

The Effectiveness of Memory Reconsolidation Interference by Propranolol on Craving and Emotion in Heroin Abusers

Mohammadi Nik. Z¹

*Nasehi. M²

Tajeri. B³

Hassani Abharian. P⁴

Kraskian. A⁵

1- *Ph.D. Student in Health Psychology, Department of Psychology, Kish International Branch, Islamic Azad University, Kish Island, Iran.*

2- (**Corresponding Author*)
Ph.D. in Physiology, Associate Professor, Cognitive and Neuroscience Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Email: nasehi@iricss.org

3- *Ph.D. in Health Psychology, Assistant Professor, Department of Psychology, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran.*

4- *Ph.D. in Cognitive Neuroscience, Assistant Professor, Department of Cognitive Rehabilitation, Institute for Cognitive Science Studies (ICSS), Tehran, Iran.*

5- *Ph.D. in Educational Psychology, Assistant Professor, Department of Psychology, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran.*

Abstract

Introduction: A brief encounter with the cues associated with the drug leads to memory reconsolidation and disruption of drug memory by drug use can lead to memory update and reduced relapse.

Objective: This study aimed at determining the effectiveness of memory reconsolidation interference by propranolol on drug craving and its relationship with emotion in subjects with heroin use disorder.

Materials and Methods: This study was a quasi-experimental research with a pre-test-post-test and follow-up with a control group on 50 men (mean age 22 to 68 years) performed in Qom province addiction treatment camps in 2020. Data collection tools included demographic information questionnaire, structured diagnostic interview based on DSM.5, change readiness questionnaire, Bart impulsivity scale, computerized visual craving test, visual analog induction craving scale, and positive and negative emotion scale. Data were analyzed using SPSS software version 24 and multivariate analysis of variance tests with repeated measures and Pearson correlation at a significance level of less than $P < 0.05$. For the experimental group 10 minutes later from retrieval, propranolol (40 mg) was prescribed and the control group did not receive medication.

Results: Repeated measures analysis of variance showed that interference in drug abuse memory reconsolidation by propranolol significantly reduced heroin induction craving in the experimental group as compared with the control group ($P < 0.001$). However, no statistically significant relationship was observed in pretest ($P = 0.223$, $P = 0.08$), posttest ($P = 0.225$, $P = 0.186$), and follow-up ($P = 0.555$, $P = 0.018$) between craving and positive or negative emotions.

Discussion and Conclusion: The results of this study showed that neuroscience innovations can be used for the treatment of addiction disorders.

Keywords: Addiction, Craving, Emotion, Memory Consolidation, Propranolol

تأثیر تداخل در بازتثبیت خاطرات اعتیادی با پروپرانولول بر ولع مصرف و هیجان در افراد با اختلال مصرف هروین

زهرا محمدی نیک^۱، *محمد ناصحی^۲، بیوک تاجری^۳، پیمان حسینی ابهریان^۴، آدیس کراسکیان^۵

چکیده

مقدمه: رو به رویی مختصر با علامت‌هایی که مواد مخدر را تداعی می‌کنند منجر به بازتثبیت خاطره و از هم گسستن خاطره‌ی مواد با استفاده از دارو می‌تواند موجب به روزرسانی خاطره و کاهش برگشت اعتیاد شود. هدف: این مطالعه با هدف تعیین تأثیر تداخل در بازتثبیت خاطرات با پروپرانولول بر ولع مواد و هیجان در مصرف‌کنندگان هروین انجام شد.

مواد و روش‌ها: این پژوهش از نوع نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون و پیگیری با گروه کنترل بر روی ۵۰ نفر مرد (میانگین سن ۲۲ تا ۶۸ سال) در کمپ‌های درمان اعتیاد در شهر قم در سال ۱۳۹۹ انجام شده است. ابزار گردآوری داده‌ها شامل پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک، مصاحبه ساختار یافته تشخیصی بر مبنای DSM-۵، پرسشنامه آمادگی برای تغییر، مقیاس تکانش‌گری بارت، آزمون کامپیوتری تصویری ولع مصرف، مقیاس بصری آنالوگ ولع القایی و مقیاس عاطفه مثبت و منفی بود. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ و با آزمون‌های تحلیل واریانس چند متغیری با اندازه‌گیری مکرر و همبستگی پیرسون در سطح معنی‌داری کمتر از ($P < 0/05$) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای گروه آزمایش ۱۰ دقیقه بعد از بازیابی پروپرانولول (۴۰mg) تجویز شد و گروه کنترل دارویی دریافت نکرد. یافته‌ها: نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که تداخل در بازتثبیت خاطرات با پروپرانولول به طور معناداری موجب کاهش ولع القایی در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل شده است ($P = 0/01$)، اما رابطه معناداری بین نوع عواطف منفی یا مثبت و ولع القایی در پیش‌آزمون ($P = 0/087$ و $P = 0/223$)، پس‌آزمون ($P = 0/186$ و $P = 0/225$) و پیگیری ($P = 0/18$ و $P = 0/555$) وجود نداشت.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد می‌توان از نوآوری‌های علوم اعصاب در درمان اختلالات اعتیادی کمک گرفت.

کلمات کلیدی: اعتیاد، پروپرانولول، تثبیت خاطره، ولع، هیجان

مجله علوم مراقبتی نظامی ■ سال هشتم ■ شماره ۲ ■ تابستان ۱۴۰۰ ■ شماره مسلسل ۲۸ ■ صفحات ۱۵۶-۱۶۸
تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۹
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۴/۱۹
تاریخ انتشار: ۱۴۰۰/۷/۲۴

مقدمه

(Drug-Seeking)، بدون در نظر گرفتن عواقب آن حمایت می‌کند

(۱). افراد معتاد اغلب با معضل درگیر شدن در رفتار جستجوی دارو که اثرات پاداش (Reward) فوری و کوتاه‌مدت با پیامدهای منفی طولانی مدت دارد، با مشکل حفظ پرهیز (Abstinence)

پیشنهاد شده است که اعتیاد ناشی از شکل‌گیری خاطره «عادت» (Habit) ناسازگارانه (Maladaptive) است که از رفتار اجباری (Compulsive Behavior) اساسی برای جستجوی مواد

۱- دانشجوی دکتری روانشناسی سلامت، گروه روانشناسی، واحد بین‌المللی کیش، دانشگاه آزاد اسلامی، جزیره کیش، ایران.
۲- دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و شناخت، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران (*نویسنده مسئول).
آدرس الکترونیک: Nasehi@iricss.org

۳- دکترای تخصصی روانشناسی سلامت، استادیار، گروه روانشناسی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران.

۴- دکترای تخصصی علوم شناختی، استادیار، موسسه علوم شناختی، گروه توانبخشی شناختی، کلینیک مغز و شناخت، تهران، ایران.

۵- دکترای تخصصی روانشناسی تربیتی، استادیار، گروه روانشناسی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران.

می‌شود یا در حافظه بلند مدت مجدداً تثبیت می‌شود (۷). مختل کردن خاطره‌ها، قبل از اینکه تثبیت شوند، پتانسیل بالایی دارد، زیرا به این طریق می‌توان از تأثیرگذاری آن‌ها بر آسیب روانی کاست. بازتثبیت تحت شرایط خاص، زمانی رخ می‌دهد که خاطره‌ها یادآوری یا بازیابی می‌شوند و شامل دو مرحله است که از لحاظ زمانی و مولکولی از هم جدا می‌باشند: بی‌ثبات شدن ابتدایی و بازتثبیت بعدی. فاصله زمانی بین بی‌ثبات شدن و بازتثبیت، حدود ۱۰ دقیقه تا ۶ ساعت، طول خواهد کشید (۸). علاوه بر این، قرار گرفتن در معرض علامت‌ها در زمان عدم حضور مواد، چه مکرراً و چه برای یک مدت طولانی و پیوسته می‌تواند منجر به تشکیل یک خاطره خاموش ساز (Extinction Memory) جدید شود. یک خاطره «خاموش ساز» خاطره جدیدی است مبنی بر اینکه یک علامت ربطی به مصرف مواد ندارد و این خاطره جدید در رفتارهای مرتبط به خاطره قبلی، تداخل ایجاد می‌کند (۶). به عنوان یک رویکرد جایگزین می‌توان به ترکیب مداخلات دارویی و مداخلات رفتاری که مستقیماً خاطره‌های مواد پاداش را هدف قرار می‌دهند اشاره کرد. بر طبق نظریه به هم ریختن و از هم گسستن خاطره‌ی پاداش مواد، خاطره هیجانی ناهنجار را به صورت دائمی پاک می‌کند و این امر به نوبه خود از یادآوری تجربه‌ی مصرف مواد پیشگیری کرده و برگشت را کاهش می‌دهد (۹). اکثر عناصر دارویی که در پژوهش پیش بالینی به منظور حذف خاطره‌ی مواد پاداش به کار می‌روند مناسب استفاده در انسان‌ها نیستند، زیرا دارای ترکیبات سمی هستند، یا مثل تزریق درون جمجمه‌ای، روش استفاده خطرناک دارند؛ اما شواهد رو به افزایش نشان می‌دهند که پروپرانولول (Propranolol)، مسدودکننده گیرنده آدرنرژیک بتا یا بلوک کننده بتا (Beta Blocker) می‌تواند یک جایگزین خوب باشد (۱۰). پروپرانولول از قدیم مصرف ایمن برای انسان‌ها داشته است. مطالعات پیش بالینی پیشنهاد می‌کنند که بازتثبیت نیازمند فعال‌سازی سیستم نورآدرنرژیک (Noradrenergic) است (۱۱-۱۴). مطالعات انسانی نشان داده‌اند که تجویز پروپرانولول، به عنوان مسدود کننده گیرنده‌های بتا آدرنرژیک پس از به خاطر آوردن خاطره، تثبیت مجدد خاطرات مرتبط با دارو را در مدل‌های موش صحرایی (۱۵-۱۷) و در میان افراد معتاد به هروئین مختل می‌کند (۱۸-۲۰).

از مصرف مواد که مزایای بلند مدت‌تری دارد، دست و پنجه نرم می‌کنند. تحقیق ملی در زمینه مصرف مواد مخدر توسط موسسه ملی بهداشت آمریکا میزان عود (Relapse) را بین ۴۰ تا ۶۰ درصد برآورد کرده است (۲). این گرایش بالا برای عود، گاهی اوقات حتی پس از دوره‌های طولانی پرهیز، چالشی برای درمان موفق اعتیاد است (۳). یک توضیح برای میزان بالای عود مجدد این است که مصرف مزمن مواد باعث ایجاد تغییرات سیناپسی (Synaptic Alterations) طولانی‌مدت در مدارهای عصبی (Neural Circuits) می‌شود که خاطرات مرتبط با پاداش را تنظیم می‌کند و می‌تواند اجتناب از افکار و اعمال معطوف به مصرف مواد را بسیار دشوار کند (۴). در واقع، پیشنهاد شده است که در طول پرهیز اولیه، ولع به طور پیش‌رونده کاهش می‌یابد و پس از آن افزایش می‌یابد، که نشان می‌دهد خاطرات یا افکار مصرف مواد با گذشت زمان از بین نمی‌روند و به طور بالقوه خطر بازگشت به مصرف مواد را با افزایش پرهیز، توضیح می‌دهد (۲). از آنجایی که اعتیاد یک اختلال یادگیری هیجانی (Emotional Memory) است (۵) و خاطره به عنوان فرایند حفظ و یادآوری بعدی اطلاعات در گذر زمان تعریف می‌شود، چنین پذیرفته شده است که اعتیاد به مواد نوعی خاطره‌ی پاداشی ناهنجار (Maladaptive Motivational Memories) است که مدار عصبی و مکانیسم‌های خاطره‌های ناهنجار را فریب می‌دهد و تداوم یادآورهای (Reminder) مرتبط به مواد در مغز، تا حدودی در نرخ بالای عود مجدد نقش دارد (۶). این فرضیه بیان شده است که علت این‌گونه ترجیح دادن مواد به پاداش‌های طبیعی تا حدودی می‌تواند ناشی از قدرت برتر خاطره‌های مربوط به مواد باشد که خاطره‌های مربوط به سایر پاداش‌ها را تحت الشعاع خود قرار می‌دهند، یا به این دلیل که این خاطره‌ها راحت‌تر بازیابی (Retrieval) می‌شوند (۶). بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که در طول فرایند بازیابی اطلاعات از مخزن حافظه بلند مدت (Long-Term Memories)، حافظه و خاطره «تثبیت زدایی» (Destabilization) می‌شود. به محض اینکه خاطره تثبیت‌زدایی شد، طی فرایندی به نام «بازتثبیت» (Reconsolidation) که مستلزم بسیاری از همان مکانیسم‌های مولکولی است و برای تقویت اولیه لازم بوده‌اند، خاطره بازیافت

در مجموع، از آنجایی که این نتایج بینش‌های نوید دهنده‌ای را درباره کاربرد رویکرد بازتثبیت-پروپرانولول برای درمان اعتیاد به مواد مخدر، به ما اعطا می‌کنند. لذا، پژوهش حاضر به بررسی اثربخشی تداخل در بازتثبیت خاطرات با استفاده از پروپرانولول بر ولع مصرف هرویین و هیجان می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع نیمه‌آزمایشی با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون و پیگیری با گروه کنترل بود. از بین بیماران تحت درمان سم‌زدایی در کمپ‌های ترک اعتیاد استان قم در سال ۱۳۹۹ نمونه‌گیری به شیوه در دسترس انجام شد. حجم نمونه بر اساس مطالعه سالادین (Saladin) و همکاران (۲۶) با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه برای طرح‌های با اندازه‌گیری‌های مکرر (۲۷)، ۶۰ نفر (۳۰ نفر در هر گروه) برآورد شد. اندازه آلفا در این فرمول ۰/۰۵، توان آزمون ۰/۸، اندازه اثر ۰/۸ و ضریب همبستگی ۰/۶۵ در نظر گرفته شد. در ادامه به علت ترخیص ۹ نفر از افراد شرکت‌کننده در آزمایش، نهایتاً تعداد نمونه به ۵۰ نفر (۲۵ نفر در هر گروه) کاهش یافت.

$$m_{repeated} = R \left[\left(1 + \frac{1}{\lambda} \right)^2 \frac{\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2}{\Delta_{plan}^2} + \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2}{4} \right]$$

$$R = \left[\frac{1 + (1-\lambda) \times \rho_T}{1} - \frac{1 \times \rho_T^2}{[1 + (1-\lambda) \rho_T]} \right] = 1 - \rho_T^2 \Rightarrow R = 1 - \rho_T^2$$

$$N = m_{repeated} + n_{repeated} = (\lambda + 1) \times m_{repeated}$$

$$m_{repeated} = 0.57 \times \left[\left(1 + \frac{1}{1} \right)^2 \frac{(1.96 + 0.84)^2}{0.64^2} + \frac{1.96^2}{4} \right] = 30.11$$

$$N = 30 + 30 = (\lambda + 1) \times m_{repeated} \Rightarrow N = 60$$

۵۰ نفر بیمار با سابقه مصرف هروئین پس از غربالگری و سنجش‌های مینا انتخاب و با روش تصادفی ساده در یک گروه آزمایشی و یک گروه کنترل جایگزین شدند. ملاک‌های ورود به مطالعه عبارت بودند از: سابقه اختلال مصرف هروئین بیش از یک سال، عدم

فعالیت یادزدایی (Amnestic) پروپرانولول به اثر آنتاگونیست (Antagonist) آن برگرفته‌های بتا آدرنرژیک نسبت داده می‌شود که از اعمال (Exerting) کامل نور اپی نفرین (Norepinephrine) جلوگیری می‌کند. گیرنده‌های بتا آدرنرژیک در تعدادی از نواحی مختلف مغز انسان، از جمله هیپوکامپ و آمیگدال توزیع شده‌اند. به طور خاص، پروپرانولول با اتصال به گیرنده بتا آدرنرژیک، از القای (Inducing) آبشار (Cascade) مولکولی آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cyclic Adenosine Monophosphate: cAMP)، پروتئین کیناز (Protein Kinase A (PKA)) و پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ (cAMP Response Element Binding Protein: CREB) جلوگیری می‌کند که در نهایت منجر به سنتز (Synthesis) پروتئین‌های جدیدی می‌شود که تصور می‌شود زمینه‌ساز شکل‌گیری و تقویت یادآورهای خاطره هستند. در واقع، تصور می‌شود که وقایع مولکولی که در طول تثبیت رخ می‌دهند، شامل وقایع مرتبط با مسیر cAMP/PKA/CREB، در زمان تثبیت مجدد تکرار (تا حدودی تکرار) می‌شوند. تجویز پروپرانولول به دنبال بی‌ثباتی خاطره، آبشاری از سنتز پروتئین را که فرض می‌شود برای تثبیت یک خاطره حیاتی است تا دوباره پایدار شود، تضعیف می‌کند (۱۴، ۲۱). بنابراین فرآیند تثبیت مجدد مختل شده و از ذخیره مجدد خاطره جلوگیری می‌شود (۲۲). مختل کردن بازتثبیت، از طریق پروپرانولول بعد از بازیابی موجب کاهش تأثیر هیجانی/انگیزشی (Emotional/Motivational) محرک شرطی (Conditioned Stimulus) می‌شود که برای علامت‌یابی لازم است اما تأثیری روی تداعی و ارتباط محرک شرطی -محرک غیرشرطی (Unconditioned Stimulus) ندارد. این احتمال که مداخلات بعد از بازیابی می‌توانند جوانب هیجانی/انگیزشی خاطره‌ها را بدون پاک کردن آن‌ها کاهش دهند کاربردهای مهمی برای درمان خاطره‌های ناسازگاری که موجب اختلالات روان‌پزشکی می‌شوند دارد (۲۳). پروپرانولول می‌تواند به صورت گزینشی در خاطره مرتبط به هرویین مداخله کند (۲۰). همخوان با این یافته‌ها، نتایج مطالعات حاکی از آن بوده است بعد از باز فعال سازی خاطره مرتبط به مواد، تزریق پروپرانولول در کاهش هوس در افراد معتاد به مواد مؤثر بوده است (۷، ۲۴، ۲۵).

روش مصرف، سابقه درمان‌های قبلی، سابقه زندانی بودن بود. دومین ابزار مورد استفاده مصاحبه ساختار یافته تشخیصی جهت اختلال مصرف مواد بر مبنای DSM.5 Structured (Clinical Interview for the DSM) بود. مصاحبه نیمه ساختار یافته بالینی برای اختلال مصرف مواد بر پایه ملاک‌های تشخیصی راهنمای آماری (SCID) است که نسخه بالینی و پژوهشی ساختار یافته به وسیله اسپیتز (Spitzer) و همکاران در سال ۱۹۹۲ تدوین شد (۲۸). اجرای این ابزار به قضاوت بالینی مصاحبه‌گر، درباره پاسخ‌های مصاحبه شونده نیاز دارد و به همین دلیل مصاحبه کننده باید در زمینه آسیب‌شناسی روانی دانش و تجربه کافی داشته باشد. این ابزار دو نسخه دارد: نسخه بالینی که بیشتر تشخیص‌های روان‌پزشکی را پوشش می‌دهد و غالباً برای استفاده در محیط‌های بالینی و پژوهش‌های بالینی طراحی شده است و دیگری نسخه پژوهشی کامل‌تر و طولانی‌تر آن است که همه تشخیص‌ها و نیز زیر نوع‌های آن‌ها و معیارهای شدت و سیر اختلال‌ها را پوشش می‌دهد (۲۸). در پژوهش شانکمن (Shankman) و همکاران همسانی درونی آن بیش از ۸۰ درصد گزارش شده است (۲۹). در مطالعه محمدخانی و همکاران، همسانی درونی نسخه فارسی مصاحبه بالینی ساختار یافته بسیار قوی (بین ۰/۹۵ تا ۰/۹۹) و توافق کل (کاپای مجموع) برای کل تشخیص‌های کنونی ۰/۵۲ و برای کل تشخیص‌های طول عمر ۰/۵۵ بود. همچنین روایی آزمون به روش باز آزمایی (۰/۹۵) گزارش شد (۳۰).

سومین ابزار به کار گرفته شده در مطالعه پرسشنامه آمادگی برای تغییر (Readiness to Change Questionnaire) بود که بر اساس الگوی فرا نظریه‌ای پروچسکا (Prochaska) توسط هیدر (Heather) و همکاران در سال ۱۹۹۳ ساخته شد. یک پرسشنامه ۱۲ سؤالی از نوع لیکرت پنج گزینه‌ای از یک (هیچ ولع نداشتیم) تا پنج (همیشه ولع داشتیم) است که آمادگی فرد برای تغییر مصرف مواد را ارزیابی می‌کند (۳۱، ۳۲). پرسشنامه پنج مرحله تغییر را نشان می‌دهد: پیش تفکر (بدون علاقه به تغییر)، تفکر (با در نظر گرفتن تغییر)، آماده‌سازی (آماده برای تغییر)، عمل کردن و نگهداری تغییر که آزمودنی با توجه به نمرات کسب شده برای هر مرحله در یکی از مراحل تغییر قرار خواهد گرفت (۳۳). در مطالعه رولنیک (Rollnick) و همکاران ضرایب آلفای کرونباخ

مصرف متآفتامین حداقل در ۳ ماه گذشته، عدم مصرف داروهای نگهدارنده درمان اعتیاد از جمله متادون، بوپرنورفینو تنور اپیوم در حین دوره سم‌زدایی، رضایت بیمار، نداشتن اختلالات عمده روان‌پزشکی، نداشتن منع مصرف پروپرانولول (بیماری آسم، مشکلات و بی‌نظمی ضربان قلب). معیارهای خروج از پژوهش شامل مصرف هرگونه ماده مخدر یا محرک در حین اجرای پژوهش و عدم تمایل به همکاری در حین اجرای آزمایش بود.

جهت غربالگری و انجام سنجش‌های مینا از شیوه مصاحبه بالینی ساختار یافته تشخیصی اختلال مصرف هروئین بر مبنای DSM.5، پرسشنامه جمعیت شناختی، پرسشنامه آمادگی برای تغییر و مقیاس تکانش‌گری بارت، استفاده شد.

گروه آزمایشی و کنترل قبل از شروع مداخله مورد ارزیابی و بعد از پایان جلسات مداخله و دو هفته بعد از مرحله پس آزمون مورد ارزیابی مجدد قرار گرفتند. پیش آزمون یک هفته قبل از شروع مداخلات و پس آزمون یک هفته بعد از مداخلات و پیگیری دو هفته بعد از پس آزمون اجرا شد. مرحله بازبایی (فعال‌سازی) خاطرات مصرف مواد در گروه آزمایش و کنترل در سه مرحله پیش آزمون، پس آزمون و پیگیری انجام شد. در ابتدای هر جلسه به هر بیمار ۱۰ تصویر مرتبط با مصرف مواد که یادآور علامت‌های شرطی شده (Conditioned Stimulus) مرتبط با مواد بودند، نمایش داده شد و سپس از تصویرسازی ذهنی برای فراخوانی و بازبایی بیشتر خاطرات انتخاب شده مرتبط با مصرف هروئین (یک خاطره ویژه در هر جلسه) استفاده شد. برای گروه آزمون ۱۰ دقیقه پس از مرحله بازبایی خاطره و پس از سنجش تعداد ضربان قلب در صورتی که وضعیت تکیکاردی وجود نداشت، یک دوز ۴۰ میلی‌گرم قرص پروپرانولولیک بار برای بازبایی هر خاطره (۱۸، ۲۶) تجویز گردید. قابل ذکر است برای هر آزمودنی سه خاطره ویژه که با استفاده از اطلاعات کسب شده با مصاحبه بالینی، شناسایی شده بودند، انتخاب شد. گروه کنترل بعد از مرحله بازبایی خاطرات، مداخله‌ای دریافت نکرد. مراحل پس آزمون و پیگیری به ترتیب یک و دو هفته بعد از دریافت مداخله (گروه آزمون) و یا عدم دریافت مداخله (گروه کنترل) اجرا شد.

اولین ابزار مورد استفاده پرسشنامه جمعیت شناختی شامل سن، وضعیت تأهل، میزان تحصیلات، طول مدت اختلال مصرف هروئین،

۰/۸۳ گزارش شده است (۳۶). اعتبار و روایی فرم فارسی توسط اختیاری و همکاران در سال ۲۰۰۸ صورت پذیرفته است (۳۸). اندازه پایایی ۳ عامل عدم برنامه‌ریزی ۰/۸۱، تکانش‌گری حرکتی ۰/۶۷ و تکانش‌گری شناختی ۰/۷۰ بوده و پایایی بازآزمون نمرات کل ۰/۷۷ به دست آمده است (۳۸). در مطالعه جاوید و همکاران، ضریب آلفای کرونباخ ۰/۸۱ و مقدار ضریب بازآزمایی ۰/۷۷ و روایی پرسشنامه ۰/۷۴ محاسبه شده است (۳۷).

پنجمین ابزار مورد استفاده آزمون کامپیوتری تصویری نشانه ولع مصرف (Visual Cue-Induced Craving Assessment Tasks) بود که شامل ۱۰ تصویر مرتبط با مصرف هروئین مانند ابزار مصرف، مصرف‌کنندگان، مواد مخدر و طریقه مصرف و دو تصویر خنثی (باطری و سیب) می‌باشد که توسط اختیاری و همکاران جهت تحریک و اندازه‌گیری ولع القایی در مرکز ملی اعتیاد ایران طراحی شده است (۳۹). در هنگام نمایش هر تصویر از آزمودنی پرسیده می‌شود که «این تصویر چقدر در شما ولع مصرف (تمایل به مصرف) ایجاد می‌نماید» و از آزمودنی خواسته می‌شود میزان ولع مصرف خود را بر روی خطی که یک سوی آن به «هیچ وجه» و در سوی دیگر آن «خیلی زیاد» نوشته شده است مشخص نماید. برنامه کامپیوتری به گونه‌ای طراحی شده است که نقطه مشخص شده به وسیله آزمودنی را (به وسیله موس یا صفحه حساس به لمس) به یک عدد از صفر تا ۱۰۰ تبدیل نموده و به عنوان میزان گزارش ولع مصرف فردی در مورد تصویر نمایش داده شده ثبت نماید (شاخص بصری آنالوگ) (۴۰). ضریب آلفای کرونباخ ۰/۹۰ برای تمام تصاویر آزمون گزارش شده است (۴۰).

ششمین ابزار مورد استفاده در مطالعه مقیاس بصری آنالوگ ولع القایی (Visual Analog Scale Craving Induction) بود. این مقیاس دیداری با اندازه ۱۰ سانتی‌متر، جهت سنجش ولع مصرف القایی مواد مورد استفاده می‌باشد که در آن صفر به معنی هیچ و ۱۰۰ به معنی ولع بسیار شدید می‌باشد. میانگین نمرات به دست آمده از نمایش تصاویر ۱۰ گانه، به عنوان نمره القای ولع مصرف به نشانه‌های تصویری ثبت می‌گردد (۴۰).

هفتمین ابزار مورد استفاده مقیاس سنجش عاطفه مثبت و منفی (Positive and Negative Affect Schedule) بود. این مقیاس در سال ۱۹۸۸ توسط واستون (Watson)، برای اندازه‌گیری دو

برای مراحل پیش تفکر ۰/۶۸، تفکر ۰/۷۰ تا ۰/۷۳، آماده‌سازی ۰/۸۰، عمل کردن ۰/۸۱ و نگهداری تغییر ۰/۸۵ محاسبه شده است (۳۴). در مطالعه کراکاو (Crackau) و همکاران، پایایی درونی آیتم‌های پرسشنامه بین ۰/۷۳ تا ۰/۸۹ برآورد شده است (۳۵). چهارمین ابزار استفاده شده در این مطالعه، مقیاس تکانش‌گری بارت (Impulsiveness Scale Barratt) بود. این مقیاس توسط ارنست بارت (Barratt) و همکاران در سال ۲۰۰۴ ساخته شده است (۳۶). این مقیاس همبستگی بالایی با پرسشنامه تکانش‌گری آیزنک (Eysenck) داشته و ساختار پرسش‌های گردآوری شده از هر دو پرسشنامه، نشان‌دهنده ابعادی از تصمیم‌گیری شتاب‌زده و فقدان دوراندیشی است. این پرسشنامه دارای ۳۰ پرسش می‌باشد که شامل سه عامل تکانش‌گری شناختی، تکانش‌گری حرکتی و عدم برنامه‌ریزی می‌باشد. سؤالات این پرسشنامه در مقیاس لیکرت تنظیم شده است. نمرات این مقیاس از ۱ (هرگز) تا ۴ (همیشه) درجه‌بندی شده است. در بررسی روانسنجی نسخه فارسی یازدهمین ویرایش پرسشنامه تکانش‌گری بارت که توسط جاوید و همکاران در سال ۲۰۱۲ (۳۷) انجام گرفته است سه عامل تکانش‌گری که با روش تحلیل عاملی اکتشافی شناسایی شد، عبارتند از: تکانش‌گری شناختی: شامل گرفتن تصمیم‌های شناختی سریع است. این خرده‌مقیاس تحمل‌پیچیدگی و مقاومت را اندازه‌گیری می‌کند و شامل گویه‌های ۴، ۷، ۱۶، ۲۷ می‌باشد، تکانش‌گری حرکتی: شامل عمل کردن بدون فکر است. این خرده‌مقیاس گرایش به عمل کردن آنی و تحت کشش را اندازه‌گیری می‌کند که گویه‌های آن عبارتند از: ۲، ۳، ۴، ۹، ۱۲، ۱۴، ۱۵، ۱۸، ۲۱، ۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۸ و عدم برنامه‌ریزی: به صورت یک جهت یابی آنی یا فقدان آینده‌نگری مشخص می‌شود. این خرده‌مقیاس کمی احساس نسبت به آینده را می‌سنجد. گویه‌های این خرده‌مقیاس عبارتند از: ۱، ۵، ۸، ۱۰، ۱۱، ۱۳، ۱۹، ۲۲، ۳۰. سؤالات ۶، ۱۷، ۲۰، ۲۳، ۲۹ به دلیل بار عاملی مشترک حذف گردیدند (۳۷). حداقل و حداکثر نمره در مقیاس مذکور به ترتیب ۳۰ و ۱۲۰ است. گروه کنترل غیر روان‌پزشکی معمولاً نمره‌ای بین ۵۰ تا ۶۰ کسب می‌کنند. این پرسشنامه در کشورهای مختلفی هنجاریابی شده و در هر دو گروه بالینی و غیربالینی، پایایی و روایی مناسبی بین ۰/۶۹ تا ۰/۸۳، ضریب بازآزمایی بین ۰/۶۶ تا

بر اساس بیانیه هلسینکی و اصول اخلاق نشر کوپ (COPE) در کلیه مراحل پژوهش رعایت گردید. قبل از شروع مطالعه محقق با تاکید بر رعایت اصل رازداری و محرمانه ماندن اطلاعات و بی خطر بودن این پژوهش و اخذ رضایت کتبی از شرکت کنندگان به آن‌ها اطمینان داد که حتی در صورت عدم تمایل حین پژوهش نیز می‌توانند از این مطالعه خارج شوند.

یافته‌ها

میانگین سن شرکت کنندگان در گروه آزمایش ۳۵/۶۸ سال (±۶/۸۸) و در گروه کنترل ۳۷/۷۲ سال (±۱۰/۰۴) بود. اکثریت شرکت کنندگان دارای سطح تحصیلات کمتر از دیپلم (۸۰ درصد) در گروه آزمایش و ۸۴ درصد در گروه کنترل، وضعیت اشتغال،

جدول ۱- توزیع فراوانی مشخصات دموگرافیک گروه آزمون و کنترل

متغیرها	آزمون	کنترل	
وضعیت تأهل	مجرد	۴ (۰/۱۶)	۸ (۰/۳۲)
	متأهل	۱۴ (۰/۵۶)	۱۰ (۰/۴۰)
	مطلقه	۶ (۰/۲۴)	۰
	فوت همسر	۰	۰
	متارکه	۱ (۰/۴)	۷ (۰/۲۸)
تحصیلات	بی‌سواد	۲ (۰/۸)	۰
	کمتر از دیپلم	۲۰ (۰/۸۰)	۲۱ (۰/۸۴)
	دیپلم	۱ (۰/۴)	۴ (۰/۱۶)
	فوق دیپلم	۱ (۰/۴)	۰
اشتغال	لیسانس	۱ (۰/۴)	۰
	بیکار	۲۲ (۰/۸۸)	۲۱ (۰/۸۴)
	اشتغال	۳ (۰/۱۲)	۴ (۰/۱۶)
شیوه مصرف	تدخین	۲۱ (۰/۸۴)	۱۶ (۰/۶۴)
	تزریق	۱ (۰/۴)	۱ (۰/۴)
	ترکیبی	۳ (۰/۱۲)	۸ (۰/۳۲)
	۱- ۵ سال	۵ (۰/۲۰)	۴ (۰/۱۶)
سابقه مصرف	۶- ۱۰ سال	۵ (۰/۲۰)	۵ (۰/۲۰)
	۱۱- ۱۵ سال	۶ (۰/۲۴)	۹ (۰/۳۶)
	۱۶- ۲۰ سال	۵ (۰/۲۰)	۳ (۰/۱۲)
	۲۱- ۲۵ سال	۳ (۰/۱۲)	۳ (۰/۱۲)
۲۶- ۳۰ سال	۱ (۰/۴)	۱ (۰/۴)	
	۳۱ و ۳۲ سال	۰	۰

بعد «عاطفه منفی» و «عاطفه مثبت» ساخته شده است و دارای ۲۰ گویه است که در مقابل هر گویه، طیف پنج گزینه‌ای از نوع لیکرت از بسیار کم (نمره ۱) و بسیار زیاد (نمره ۵) قرار دارد (۴۱). مقیاس سنجش «عاطفه مثبت و منفی» یک ابزار خود سنجی است که توسط آزمودنی رتبه‌بندی می‌شود و با تغییر دستورالعمل می‌توان هم شق «حالتی» و هم شق «خصیصه‌ای» آن را سنجید؛ اگر چارچوب زمانی به هفته جاری اشاره کند شق «حالتی» عاطفه سنجیده می‌شود و اگر زمان طولانی‌تر در نظر گرفته شود، شق «خصیصه‌ای» سنجیده می‌شود (۳۹). دامنه نمرات برای هر خرده مقیاس ۱۰ تا ۵۰ است. ضریب سازگاری درونی (آلفا) برای خرده مقیاس عاطفه مثبت، ۰/۸۸ و برای خرده مقیاس عاطفی منفی، ۰/۸۷ است (۳۹). در اعتبار آزمون از راه بازآزمایی برای خرده مقیاس عاطفه مثبت ۰/۶۸ و برای خرده مقیاس منفی ۰/۷۱ گزارش شده است. ضریب آلفای کرونباخ برای عاطفه مثبت ۰/۹۱ (۴۲)، ۰/۸۴ در جمعیت بالینی و ۰/۸۲ در جمعیت غیربالینی (۴۳)، ۰/۸۸ (۴۴)، ۰/۹۰ (۴۵) و برای عاطفه منفی ۰/۸۷ (۴۲)، ۰/۸۵ در جمعیت بالینی و ۰/۸۳ در جمعیت غیربالینی (۴۳)، و ۰/۸۸ (۴۴)، ۰/۹۱ (۴۵) می‌باشد.

به منظور بررسی اثربخشی تداخل در بازتثبیت خاطرات اعتیادی با استفاده از پراپرانولول بر ولع القایی در افراد با اختلال سوء مصرف هرویین، از آزمون تحلیل واریانس چند متغیری با اندازه‌گیری‌های مکرر با دو سطح و یک عامل درون‌گروهی مقطع زمانی با سه سطح پیش آزمون، پس آزمون و پیگیری استفاده شد. همچنین مقدار ضریب همبستگی پیرسون (Pearson) جهت اندازه‌گیری رابطه بین ولع القایی و عواطف مثبت و منفی محاسبه گردید. پیش از انجام آزمون تحلیل واریانس، بررسی چند مفروضه آماری الزامی است. به منظور بررسی فرض نرمال بودن داده‌ها از آزمون کولموگوروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) استفاده شد. با توجه به این که سطح معنی‌داری آزمون در تمامی موارد بیشتر از ۰/۰۵ محاسبه شد، می‌توان نتیجه گرفت داده‌ها در سطح ۹۵ درصد از توزیع نرمال پیروی می‌کنند.

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم مورد بررسی قرار گرفت و با شماره ۱۳۹۹۰۵۹۰ IR.IAU.QOM.REC به ثبت رسیده است. در این مطالعه ملاحظات اخلاقی و انسانی

از دیگر مفروضه‌های اجرای آزمون تحلیل واریانس چند متغیری، فرض برقراری کرویت ماخلی است. سطح معناداری آزمون ماخلی برابر با ۰/۰۰۱ برآورد شده است که در این صورت فرض کرویت ماخلی برقرار نیست پس بنابراین آزمون چند متغیره پیلایی، لامبدا ویکلز، اثر هتلینگ و بزرگترین ریشه روی گزارش می‌گردد. (جدول ۲)

در تحلیل واریانس عامل بین گروهی گروه آزمایش در مقایسه با گروه کنترل با توجه به اینکه سطح معناداری برابر با ۰/۰۰۰ است که کوچکتر از ۰/۰۱ محاسبه شده است پس با ۹۹ درصد اطمینان می‌توان نتیجه گرفت بین مقطع زمانی حداقل در یک مقطع زمانی با سایرین اختلاف معنی‌دار وجود دارد و همچنین به این دلیل که عامل روش مداخله در مقاطع زمانی در تمامی موارد سطح معناداری ۰/۰۰۱ است، می‌توان چنین نتیجه گرفت بین اثر روش مداخله در مقاطع مختلف زمانی تفاوت معنی‌داری وجود دارد. (جدول ۳)

در ادامه جهت تشخیص دقیقتر تفاوت‌های معنادار زوجی از آزمون LSD استفاده شد، با توجه به این که سطح معناداری مقطع پیش آزمون با مقطع زمانی پس آزمون و پیگیری کمتر از ۰/۰۱ است. می‌توان نتیجه گرفت که بین این مقطع زمانی با دو مقطع زمانی پس آزمون و پیگیری تفاوت معنی‌داری وجود دارد اما مقدار سطح معناداری مقطع زمانی پیگیری و پس آزمون برابر ۰/۱۲۹ و بزرگتر از ۰/۰۵ است یعنی بین این دو مقطع زمانی تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. (جدول ۴)

همچنین تفاوت تأثیر گروه آزمایش با مراجعه به نمودار شماره ۱، قابل مشاهده است که در گروه کنترل در سه سطح زمانی تغییر

بیکار (۸۸ درصد در گروه آزمایش و ۸۴ درصد در گروه کنترل)، شیوه مصرف، تدخین (۸۴ درصد در گروه آزمایش و ۶۴ درصد در گروه کنترل) و سابقه مصرف، ۱۱ تا ۱۵ سال (۲۴ درصد در گروه آزمایش و ۳۶ درصد در گروه کنترل) بودند. (جدول ۱)

بر اساس نتایج آزمون لوین برای بررسی برابری واریانس گروه‌ها در عامل بین گروهی توزیع نمرات در پیش آزمون، پس آزمون و پیگیری، سطح معناداری آماره محاسبه شده برای تمامی متغیرها بزرگتر از ۰/۰۵ محاسبه شد و با ۹۵ درصد اطمینان فرض برابری واریانس گروه‌ها تأیید گردید. یکی دیگر از مفروضات اجرای آزمون تحلیل واریانس چند متغیری، همسانی ماتریس کوواریانس‌ها است که برای بررسی برقراری این مفروضه از آزمون ام باکس استفاده شده است. سطح معناداری آزمون باکس برابر با ۰/۴۰۷ برآورد شده است که در نتیجه فرض برابری ماتریس کوواریانس گروه‌ها تأیید می‌گردد.

جدول ۲- نتایج آزمون چند متغیره ولع القایی با استفاده از پراپرانولول

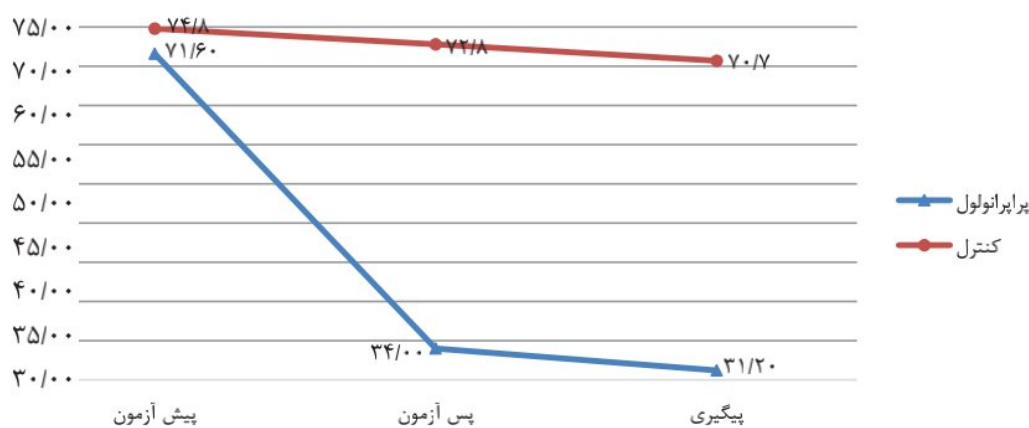
معنی‌داری	درجه آزادی	آماره	
۰/۰۰۱	۲	۰/۶۵۷	اثر پیلایی
۰/۰۰۱	۲	۰/۳۴۳	لامبدای ویکلز
۰/۰۰۱	۲	۱/۹۱۸	اثر هتلینگ
۰/۰۰۱	۲	۱/۹۱۸	بزرگترین ریشه روی

جدول ۳- تحلیل واریانس عامل بین گروهی روش پراپرانولول در مقایسه با گروه کنترل برای متغیر ولع القایی

مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	سطح معنی‌داری
۲۷۷۴۴	۱	۲۷۷۴۴	۰/۰۰۱

جدول ۴- ولع القایی با استفاده از پراپرانولول در سه مقطع زمانی با استفاده از آزمون LSD

(I) time	(J) time	اختلاف میانگین دو مقطع زمانی	خطای استاندارد	معنی‌داری	فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای اختلاف میانگین
		حد بالا	حد پایین		
پیش آزمون	پس آزمون	۳۷/۶	۶/۶۴	۰/۰۰۱	۲۳/۸۹
	پیگیری	۴۰/۴	۶/۲۶	۰/۰۰۱	۲۷/۴۸
پیش آزمون	پس آزمون	-۳۷/۶	۶/۶۴	۰/۰۰۱	-۵۱/۳۰
	پیگیری	۲/۸	۱/۷۸	۰/۱۲۹	-۰/۸۷۷
پیگیری	پیش آزمون	-۴۰/۴	۶/۲۵	۰/۰۰۱	-۵۳/۳۱
	پس آزمون	-۲/۸	۱/۷۸	۰/۱۲۹	-۶/۴۷



نمودار ۱- میانگین نمرات ولع القایی با پروپرانولول در سه مقطع زمانی پیش آزمون، پس آزمون و پیگیری

جدول ۵- ارتباط ولع القایی و هیجان مثبت و منفی در سه مقطع زمانی پیش آزمون، پس آزمون و پیگیری

مقطع زمانی	هیجان منفی	هیجان مثبت	ولع القایی
پیش آزمون	ضریب همبستگی	۰/۱۷۲	-۰/۱۲۳
	سطح معنی داری	۰/۰۸۷	۰/۲۲۳
پس آزمون	ضریب همبستگی	-۰/۱۳۳	۰/۱۲۲
	سطح معنی داری	۰/۱۸۶	۰/۲۲۵
پیگیری	ضریب همبستگی	*-۰/۲۳	۰/۰۶
	سطح معنی داری	۰/۰۱۸	۰/۵۵۵

چندانی مشاهده نمی‌شود اما در روش مداخله کاهش چشمگیر نمرات ولع القایی مشاهده می‌شود. طبق جدول شماره ۵ ولع القایی در مقطع پیش آزمون و پس آزمون با هیجان مثبت و منفی همبستگی معنی‌داری ندارد و تنها در مقطع پیگیری با هیجان منفی رابطه معنی‌داری معکوس در سطح ۹۵ درصد اطمینان دارد. ضریب همبستگی در این حالت ۰/۲۳ است که به این معنی است که با افزایش ولع القایی هیجان منفی بیماران کاهش می‌یابد و بر عکس همچنین شدت همبستگی کمتر از ۰/۳ و ضعیف می‌باشد.

هرویین مؤثر است. در این پژوهش نشان داده شد که اختلاف میانگین پیش آزمون، پس آزمون و پیگیری مقیاس ولع مصرف در روش آزمایشی با پروپرانولول حاکی از این است که میانگین نمرات پس آزمون و پیگیری این مقیاس بیشتر از میانگین پیش آزمون آن است. با بررسی‌های صورت گرفته و با ۹۵ درصد اطمینان می‌توان گفت که تفاوت میانگین‌ها معنادار است و تأثیر تداخل در بازتثبیت خاطرات اعتیادی با استفاده از پروپرانولول بر کاهش ولع مصرف هرویین تأیید می‌شود و نیز ولع القایی در مقطع پیش آزمون و پس آزمون با هیجان مثبت و منفی همبستگی معنی‌داری نداشته و تنها در مقطع پیگیری با هیجان منفی رابطه معنی‌دار معکوس در سطح ۹۵ درصد اطمینان دارد. ضریب همبستگی در این حالت ۰/۲۳ است یعنی با افزایش ولع القایی هیجان منفی بیماران کاهش می‌یابد و بر عکس همچنین شدت همبستگی کمتر از ۰/۳ و ضعیف می‌باشد.

جهت تبیین یافته‌های فوق به بررسی و مقایسه یافته‌های پژوهشی اخیر با نتایج مطالعه حاضر در دو قسمت پرداخته می‌شود. در

پژوهش حاضر با هدف تعیین تأثیر تداخل در بازتثبیت خاطرات اعتیادی مبتنی بر داروی پروپرانولول بر ولع مصرف و هیجان در افراد با سوء مصرف هرویین انجام پذیرفت. نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر نشان داد که تداخل در بازتثبیت خاطرات اعتیادی مبتنی بر پروپرانولول بر ولع مصرف ناشی از اختلال مصرف

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر با هدف تعیین تأثیر تداخل در بازتثبیت خاطرات اعتیادی مبتنی بر داروی پروپرانولول بر ولع مصرف و هیجان در افراد با سوء مصرف هرویین انجام پذیرفت. نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر نشان داد که تداخل در بازتثبیت خاطرات اعتیادی مبتنی بر پروپرانولول بر ولع مصرف ناشی از اختلال مصرف

این است که پروپرانولول می‌تواند در درمان برگشت به کوکابین مؤثر باشد (۲۶). در مطالعه ژائو و همکاران تزریق پروپرانولول قبل از باز فعال‌سازی واژه‌های مرتبط به هرویین در حد قابل توجهی خاطره‌ی این واژه‌ها را بهم زد و در عین حال خاطره‌ی واژه‌های بی‌اثر را در معنادان ترک کرده کوکابین، سالم باقی گذاشت و این امر حاکی از این است که پروپرانولول می‌تواند به صورت گزینشی در خاطره‌ی مرتبط به هرویین مداخله کند (۲۰). همخوان با این یافته‌ها، آزمایش بالینی کنترل شده لونرگان (Lonergan) و همکاران نیز نشان داد که بعد از باز فعال‌سازی خاطره مرتبط به مواد، تزریق پروپرانولول در کاهش هوس در افراد معتاد به مواد مؤثر بوده است (۲۴).

اما یافته‌های پژوهش حاضر در خصوص رابطه هیجان مثبت و منفی با تداخل در بازتثبیت خاطرات با پراپرانولول و ولع مصرف هرویین با دیگر یافته‌های پژوهشی اخیر که به دلیل توجه کمتر به این حوزه چندان دقیق و اختصاصی نیستند همسویی نداشت. در مطالعه پاجاس (Pachas) و همکاران که به بررسی اثر بازتثبیت خاطرات با پروپرانولول در افراد سیگاری پرداخته شد، هیجان منفی که با افزایش ولع سیگار پس از بازتثبیت افزایش یافته بود، با تجویز یک دوز پروپرانولول (قبل از بازبایی خاطرات)، کاهش پیدا نکرد (۴۹). در مطالعه دیگری که توسط انکما (Enkema) و همکاران با هدف بررسی نقش میانجی سرکوب آگاهانه ولع در ارتباط بین ولع و هیجان منفی انجام گرفت، ارتباط بین ولع مصرف و هیجان منفی، مثبت گزارش شده است (۵۰). در تبیین یافته‌های این بخش از پژوهش حاضر می‌توان به شرایط پراسترس کمپ و محیط بسیار یکنواخت و غیر سرگرم کننده و طولانی بودن زمان حضور اجباری شرکت کنندگان، به علاوه احتمال وجود بد تنظیمی هیجانی در اغلب این افراد به عنوان عوامل تأثیرگذار و مزاحم در مغایرت اطلاعات به دست آمده با مباحث نظری این حوزه، اشاره کرد. روی هم رفته، این نتایج بینش‌های نوید دهنده‌ای را درباره کاربرد رویکرد بازتثبیت - پروپرانولولی برای درمان اعتیاد به مواد مخدر، به ما اعطا می‌کنند.

از آنجایی که نمونه‌گیری پژوهش حاضر در مرحله سنجش‌های مینا به شیوه در دسترس انجام گرفت و به دلیل عدم همکاری صادقانه (در بیان اطلاعات شخصی و گزارش‌های صحیح در حین

تبیین این یافته‌ها اگرچه نمی‌توان به پژوهش‌های کاملاً مرتبط با موضوع پژوهش حاضر با توجه به تعداد بسیار محدود مطالعات انجام شده مربوط به آن در این حوزه در سال‌های اخیر اشاره کرد، اما می‌توان به نقد و بررسی وجوه مشترک نتایج مطالعات نزدیک به موضوع پژوهش حاضر پرداخت.

این یافته که تداخل در بازتثبیت خاطرات اعتیادی با استفاده از پروپرانولول بر کاهش ولع مصرف مؤثر است، با نتایج به دست آمده از پژوهش‌های زو (Xue) و همکاران (۱۸)، تورگروسا و تایلور (Torregrossa & Taylor) (۶) سورگ (Sorg) (۱۶)، ژائو (Zhao) و همکاران (۲۰) همسویی دارد.

در تبیین این یافته می‌توان به چند تفسیر احتمالی اشاره کرد: نخست تجویز پروپرانولول به دنبال بی‌ثباتی خاطره، آشنایی از سنتز پروتیین را که فرض می‌شود برای تثبیت یک خاطره حیاتی است تا دوباره پایدار شود را تضعیف می‌کند (۱، ۴۶)؛ بنابراین فرآیند تثبیت مجدد مختل شده و از ذخیره مجدد خاطره جلوگیری می‌شود. دوم، از آنجایی که سیستم نورآدرنژیک در خاموشی (Extinction) خاطره برای تقویت‌کننده‌های اعتیاد آور دخیل است (۴۷)، به عنوان مثال، افزایش نورآدرنالین (Noradrenaline) سیناپسی قبل از خاموش‌سازی، یادگیری خاموش‌سازی را تسهیل می‌کند، در حالی که مسدود کردن انتقال سیستم نورآدرنژیک قبل از خاموش‌سازی، یادگیری خاموش‌سازی را برای یک پاداش غذایی در موش صحرایی مختل می‌کند، بنابراین، دخالت سیستم نورآدرنژیک در خاموشی تقویت‌کننده‌های اشتهاپی و دارو پیشنهاد شده است (۴۸). سوم، آمیگدال قاعده‌ای - جانبی (Basolateral Amygdala)، که یک منطقه حیاتی در تنظیم خاطره خاموشی است، به عنوان یک منطقه واسطه اثرات سیگنال دهی (Signaling) نورآدرنژیک بر تثبیت مجدد خاطره مواد شناسایی شده است (۱۵). مصرف هروئین، یا قرار گرفتن در معرض یک محرک شرطی هروئین، هر دو به احتمال زیاد یک «سیگنال جدید» را تولید می‌کنند که به فعالیت دوپامین وابسته است (۱۷).

نکته مهم این است که تزریق پروپرانولول بعد از یادآوری، هم درصد هوس و اشتها و هم فعالیت قلبی - عروقی را در افراد وابسته به کوکابین پایین می‌آورد و این یک گواه بالینی مستقیم دال بر

می‌شود با توجه به نقش میانجی هیجان در مداخلات بازتثبیت خاطرات که از موضوعات چالش برانگیز و بسیار جدید این حوزه به شمار می‌رود پژوهش‌هایی از نوع مدل یابی طراحی و اجرا گردد. پیشنهاد می‌شود ابزار سنجش ولع مصرف هرویین مناسب، با در نظر گرفتن یافته‌های جدید علوم اعصاب و حافظه و در نظر گرفتن پیشرفت‌های حوزه بازتثبیت خاطرات تهیه شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه دکترای روانشناسی سلامت که در تاریخ ۹۶/۰۹/۵ با شماره ۶۱۹۲۰۷۰۹۹۶۱۰۰۴ در دانشگاه آزاد واحد کیش به تصویب رسیده و بدون هیچ گونه حمایت مالی انجام شده است. بدینوسیله نویسندگان بر خود لازم می‌دانند تا از مسئولین سازمان بهزیستی و کارکنان کمپ‌های درمان اعتیاد قم که در فرایند اجرای آزمایشات، تسهیلات لازم را فراهم نمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی کنند.

تضاد منافع

بدین وسیله نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافع در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

- Milton AL, Everitt BJ. The persistence of maladaptive memory: Addiction, drug memories and anti-relapse treatments. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012; 36(4): 1119-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.01.002> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285426>
- Rich MT, Torregrossa MM. Maladaptive memory mechanisms in addiction and relapse. 2019: 103-22. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-812202-0.00008-7>
- Sinha R, Shaham Y, Heilig M. Translational and reverse translational research on the role of stress in drug craving and relapse. *Psychopharmacology (Berl).* 2011; 218(1): 69-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-011-2263-y> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21494792>
- Kassani A, Niazi M, Hassanzadeh J, Menati R. Survival analysis of drug abuse relapse in addiction treatment centers. *Int J High Risk Behav Addict.* 2015; 4(3): e23402. (Persian) <http://dx.doi.org/10.5812/ijhrba.23402> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26495256>
- Hon T, Das RK, Kamboj SK. The effects of cognitive reappraisal following retrieval-procedures designed to destabilize alcohol memories in high-risk drinkers. *Psychopharmacology (Berl).* 2016; 233(5): 851-61. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-015-4164-y> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667478>
- Torregrossa MM, Taylor JR. Learning to forget: Manipulating extinction and reconsolidation processes to treat addiction. *Psychopharmacology (Berl).* 2013; 226(4): 659-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-012-2750-9> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22638814>
- Monfils MH, Holmes EA. Memory boundaries: Opening a window inspired by reconsolidation to treat anxiety, trauma-related, and addiction disorders. *Lancet Psychiatry.* 2018; 5(12): 1032-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30270-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30270-0) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30385214>
- Walsh KH, Das RK, Saladin ME, Kamboj SK. Modulation of naturalistic maladaptive memories using behavioural and pharmacological reconsolidation-interfering strategies: A systematic review and meta-analysis of clinical and 'sub-clinical' studies. *Psychopharmacology (Berl).* 2018; 235(9): 2507-27.

- <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-018-4983-8> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30091003>
- 9- Liu JF, Tian J, Li JX. Modulating reconsolidation and extinction to regulate drug reward memory. *Eur J Neurosci*. 2019; 50(3): 2503-12. <http://dx.doi.org/10.1111/ejn.14072> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113098>
 - 10- Taibi S. Propranolol's effects on memory reconsolidation in patients with PTSD. 2019.
 - 11- Kindt M, Soeter M, Sevenster D. Disrupting reconsolidation of fear memory in humans by a noradrenergic beta-blocker. *J Vis Exp*. 2014(94). <http://dx.doi.org/10.3791/52151> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25549103>
 - 12- Debiec J, Bush DE, LeDoux JE. Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats—a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depress Anxiety*. 2011; 28(3): 186-93. <http://dx.doi.org/10.1002/da.20803> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21394851>
 - 13- Villain H, Benkahoul A, Drougard A, Lafragette M, Muzotte E, Pech S, et al. Effects of propranolol, a beta-noradrenergic antagonist, on Memory consolidation and reconsolidation in Mice. *Front Behav Neurosci*. 2016; 10:49. <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00049> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27014009>
 - 14- Thomas E, Saumier D, Pitman RK, Tremblay J, Brunet A. Consolidation and reconsolidation are impaired by oral propranolol administered before but not after memory (re) activation in humans. *Neurobiol Learn Mem*. 2017; 142(Pt A): 118-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2016.12.010> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28003127>
 - 15- Wolter M, Huff AE, Baidoo N, Jardine KH, Pulles Z, Winters BD, et al. Modulation of object memory consolidation by heroin and heroin-conditioned stimuli: Role of opioid and noradrenergic systems. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020; 33: 146-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.01.010> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32067860>
 - 16- Sorg BA. Reconsolidation of drug memories. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012; 36(5): 1400-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.004> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342780>
 - 17- Chesworth R, Corbit LH. Noradrenergic beta-receptor antagonism in the basolateral amygdala impairs reconsolidation, but not extinction, of alcohol self-administration: Intra-BLA propranolol impairs reconsolidation of alcohol self-administration. *Neurobiol Learn Mem*. 2018;151:59-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2018.04.009> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29649583>
 - 18- Xue YX, Deng JH, Chen YY, Zhang LB, Wu P, Huang GD, et al. Effect of selective inhibition of reactivated nicotine-associated memories with propranolol on nicotine craving. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74(3): 224-32. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3907> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146250>
 - 19- Lonergan M, Saumier D, Tremblay J, Kieffer B, Brown TG, Brunet A. Reactivating addiction-related memories under propranolol to reduce craving: A pilot randomized controlled trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2016; 50: 245-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.09.012> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26454715>
 - 20- Zhao LY, Sun LL, Shi J, Li P, Zhang Y, Lu L. Effects of beta-adrenergic receptor blockade on drug-related memory reconsolidation in abstinent heroin addicts. *Drug Alcohol Depend*. 2011; 118(2-3): 224-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.03.025> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531091>
 - 21- Otis JM, Werner CT, Mueller D. Noradrenergic regulation of fear and drug-associated memory reconsolidation. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(4): 793-803. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2014.243> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25315025>
 - 22- Chalkia A, Weermeijer J, Van Oudenhove L, Beckers T. Acute but not permanent effects of propranolol on fear memory expression in humans. *Front Hum Neurosci*. 2019; 13:51. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2019.00051> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30846933>
 - 23- Cogan ES, Shapses MA, Robinson TE, Tronson NC. Disrupting reconsolidation: Memory erasure or blunting of emotional/motivational value? *Neuropsychopharmacology*. 2019. 44(2): 399–407. <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-018-0082-0> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29786067>
 - 24- Lonergan MH, Olivera-Figueroa LA, Pitman RK, Brunet A. Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: A meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2013; 38(4): 222-31. <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.120111> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182304>
 - 25- Exton-McGuinness MTJ, Milton AL. Reconsolidation blockade for the treatment of addiction: Challenges, new targets, and opportunities. *Learn Mem*. 2018; 25(9): 492-500. <http://dx.doi.org/10.1101/lm.046771.117> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30115771>
 - 26- Saladin ME, Gray KM, McRae-Clark AL, Larowe SD, Yeatts SD, Baker NL, et al. A double blind, placebo-controlled study of the effects of post-retrieval propranolol on reconsolidation of memory for craving and cue reactivity in cocaine dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; 226(4): 721-37. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-013-3039-3> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460266>
 - 27- Motamed N, Zamani F. Sample size in medicin research: Applied Method. 1th ed. Tehran: Asre Roshan Bini Publication; 2017.
 - 28- First MB. Structured clinical interview for the DSM(SCID). 2015: 1-6. <http://dx.doi.org/10.1002/9781118625392.wbecp351>
 - 29- Shankman SA, Funkhouser CJ, Klein DN, Davila J, Lerner D, Hee D. Reliability and validity of severity dimensions of psychopathology assessed using the structured clinical interview for DSM-5 (SCID). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2018;

- 27(1):e1590. <http://dx.doi.org/10.1002/mpr.1590> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29034525>
- 30- Mohammadkhani P, Forouzan AS, Hooshiyari Z, Abasi I. Psychometric properties of persian version of structured clinical interview for DSM-5-research version (SCID-5-RV): A diagnostic Accuracy study. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2020; 14(2): e100930. (Persian) <http://dx.doi.org/10.5812/ijpbs.100930>
- 31- Heather N, Luce A, Peck D, Dunbar B, James I. Development of a treatment version of the readiness to change questionnaire. *Addiction Research*. 2009; 7(1): 63-83. <http://dx.doi.org/10.3109/16066359909004375>
- 32- Defuentes-Merillas L, Dejong CA, Schippers GM. Reliability and validity of the dutch version of the readiness to change questionnaire. *Alcohol Alcohol*. 2002; 37(1): 93-9. <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/37.1.93> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11825864>
- 33- Heather N, Hönekopp J. A revised edition of the readiness to change questionnaire [Treatment Version]. *Addiction Research & Theory*. 2008; 16(5): 421-433. <http://dx.doi.org/10.1080/16066350801900321>
- 34- Rollnick S, Heather N, Gold R, Hall W. Development of a short 'readiness to change' questionnaire for use in brief, opportunistic interventions among excessive drinkers. *Br J Addict*. 1992; 87(5): 743-54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.1992.tb02720.x> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1591525>
- 35- Crackau B, Loehrmann I, Zahradnik A, Otto C, John U, Bischof G, et al. Measuring readiness to change for problematic consumption of prescription drugs: Development of an adapted and shortened Readiness to change questionnaire. *Addiction Research & Theory*. 2010; 18(1): 110-8. <http://dx.doi.org/10.3109/16066350802699310>
- 36- Vasconcelos AG, Malloy-Diniz L, Correa H. Systematic review of psychometric proprieties of barratt impulsiveness scale version 11 (BIS-11). *Clinical Neuropsychiatry*. 2012; 9(2): 61-74.
- 37- Javid M, Mohammadi N, Rahimi C. Psychometric properties of an Iranian version of the barratt impulsiveness scale-11 (BIS-11). *Psychological Methods and Models*. 2012; 2(8): 23-34. (Persian)
- 38- Ekhtiari H, Safaei H, Esmaeeli Djavid G, Atefvahid MK, Edalati H, Mokri A. Reliability and validity of Persian versions of eysenck, barratt, dickman and zuckerman questionnaires in assessing risky and impulsive behaviors. *IJPCP*. 2008; 14(3): 326-36. (Persian)
- 39- Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*. 1988; 54(6): 1063-70. <http://dx.doi.org/10.1037//0022-3514.54.6.1063> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3397865>
- 40- Ekhtiari H, Edalati H, Behzadi A, Safaei H, Noori M, Mokri A. Designing and evaluation of reliability and validity of five visual cue-induced craving tasks for different groups of opiate abusers. *IJPCP*. 2008; 14(3): 337-49. (Persian)
- 41- Diaz-Garcia A, Gonzalez-Robles A, Mor S, Mira A, Quero S, Garcia-Palacios A, et al. Positive and negative affect schedule (PANAS): Psychometric properties of the online spanish version in a clinical sample with emotional disorders. *BMC Psychiatry*. 2020; 20(1): 56. <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-020-2472-1> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32039720>
- 42- Gyollai A, Simor P, Koteles F, Demetrovics Z. Psychometric properties of the hungarian version of the original and the short form of the positive and negative affect schedule (PANAS). *neuropsychopharmacol hung*. 2011; 13(2): 73-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677320>
- 43- Merz EL, Malcarne VL, Roesch SC, Ko CM, Emerson M, Roma VG, et al. Psychometric properties of Positive and negative affect schedule (PANAS) original and short forms in an african american community sample. *J Affect Disord*. 2013; 151(3): 942-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.08.011> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051099>
- 44- Serafini K, Malin-Mayor B, Nich C, Hunkele K, Carroll KM. Psychometric properties of the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) in a heterogeneous sample of substance users. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016; 42(2): 203-12. <http://dx.doi.org/10.3109/00952990.2015.1133632> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905228>
- 45- Schramm MJ, Everitt BJ, Milton AL. Bidirectional modulation of alcohol-associated memory reconsolidation through manipulation of adrenergic signaling. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(4): 1103-11. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2015.248> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26279079>
- 46- Soeter M, Kindt M. High trait anxiety: A challenge for disrupting fear memory reconsolidation. *PLoS One*. 2013; 8(11): e75239. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0075239> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24260096>
- 47- Janak PH, Bowers MS, Corbit LH. Compound stimulus presentation and the norepinephrine reuptake inhibitor atomoxetine enhance long-term extinction of cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37(4): 975-85. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.281> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22089320>
- 48- Leung HT, Corbit LH. Extinction of alcohol seeking is enhanced by compound extinction and the noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine. *Addict Biol*. 2017; 22(1): 47-57. <https://doi.org/10.1111/adb.12267> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25973641>
- 49- Pachas GN, Gilman J, Orr SP, Hoepfner B, Carlini SV, Grasser EB, et al. Single dose propranolol does not affect physiologic or emotional reactivity to smoking cues. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015; 232 (9): 1619-28. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-014-3797-6> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25413896>
- 50- Enkema MC, Hallgren KA, Neilson EC, Bowen S, Bird ER, Larimer ME. Disrupting the path to craving: Acting without awareness mediates the link between negative affect and craving. *Psychol Addict Behav*. 2020; 34(5): 620-7. <http://dx.doi.org/10.1037/adb0000565> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32134279>