جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

دانشور پزشکی

دوماهنامه علمی–پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیستم– شماره ۱۰۱
آبان ۱۳۹۱

دریافت: ۹۱/۴/۲۴
آخرین اصلاح‌ها: ۹۱/۸/۳
پذیرش: ۹۱/۸/۱۰

بررسی اثر ترکیبی داروهای متادون و والپروات بر اکتساب و بیان وابستگی و تحمل به مورفین در موش‌های سوری نر

نویسندگان: سمیرا وحیدی*[۱]، محسن خلیلی[۲]، زهرا کیاسالاری[۳]، عصمت یاقوت پور[۱]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ـ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲. استاد ـ مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی و کارآزمایی بالینی طب سنتی ایران، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳- دانشیار ـ مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی و کارآزمایی بالینی طب سنتی ایران، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: سمیرا وحیدی E-maile:samiravahidi@yahoo.com

چکیده

مقدمه و هدف: با توجه به معضل وابستگی و تحمل در بیماران مصرف‌کننده اوپیوئیدها، همچنین با توجه به ناکارآمدی درمان‌های موجود و توصیه علوم جدید به درمان ترکیبی دارویی بیماری‌ها در فارماکولوژی مدرن، در مطالعه حاضر به بررسی اثر ترکیبی والپروات و متادون بر وابستگی و تحمل به مورفین پرداخته‌شده‌است.

مواد و روش‌ها: ۹۸ سر موش سوری انتخاب و به گروه‌های: سالین، مورفین، متادون، والپروات، والپروات+متادون به‌ترتیب با نسبت‌های مساوی، ۲ به ۱ و ۱ به ۲ تقسیم‌شدند. به‌جز موش‌های گروه سالین بقیه گروه‌ها دوزهای افزایشی مورفین را به‌مدت هشت روز پیاپی دریافت‌کردند. در گروه درمانیِ اکتساب ۳۰ دقیقه پیش از تزریق مورفین داروها تزریق‌می‌شد اما در گروه بیان فقط در روز هشتم ۳۰ دقیقه پیش از تزریق مورفین دارو تزریق‌می‌شد. برای اندازه‌گیری تحمل از آزمون غوطه‌وری دم استفاده‌شد؛ درنهایت برای بررسی وابستگی به‌دنبال تزریق نالوکسان به‌مدت ۳۰ دقیقه حیوانات مشاهده رفتاری می‌شدند.

نتایج: رفتار پرش به‌عنوان شاخص‌ترین علامت وابستگی کاهش معنی‌داری را در گروه درمانی والپروات۲+متادون۱ نسبت‌به گروه‌های دیگر در فرایند اکتساب و بیان نشان‌داد؛ همچنین در گروه‌های والپروات و متادون۱+والپروات۲ اکتساب و بیان تحمل نسبت‌به گروه مورفین کاهش معنی‌داری پیدا-کردند.

نتیجه‌گیری: به‌طورکلی نتایج تحقیق حاضر نشان‌می‌دهد ترکیب دو داروی والپروات و متادون، خصوصاً با نسبت ۲ به ۱ در کاهش وابستگی و تحمل به مورفین دارای اثربخشیِ بیشتری است.

واژگان کلیدی: وابستگی به مورفین، متادون، والپروات

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

شیوع بالای اعتیاد به اوپیوئیدها ازجمله مواردی است که توجه به درمان معتادان را ضروری‌می‌کند. به دلیل بروز آثار گوناگون پس از مصرف اوپیوئیدها، ترک اعتیاد به این مواد نیز با مشکلات زیادی همراه است. اگرچه اوپیوئیدهایی مانند مورفین، مسکن‌هایی مفید برای استفاده بالینی هستند، مشکل عمده درخصوص مصرف مزمن آنها، تحمل و وابستگی است (۱). گیرنده‌های اوپیوئیدی که به‌طور گسترده در ناحیهٔ تگمنتوم شکمی و هستهٔ آکومبنس توزیع‌شده‌اند با اتصال اوپیوئیدها در این مناطق و مهار اینترنورون‌های مهاریِ گابائرژیک، مدار پاداش را فعال و اثر پاداشی را القامی‌کنند (۲). غیرحساس‌شدن یا تنظیم کاهشی گیرنده‌های اوپیوئیدی که به‌دنبال مصرف این مواد ایجادمی‌شود، به‌عنوان مسئول ایجاد تحمل شناخته‌شده‌اند (۳)؛ وابستگی نیز با مصرف طولانی‌مدت دارو و به دلیل تغییرهای تطابقی در مغز ایجادمی‌شود به‌طوری‌که ادامه حضور دارو برای حفظ عملکرد طبیعی سلول‌ها ضروری است. وابستگی فیزیکی که ناشی از ایجاد تحمل نسبت‌به داروست، هنگامی نمودمی‌کنند که مصرف دارو، قطع یا آنتاگونیست آن مصرف‌شود (٤). در درمان اعتیاد به مواد، متادون، شایع‌ترین داروی تجویزشده است، متادون (مانند هروئین) آگونیست کامل برای گیرنده‌های مو (μ) است (۵)؛ امّا به‌طور تقریبی، تمام ویژگی‌های فارماکولوژیکی مورفین ازقبیل بی‌دردی، تحمل، وابستگی و سایر آثار تضعیف‌کننده سیستم اعصاب مرکزی را دارد (٦).

داروهای ضدتشنج گروه تحریک‌کننده سیستم گابائرژیک مانند والپروات که به‌طور گسترده در بالین به‌عنوان ضدتشنج و تثبیت‌کننده خلق‌وخو استفاده‌می‌شود، می‌تواند به‌طور عمده با افزایش سطح نوروترانسمیتر گابا در سطح سیناپس از طریق فعال‌کردن گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز، آنزیم اختصاصی در تبدیل گلوتامیک اسید به گابا، به کاهش سطح تحریک‌پذیری نورون‌ها منجرشود (۷). به‌تازگی از داروهای تحریک‌کننده سیستم گابا به‌ویژه، والپروات در درمان بیماران وابسته به مواد مخدر (مورفین) استفاده‌می‌شود (۸ تا ۱۰)؛ ساختار اثر این داروها در کاهش وابستگی از طریق بالابردن سطح گابا و به تبع آن، کاهش میزان دوپامین ترشح‌شده از ناحیه تگمنتوم شکمی به هسته آکومبنس است. همان‌طورکه پیش‌تر گفته‌شد در پدیده وابستگی، مورفین با مهار سیستم گابائرژیک باعث افزایش ترشح دوپامین از ناحیه تگمنتوم شکمی به هسته آکومبنس می‌شود (۱۱و ۲)؛ در این راستا نشان‌داده‌شد که تزریق داخل صفاقی داروهای محرک گابا مانند والپروات به موش‌های وابسته به مورفین، علائم ترک ناشی از نالوکسان را کاهش‌می‌دهد (۱۰). در مطالعه‌ای دیگر، مصرف والپروات در موش‌ها مانع از القای حساسیت به مورفین شد، اما نتوانست بیان حساسیت به مورفین را مهارکند (۷)؛ همچنین دیگر مطالعات نشان‌داده‌اند که داروی ضدتشنج دیوالپورکس شدت و فرکانس ولع و مدت زمان مصرف کوکائین را به‌طور قابل‌توجهی کاهش‌می‌دهد (۱۲).

با توجه به معضل اعتیاد و عدم درمان قطعی معتادان توسط داروهای رایج و همچنین با توجه به اینکه در درمان‌های ژنریک امروزه برای درمان بیماری‌های مختلف از ترکیب‌های دارویی برای درمان بهتر و مؤثرتر استفاده‌می‌شود (۱۳ و١٤)؛ همچنین با توجه به وجود گزارش‌های متعدد از تأثیرپذیری حیوانات آزمایشگاهی معتاد به داروهای تحریک‌کننده سیستم گابائرژیک (۸، ۹و ۱۰)، در مطالعه حاضر به اثر درمانی ترکیبی داروی اختصاصی اعتیاد یعنی متادون و داروی بالابرنده سطح گابا در مغز، یعنی والپروات پرداخته‌شده و با آثار مصرف تک‌تک داروها مقایسه‌شده‌است.

مواد و روش‌ها

حیوانات: در این مطالعه از ۹۸ سر موش سوری نر نژاد NMRI با میانگین وزنی ۲۰ تا ۲۵ گرم استفاده‌شد. حیوانات در قفس‌های هفت تایی با دورهٔ شبانه‌روزی

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

طبیعی و در دمای C° ۲۴-۲۲ با آب و غذای کافی نگهداری‌می‌شدند.

مواد: در این تحقیق، پودر مورفین سولفات و پودر متادون (تماد، ایران) و آمپول نالوکسان (تولید دارو، ایران) و پودر والپروات سدیم (سیگما، آمریکا) مورد استفاده قرارگرفتند و تمام داروها در نرمال سالین (۰/۹ درصد) حل‌شدند.

گروه‌های مورد مطالعه: ۹۸ سر موش سوری به‌صورت تصادفی در هفت گروه به شرح زیر تقسیم‌بندی‌شدند:

۱- نرمال سالین؛ ۲- مورفین سولفات؛ ۳- متادون (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)؛ ٤- والپروات (۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)؛ ٥- والپروات + متادون به نسبت ۱ به ۱ (به‌ترتیب ۷۵ + ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)؛ ٦- والپروات + متادون به نسبت ۱ به ۲ (به‌ترتیب ۵۰ + ۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ۷- والپروات + متادون به نسبت ۲ به ۱ (به‌ترتیب ۱۰۰ + ۳/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم).

روش ایجاد اعتیاد به مورفین سولفات در حیوانات مورد مطالعه

برای ایجاد اعتیاد در موش‌های گروه دو تا هفت دوزهای افزایشی مورفین برحسب میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن حیوان به شکل داخل صفاقی (i.p.) به‌مدت هفت روز پیاپی به‌صورت دوبار در روز (صبح و عصر) و به شکل زیر تزریق‌می‌شد: روز اول ۱۰، روز دوم ۲۰، روز سوم و چهارم ٤۰، روز پنجم ٦۰، روز ششم ۸۰ و روز هفتم mg/kg ۱۰۰ (۱۵)؛ در روز هشتم (Test day) فقط ۱ دوز mg/kg ۱۰۰ مورفین به تمامی گروه‌ها در نوبت صبح تزریق‌می‌شد.

چگونگی بررسی بیان و اکتساب وابستگی به مورفین سولفات

برای بررسی وابستگی از بروز علائم ترک مورفین به‌دنبال تزریق نالوکسان (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) استفاده‌شد؛ برای این منظور، چهار علامت پرش، اسهال، روی دو پا ایستادن و لیسیدن اندام‌های جلویی به‌عنوان شاخص وابستگی درنظرگرفته‌شد. برای مشاهده رفتارهای وابستگی در روز هشتم ۲ ساعت بعد از تزریق مورفین تزریق نالوکسان صورت‌گرفته، سپس حیوان در محفظه شیشه‌ای قرارمی‌گرفت و به‌مدت ۳۰ دقیقه بررسی رفتاری می‌شد (۱٦). در گروه درمانیِ اکتساب ۳۰ دقیقه پیش از تزریق مورفین در طول مدت هشت روز داروها تزریق‌می‌شد؛ اما در گروه بیان به تمامی گروه‌های درمانی فقط در روز هشتم (روز تست) ۳۰ دقیقه پیش از تزریق مورفین دارو تزریق‌می‌شد.

چگونگی بررسی بروز تحمل به آثار بی‌دردی مورفین سولفات:

برای این منظور در روز هشتم ۳۰ دقیقه، پیش و بعد از تزریق مورفین آزمون درد با تست آب داغ صورت‌می‌گرفت؛ نحوه انجام کار به این صورت بود که ابتدا حیوان به‌مدت ۱۵ دقیقه در داخل محفظه محدودکننده (restrainer) تحت شرایط استاندارد آزمایشگاه قرار‌گرفته، سپس ۱ سانتی‌متر انتهای دم موش در آب داغ با حرارت ۰/۵±٥٦ درجه سانتی‌گراد غوطه‌ور شد و هنگامی‌که حیوان با بیرون‌کشیدن دم خود از آب، عکس‌العمل‌نشان‌می‌داد کرونومتر قطع می‌شد؛ در این آزمایش برای جلوگیری از هرگونه آسیب بافتی، یک زمان قطع (cut off time) ۱۰ ثانیه‌ای درنظرگرفته‌شد. در هر گروه، زمان تأخیر برای بیرون‌کشیدن دم، سه بار با فواصل ۳ دقیقه اندازه‌گیری‌شد و میانگین آن به‌عنوان زمان تأخیر پیش یا بعد از مصرف مورفین محاسبه‌شد. برای مقایسه زمان تاخیر آزمون درد در گروه‌های مختلف از فرمول حدکثر اثر ممکن (%MPE: Maximal Possible Effect) استفاده‌شد (۱۷).

$$MPE = \frac{\text{تأخیر پس از پیش درمان (ثانیه)} - \text{تاخیر پس از درمان (ثانیه)}}{\text{تأخیر پس از پیش درمان (ثانیه)} - \text{زمان قطع}} \times 100$$

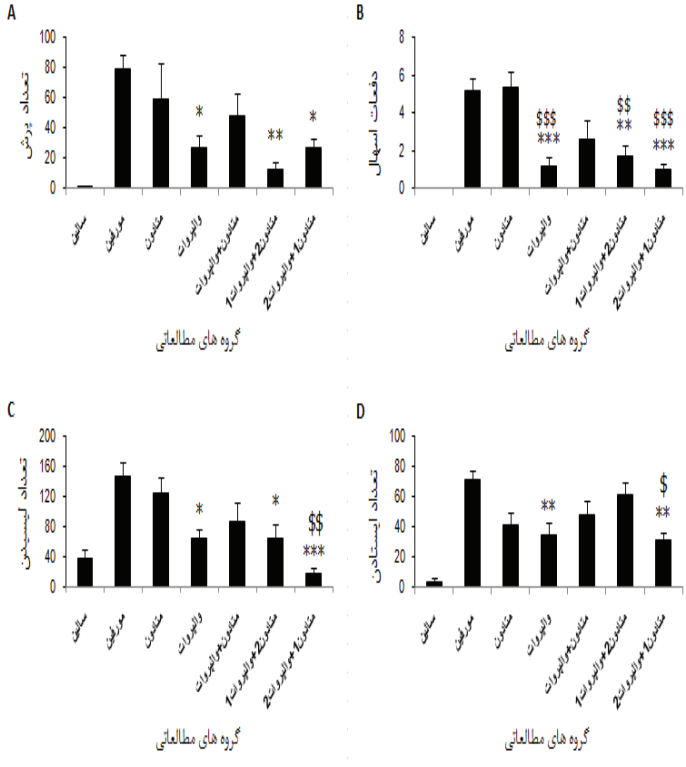
روش‌های آماری

در این مطالعه برای آنالیز آماری از نرم‌افزار sigma stat نسخه ۳/۵ استفاده‌شد. تمامی نتایج حاصل به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان‌شد. مقایسه آماری میان گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و پُست تست تکمیلی توکی انجام‌گرفت و اختلاف با سطح P<۰/۰۵ به‌عنوان حداقل پاسخ معنی‌دار درنظرگرفته‌شد. آنالیز داده‌های غیرپارامتریک که در این تحقیق، فقط شامل بررسی تحمل در گروه بیان بود نیز به‌وسیله آزمون کروسکال- والیس و پُست تست دونز (Dunn's Method) صورت‌پذیرفت.

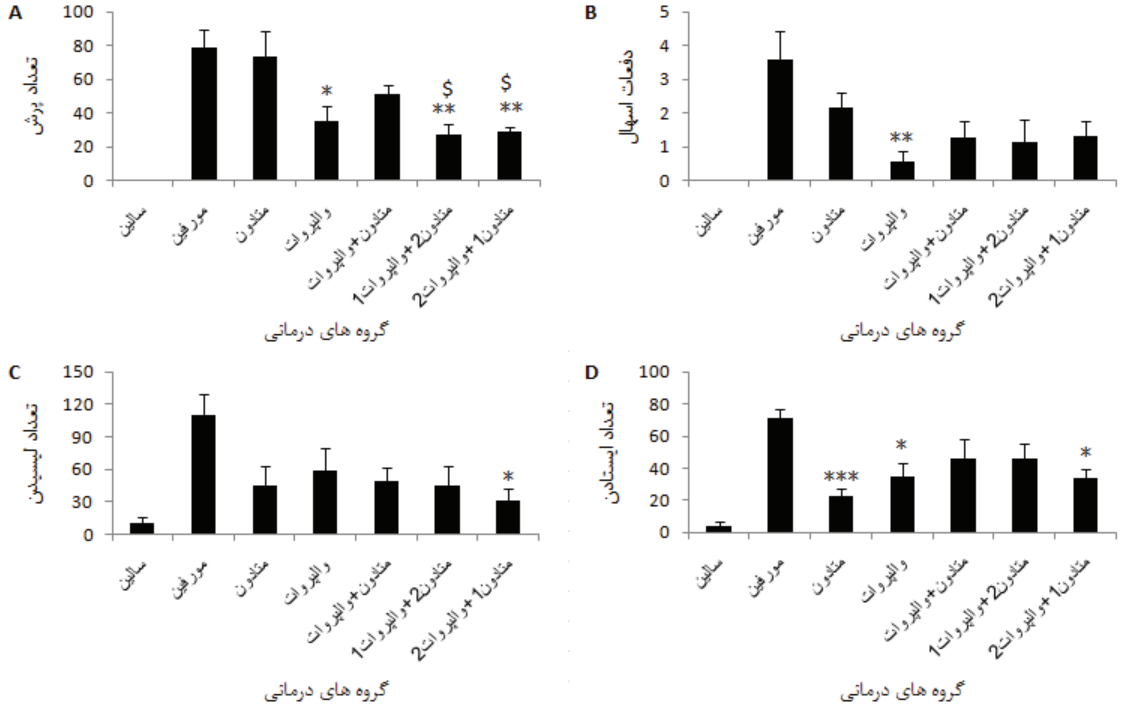
نتایج

بررسی اثر والپروات، متادون و ترکیبی آنها بر میزان اکتساب وابستگی به مورفین سولفات

همان‌طورکه در نمودار شماره ۱ نشان‌داده‌می‌شود در گروه‌های درمانی والپروات و ترکیبی متادون+والپروات با نسبت‌های ۲ به ۱ و ۱ به ۲، علائم پرش، اسهال، لیسیدن و روی دو پا ایستادن نسبت‌به گروه مورفین کاهش معنی‌دار داشته‌است. پرش به‌عنوان شاخص‌ترین رفتار وابستگی در گروه‌های درمانی یادشده به‌ترتیب ٦٦، ٨٤ و ٦٧ درصد کاهش‌یافت؛ همین اعداد برای رفتارهای اسهال، لیسیدن و روی دوپا ایستادن به‌ترتیب (۷۸، ٦٨ و ۸۱)، (٥٦، ٥٦ و ۸۸) و (٥١، ١٣ و ٥٦)، به‌دست‌آمد. لازم به اشاره است درخصوص علائم اسهال، لیسیدن و روی دو پا ایستادن اثر ترکیبی دو داروی والپروات و متادون از اثر متادون به‌تنهایی، بارزتر و معنی دارتر شد.



نمودار شماره ۱. اثر والپروات و متادون به‌صورت تک‌تک و ترکیبی روی اکتساب وابستگی. ستون‌ها میانگین± انحراف معیار از میانگین است. علائم * و $ به‌ترتیب تفاوت با گروه مورفین و متادون است. * یا $، ** یا $$ *** یا $$$ به‌ترتیب P یا احتمال کمتر از ۰/۰۵، ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ است (n=7)



نمودار شماره ۲. اثر والپروات و متادون به‌صورت تک‌تک و ترکیبی روی بیان وابستگی. ستون‌ها میانگین± انحراف معیار از میانگین هستند. علائم * و $ به‌ترتیب تفاوت با گروه مورفین و متادون را نشان‌می‌دهند. * یا $، ** و *** به‌ترتیب P یا احتمال کمتر از ۰/۰۵، ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ است (n=7).

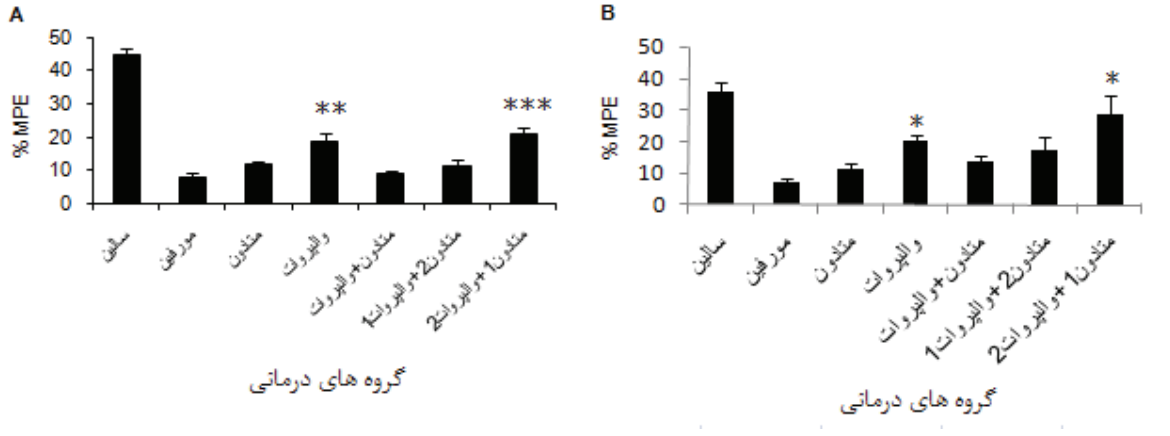
بررسی اثر والپروات، متادون و ترکیبی آنها بر میزان بیان وابستگی به مورفین سولفات

در نمودار شماره ۲، اثر مصرف حاد والپروات، متادون و ترکیبی آنها بر بیان علائم ترک مورفین نشان‌داده‌شده‌است. در گروه‌های درمانی والپروات و ترکیبی والپروات+متادون با نسبت‌های ۱ به ۲ و ۲ به ۱ علائم پرش، اسهال، لیسیدن و روی دو پا ایستادن، نسبت‌به گروه مورفین کاهش‌یافته‌است. رفتار پرش در گروه‌های درمانی یادشده به‌ترتیب ۵۵، ٦٦ و ٦٣ درصد کاهش معنی‌دار داشت. در رفتار اسهال گروه درمانی والپروات با نسبت ٨٤ درصد و در رفتار لیسیدن گروه ترکیبیِ والپروات۲ + متادون۱ با نسبت ۷۲ درصد در مقایسه با گروه مورفین، دارای کاهشی معنی‌دار بودند؛ این دو گروه در علامت روی دو پا ایستادن نیز به‌ترتیب با نسبت ۵۱ و ۵۲ درصد کاهش معنی‌دار نشان‌دادند. لازم به اشاره است درخصوص علامت پرش اثر ترکیبی دو داروی والپروات و متادون از اثر متادون به‌تنهایی بهتر عمل‌کرده‌است.

بررسی اثر والپروات، متادون و ترکیب آن دو بر میزان تحمل به آثار بی‌دردی مورفین سولفات

در قسمت A شکل ۳ اثر والپروات و متادون بر اکتساب تحمل نشان‌داده‌شده‌است. همان‌طورکه ملاحظه می‌شود در گروه والپروات به‌تنهایی و در گروه درمان ترکیبیِ والپروات ۲ + متادون۱، پاسخ بی‌دردی به مورفین به‌ترتیب با میانگین ۱۸/۷۷±۲/۲٤ و ۲۰/۹۳±۲/۰۳ نسبت‌به گروه مورفین با میانگین ۷/۹۱±۱/۵۲ افزایش‌یافت و درنتیجه در این گروه‌های درمانی، کاهش اکتساب تحمل به‌دست‌آمد. در قسمت B شکل یادشده، اثر والپروات و متادون بر بیان تحمل به مورفین نشان‌داده‌شده‌است؛ در اینجا نیز گروه‌های

درمانی یادشده در مقایسه با گروه مورفین توانستند به‌طور معنی‌داری پاسخ بی‌دردی به مورفین را به‌ترتیب با میانگین ۱/۹۴±۲۰/۳۲ و ۵/۸۶±۲۸/۷۵ نسبت‌به گروه مورفین (۱/۴۹±۷/۰۵) افزایش و میزان بیان تحمل را کاهش‌دهند.



نمودار شماره ۳. اثر والپروات، متادون و ترکیب‌های آن دو بر میزان تحمل به مورفین. **A**: گروه درمانی اکتساب و **B**: گروه درمانی بیان. ستون‌ها میانگین± انحراف معیار از میانگین هستند. *P<۰/۰۵، **P<01/0 و ***P<۰/۰۰۱

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه برای القای تحمل و وابستگی به مورفین در موش‌های سوری از تزریق داخل صفاقی آن با دوز افزایشی از ۱۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌مدت هفت روز و به‌صورت دوبار در روز (صبح و عصر) استفاده‌شد و مشاهده‌شد که تجویز مداوم مورفین به القای تحمل به آثار بی‌دردی آن منجرمی‌شود، به‌طوری‌که در حیوانات تحمل‌یافته، تجویز دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین نتوانست آثار بی‌دردی را القاکند؛ ازسوی‌دیگر، مصرف مکرر مورفین به ایجاد علائم ترک پس از تجویز نالوکسان منجرشد؛ همچنین مشاهده‌شد که در گروه درمانِ ترکیبیِ والپروات۲ + متادون۱ به‌طور شاخصی القایِ تحمل مهار و علائم وابستگی کاهش‌یافته‌است؛ این نتایج توسط آزمایش‌های پیشین که تجویز والپروات به همراه مورفین، طی دورهٔ درمانی اکتساب می‌تواند توسعه تحمل به آثار بی‌دردی مورفین را کاهش‌دهد، تأییدمی‌شود (۱۸). گزارش‌شده‌است که والپروات مهارکننده گابا ترانس آمیناز و سوکسینیل سمی‌آلدهید دهیدروژناز است (۱۹)؛ بنابراین، افزایش گابا توسط والپروات، توجیهی احتمالی برای عمل ضددردی آن است؛ همچنین گزارش‌شده‌است که خواص ضددردی والپروات ممکن است مربوط به فعال‌شدن سیستم پروانکفالینی در مغز موش باشد (۲۰). در مطالعه حاضر، والپروات توانست تحمل نسبت‌به آثار ضددردی مورفین را کاهش‌دهد. گزارش‌شده‌است که تغییر در سطح انتشار سروتونین در CNS آثار بی‌دردی مورفین را تحت تأثیر قرارمی‌دهد و همچنین شناخته‌شده‌است که تجویز مورفین، باعث رهایش سروتونین در CNS از طریق مهار رهایش گابا می‌شود؛ بنابراین انتظار‌می‌رود که تجویز مواد گابائرژیک اگزوژن برای جلوگیری از افزایش جریان سروتونین و دوپامین ناشی از مورفین نقش‌داشته‌باشند؛ همچنین گزارش‌شده‌است که تزریق آگونیست گابا (موسیمول) در هسته رافه پشتی اثر انتشار سروتونین توسط مورفین را مسدودمی‌کند (۲۱)؛ علاوه‌براین، گزارش‌شده‌است که والپروات به‌طور قابل‌توجه باعث کاهش سطح سروتونین در هیپوتالاموس و مخچه می‌شود (۲۲)؛ این مسئله ممکن است یکی از ساختارهای احتمالی آثار مشاهده‌شده برای والپروات را توضیح‌دهد. در ادامه آزمایش‌ها که به بررسی علائم ترک توسط نالوکسان پرداخته‌شد نیز مشاهده‌شد که به‌

صورت اکثریت در هر چهار علامت مورد بررسی گروه ترکیبیِ والپروات۲ + متادون۱ دارای اثر درمانی شاخص‌تری بوده‌است؛ در مطالعات پیشین نیز مشاهده‌شده‌است که تجویز داخل صفاقی داروهای محرک گابا، مانند والپروات می‌توانند علائم ترک ناشی از نالوکسان را کاهش‌دهند (۱۰). ساختار اثر والپروات همان‌طورکه پیش‌تر اشاره‌شد از طریق افزایش اثر سیستم گابائرژیک و کاهش اثر سیستم گلوتاماترژیک است (۷)؛ این مسئله به‌خوبی شناخته‌شده‌است که مواد اوپیوئیدی برای تنظیم فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیهٔ تگمنتوم شکمی و ایجاد آثار پاداشی بسیار اهمیت‌دارند؛ علاوه‌بر‌این، سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک یک عملکرد مرکزی در تغییرهای رفتاری را فراهم‌می‌کند که بر اثر قرارگرفتن در معرض مداوم مواد رخ‌می‌دهد. گزارش‌شده‌است که مورفین گیرنده‌های μ اوپیوئیدی در ناحیهٔ تگمنتوم شکمی را تحریک‌می‌کند و انتقال دوپامینرژیک مزولیمبیک را افزایش‌می‌دهد (۲). متادون به‌عنوان رایج‌ترین داروی تجویزشده برای درمان اعتیاد، یک آگونیست کامل گیرنده‌های اوپیوئیدی است که تمایل زیادی برای گیرنده‌های μ و تمایل کمتری برای گیرنده‌های δ و κ دارد. متادون از طرفی باعث بلوک گیرنده‌های پتاسیمی، گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی و گیرنده‌های سروتونینی می‌شود که به ایجاد عوارض جانبی مصرف این دارو منجرمی‌شود (۵)؛ در مقابل مشخص شده‌است که اینترنورون‌های گابائرژیک مرکزی فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک ناحیهٔ تگمنتوم شکمی را از طریق مهار تونیک این نورون‌ها تعدیل‌می‌کنند. نورون‌های گلوتاماتی که از آمیگدال می‌آیند نیز به فعال‌شدن نورون‌های دوپامینی منجرمی‌شوند. والپروات با مهار گابا ترانس آمیناز و درنتیجه، مهار تخریب گابا و تحریک گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز و افزایش سنتز گابا می‌تواند فعالیت سیستم گابائرژیک مرکزی را افزایش‌دهد و سطح گابای خارج سلولی را در مغز بالابرد و سطح گلوتامات را کاهش‌دهد (۹ تا ۱۱). با توجه به نتایج حاصل از مطالعه حاضر، این فرضیه که والپروات، خاصیت آنتاگونیستی برای مورفین دارد، بسیار قابل‌اطمینان به‌نظرمی‌رسد؛ بنابراین یک احتمال این است که مهار گابا ترانس آمیناز برای والپروات، نقش کلیدی را در این مدولاسیون بازی‌کند و باعث مهار تخریب گابا، افزایش سنتز گابا و ارتقای سطح خارج سلولی گابا و متعاقب آن، افزایش فعالیت سیستم گابائرژیک شود؛ بنابراین افزایش انتقال دوپامینرژیک ناشی از مورفین ضعیف‌شده و درنتیجه، القای وابستگی به آن مهارخواهدشد؛ ازطرفی نشان‌داده‌شده‌است که قرارگرفتن در معرض مزمن مواد اوپیوئیدی باعث تغییر در برخی از مسیرهای انتقال سیگنال درون سلولی می‌شود. یک تنظیم افزایشی در مسیر cAMP به‌عنوان یک تغییر مهم انطباقی ناشی از قرارگرفتن در معرض مزمن اوپیوئیدها شناخته‌شده‌است و با تحمل و وابستگی که در سطح سلول‌های عصبی رخ‌می‌دهد، مرتبط است (۲۳). مکانیسم حساسیت‌زدایی گیرنده‌های اوپیوئیدی که توسط اوپیوئیدها القامی‌شود توسط فسفوریلاسیون گیرنده‌ها اتفاق‌می‌افتد؛ برای نمونه، کاهش حساسیت القاشده توسط آگونیست هر گیرنده، مصادف با فسفوریلاسیون آن گیرنده است (۲٤)؛ به‌تازگی نشان‌داده‌شده‌است که پروتئین کیناز C و برخی از کینازهای مزدوج با G پروتئین و گروه β آدرنوسپتور کیناز۱ در کاهش حساسیت حاد اوپیوئیدی دخالت‌دارند (۲۵) و آنچه بیشتر گزارش‌شده‌است، این است که والپروات آثاری قابل‌توجه در مسیر سیگنالینگ پروتئین کیناز C (PKC) تولیدمی‌کند و باعث کاهش فعالیت PKC و کاهش سطوح ایزوفرم‌های مختلف PKC می‌شود (۲٦)؛ علاوه‌براین، ازآنجاکه این دارو به‌عنوان یک داروی ضد‌صرع به‌طور گسترده استفاده‌می‌شود، به‌راحتی در درمان بالینی قابل‌دسترس بوده، بارزتر از بسیاری ترکیب‌های دیگر می‌تواند علائم ترک ناشی از مواد را تضعیف‌کند.

به‌طورکلی، نتایج این مطالعه نشان‌داد که درمان ترکیبی با متادون و والپروات در کاهش اکتساب و بیان تحمل و وابستگی بهتر از متادون یا والپروات به‌تنهایی عمل‌می‌کند؛ به‌احتمال، این اثر از طریق تقویت سیستم گابائرژیک توسط والپروات بوده که موجب مهار آثار تضعیفی مورفین روی این سیستم است. به‌هرحال،

معالجه کلینیکی بیماران معتاد از طریق درمان ترکیبی داروهای یادشده به مطالعات تکمیلی بیشتری ازجمله بررسی ساختارهای مؤثر و همچنین بررسی سایر علائم ترک نیازداشته که جزء محدودیت‌های این تحقیق محسوب می‌شوند و مدنظر نویسندگان مقاله هستند.

تشکر و تقدیر

نویسندگان این مقاله از دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه شاهد، گروه فیزیولوژی که حمایت از این طرح را به‌عهده‌داشتند، سپاسگزاری‌می‌کنند.

منابع

1- Ree VJM, Gerrits MAFM, Vanderschuren LJMJ. Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology, and medicine. Pharmacol Rev. 1999; 51: 341-396.

2- Vries D, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. Neuroscience. 2002; 22 (9): 3321-3325.

3- Dupen A, Shen D, Ersek M. Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. Pain Manage Nurs. 2007; 8(3): 113-121.

4- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. San Francisco: MacGraw- Hill Lange; 2006.

5- Hughes AL, Nutt D. Neurobiology of addiction and implications for treatment. The British Journal of Psychiatry. 2003; 182: 97-100.

6- Lobmaier P, Gossop M, Waal H, Bramness J. The pharmacological treatment of opioid addiction - a clinical perspective. Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66: 537 – 545.

7- Li JX, Zhang Q, Liang JH. Valproate prevents the induction, but not the expression of morphine sensitization in mice. BEHAV BRAIN RES. 2004; 152: 251-257.

8- Vorma H, Katila H. Effect of valproate on benzodiazepine withdrawal severity in opioid-dependent subjects: a pilot study. Heroin Addict Relat Clin Probl. 2011; 13(1): 15-20.

9- Cousins MS, Roberts DC, de Wit H. GABA (B) receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. Drug Alcohol Depend. 2002 Feb 1; 65(3):209-20.

10- Beozertseva SV, Andreev BV. The effects of GABA positive agents on the formation of morphine dependence and on the manifestations of withdrawal syndrome. ESKP Klin Farmakol. 2000; 63: 19-23.

11- Hyman SE, Malenka RC, et al. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. Annual review of neuroscience. 2006; 29: 565-598.

12- Myrick H, Henderson S, Brady KT, Malcome R, Measom M. Divalproex loading in the treatment of cocaine dependence. J Psychoactive Drugs. 2001; 33 (3): 283-287.

13- Borowicz KK, Swiader M, Drelewska1 E, Czuczwar SJ. Interactions between riluzole and conventional antiepileptic drugs - a comparison of results obtained in the subthreshold method and isobolographic analysis. J Neural Transm. 2004; 111: 1511-1522.

14- Habibi B, Hassanzadeh K. Evaluation of Effects of Dextrometorphan and Midazolam on Morphin-Induced Tolerance and Dependence in Mice. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008; 4(4): 253-260.

15- Li T, Hou Y, Cao W, Yan CX, Chen T, Li SB. Naloxone - precipitated withdrawal enhances ERK phosphorilation in prefrontal association cortex and accumbens of morphine - dependent mice. Neurosci Let. 2010; 468: 348-352.

16- Cappendijk SLT, Vries RD, Dzoljic MR. Excitatory amino acid receptor antagonists and naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-dependent mice. Eur Neuropsychophopharm. 1993; 3(2):111–116.

17- Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I, Nakanishi S. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. Proc Natl Acad Sci. 2003; 100(10): 6169-6173.

18- Dobashi T, Tanabe S, Jin H, Nishino T, Aoe T. Valproate attenuates the development of morphine antinociceptive tolerance. Neurosci Let. 2010; 485: 125-128.

19- Ginawi OT, Al-Shabanah OA, Al-Matroudi AM, El-Hadiyah TMH. Effect of valproic acid on food intake and nociception in morphine-dependent mice. Saudi Pharmaceutical Journal. 2006; 14: 3-4.

20- Vion-Dury J, Cupo A, Jarry T. Analgesic properties of valproic acid might be related to activation of pro-enkephalin system in rat brain. Brain Res. 1987; 408: 243-6.

21- Tao R, Auerbach SB. GABAergic and glutamatergic afferents in the dorsal raphe nucleus mediate morphine-induced increases in serotonin efflux in the rat central nervous system. J Pharmacol Exp Ther. 2002; 303: 704-10.

22- Baf MH, Subhah MN, Lakshmana Km, Rao BS. Sodium valproate induces alterations in monoamine levels in different regions of the rat brain. Neurochem Int. 1994; 24: 67-72.

23- Nestler EJ. Under siege: the brain opiate. Neuron. 1996; 16: 897–900.

24- Yu Y, Zhang L, Yin XX, Sun H, Uhl GR, Wang JB. μ Opioid receptor phosphorylation, desensitization, and ligand efficacy. J Biol Chem. 1997; 272: 28869-28874.

25- Liu JG, Liao XP, Gong ZH, Qin BY. The difference between methadone and morphine in regulation of δ-opioid receptors underlies the antagonistic effect of methadone on morphine-mediated cellular actions. Eur J Pharmacol. 1999; 373: 233-239.

26- Mu P, Yu LC. Valproic acid sodium inhibits the morphine-induced conditioned place preference in the central nervous system of rats. Neurosci Let. 2007; 426: 135-138.