

بررسی تاثیر تریاک بر الگوی تنفسی و خواب بیماران مبتلا به COPD

معین فروغی^۱، مجید ملک محمد^۲، فاطمه سلیمانی^۱، پریسا عدیمی ناغان^{۱*}

- (۱) مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران
- (۲) مرکز تحقیقات بیماری‌های نای، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده:

بیماری انسدادی مزمن ریه یا COPD و مصرف تریاک و اپیوئیدها هر دو باعث اثرات مخرب بر روی تنفس می‌شوند که در طول روز باعث کاهش سطح اکسیژن و بالا رفتن میزان گاز کربنیک خون می‌شوند و در طول خواب می‌توانند باعث بروز اختلالات تنفسی خواب شوند. اختلال تنفسی خواب شامل آپنه‌ی انسدادی، مرکزی، هایپوپنه تنفس آتاکسیک، هیپوونتیلیسیون و هیپوکسی می‌باشد. در مطالعات قبلی شیوع قابل توجهی از اختلالات تنفسی در بیماران COPD و مصرف کنندگان تریاک و اپیوئیدها به‌طور جداگانه نشان داده شده است ولی تاکنون مطالعه‌ای بر روی اثر همزمان این دو بیماری بر روی الگوی خواب و پارامترهای تنفسی خواب انجام نشده است. در مطالعه‌ی پیش‌رو بر آن شدیم که الگوی خواب و پارامترهای تنفسی را در بیماران مبتلا به COPD که به صورت مزمن تریاک مصرف می‌کنند را ارزیابی کرده و با گروه شاهد که متشکل از بیماران COPD غیر مصرف کننده تریاک هستند مقایسه کنیم. ۳۱ بیمار مبتلا به COPD وارد طرح شدند که ۱۴ بیمار مصرف کننده‌ی تریاک در گروه مورد و ۱۷ بیمار دیگر در گروه شاهد قرار گرفتند. اطلاعات اولیه توسط پرسشنامه از بیماران گرفته شد و همه‌ی بیماران تحت پلی‌سومنوگرافی قرار گرفتند و نتایج در دو گروه با یکدیگر مقایسه شدند. یافته‌ها نشان داد که هر دو گروه شیوع بالایی از وقایع تنفسی حین خواب دارند به طوری که AHI بیش از ۱۵ در ساعت، در گروه مورد ۷۱٪ و در گروه شاهد ۷۶٪ بود. شیوع آپنه‌ی مرکزی خواب (CSA) در گروه مصرف کننده‌ی تریاک به طور معنی‌داری بیشتر بود ولی در مورد دیگر پارامترهای تنفسی تفاوت معناداری بدست نیامد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تاثیر مصرف تریاک بیشتر در روند تنفس حین خواب بروز کرده و باعث شیوع بیشتر آپنه‌ی مرکزی خواب می‌شود و تاثیر معنی‌داری بر روی سطح اکسیژن و گاز کربنیک خون در طی روز ندارد.

کلمات کلیدی: تریاک، وقایع تنفسی حین خواب، آپنه‌ی مرکزی، COPD

*نویسنده مسئول:

دکتر پریسا عدیمی ناغان، مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دارآباد، نیاوران، تهران، ایران، کد پستی: ۴۴۴۱۳-۱۹۵۶۹، پست الکترونیکی: Prs_adimi@yahoo.com

مقدمه:

است. در مطالعه‌ی مورد-شاهدی پیش‌رو، بیماران مبتلا به بیماری COPD که تریاک مصرف می‌کردند، با گروهی از بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی تنفسی دیگر که سابقه‌ای از مصرف تریاک نداشتند همسان‌سازی شده و از نظر پارامترهای خواب و تنفس در طول خواب، مقیاس خواب‌آلودگی روزانه ESS^۵ و همچنین گازهای خون وریدی مورد مقایسه قرار گرفتند.

مواد و روش‌ها:

این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی بیمارستان مسیح دانشوری مورد تایید قرار گرفته است. در این مطالعه گروه مورد، بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی تنفسی بودند که حداقل از دو ماه قبل به صورت منظم و روزانه تریاک را بصورت خوراکی یا استنشاقی مصرف می‌کردند. ۱۴ نفر بیمار واجد این شرایط بصورت نمونه‌گیری دردسترس از بین بیماران مراجعه کننده به کلینیک خواب بیمارستان مسیح دانشوری طی بهار و تابستان سال ۱۳۹۰ جمع‌آوری شدند. تعداد ۱۷ بیمار مبتلا به بیماری مزمن انسدادی تنفسی که سابقه‌ای از مصرف تریاک ذکر نمی‌کردند نیز به‌عنوان گروه مورد، انتخاب شدند. بیماران گروه مورد از نظر سن، جنس، شاخص توده بدنی و متغیرهای تنفسی تحت همسان‌سازی قرار گرفتند.

همه‌ی بیماران قبل از ورود به طرح فرم رضایت‌نامه شرکت در طرح تحقیقاتی را پر کردند. داشتن سن بالای ۱۸ سال و احراز ابتلا به بیماری مزمن انسدادی تنفسی (بر طبق معیارهای GOLD^۶) از دیگر شروط ورود به طرح بود. شرایط خروج از طرح شامل وجود بیماری شناخته شده تنفسی خواب، وجود نوع شدید و کنترل نشده‌ی بیماری مزمن انسدادی تنفسی که نیاز به مداخلات خاص داشته باشند، ابتلا به بیماری‌های تنفسی بجز بیماری مزمن انسدادی تنفسی، ابتلا به نارسایی احتقانی قلب^۷، میوپاتی، مصرف الکل و سایر داروهایی که روی مرکز تنفسی اثر می‌گذارند بوده است.

اختلالات تنفسی خواب به دلیل وقفه‌های مکرر تنفسی (آپنه)^۱ یا کاهش عمق تنفس (هایپوپنه)^۲ ایجاد می‌شوند. آپنه‌ها خود شامل انواع انسدادی و مرکزی هستند که بترتیب بدلیل روی هم افتادگی مجرای تنفسی فوقانی و توقف حرکات قفسه سینه و شکم ایجاد می‌گردند [۱]. اپیوم^۳ یا تریاک شایع‌ترین ماده‌ی مورد سوء مصرف در ایران است [۲]. تریاک از آلكالوئیدهای مختلفی تشکیل شده است که آلكالوئید عمده‌ی آن مورفین است [۳]. اثر تریاک و اپیوئیدها در بروز اختلالات تنفسی و به‌طور ویژه آپنه‌ی مرکزی خواب در مطالعات قبلی نشان داده شده است [۴، ۵].

بیماری مزمن انسدادی تنفسی (COPD)^۴ یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها در دنیا و ایران می‌باشد که مورتالیتی و موربیدیتی نسبتاً بالایی دارد. بیشتر عوارض این بیماری ناشی از هیپوکسمی و هایپرکاپنی می‌باشد که برطرف شدن هر کدام می‌تواند از عوارض بیماری بکاهد. درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی تنفسی از اختلالات تنفسی خواب و همچنین اختلال در گازهای خون شریانی ناشی از هیپوونتیلاسیون رنج می‌برند.

علیرغم مضر بودن تریاک برای بیماران تنفسی، این ماده به صورت شایع در طب تسکینی برای درمان تنگی نفس استفاده می‌شود [۶]. علاوه بر آن با توجه به شیوع بالای سوء مصرف و اعتیاد به تریاک در جامعه‌ی عمومی، شیوع مصرف تریاک در این بیماران قابل توجه است. بیماران دچار بیماری مزمن انسدادی تنفسی همچون دیگر بیماران تنفسی نسبت به اثرات سرکوب تنفسی تریاک آسیب‌پذیرترند [۷] و مشخص شدن اثر تریاک بر الگوی خواب و تنفس بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی تنفسی می‌تواند تاثیر مهمی در روند درمان این بیماران داشته باشد.

تاکنون مطالعه‌ای در مورد اثر تریاک بر الگوی تنفسی خواب بیماران بیماری مزمن انسدادی تنفسی انجام نشده

⁵ Epworth Sleepiness Scale (ESS)

⁶ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

⁷ Congestive heart failure

¹ Apnea

² Hypopnea

³ Opium

⁴ Chronic obstructive pulmonary disease

جدول ۱- ویژگی‌های عمومی بیماران شرکت کننده در پژوهش

P value	گروه مورد: بیماران COPD مصرف کننده اپیوم	گروه شاهد: بیماران COPD غیر مصرف کننده اپیوم	
۰/۹۷	۶۱/۱ (۱۱/۸)	۶۱/۱ (۱۲/۸)	سن: میانگین (انحراف معیار)
۰/۷۶	۳۳/۲ (۳/۹)	۳۲/۷ (۵/۲)	شاخص توده بدنی: میانگین (انحراف معیار)
۰/۷۲	۶۰ (۲۴/۷)	۵۶/۸ (۲۵/۱)	FEV1: میانگین (انحراف معیار)
۰/۴۹		۶۱/۸ (۲۲/۴)	FVC: میانگین (انحراف معیار)
۰/۰۶	۷۳ (۱۴/۱)	۶۲/۳ (۱۵)	FEV1 %: میانگین (انحراف معیار)

خواب متوسط ($AHI < 30$) و 50% آنها اختلال خواب تنفسی شدید ($AHI > 30$) داشتند. این رقم در مورد گروه شاهد به ترتیب $35/5\%$ و $41/2\%$ ارزیابی شد که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. همچنین بقیه‌ی پارامترهای مربوط به خواب و وضعیت تنفسی مقایسه گردید که تنها در مورد تعداد آپنه‌های مرکزی (CSA)^۵ تفاوت بین دو گروه معنی‌دار بود. با توجه به آنکه تعداد آپنه‌های مرکزی خواب در گروه مورد نسبت به شاهد بیشتر معنی‌دار بود، رابطه‌ی مقدار مصرف تریاک و تعداد آپنه‌های مرکزی خواب تنها در گروه مصرف کننده تریاک ارزیابی گردید که ضریب همبستگی^۶ $0/04$ با $P\text{-value} > 0/05$ بدست آمد که ارزشمند و معنی‌دار نبود.

بحث و نتیجه‌گیری:

در مطالعه‌ی حاضر تاثیر مصرف تریاک بر وضعیت تنفس و خواب بیماران بیماری مزمن انسدادی تنفسی مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که آپنه‌ی مرکزی خواب در مصرف کنندگان تریاک حدود ۱۲ برابر بیشتر است. Correa و همکاران در یک مقاله‌ی متاآنالیز شیوع آپنه‌ی مرکزی خواب را در مصرف کنندگان مزمن اپیوئیدها 24% برآورد کردند [۸] در حالی که این بیماری در بین جمعیت عمومی نسبتاً نادر است و کمتر از 5% افراد ارجاع شونده به کلینیک خواب آپنه‌ی مرکزی داشته‌اند [۹]. تاثیر تریاک بر روی گیرنده‌های اپیوئیدی در مغز میانی باعث اثر مهاری بر روی عمق و میزان تنفس می‌شود [۱۰] که در خواب بصورت آپنه‌ی مرکزی بروز می‌کند.

در ابتدا اطلاعات اولیه بیماران شامل اطلاعات دموگرافیک، سابقه‌ی بیماری‌ها، داروهای در حال مصرف، سابقه‌ی مصرف سیگار در کلیه‌ی بیماران و همچنین مقدار مصرف تریاک در بیماران گروه مورد توسط پرسشنامه جمع‌آوری شد. بیماران در هر دو گروه تحت آزمون خواب‌آلودگی روزانه ESS قرار گرفتند. بعد از آن شاخص‌های تنفسی شامل FEV1^۱، FVC^۲، FEV1% و همچنین میزان گازهای خون وریدی مورد ارزیابی قرار گرفتند. همه‌ی بیماران یک شب در آزمایشگاه خواب بیمارستان مسیح دانشوری بستری شده و تحت پلی‌سومنوگرافی کامل (PSG)^۳ قرار گرفتند. تست‌های پلی‌سومنوگرافی توسط پزشک متخصص خواب نمره‌دهی شدند و پارامترهای مختلف تنفسی و غیر تنفسی خواب در هر دو گروه مورد مقایسه قرار گرفتند. پس از جمع‌آوری اطلاعات و سایر متغیرهای مورد تحقیق، از نرم افزار SPSS جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد و دامنه‌ی اطمینان 95% و $p\text{-value}$ کمتر از $0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها:

ویژگی‌های عمومی بیماران در دو گروه مورد و شاهد در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همان‌طور که مشهود است دو گروه از نظر ویژگی‌های عمومی تفاوت معناداری با یکدیگر ندارند. بیماران در دو گروه از نظر شاخص‌های خون وریدی، پارامترهای تنفسی و غیر تنفسی خواب و نمره‌ی خواب‌آلودگی حاصل از تست ESS با یکدیگر مقایسه شدند که نتایج در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. همانگونه که دیده می‌شود $21/4\%$ افراد گروه مورد، اختلال تنفسی

⁴ Apnea-hypopnea index

⁵ Central sleep apnea

⁶ Correlation coefficient

¹ Forced expired volume in one second

² Forced expiratory volume

³ Polysomnography

جدول ۲ - مقایسه پارامترهای تنفسی و خواب بیماران دو گروه مورد و شاهد

P-value	گروه مورد: بیماران COPD مصرف کننده اپیوم	گروه شاهد: بیماران COPD غیر مصرف کننده اپیوم	
۰/۸۶	٪۲۶/۸	٪۲۳/۵	AHI < ۱۵
	٪۲۱/۴	٪۳۵/۵	۱۵ < AHI < ۳۰
	٪۵۰	٪۴۱/۲	AHI > ۳۰
۰/۴۶	۱۹/۵ (۲۱)	۲۲/۷ (۲۵)	*OSA متوسط تعداد در ساعت (انحراف معیار)
۰/۰۰۱	۲/۷ (۵/۹)	۰/۲ (۰/۷)	CSA متوسط تعداد در ساعت (انحراف معیار)
۰/۲۳	٪۴۲/۹	٪۱۷/۶	Ataxic Breathing
۰/۴۹	۰/۸۳ (۰/۱۲)	۰/۸۷ (۰/۰۶)	سطح اشباع اکسیژن پایه (انحراف معیار)
۰/۴۲	۴۹/۱ (۲۶/۵)	۴۲/۴ (۲۸/۲)	DI [†] متوسط تعداد در ساعت (انحراف معیار)
۰/۸۳	۱۶/۵ (۱۹/۴)	۲۵/۴ (۲۴/۴)	Sleep Latency: میانگین به دقیقه (انحراف معیار)
۰/۴۶	۱۲۴/۳ (۸۹/۵)	۸۵/۴ (۷۵/۸)	Rem Latency: میانگین به دقیقه (انحراف معیار)
۰/۹۸	۷/۳۵ (۰/۰۶)	۷/۳۵ (۰/۰۶)	PH خون وریدی: میانگین (انحراف معیار)
۰/۱۲	۵۲/۷ (۷/۵)	۵۸/۵ (۱۱/۵)	pCO2 خون وریدی: میانگین (انحراف معیار)
۰/۱۵	۲۹ (۵/۲)	۳۲ (۵/۷)	HCO3 خون وریدی: میانگین (انحراف معیار)
۰/۳۹	۳۵/۷ (۵/۷)	۳۸/۲ (۹/۳)	pO2 خون وریدی: میانگین (انحراف معیار)
۰/۷۴	۱۳/۱۷ (۷/۲۲)	۱۲/۳۵ (۶/۲۱)	نمره ی آزمون ESS: میانگین (انحراف معیار)

*Obstructive Sleep Apnea

†Oxygen Desaturation Index (DI)

نشان می‌دهد [۱۲، ۱۱]. یافته‌های ما نیز نشان دادند که حدود ۷۶٪ از بیماران بیماری مزمن انسدادی تنفسی غیر مصرف کننده اپیوم، AHI بالاتر از ۱۵ دارند در حالی که میانگین تعداد آپنه‌های مرکزی در ساعت در این گروه بیماران ۰/۲ ارزیابی شد که هم‌راستا با مطالعات قبلی است.

مطالعه‌ی پیش‌رو مشمول محدودیت‌هایی بود که از میان آنها می‌توان به عدم آزمایش سطح خونی مورفین و دیگر مشتقات تریاک اشاره کرد. سابقه‌ی مصرف تریاک در افراد شرکت کننده با توجه به گواهی خود آنها لحاظ گردید و کیفیت و خلوص تریاک مورد استفاده نیز قابل ارزیابی نبود.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تاثیر مصرف تریاک بیشتر در تنفس حین خواب بروز کرده و باعث شیوع بیشتر آپنه‌ی مرکزی خواب می‌شود و تاثیر معنی‌داری بر روی سطح اکسیژن و گاز کربنیک خون در طی روز ندارد. بهم خوردن ساختمان خواب در شب موجب خستگی مفرط بیماران و کاهش عملکرد آنها می‌شود.

منابع:

- 1) Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108(1):9-12.

Heinzer در مطالعه‌ای که بر روی افراد غیر مبتلا به بیماری مزمن انسدادی تنفسی انجام داد شیوع بالاتر آپنه‌ی مرکزی و تنفس آتاکسیک^۱ را در مصرف کنندگان اپیوئیدها نشان دادند [۵]. در مطالعه‌ی ما تفاوت معناداری بین تنفس آتاکسیک در دو گروه مشاهده نشد که می‌تواند به این دلیل باشد که هر دو گروه مورد مطالعه‌ی ما افراد مبتلا به بیماری مزمن انسدادی تنفسی بودند که می‌تواند تا حدودی تاثیر اپیوئیدها را در ایجاد تنفس آتاکسیک تعدیل نماید. در مطالعه‌ی دیگری که Walker و همکاران انجام دادند، اثر مورفین را بر روی ۶۰ بیمار بررسی کردند و علاوه بر بالا بودن میزان آپنه‌ی خواب مرکزی، مشاهده کردند که درصد اشباع اکسیژن در مصرف کنندگان مورفین به صورت معنی‌داری کمتر است. در مطالعه‌ی ما دلیل معنی‌دار نبودن تفاوت این متغیر می‌تواند به دلیل اثر مهارتی قوی‌تر مورفین بر روی تنفس، نسبت به تریاک باشد.

هم‌بروزی یا کوموربیدیتی بیماری مزمن انسدادی تنفسی و اختلالات تنفسی خواب در مطالعات مختلف نشان داده شده است که بیشتر به صورت آپنه‌ی انسدادی خود را

¹ Ataxic

² Comorbidity

- 2) Mokri A. Brief overview of the status of drug abuse in Iran. Archives of Iranian medicine. 2002;5(3):184-190.
- 3) Salehi P, Sonboli A, Zavareh AF, Sefidkon F, Cheraghi B, Dayeni M. Narcotic alkaloids of four Papaver species from Iran. Zeitschrift für Naturforschung C. 2007;62(1-2):16-18.
- 4) Wang D, Teichtahl H, Drummer O, et al. Central sleep apnea in stable methadone maintenance treatment patients. CHEST Journal. 2005;128(3):1348-1356.
- 5) Heinzer R. Opioids and sleep disordered breathing. Revue Medicale Suisse. 2009;5(226):2322-2324, 2326-2328. (in French)
- 6) Jennings A, Davies A, Higgins J, Gibbs J, Broadley K. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. Thorax. 2002;57(11):939-944.
- 7) Halbert R, Natoli J, Gano A, Badamgarav E, Buist A, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. European Respiratory Journal. 2006;28(3):523-532.
- 8) Correa D, Farney RJ, Chung F, Prasad A, Lam D, Wong J. Chronic opioid use and central sleep apnea: a review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. Anesthesia & Analgesia. 2015;120(6):1273-1285.
- 9) Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. Chest Journal. 2007;131(2):595-607.
- 10) Pattinson K. Opioids and the control of respiration. British Journal of Anaesthesia. 2008;100(6):747-758.
- 11) Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1995;151(1):82-86.
- 12) McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2009;180(8):692-700.

Sleep Breathing Disorders in Chronic Opium User COPD Patients

Moein Foroughi¹, Majid Malekmohammad², Fatemeh Soleimani¹,
Parisa Adimi Naghan^{1*}

- 1) Chronic Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 2) Tracheal Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract:

Both of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and consumption of opium/opiates have harmful effects on breathing. During the day, it may decrease oxygen level and increase carbon dioxide level in blood while may cause sleep disordered breathing in nights. Sleep disordered breathing includes obstructive sleep apnea, central apnea, hypopnea, ataxic breathing, hypoventilation and hypoxia. The previous studies have emphasized on considerable respiratory disorders of COPD patients and opioid abusers, separately. However, according to our knowledge, there is no or rare studies on the simultaneous effects of these two conditions on sleep breathing disorders.

The current study tried to compare sleep breathing patterns in 31 COPD patients with (14 persons) and without (17 persons) opioid use. Data gathering and polysomnography of the participants were carried out to determine any disturbances in sleep respiratory patterns and consequently the findings were compared between the groups statistically.

The results showed that obstructive sleep apnea (AHI>15/h) was 71% among the opioid users, significantly different from non-opioid users (76%).

Central sleep apnea (CSA) was significantly higher in opioid users, while the mean was lower than 5 per hour. The other parameters had no significant difference.

Long term usage of opioids may affect sleep breath patterns and cause higher CSA. It doesn't make any significant alteration in blood oxygen and carbon dioxide levels in day time.

Keywords: Opium, Sleep breathing disorders, Central apnea, COPD

*Corresponding Author:

Parisa Adimi Naghan, MD. Chronic Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Daar-Abad, Niavaran, Tehran, Iran. Email: Prs_adimi@yahoo.com