اساس تغییرات علائم حیاتی و نمره این پرسشنامه با استفاده از t-test با یکدیگر مقایسه شدند. همچنین تعداد لغزش‌ها نیز در گروه، مورد مقایسه قرار گرفت. نمره کل علائم بازگیری در گروهی که کلسیم D دریافت کرده بودند؛ بطور معنی‌دار پایین‌تر از گروه شاهد بود و تعداد بسیار کمتری از دریافت کنندگان کلسیم D، دچار لغزش شده بودند.

واژه‌های کلیدی: سندرم بازگیری؛ مواد افیونی؛ کلسیم؛ ویتامین D.

\* استادیار روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

## مقدمه

حجم وسیعی از اطلاعات موجود به نقش کانالهای کلسیم در شکل‌گیری وابستگی، تحمل و بازگیری مواد افیونی اشاره دارند (۱). مشخص شده است که با مصرف دوزهای مکرر مرفین، تعداد کانالهای کلسیم افزایش می‌یابد و این مسأله می‌تواند در برخی علائم بازگیری مواد افیونی دخالت داشته باشد (۲). بر این مبنای، نقش احتمالی ترکیبات حاوی کلسیم در کاهش علائم بازگیری، مدت‌ها مورد توجه بوده است (۳)؛ اما مطالعات بر روی نقش کلسیم و ویتامین D<sub>3</sub> در کاهش علائم بازگیری مواد افیونی محدود به حیوانات بوده‌اند (۴).

در این مطالعه در پی پاسخ به این سؤال برآمدیم که آیا تجویز کلسیم و ویتامین D<sub>3</sub> می‌تواند باعث کاهش علائم بازگیری مواد افیونی در بیماران گردند؟ پژوهشگران در بررسی و مطالعه منابع<sup>۱</sup> پژوهش مشابهی را نیافتند.

## روش پژوهش

از آنجا که محققان در مطالعات به عمل آمده، پژوهش مشابهی را نیافتند؛ قبل از شروع پژوهش برای ارزیابی عوارض جانبی احتمالی و ارزیابی ذهنی بیماران از علائم بازگیری، در زمستان ۱۳۷۸ اقدام به یک مطالعه مقدماتی<sup>۲</sup> نمودند. در این مطالعه، هیچکدام از بیمارانی که کلسیم و ویتامین D<sub>3</sub> را بعنوان درمان کمکی علاوه بر رژیم معمول درمانی مرکز دریافت نموده بودند؛ دچار عوارض ناخواسته‌ای نشدند و بر اساس ارزیابی ذهنی<sup>۳</sup> بیماران، رضایت خاطر بیمارانی که کلسیم و ویتامین D<sub>3</sub> دریافت نموده بودند؛ بیشتر بود (۵)؛ بنابراین مطالعه حاضر بصورت کار آزمایی بالینی کنترل شده<sup>۴</sup>، طراحی شد. مراجعه کنندگان به مرکز پذیرش و پیشگیری معتادان "خود معرف" مشهود به طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. گروه شاهد تنها درمان معمول مرکز را که شامل کلونیدین (۰/۰۱ mg/kg) و تریمی پرامین (۱۵۰ mg/kg) بود؛ دریافت داشتند (۵).

برای گروه آزمون علاوه بر این رژیم درمانی، روزانه یک قرص کلسیم D، حاوی ۵۰۰ mg کلسیم و ۴۰ i.u ویتامین D نیز تجویز شد. کلیه بیماران در بدو ورود مورد معاینات بالینی از جمله سنجش علائم حیاتی قرار گرفتند. بیماران هر دو گروه، ۷۲ ساعت پس از معاینه اول مورد ارزیابی قرار گرفتند. ارزیابی بر اساس متغیرهای زیر استوار بود:

۱- نمره پرسشنامه ارزیابی شدت بازگیری<sup>۵</sup>: این پرسشنامه برای کمی کردن شدت علائم بازگیری توسط پژوهشگران، طراحی گردید. پرسشنامه شامل ۲۳ گزینه است که علائم شایع بازگیری مواد افیونی را بر اساس شدت از صفر تا ۳، نمره‌گذاری می‌کند. نمره صفر به معنای این است که علامت مذکور اصلاً وجود ندارد؛ نمره یک به معنای این است که علائم مذکور وجود دارد اما ناراحت کننده نیست؛ نمره ۲ حاکی از ناراحت کننده بودن علامت مذکور و نمره ۳ حاکی از غیرقابل تحمل بودن علامت است. بر این مبنای، نمرات بیماران از نظر هر یک از علائم بازگیری، از صفر تا ۳ و بر اساس شدت کلی علائم بازگیری در طیف صفر تا ۶۹ قرار می‌گیرد.

۲- تغییر در علائم حیاتی: از بین علائم حیاتی، فشارخون سیستولی، فشارخون دیاستولی و تعداد نبض مورد ارزیابی قرار گرفت. متغیرهای فوق در معاینه اول و معاینه دوم اندازه‌گیری شدند و تفاضل تغییرات بعنوان یک متغیر مورد نظر قرار گرفت.

<sup>1</sup> - Review Of Literature

<sup>2</sup> - Pilot Study

<sup>3</sup> - Subjective

<sup>4</sup> - Clinical Controlled Trial

<sup>5</sup> - Withdrawal Severity Rating Scale

۳- فراوانی لغزش بیماران: گر چه لغزش<sup>۱</sup> می تواند دلایل متعددی داشته باشد اما یکی از دلایل آن عدم تحمل سندرم بازگیری است. بنابراین مقایسه تعداد لغزش در دو گروه نیز به عنوان یک متغیر مورد توجه قرار گرفت. تحلیل آماری داده ها با استفاده از t-test و آزمون مجذور خی صورت پذیرفت.

## یافته ها

در مجموع ۶۸ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد، ۳۶ نفر در گروه شاهد (رژیم معمول) و ۳۲ نفر در گروه آزمون (رژیم معمول + کلسیم - D) قرار گرفتند. میانگین سنی گروه شاهد ۳۲/۹۷ سال با انحراف معیار ۱۰/۷ و میانگین سنی گروه آزمون ۳۰/۲۸ سال با انحراف معیار ۸/۸۴ بود. با استفاده از آزمون t-student، دو گروه سنی تفاوت معنی داری نداشتند. میانگین مدت مصرف در گروه شاهد ۶۸/۷۹ ماه با انحراف معیار ۵۸/۵۵ و میانگین مدت مصرف در گروه آزمون، ۷۵/۱۶ ماه با انحراف معیار ۶۲/۶ بود. دو گروه از نظر مدت مصرف نیز تفاوت معنی داری نداشتند. در گروه شاهد ۵۱/۵ درصد هروئین و ۴۸/۵ درصد تریاک مصرف می کردند. در گروه آزمون ۳۴/۴ درصد هروئین و ۶۵/۶ درصد تریاک مصرف می کردند. تحلیل این داده ها با استفاده از آزمون مجذور خی، تفاوت معنی داری را نشان نداد. بنابراین گذشته از تصادفی بودن انتخاب اعضای گروه آزمون و گروه شاهد، داده ها نشان می دهند که دو گروه از نظر سن، مدت مصرف و نوع مصرف، تفاوت معنی دار آماری با یکدیگر نداشته و قابل مقایسه می باشند.

بر اساس پرسشنامه ارزیابی شدت بازگیری، میانگین نمره گروه شاهد ۲۷/۵ با انحراف معیار ۶/۵۵ و میانگین نمره گروه آزمون ۲۱/۵۶ با انحراف معیار ۷/۶۲ بود. تحلیل این داده ها با استفاده از t-test نشان دهنده تفاوت معنی دار بین دو گروه است ( $p < 0/05$ ) بنابراین در بیمارانی که علاوه بر رژیم دارویی معمول، روزانه یک قرص کلسیم D نیز دریافت کرده بودند؛ علائم بازگیری به طور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود.

میانگین تفاضل فشارخون سیستولی در گروه آزمون ۱۶/۰۳۴ میلی متر جیوه با انحراف معیار ۱۴/۴۸ و در گروه شاهد ۱۳/۳۸ میلی متر جیوه با انحراف معیار ۷/۹۵ بود. تحلیل این داده ها طبق t-test، تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد. میانگین تفاضل فشارخون دیاستولی در گروه آزمون، ۳/۴۵ میلی متر جیوه با انحراف معیار ۸/۰۳ و در گروه شاهد، ۶/۳۶ با انحراف معیار ۸/۳۲ بود؛ باز هم تحلیل این داده ها تفاوت معنی داری را نشان نداد. میانگین تفاضل تعداد نبض<sup>۲</sup> گروه آزمون ۶/۳۸ با انحراف معیار ۵/۸۴ و در گروه شاهد ۱۰/۵۶ با انحراف معیار ۸/۷۷ بود. تحلیل این داده ها نشان می دهد که دو گروه تفاوت معنی داری دارند ( $P < 0/05$ ). بنابراین بیمارانی که علاوه بر رژیم درمانی معمول، قرصهای کلسیم D نیز مصرف کرده بودند؛ تغییرات نبض کمتری را متحمل شده بودند.

در گروهی که درمان معمول را دریافت کرده بودند؛ ۲۸ درصد ظرف ۷۲ ساعت اول دچار لغزش شدند؛ در حالیکه در گروهی که کلسیم D نیز دریافت کرده بودند؛ تنها ۳/۲۳ درصد در این فاصله زمانی دچار لغزش شده بودند. با استفاده از آزمون مجذور خی، تفاوت دو گروه از نظر فراوانی لغزش معنی دار بود ( $P < 0/05$ ).

نتایج حاصل از بررسی یکایک علائم بازگیری به شرح زیر می باشد:

- 1 - hapses
- 2 - Pulse Rate

**بی‌قراری :** میانگین نمره بی‌قراری در گروه آزمون، ۱/۳۷۵ با انحراف معیار ۰/۹۰۷ و میانگین نمره بی‌قراری گروه شاهد، ۱/۹۱۶ با انحراف معیار ۰/۸۰۶ بود. تحلیل آماری با استفاده از t-test تفاوت معنی‌دار دو گروه را نشان داد ( $P < ۰/۰۵$ )؛ بنابراین دریافت کلسیم D با کاهش بی‌قراری بیماران همراه بود.

**لرزش :** میانگین نمره لرزش گروه آزمون، ۰/۳۹۴ با انحراف معیار ۰/۶۰۹ و میانگین نمره لرزش گروه شاهد ۰/۹۴ با انحراف معیار ۰/۹۸۴ بود. تحلیل آماری با استفاده از t-test تفاوت معنی‌دار دو گروه را نشان داد ( $P < ۰/۰۵$ ).

**برافروختگی :** میانگین نمره برافروختگی در گروه آزمون، ۰/۷۵ با انحراف معیار ۰/۸۴ و میانگین نمره گروه شاهد، ۰/۶۴ با انحراف معیار ۰/۸۳ بود؛ تفاوت دو گروه معنی‌دار نمی‌باشد.

**خمیازه :** میانگین نمره خمیازه در گروه آزمون، ۱/۶۸۸ با انحراف معیار ۰/۶۹۳ و در گروه شاهد ۱/۹۴ با انحراف معیار ۰/۸۹۳ بود؛ دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند.

**تعریق :** میانگین نمره تعریق در گروه آزمون، ۱/۱۸۸ با انحراف معیار ۰/۷۸ و در گروه شاهد ۰/۱۹۴ با انحراف معیار ۰/۹۵ بود. در این مورد، تفاوت در دو گروه معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۵$ )؛ اما این شکایت در گروه آزمون شایعتر از گروه شاهد بود.

**احساس گرما و تب :** میانگین این نمره، در گروه آزمون، ۰/۲۱۹ با انحراف معیار ۰/۴۲ و در گروه شاهد، ۰/۳۶ با انحراف معیار ۰/۵۹۳ بود؛ تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود.

**سیخ شدن موها :** میانگین این نمره در گروه آزمون، ۰/۷۲ با انحراف معیار ۰/۶۳۴ و در گروه شاهد، ۰/۸۶ با انحراف معیار ۰/۷۶۲ بود؛ دو گروه تفاوت معنی‌دار داشتند ( $P < ۰/۰۵$ ).

**عطسه :** میانگین این نمره در گروه آزمون، ۱/۳۴۴ با انحراف معیار ۰/۶۰۲ و در گروه شاهد، ۱/۷۵ با انحراف معیار ۰/۹۷ بود؛ تفاوت دو گروه معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۵$ ).

**آبریزش چشم :** میانگین این نمره در گروه آزمون، ۱/۱۸۸ با انحراف معیار ۰/۷۸ و در گروه شاهد، ۱/۳۰۶ با انحراف معیار ۰/۷۹۴ بود؛ تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود.

**آبریزش بینی :** میانگین این نمره در گروه آزمون ۰/۷۸ با انحراف معیار ۰/۷۹۳ و در گروه شاهد ۱/۱۳۹ با انحراف معیار ۰/۷۹۸ بود؛ تفاوت در دو گروه معنی‌دار نبود.

**دل پیچه :** میانگین این نمره در گروه آزمون، ۰/۵۹۴ با انحراف معیار ۰/۷۵۶ و در گروه شاهد، ۱ با انحراف معیار ۰/۹۲۶ بود. تفاوت دو گروه معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۵$ ).

**اسهال :** میانگین این نمره در گروه آزمون، ۰/۴۴ با انحراف معیار ۰/۶۶۹ و در گروه شاهد، ۰/۹۷۲ با انحراف معیار ۱/۰۲۸ بود؛ دو گروه تفاوت معنی‌داری داشتند ( $P < ۰/۰۵$ ).

**درد عضلانی :** میانگین این نمره در گروه آزمون، ۱/۵۳ با انحراف معیار ۰/۹۵ و در گروه شاهد، ۱/۸۰۶ با انحراف معیار ۰/۹۲ بود. دو گروه تفاوت معنی‌دار داشتند ( $P < ۰/۰۵$ ).

**بی‌خوابی :** میانگین این نمره در گروه آزمون، ۲/۱۶ با انحراف معیار ۰/۹۵۴ و در گروه شاهد، ۲/۰۸ با انحراف معیار ۱/۰۵ بود؛ دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند.

**احساس سرما :** میانگین این نمره در گروه آزمون، ۰/۸۷۵ با انحراف معیار ۰/۷۵ و در گروه شاهد، ۱/۳۰۶ با انحراف معیار ۰/۹۵ بود؛ تفاوت دو گروه معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۵$ ).

**مورمور** : میانگین این نمره در گروه آزمون، ۰/۶۲۵ با انحراف معیار ۰/۵۵۴ و در گروه شاهد، ۱ با انحراف معیار ۰/۷۱۷ بود؛ دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند.

**تهوع و استفراغ** : میانگین این نمره در گروه آزمون، ۰/۳۴ با انحراف معیار ۰/۵۴۵ و در گروه شاهد ۰/۳۹ با انحراف معیار ۰/۶۴۵ بود؛ دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند.

**پرش عضلانی** : میانگین این نمره در گروه آزمون، ۱/۰۳ با انحراف معیار ۲/۰۰۸ و در گروه شاهد، ۱/۰۲۸ با انحراف معیار ۰/۷۳۶ بود؛ تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود.

**عصبانیت** : میانگین این نمره در گروه آزمون، ۱/۰۳ با انحراف معیار ۰/۸۹۷ و در گروه شاهد، ۱/۰۵۶ با انحراف معیار ۰/۸۹۳ بود؛ تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود.

**انزال** : میانگین این نمره در گروه آزمون ۰/۳۶۷ با انحراف معیار ۰/۶۱۵ و در گروه شاهد، ۰/۵۱۵ با انحراف معیار ۰/۷۱۲ بود؛ تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود.

**خستگی** : میانگین این نمره در گروه آزمون، ۱/۴۰۶ با انحراف معیار ۰/۷۱۲ و در گروه شاهد، ۱/۶۹ با انحراف معیار ۰/۸۵۶ بود؛ تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود.

**اضطراب** : میانگین این نمره در گروه آزمون، ۰/۹۰۶ با انحراف معیار ۰/۸۱۸ و در گروه شاهد، ۱/۲۷۸ با انحراف معیار ۰/۸۸۲ بود؛ تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود.

**تکرر ادرار** : میانگین این نمره در گروه آزمون، ۰/۹۳۸ با انحراف معیار ۰/۸ و در گروه شاهد، ۱/۲ با انحراف معیار ۱/۱۰۶ بود؛ تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود. بنابراین افزودن کلسیم D به رژیم دارویی، باعث شده بود که بیماران از نظر بی‌قراری، لرزش، سیخ‌شدن موها، عطسه، دل پیچه، اسهال، درد عضلانی و احساس سرما نسبت به گروه شاهد به طور قابل توجه، شکایت کمتری داشته باشند. این گروه تنها از نظر تعریق، شکایت بیشتری نسبت به گروه شاهد داشتند و در سایر علائم تفاوتی نداشتند.

## بحث

مطالعات نشان داده است که مصرف مواد افیونی، علاوه بر اثراتی که بر کانالهای یونی سدیم - پتاسیم دارد (۶)؛ باعث باز شدن کانالهای یون کلسیم نیز می‌گردد (۴). ورود یون کلسیم به نورون‌ها باعث فعال شدن پروتئین کیناز II، وابسته به کلسیم / کالمودولین می‌شود. فعال شدن این پروتئین کیناز، هم در تحمل<sup>۱</sup> و هم در وابستگی<sup>۲</sup> به مواد افیونی، دخالت دارد (۷)؛ بنابراین تزریق مهارکننده این پروتئین کیناز ( KN-۶۲ ) به هیپوکامپ جوندگان از وابستگی فیزیولوژیک ممانعت کرده و تزریق این ماده به آمیگدال آنها نیز مانع وابستگی روانی گردیده است (۸). همچنین کانالهای L-type کلسیم در وابستگی و اشتیاق به کوکائین نیز نقش داشته‌اند (۱). بنابراین مهارکننده‌های کانال کلسیم همچون وراپامیل و نیفه دیپین، هم برای اداره علائم بازگیری<sup>۳</sup> و هم برای کاهش اشتیاق مصرف<sup>۴</sup> به کار گرفته شده‌اند (۲). برخی مطالعات نیز نشان داده‌اند که وراپامیل می‌تواند اثر نشئه‌زای<sup>۵</sup> مورفین را مرتفع نماید (۹). کارهای مشابهی بر روی کوکائین نیز صورت گرفته است (۱۰). اما در

- 1 - tolerance
- 2 - dependence
- 3 - Withdrawal
- 4 - Craving
- 5 - euphoric

مورد اینکه تجویز کلسیم و ویتامین D، نقشی در کنترل علائم بازگیری داشته باشند؛ داده‌ها بسیار اندک و محدود به مطالعات روی حیوانات آزمایشگاهی بوده‌اند.

در یک مطالعه، تزریق ویتامین D<sub>3</sub> قبل از تزریق نالوکسان به موشها، علائم قطع مصرف را کاهش داده و کلسیم با دوز 80 mg/kg نیز، حتی اثری برجسته‌تر از کلونیدین داشته است (6).

در مطالعه ما، علاوه بر بررسی نقش کلسیم و ویتامین D در کاهش علائم بازگیری، تأثیر این درمان بر هر یک از علائم بازگیری، بر علائم حیاتی و بر فراوانی لغزش بیماران نیز مورد مطالعه قرار گرفت. مکانیسم فارماکودینامیک این یافته، نیاز به تحقیقات بیشتر دارد.

## نتایج

تجویز ترکیبات حاوی کلسیم و ویتامین D در بازگیری مواد افیونی، بعنوان درمان کمکی اثرات مفیدی دارد. به طور کلی بیماران نسبت به گروه شاهد علائم ترک کمتری داشتند. این تفاوت از نظر بی‌قراری، لرزش، سیخ شدن موها، عطسه، دل‌پیچه، اسهال، درد عضلانی و احساس سرما معنی‌دار بود. تحقیقات بیشتر در این زمینه پیشنهاد می‌گردد.

## Abstract

### *Study of the Efficacy of Calcium-D Tablets on the Reduction of the Symptoms of Withdrawal from Opiates*

This study is intended to investigate the role of calcium and vitamin D on the reduction of withdrawal symptoms in addicts. Based on a pilot study, we designed a clinical trial. Addicts referring to the Clinic for Detoxification in Mashad, Iran, were randomly assigned into two groups. The control group received only the routine regimen which included clonidine and trimipramine, while the experimental group received one calcium-D tablet daily in addition to the routine regimen. 72 hours after the onset of the detoxification process, scores from the Withdrawal Severity Rating Scale were compared using t-test. The results indicated that the experimental group experienced milder symptoms than the control group did. Also, the lapses were fewer in the experimental group.

**Key Words :** *Withdrawal Syndrome ; Opiates ; Calcium ; Vitamin D ; Treatment.*

## منابع

- 1- Fan GH, Wang LZ, Qiu HC, Ma L, pei G. inhibition of calcium / calmodulin - dependent protein kinase II in rats hippocampus attenuates morphin tolerance and dependence, *Mol Pharmacol*. 56(1). 1999 Jul. PP 39 - 45
- 2 - Kaplan H and Sadock B. The synopsis of psychiatry, Williams and Wilkins. 1998. P 437.
- 3 - Licata SC, Freeman AY, Pierce- Bancroft AF, Pierce RC. Repeated Stimulation of L- type calcium channels. 2000.