

مقاله اصلی

بررسی اثر پس حفاظتی مورفین سولفات بر corrected TIMI frame count در بیماران سکنه حاد قدامی قلبی، که تحت مداخله اولیه از طریق پوست بر روی شریان نزولی قدامی قلب قرار گرفته اند

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۲/۱۸ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۰/۱۵

خلاصه

مقدمه

شمارش اصلاح شده فریم‌های تیمی^۱ (CTFC) روش ارزیابی کمی جریان خون کرونری است که می‌تواند پیامدهای قلبی عروقی را در بیماران با درگیری عروق کرونر از جمله بیماران سکنه قلبی همراه با صعود قطعه ST پیش بینی کند. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر پس حفاظتی مورفین بر CTFC در بیمارانی است که تحت مداخله اولیه بر روی عروق کرونر از طریق پوست بر روی شریان نزولی قدامی قلب قرار گرفته اند.

روش کار

این مطالعه مقطعی بر روی چهل بیمار مراجعه کننده به اورژانس قلب بیمارستانهای قائم (عج) و امام رضا (ع) در طی سال ۱۳۹۶ که مبتلا به STEMI ناحیه قدامی بودند و تحت PPCI روی شریان LAD قرار گرفتند انجام شد. بیماران بر حسب دریافت یا عدم دریافت مورفین (۵ میلی‌گرم در بازه زمانی ۳۰ دقیقه تا PPCI) به ۲ گروه تقسیم شدند (به ترتیب ۱۴ و ۲۶ نفر).

نتایج

میانگین سنی بیماران ۵۹/۳۲±۱۲/۵۶ سال بود. دو گروه از نظر سن، جنس، دیابت، فشار خون و میزان CTFC قبل از PCI با یکدیگر اختلاف معنی داری نداشتند. میزان CTFC بعد از PCI در گروه دریافت کننده مورفین کمتر از گروه کنترل بود (مورفین در برابر کنترل: ۶/۸۰ ± ۱۳/۱۰ در برابر ۴/۸۴±۴/۱۳/۲۳؛ p=۰/۰۰۰۴). در هر دو گروه میزان CTFC بعد از PCI نسبت به میزان قبل از PCI کاهش معنی داری داشت. میانگین این میزان کاهش CTFC، در گروه بیماران دریافت کننده مورفین بیشتر از افراد گروه کنترل بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود.

نتیجه گیری

مصرف مورفین قبل از PPCI باعث کاهش میزان CTFC پس از PCI می‌شود ولی این میزان از نظر آماری قابل توجه نیست.

کلمات کلیدی

مورفین، آنژیوپلاستی، پس حفاظتی، CTFC
پی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

رامین خامنه باقری^۱

علی اشراقی^۲

مصطفی احمدی^{۱*}

۱-استادیار گروه قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، شاخه قلب و عروق مرکز تحقیقات جراحی عروق

۲- دانشیار گروه قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، شاخه قلب و عروق مرکز تحقیقات جراحی عروق

* گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مشهد،

مرکز تحقیقات جراحی عروق، مشهد، ایران.

تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۱۲۷۳۹

Email: rkb.ma.95@gmail.com

¹ corrected TIMI frame count

مقدمه

سکته حاد قلبی هنوز یک بیماری شایع و ناتوان کننده محسوب می شود و وسعت سکته مهم ترین عامل تعیین کننده میزان بهبودی بعد از سکته و نیز میزان مرگ و میر آن است (۱). بنابر این محدود کردن وسعت آسیب میوکارد راهی مناسب جهت کاهش میزان نارسایی قلبی بعد از سکته و نیز بهبود پروگنوز بیمار می باشد (۲-۴).

بیمار سکته حاد قلبی با صعود قسمت ST (STEMI) یعنی بیماری که با درد تپیک قفسه سینه همراه با صعود قطعه ST در دو اشتقاق مجاور هم حداقل ۱ میلی متر (بجز V2-3 حداقل ۱/۵ میلی متر در خانم ها و ۲ میلی متر در آقایان) باشد. درمان این بیمار برقراری مجدد جریان خون در رگ مسول سکته است که می تواند به صورت دارویی (ترومبولیز) یا مکانیکال (آنژیوگرافی و سپس PCI: مداخله در عروق کرونر از طریق پوست) انجام پذیرد.

اقدامات مداخله ای مانند PCI و ترومبولیز از راه های درمانی مؤثر در درمان و ایجاد پرفیوژن مجدد عروق کرونر به دنبال سکته های قلبی به شمار می روند (۵-۶). PCI که معمولاً به صورت آنژیوپلاستی و یا استنت گذاری بدون فیبرینولیز قبلی می باشد، PCI اولیه نامیده می شود. به نظر می رسد که این روش در باز کردن شریان های مسدود کرونر موثرتر از فیبرینولیز باشد و هنگامی که توسط افراد با تجربه و در مراکز پزشکی ارجاعی انجام شود، با نتایج بالینی کوتاه مدت و بلند مدت بهتری همراه است. در مقایسه با فیبرینولیز، PCI اولیه اغلب در موارد زیر ترجیح داده می شود: وقتی که تشخیص مورد تردید باشد، شوک کاردیوژنیک وجود داشته باشد، خطر خونریزی افزایش داشته باشد و یا علائم برای حداقل ۲-۳ ساعت وجود داشته باشند که در این صورت لخته پیشرفت کرده است و با داروهای فیبرینولیتیک سخت تر حل می شود با این حال میزان مرگ و میر

بیماران مبتلا به سکته حاد قلبی در سال اول بعد از انفارکتوس حاد میوکارد هنوز بالا و حدود ۱۰٪ می باشد (۷-۸). به نظر می رسد قسمتی از این میزان بالای مرگ و میر (علیرغم پیشرفت های قابل ملاحظه در روش های درمانی) مربوط به پدیده ای به نام آسیب ریپرفیوژن میوکارد^۲ است که برای اولین بار در دهه ۶۰ توسط Jennings and Sommers معرفی شده است (۹). در طی این عارضه در صورتی که خون رسانی مجدد میوکارد به صورت حاد انجام شود آسیب های ساختاری و عملکردی در عضله قلب ایجاد می شود. بنابراین کاهش آسیب میوکارد ناشی از خون رسانی مجدد یکی از اهداف درمان MI می باشد و مطالعات بالینی متعددی در این باره انجام شده است (۱۰). اخیراً ثابت شده است که مکانیسم هایی به نام پیش حفاظتی و پس حفاظتی ایسکمیک^۳ وجود دارد که از قلب در برابر آسیب ناشی از خون رسانی مجدد محافظت می کنند (۱۱). مطالعات اخیر این فرضیه را مطرح کرده اند که احتمالاً اثر حفاظتی خود روی قلب را از طریق طولانی کردن موقتی اسیدوز در دوره بعد از خون رسانی مجدد اعمال می کند (۱۱). در طی این پروسه عضله قلب از طریق اعمال اپیزودهای کوتاه و موقتی انسداد رگ درگیر در برابر آسیب ناشی از خون رسانی مجدد محافظت می شود (۱۲). اخیراً نشان داده شده است که فرایند فوق را نه تنها می توان با پر و خالی کردن مکرر بالون در حین آنژیوپلاستی به صورت مکانیکی نیز انجام داد، بلکه بعضی از داروها نیز این پدیده را ایجاد می کنند که از آن به پست کاندیشنینگ دارویی^۴ یاد می شود (۱۳-۱۴). اپیوئیدها (عمدتاً مورفین) می توانند از طریق رسپتورهای دلتا با تنظیم کردن باز شدن mPTP^۵ ها باعث اعمال اثرات پس حفاظتی شوند و این

² Myocardial Reperfusion Injury

³ Ischemic Preconditioning & Postconditioning

⁴ Pharmacological Post Conditioning

⁵ 1-methyl-4 phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

اثر با تجویز داروهای آنتاگونیست آن‌ها مانند نالوکسان از بین می‌رود (۱۷-۱۵، ۱۱).

محققان، پروتکل پست کاندیشنینگ را به صورت خون‌رسانی مجدد قلبی را با سه چرخه ۳۰ ثانیه‌ای و به دنبال آن انسداد دوباره شریان کرونر غالب طراحی کردند که نتیجه آن به وجود آمدن چندین اثر مفید از جمله کاهش اندازه سگته، ادم میوکاردا، تجمع نوتروفیل، مرگ برنامه ریزی شده سلول و بهبود عملکرد اندوتلیال بود. مسیرهای سیگنالینگ احتمالی این پدیده عبارتند از گیرنده‌های سطح سلولی، کینازها، حفظ عملکرد میتوکنندری، و به ویژه تضعیف باز شدن mPTP. در نتیجه، تعدادی از عوامل دارویی از جمله مواد فرار بیهوشی، لیگاندهای جفت شده با پروتئین G مانند مخدرها، آدنوزین و برادیکینین، عوامل رشد مانند انسولین واریتروپویتین، پپتیدهای ناتورپوریک، آدیپوسیتوکین‌های گیرنده و استاتین‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. ولی شواهد موجود برای استفاده بالینی گسترده از پست کاندیشنینگ ایسکمیک یا دارویی به منظور کاهش حجم انفارکتوس در کاربردهای بالینی ناکافی است (۲۱-۱۸).

مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که مرفین ظرفیت آنتی اکسیدانی بسیار قوی دارد. مکانیسم احتمالی فعالیت آنتی اکسیدانی مرفین عبارتست از توانایی تقلیل، شلات کننده فلز، توانایی ارائه هیدروژن و شکافتن پراکسید هیدروژن، دیسموتاز و رادیکال‌های آزاد. همچنین مطالعات اخیر نشان داده‌اند اپیوئیدها نقش حیاتی در تعدیل ایسکمیک پره کاندیشنینگ ایفا می‌کنند. بر اساس مطالعات انجام شده نالوکسان مانع از ایسکمیک پره کاندیشنینگ می‌شود اما مورفین اثر حفاظت از قلب را به تقلید از ایسکمیک پره کاندیشنینگ انجام می‌دهد و این اثر با کمک فعال شدن کانال‌های پتاسیمی وابسته به آدنوزین تری فسفات (KATP) صورت می‌پذیرد. در واقع آنچه که در مکانیسم ایسکمیک محافظت از قلب ناشی از پره کاندیشنینگ مخدرها نقش دارد به گیرنده‌های مواد مخدر باز می‌گردد. با وجود این

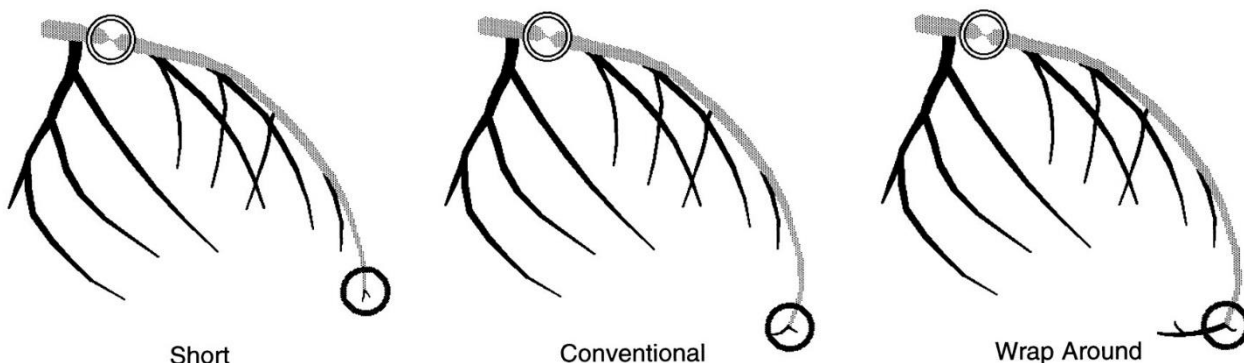
که مورفین به دلیل وابستگی بالا به گیرنده μ به طور معمول در دسته آگونیست گیرنده اپیوئیدی مو (μ) قرار می‌گیرد، اثر متقابل آن با گیرنده‌های اپیوئیدی کاپا (κ) و دلتا (δ) آن را به آگونیست اپیوئیدی غیر اختصاصی تبدیل کرده است (۲۴-۲۲).

اثرات پس حفاظتی مورفین از قلب در جراحی تترالوژی فالوت نشان داده شده است. باتوجه به مکانیسم مولکولی، پست کاندیشنینگ ناشی از مورفین و ایسکمیک به واسطه فعال شدن کانال‌های پتاسیمی حساس به کلسیم میتوکنندری صورت می‌گیرد. علاوه بر این، نشان داده شده است که مرفین به وسیله غیرفعالسازی پروتئین فسفاتاز Ser/Thr (سرین/ترونین) از طریق رادیکال‌های آزاد اکسیژن، باعث تنظیم افزایشی فعالیت^۶ AKT می‌شود که ممکن است به اثر محافظت از قلب کمک کند. همچنین، پیش آماده سازی با مرفین ممکن است گیرنده‌های اپیوئیدی را فعال کند، که به نوبه خود انتشار کالمودولین را افزایش می‌دهد، و این خود باعث افزایش انتشار پپتید وابسته به ژن کلستونین می‌شود که احتمالاً از مسیر اکسید نیتریک صورت می‌گیرد، که نتیجه محافظت از قلب می‌باشد. با توجه به وضعیت آنتی اکسیدان/پرواکسیدان، گیرنده L3 مخداری به آنزیم سلولی نیتریک اکساید سنتاز متصل شده و منجر به تولید و انتشار اکسید نیتریک می‌شود. این یافته به وضعیت پرواکسیدان، مانند خون‌رسانی مجدد سریع، مربوط می‌شود، چرا که مسیر اکسید نیتریک می‌تواند منجر به ایجاد استرس پروکسی نیتريتو و نیتروساتیو شود (۲۷-۲۵).

در حین آنژیوگرافی شمارش اصلاح شده تیمی (CTFC) بیانگر تعداد فریم‌هایی است که طول می‌کشد تا کنتراست از ابتدا به لندمارک دیستال استاندارد در شریان کرونری مدنظر برسد.

^۶ Serine/threonine-specific protein kinase

Proximal Culprit Lesion in LAD:



شکل ۱- نشان دادن لند مارک دیستال در شریان نزولی قدامی قلب در انواع مختلف آناتومی شریانی (برای محاسبه CTFC)

مطالعه حاضر از نوع مقطعی و روش نمونه‌گیری غیر احتمالی به صورت آسان بود.

از آنجایی که تا کنون هیچ مطالعه‌ای به بررسی پارامتر CFTC به دنبال اثرات پس حفاظتی مورفین نپرداخته است، این مطالعه به صورت پایلوت بر روی ۴۰ بیمار انجام شد.

تمامی بیماران مراجعه کننده که مبتلا به انفارکتوس حاد قدامی میوکارد همراه با بالارفتن قطعه ST شده تحت PCI اولیه قرار گرفته بودند بلوک کامل گره دهلیزی-بطنی یا فیبریلاسیون دهلیزی فشار سیستولیک کمتر از ۹۰ میلی متر جیوه مورد بررسی قرار گرفتند و بر حسب دریافت یا عدم دریافت داروی مسکن مورفین سولفات به ۲ گروه تقسیم شدند (دریافت ۵ میلی گرم مورفین در بازه زمانی ۳۰ دقیقه تا PCI). در ضمن با توجه به نیمه عمر مورفین که حدود ۲ تا ۴ ساعت می‌باشد، اثرات آن تا پس از اقدام مداخله ای صورت گرفته‌پایدار خواهد ماند و توجیه کننده اثرات پس حفاظتی مورفین در مطالعه حاضر بود.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

در توصیف داده‌ها از جداول و شاخص‌های آماری مناسب مانند میانگین و... استفاده شده است. متغیرهای پیوسته به صورت $mean \pm SD$ و متغیرهای طبقه‌ای به صورت عدد و درصد بیان شد.

CTFC، یک اندکس ساده، عینی و متغیر پیوسته برای جریان خون کرونری است که می‌تواند به طور گسترده و به ارزانی قابل استفاده باشد. این اندازه‌گیری زمان، برای عبور کنتراست از شریان کرونری، هم صحیح (بسیار مرتبط با اندازه‌گیری‌های سرعت داپلر) و هم مشخص (قابل تکرار) است. مقادیر CTFC در پیش بینی پیامدهای بالینی بسیار مفید است. مقادیر CTFC پایین بعد از خون رسانی مجدد در سکته حاد قلبی (AMI) با میزان مرگ و میر پایین ارتباط دارد. به عنوان مثال، بیمارانی که CTFC کمتر از ۱۴ بعد از ترومبولیز دارند، میزان مرگ کمتر از ۱٪ در AMI دارند. مقادیر CTFC پیش بینی کننده انسداد مجدد در رگ باز مربوط به انفارکت است. همچنین CFTC به عنوان معیار ارزیابی PCI نشان داده شده است (۲۸-۲۹).

هدف مطالعه حاضر بررسی اثر پس حفاظتی تجویز مورفین بر CTFC در بیماران با سکته حاد قدامی قلب که تحت PCI اولیه روی شریان نزولی قدامی قلب قرار گرفته‌اند می‌باشد.

روش کار

جمعیت مورد مطالعه شامل بیمارانی بود که با انفارکتوس میوکارد قدامی که همراه با بالا رفتن قطعه ST مراجعه می‌کردند و برای آن‌ها آنژیوپلاستی اورژانس انجام می‌گردید.

انتظار جداول کمتر از ۵ بوده است (کوکران) از آزمون دقیق فیشر (Fisher's Exact Test) استفاده گردید. نرم افزار مورد استفاده در این پژوهش SPSS v.19 بوده و سطح معنی داری در تمامی آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵٪ در نظر گرفته شده است. مقادیر $p < 0/05$ از نظر آماری معنادار تلقی شدند.

نتایج

در جدول شماره یک نحوه توزیع نرمال متغیرها قابل مشاهده خواهد بود.

در تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون یک نمونه‌ای کلموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج آن در جدول شماره یک نشان داده شده است. مقایسه میانگین داده‌های کمی بین دو گروه تحت دریافت با مورفین و گروه کنترل با استفاده از تست تی انجام شد. همچنین در مقایسه داده‌هایی که توزیع نرمال نداشتند از آزمون ویل ککسون با ذکر میانه و دامنه بین چارکی IQR (تفاضل صدک ۷۵ و ۲۵) استفاده شد و در تحلیل داده‌های با مقیاس اسمی از آزمون کای دو (Pearson Chi-Square) استفاده شده است. در مواردی که بیش از ۲۰٪ فراوانی‌های مورد

جدول ۱- نتیجه آزمون کلموگروف-اسمیرنوف در بررسی توزیع نرمال متغیرهای مورد مطالعه

متغیر	P-Value	توزیع نرمال
سن	۰/۱۲۳	دارد
	۰/۲۰۰	دارد
CTFC قبل از PCI	۰/۰۰۰	ندارد
	۰/۰۰۰	ندارد
CTFC بعد از PCI	۰/۲۰۰	دارد
	۰/۲۰۰	دارد
اختلاف CTFC قبل و بعد از PCI	۰/۰۰۲	ندارد
	۰/۲۰۰	دارد

کنترل از نظر جنسیتی با یکدیگر اختلاف آماری معنی داری نداشتند.

سن

میانگین سنی ۴۰ بیمار تحت مطالعه $59/32 \pm 12/56$ سال بود و حداقل سن افراد تحت مطالعه ۳۵ سال و حداکثر ۸۴ سال گزارش گردید. بر اساس جدول شماره یک، دو گروه دریافت کننده

اطلاعات دموگرافیک

جنسیت

در این مطالعه اطلاعات ۴۰ بیمار تحت PCI اولیه مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۱۰ نفر (۷۵٪) دارای جنسیت مذکر و ۱۰ نفر (۱۰٪) دارای جنسیت مونث بودند. بر اساس نتایج جدول زیر، دو گروه دریافت کننده مورفین پس از انجام PCI و گروه

مورفین پس از انجام PCI و کنترل از نظر میانگین سنی با یکدیگر اختلاف آماری معنی دار نداشتند.

سابقه فشار خون بالا

از ۴۰ نفر وارد شده به مطالعه ۸ بیمار (۲۰٪) دارای سابقه فشار خون بالا بودند. در ادامه میزان فراوانی فشار خون بالا در دو گروه دریافت کننده مورفین پس از انجام PCI و کنترل مورد بررسی قرار گرفت و از آزمون کای دو جهت مقایسه سابقه فشار خون بالا در دو گروه استفاده شد. بر اساس آنچه که در جدول زیر آورده شده است، دو گروه از نظر سابقه فشار خون بالا با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند.

سابقه دیابت

از ۴۰ نفر وارد شده به مطالعه ۹ بیمار (۲۲/۵٪) دارای سابقه دیابت بودند در ادامه میزان فراوانی دیابت در دو گروه دریافت کننده مورفین پس از انجام PCI و کنترل مورد بررسی قرار گرفت و از آزمون کای دو جهت مقایسه سابقه دیابت در دو گروه استفاده شد. بر اساس آنچه که در جدول زیر آورده شده است، دو گروه از نظر سابقه دیابت با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند.

جدول ۲- مقایسه اطلاعات دموگرافیک در دو گروه دریافت کننده مورفین پس از انجام PCI و کنترل

آماره آزمون	مجموع (مقدار احتمال) (P- Value)	کنترل (نفر ۲۶)	دریافت کننده مورفین قبل از PCI (نفر ۱۴)	مشخصات دموگرافیک
۰/۷۱۸	(۰/۷۵)۳۰	(۰/۷۷)۲۰	(۰/۷۱)۱۰	جنس مرد
۰/۳۵۶	۵۹/۳۲ ± ۱۲/۵۶	۵۷/۹۶ ± ۱۱/۵۴	۶۱/۸۵ ± ۱۴/۳۶	سن (میانگین ± انحراف از معیار)
۰/۶۸۹	(۰/۲۰)۸	(۰/۲۳)۶	(۰/۱۵)۲	سابقه فشارخون بالا (درصد فراوانی)
۰/۵۰۸	(۰/۲۵)۱۰	(۰/۲۷)۷	(۰/۲۲)۳	دارای سابقه دیابت، تعداد (درصد فراوانی)

از PCI با بیماران گروه کنترل، تفاوت آماری معنی داری نداشته است. با این حال میزان CTFC در گروه بیماران دریافت کننده مورفین قبل از PCI نسبت به بیماران گروه کنترل بیشتر بوده است.

مقایسه یافته آنژیوگرافیک CTFC قبل از PPCI در دو گروه بیماران با توجه به پارامتریک بودن داده ها در CTFC جهت مقایسه این متغیر بین دو گروه از آزمون Independent T Test استفاده شد.

تحلیل داده ها نشان داد که بر اساس جدول ۳، میزان CTFC قبل از PCI در گروه بیماران دریافت کننده مورفین قبل

جدول ۳- مقایسه معیار CTFC قبل از PCI بین دو گروه بیماران دریافت کننده مورفین قبل از PCI و گروه کنترل

گروه	تعداد	میانگین CTFC بیماران قبل از PCI
تعداد فریم ± انحراف از معیار	آماره آزمون	

(مقدار احتمال)

	۳۸/۰۶ ± ۱۸/۳۱	۱۴	دریافت کننده مورفین قبل از PCI
P-value=۰/۷۲۱	۳۷/۵۵ ± ۱۸/۳۰	۲۶	کنترل
	۳۷/۷۳ ± ۱۸/۰۷	۴۰	در مجموع

تحلیل داده‌ها نشان داد که بر اساس جدول ۴، میزان CTFC بعد از PCI در گروه بیماران دریافت کننده مورفین قبل از PCI کمتر از افراد گروه کنترل بوده است ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبوده است (P-Value = ۰/۷۸۷).

مقایسه یافته آنژیوگرافیک CTFC بعد از PCI در دو گروه بیماران با توجه به پارامتریک بودن داده‌ها در CTFC جهت مقایسه این متغیر بین دو گروه از آزمون Independent T Test استفاده شد.

جدول ۴: مقایسه CTFC بعد از PCI بین دو گروه بیماران دریافت کننده مورفین قبل از PCI و گروه کنترل

آماره آزمون (مقدار احتمال)	میانگین CTFC بیماران بعد از PCI	تعداد	گروه
	تعداد فریم ± انحراف از معیار		
	۱۳/۱۰ ± ۶/۸۰	۱۴	دریافت کننده مورفین قبل از PCI
P-value=۰/۷۸۷	۱۳/۲۳ ± ۴/۸۴	۲۶	کنترل
	۱۳/۱۹ ± ۵/۵۲	۴۰	در مجموع

PCI بعد از PCI در گروه بیماران عدم دریافت مورفین قبل از PCI (گروه کنترل) با توجه به توزیع غیر نرمال داده‌ها در این قسمت، بر اساس آزمون ویلکسون منطبق با جدول زیر، تحلیل داده‌ها نشان داد که طبق جدول زیر، میزان CTFC بعد از PCI در بیماران گروه دریافت کننده مورفین قبل از PCI (گروه کنترل) نسبت به میزان CTFC قبل از PCI این گروه از بیماران با کاهش معنی داری مواجه شده است (P-value = < ۰/۰۰۱).

مقایسه CTFC قبل از PCI با بعد از PCI در گروه بیماران دریافت کننده مورفین قبل از PCI با توجه به توزیع غیر نرمال داده‌ها در این قسمت، بر اساس آزمون ویلکسون منطبق با جدول زیر، تحلیل داده‌ها نشان داد که: میزان CTFC بعد از PCI بیماران گروه دریافت کننده مورفین قبل از PCI نسبت به میزان CTFC قبل از PCI این گروه از بیماران با کاهش معنی داری مواجه شده است (P-Value = 0.003). مقایسه CTFC قبل از

جدول ۵- مقایسه CTFC قبل از PCI با بعد از PCI در هر دو گروه

آماره آزمون P value (مقدار احتمال)	دامنه بین چارکی	میان	متغیر	گروه
	تعداد فریم ± انحراف از معیار	تعداد فریم ± انحراف از معیار	CTFC	

دریافت کننده مورفین قبل از PCI	قبل از PCI	بعد از PCI	کنترل
۰/۰۰۳	۳۱/۱۷ ± ۱۸/۳۱	۵۲/۹۴ ± ۱۸/۳۱	PCI از
	۱۳/۵۲ ± ۶/۸۰	۱۰/۸۸ ± ۶/۸۰	PCI بعد از
۰/۰۰۱	۳۳/۶۷ ± ۱۸/۳۰	۵۲/۹۴ ± ۱۸/۳۰	PCI از
	۷/۹۴ ± ۴/۸۴	۱۲/۳۵ ± ۴/۸۴	PCI بعد از

هدف در این تحلیل مقایسه میزان کاهش CTFC در دو گروه دریافت کننده و یا عدم دریافت مورفین (کنترل) است. تحلیل آماری داده‌ها نشان داد که بر اساس جدول ۶، میانگین میزان کاهش CTFC قبل از PCI با CTFC بعد از PCI، در گروه بیماران دریافت کننده مورفین قبل از PCI بیشتر از افراد گروه کنترل بوده است ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبوده است (P-Value = ۰/۷۸۷).

مقایسه تفاضل CTFC قبل از PCI با بعد از PCI در دو گروه بیماران با توجه به پارامتریک بودن داده‌ها در داده‌های مربوط به تفاضل CTFC جهت مقایسه این متغیر بین دو گروه از آزمون Independent T Test استفاده شد. در دو تحلیل قبلی مشاهده شد که هر دو گروه به دنبال PCI به طور معنی داری با کاهش میزان CTFC بعد از PCI نسبت به میزان CTFC قبل از PCI روبرو شده‌اند.

جدول ۶- مقایسه تفاضل CTFC قبل از PCI با بعد از PCI در دو گروه بیماران دریافت کننده مورفین قبل از PCI و گروه کنترل

گروه	تعداد	تفاضل CTFC	
		تعداد فریم ± انحراف از معیار	آماره آزمون (مقدار احتمال)
دریافت کننده مورفین قبل از PCI	۱۴	۲۴/۹۵ ± ۱۹/۰۴	
کنترل	۲۶	۲۴/۳۲ ± ۱۹/۰۵	P-value = ۰/۷۸۷
در مجموع	۴۰	۲۴/۵۴ ± ۱۸/۸۰	

بحث

CTFC بعد از PCI نسبت به قبل از PCI، در گروه بیماران دریافت کننده مورفین بیشتر از گروه کنترل بود. اتفاقی که در مطالعه اخیر نیز مشاهده شد کاهش میزان CTFC به دنبال PCI در تمامی بیماران تحت مطالعه بود به گونه ای که در تمام بیمارانی که تحت مواجهه با مورفین قرار گرفته بودند و بیمارانی که تحت مواجهه با مورفین قرار نگرفته بودند میزان CTFC به دنبال PCI اولیه کاهش یافته بود. در این مطالعه CTFC در مجموع بیماران تحت مطالعه بعد از PCI کاهش داشته است و این به این معنی است که بر اساس

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر پس حفاظتی مورفین روی تغییرات CTFC در بیمارانی که تحت PCI اولیه روی شریان نزولی قدامی قلب قرار گرفته بودند انجام شد و نتایج نشان داد، بیمارانی که قبل از PCI اولیه، مورفین دریافت کرده بودند نسبت به گروهی که مورفین دریافت نکرده بودند دارای CTFC کمتری بعد از PCI بودند؛ اما این میزان به لحاظ آماری تفاوت معنی نداری نبود. همچنین، میزان کاهش

است (۱۷). شبیه‌ترین مطالعه حیوانی صورت گرفته با مطالعه حاضر، از نظر بررسی آثار کاندیشینینگ مورفین بر آسیب ایسکمی/برقراری مجدد جریان خون میوکاردیال در بدن زنده‌ی موش‌ها، مطالعه Gao و همکاران بود که بر روی ۴۰ موش صورت گرفت (۳۱-۳۰). در این مطالعه موش‌ها به ۴ گروه مساوی، شامل گروه Sham یعنی موش‌های بدون انسداد عروق کرونر، گروه ایسکمی/برقراری مجدد جریان خون (گروه I/R)، گروه آماده سازی حفاظتی ایسکمی (گروه IPC) و گروه آماده سازی حفاظتی مورفین (گروه MOR) تقسیم شدند که به صورت درون وریدی ۰/۳ mg/kg مورفین ۵ دقیقه قبل از برقراری مجدد جریان خون دریافت نمودند. بخش قدامی چپ به سمت پایین عروق کرونر (LAD) موش‌ها در ۵ گروه به مدت ۳۰ دقیقه بسته شده و دوباره به مدت ۹۰ دقیقه جریان خون برقرار شد. در این مطالعه بررسی آثار حفاظتی مورفین با اندازه‌گیری آپوپتوز به صورت کمی به واسطه‌ی دئوکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهایی^۸ صورت گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که در مقایسه با گروه I/R، غلظت مالون دی آلدئید سرمی (MDA) در چهار گروه دیگر همگی کاهش و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز افزایش یافته بود. این گروه از محققین نتیجه‌گیری کردند که آماده سازی محافظتی با مورفین می‌تواند به میزان چشمگیری آپوپتوز میوکاردیال القا شده توسط آسیب ایسکمی/برقراری مجدد جریان خون میوکاردیال، اندازه اینفراکت میوکاردیال و غلظت MDA را کاهش و فعالیت SOD را افزایش دهد. در مطالعه‌ی Zhang و همکاران (۳۲) اثر آماده سازی محافظتی القا شده توسط مورفین را بر روی حفاظت در مقابل آسیب تزریق وریدی/ایسکمی میوکاردیال در هشت و نه کودک تحت اصلاح تترالوژی فالوت (TOF) مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان دادند آماده‌سازی محافظتی القا شده توسط مورفین حداکثر cTnI آزاد شده پس

CTFC نیز، PCI به عنوان یک اقدام درمانی مناسب باعث بهبود پرفیوژن و رفع اختلالات ریولاریزاسیون قلبی شده است. اما جدای از تاثیر احتمالی مورفین بر روی تغییرات CTFC که نشان دهنده آثار مثبت آن بر روی پولاریزاسیون قلبی است، استفاده از آثار پس حفاظتی مورفین با در نظر گرفتن مکانیسم‌های جلوگیری کننده از آسیب ریپرفیوژن میوکارد موضوعی است که در صورت اثبات وجود آن می‌تواند در آینده بسیار مفید واقع شود. آسیب ریپرفیوژن میوکارد پدیده‌ای است که برای اولین بار در دهه ۶۰ توسط Jennings and Sommers معرفی شد است (۵). در طی این عارضه، در صورتی که خونرسانی مجدد میوکارد به صورت حاد انجام شود آسیب‌های ساختاری و عملکردی در عضله قلب ایجاد می‌شود که در نمونه‌های حیوانی با افزایش میزان وسعت نکروز میوکاردی همراهی داشته و در نمونه‌های انسانی نیز پدیده با تغییر شکل بطنی^۷ و آریتمی‌های بطنی و نیز پدیده از بین رفتن جریان خون کرونری (No-Reflow) همراه بوده است و پروگنوز بیماران مبتلا به AMI را بدتر نموده است. بنابراین کاهش آسیب میوکارد ناشی از خونرسانی مجددیکی از اهداف درمان MI به شمار می‌رود که این مطالعه نیز تلاشی در جهت درک بیشتر نقش مورفین در برابر آسیب ریپرفیوژن میوکارد می‌باشد. همچنین، با وجود قدیمی بودن فرضیه اثرات محافظت کننده قلبی مورفین از سال ۱۹۹۶ (۱۷)، تا کنون مطالعات زیادی در این رابطه صورت نگرفته است. در اولین مطالعه صورت گرفته به منظور بررسی فرض آزمون اثرات محافظت کننده قلبی مورفین بر روی اندازه انفارکت قلبی در نمونه‌های موشی نشان از درست بودن این فرضیه داد و بر اساس نظر این گروه از محققین، علت احتمالی نقش محافظت کننده قلبی مورفین ناشی از یک مکانیسم وابسته به کانال‌های پتاسیمی وابسته به آدنوزین تری فسفات (KATP)-گیرنده اپیوئیدی در قلب موش مطرح شده

⁸ TUNEL⁷ ventricular remodeling

پست کاندیدشنینگ ایسکمیک برای استفاده در محیط‌های بالینی همچنان ادامه دارد.

محدودیت‌ها

مطالعه انجام شده، با محدودیت‌های مختلفی مواجه بود. در این مطالعه، صرفاً اثر پس حفاظتی مورفین با استفاده از تغییرات CTFC به دنبال PCI مورد بررسی قرار گرفت در صورتی که بهتر بود با استفاده از مارکرهای سرمی از قبیل تروپونین نیز اثر پس حفاظتی مورفین مورد بررسی قرار می‌گرفت. از آنجایی که این مطالعه به صورت پایلوت صورت گرفت، سعی شد بسیاری از فاکتورهای مخدوش کننده با طراحی معیارهای خروج کنترل شوند در حالیکه بهتر است مطالعات آینده به صورت کارآزمایی بالینی طراحی شوند و علاوه بر در نظر گرفتن متغیرهای زمینه‌ای بیشتر به منظور همسان سازی بیماران دو گروه، حداقل سوگیری در نتایج نیز با استفاده از تخصیص تصادفی و کورسازی صورت گیرد. پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری به منظور بررسی اثر پس حفاظتی مورفین بر روی تغییرات CTFC با در نظر گرفتن شرایط مختلف بیماران و درگیری‌های عروق مختلف صورت گیرد.

نتیجه گیری

به نظر می‌رسد که پست کاندیدشنینگ مورفین باعث کاهش بیشتر CTFC در بیماران می‌شود که تحت PCI اولیه بر روی شریان نزولی قدامی قلب قرار گرفته‌اند.

تشکر و قدردانی

از تمامی همکاران اینترنشنالست دانشگاه علوم پزشکی مشهد که با در اختیار قرار دادن اطلاعات بیماران خود ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، کمال تشکر را داریم.

از عمل جراحی را در مقایسه با گروه کنترل ($0/15 \pm 0/57$) در مقابل ($0/20 \pm 0/75$ ، $p < 0/0001$) کاهش می‌دهد. بیماران تحت آماده سازی حفاظتی القا شده توسط مورفین دارای حداکثر امتیاز اینوتروپیک ($5/7 \pm 2/4$) در مقابل ($3/6 \pm 8/4$ ، $p < 0/0001$) و دوره‌ی کوتاهتری از تهویه‌ی مکانیکی و نیز نگهداری در ICU

($20/6 \pm 6/8$) در مقابل ($28/5 \pm 8/3$ ساعت، $p < 0/0001$)

($10/3 \pm 40/4$) در مقابل ($15/2 \pm 57/8$ ساعت، $p < 0/0001$)

کمتری بودند، در حالی که نسبت خروجی بیشتر بطن چپ و نیز خروجی قلبی در مقایسه با گروه کنترل در طی ۲۴ ساعت ابتدایی پس از عمل بودند

($0/57 \pm 0/15$) در مقابل ($0/13 \pm 0/51$ ، $p = 0/0467$) و ($1/39 \pm 0/25$)

در مقابل ($1/24 \pm 0/21$ L/min، $p = 0/0029$) در نهایت این

گروه از محققین نتیجه گرفتند آماده سازی حفاظتی القا شده توسط مورفین به نظر می‌رسد مصونیت قلبی در مقابل آسیب برقراری دوباره‌ی جریان خون/ ایسکمیک را در کودکان تحت اصلاح TOF فراهم می‌کند. با این حال، در هیچ یک از مطالعات صورت گرفته تا کنون اثرات آماده سازی حفاظتی

مورفین بر آسیب ایسکمیک/ برقراری مجدد جریان خون

میوکاردیال با استفاده از تغییرات CTFC در نمونه‌های انسانی

مورد بررسی قرار نگرفته است و لذا این مطالعه اولین مطالعه

صورت گرفته است که به بررسی رابطه اثرات حفاظتی مورفین

با تغییرات CTFC می‌پردازد و در واقع نمی‌توان مقایسه‌ای

میان نتایج بدست آمده میان این مطالعه و سایر مطالعات داشت.

با این حال، بر پایه نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر، و با

نگاهی به مطالعات صورت گرفته حیوانی، می‌توان به این نتیجه

رسید که گزارشات اثر پس حفاظتی مورفین دلگرم کننده است،

هرچند هنوز، بحث در مورد نوع الگوریتم دقیق

References

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2009; 119:e21-181.
2. Schuijf JD, Kaandorp TA, Lamb HJ, van der Geest RJ, Viergever EP, van der Wall EE, et al. Quantification of myocardial infarct size and transmural by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in men. *Am J Cardiol* 2004; 94:284-8.
3. Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1533-42.
4. Stenestrand U, Wallentin L; Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285:430-6.
5. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361:1843-8.
6. Testa L, Van Gaal W, Zoccai GB, Agostoni P, Latini R, Bedogni F, et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM* 2009; 102:369-78.
7. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E, et al. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101:2149-53.
8. Marmor A, Sobel BE, Roberts R. Factors presaging early recurrent myocardial infarction ("extension"). *Am J Cardiol* 1981; 48:603-10.
9. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357:1121-35.
10. Park JL, Lucchesi BR. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. *Ann Thoracic Surg* 1999; 68:1905-12.
11. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285:H579-88.
12. Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev* 2007; 59:418-58.
13. Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, Wang NP, Corvera JS, Halkos ME, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res* 2004; 62:74-85.
14. Hausenloy DJ, Tsang A, Yellon DM. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15:69-75.
15. Cohen MV, Yang XM, Downey JM. Acidosis, oxygen, and interference with mitochondrial permeability transition pore formation in the early minutes of reperfusion are critical to postconditioning's success. *Basic Res Cardiol* 2008; 103:464-71.
16. Huhn R, Heinen A, Weber NC, Schlack W, Preckel B, Hollmann MW. Ischaemic and morphine-induced post-conditioning: impact of mKCa channels. *Br J Anaesth* 2010; 105:589-95.
17. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circulation Res* 1996; 78:1100-4.
18. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Med Clin North Am* 2007; 91:553-72.
19. Christman KL, Lee RJ. Biomaterials for the treatment of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:907-13.
20. Karlsson L. Pharmacological interventions against myocardial ischemia and reperfusion injury. Sweden: Department of Molecular and Clinical Medicine; 2011.
21. Seino Y. Remote ischemic conditioning. *Circ J* 2013; 77:2883-5.
22. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:177-95.
23. Saxena P, Newman MA, Shehatha JS, Redington AN, Konstantinov IE. Remote ischemic conditioning: evolution of the concept, mechanisms, and clinical application. *J Card Surg* 2010; 25:127-34.
24. Pagliaro P, Penna C. Cardiac postconditioning. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14:777-9.
25. Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanisms of reperfusion injury. *Am J Med Sci* 1994; 307:284-92.
26. Alvarez P, Tapia L, Mardones LA, Pedemonte JC, Farias JG, Castillo RL. Cellular mechanisms against ischemia reperfusion injury induced by the use of anesthetic pharmacological agents. *Chem Biol Interact* 2014; 218:89-98.
27. Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, Kossyvakis C, Raisakis K, Driva M, et al. Cardioprotective role of remote ischemic preconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:49-55.

- 28.Safi M, Vakili H, Saadat H, Khameneh BR, Ahmadi M. The comparison of intracoronary versus intravenous eptifibatide administration during primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Life Sci J* 2012; 9:215-22.
- 29.Gaziano TA, Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2012. P. 1-18.
- 30.Ling Ling J, Wong G, Yao L, Xia Z, Irwin MG. Remote pharmacological post-conditioning by intrathecal morphine: cardiac protection from spinal opioid receptor activation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54:1097-104.
- 31.Gao DP, Zhao GQ, Wang J, Gao M. Effects of morphine postconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats in vivo. *Adv Mater Res* 2013; 680:617-9.
- 32.Zhang R, Shen L, Xie Y, Gen L, Li X, Ji Q. Effect of morphine-induced postconditioning in corrections of tetralogy of fallot. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8:76.

Original Article

Evaluation of post-conditioning effects of morphine sulfate on Corrected TIMI frame count in patients with anterior ST-segment myocardial infarction who have undergone primary PCI on the left anterior descending artery

Received: 08/05/2017 - Accepted: 05/01/2018

Ramin Khameneh Bagheri¹
Ali Eshraghi²
Mostafa Ahmadi^{1*}

1- Assistant Professor of interventional cardiology, Division of Cardiovascular and Vascular Surgery Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

2- Associate Professor of interventional cardiology, Division of Cardiovascular and Vascular Surgery Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

* Division of Cardiovascular and Vascular Surgery Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Tel: 051-38012739
Email: rkb.ma.95@gmail.com

Abstract

Introduction: Corrected TIMI Frame Count (CTFC) a predictor of cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). This study evaluated the post-conditioning effects of morphine on CTFC in the patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI) on left anterior descending artery (LAD).

Subjects & Methods: This cross-sectional study was conducted on 40 patients with STEMI undergoing PPCI on LAD. Based on receiving or not receiving of 5-milligram morphine 30 minutes before PCI, patients allocated to two groups (sequentially 14 and 26 patients).

Results: There was no significant difference between two groups considering of age, sex, coronary risk factor and pre-PCI CTFC. However, post-PCI CTFC, was lower in the morphine group (13.23 ± 4.84 versus 13.10 ± 6.80 in control group; $P = 0.000$). In both groups, a significant reduction observed in CTFC after PCI, which was more in morphine group (morphine versus control: 24.95 ± 19.04 versus 24.32 ± 19.05 ; $P = 0.787$) but not statistically significant.

Conclusion: It seems that usage of morphine before PCI may lead to more reduction of CTFC following PPCI, but it is not statistically significant.

Keywords: Morphine, angioplasty, post conditioning, CTFC.

Acknowledgement: There is no conflict of interest.