

بررسی اثرات بروموکریپتین و سولپیراید بر روند وابستگی و علائم قطع مصرف مرفین در موش سوری نر

بهلول حبیبی اصل، داود احمدی، کامبیز حسن زاده، محمد چرخ پور*

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تاریخ دریافت: ۸۶۷/۲۳، تاریخ پذیرش: ۸۶۸/۱۳

Evaluation the effect of bromocriptine and sulpiride on morphine dependence and withdrawal syndrome in mice

Habibi Asl B., Ahmadi D., Hasanzadeh K., Charkhpour M.*

School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences

Received: 2007/10/15, Accepted: 2008/2/2

Objectives: Several studies indicate that dopaminergic system has important role on morphine induced dependence and withdrawal syndrome. The aim of this study was to evaluate possible role of D_2 receptor- by using bromocriptine and sulpiride (respectively agonist and antagonist of this receptor)- on morphine induced dependence and withdrawal signs. **Methods:** Experiments were performed on 17 groups ($n=8$) of adult male mice weighing between 20 and 25 g. Animals received saline (10 ml/kg, i.p.) or vehicle of drugs (DMSO 7% v/v + distilled water- 10 ml/kg, i.p.) or morphine (50 mg/kg, i.p.) or morphine with bromocriptine or sulpiride (10, 20, 40 mg/kg, i.p.) or morphine with both of drugs (bromocriptine and sulpiride). For evaluating of morphine dependence, animals received drugs one hour after morphine injection for six days. In order to assay of withdrawal symptoms drugs were injected only on the last day of morphine administration (6th day). For induction of withdrawal syndrome, naloxone (4 mg/kg, i.p.) was injected two hours after morphine injection on the last day and withdrawal signs (jumping and standing on feet) were evaluated for 30 minutes after naloxone injection. **Results:** The results showed that bromocriptine has developed the morphine dependence and withdrawal syndrome significantly ($p<0.05$) but sulpiride only affected on number of standing on feet in dependence test study significantly ($p<0.05$) furthermore coadministration of bromocriptine and sulpiride could not affect on morphine dependence but increased the number of jumping in withdrawal syndrome study significantly ($p<0.05$). **Conclusion:** D_2 receptors of dopaminergic system have a main role in morphine dependence and withdrawal syndrome but there are controversial results and the final effect of D_2 agonists and antagonists administration remain to be elucidated.

Key words: Morphine, Bromocriptine, Sulpiride, Dependence, Withdrawal syndrome.

زمینه و هدف: مطالعات متعددی حاکی از نقش مهم سیستم دوپامینرژیک در بروز تحمل و متعاقب آن وابستگی و بروز علائم قطع مصرف ناشی از مرفین وجود دارد. هدف از اجرای این تحقیق بررسی نقش احتمالی گیرنده های D_2 - با استفاده از بروموکریپتین و سولپیراید (به ترتیب آگونیست و آنتاگونیست این گیرنده)- بر روند وابستگی به مرفین از یک طرف و همچنین علائم قطع مصرف ناشی از مرفین می باشد. **روشها:** آزمایشات بر روی ۱۷ گروه ۸ تایی از موشهای سوری نر با محدوده وزنی ۲۰ الی ۲۵ گرم انجام پذیرفت. گروههای مورد مطالعه شامل گروههای کنترل سالین (۱۰ ml/kg, i.p.) و حامل داروها (DMSO 7% v/v + آب مقطر - ۱۰ ml/kg, i.p.)، گروههای دریافت کننده مرفین به تنهایی (۵۰ mg/kg, i.p.) یا به همراه بروموکریپتین و سولپیراید (در سه دوز ۱۰، ۲۰، ۴۰ mg/kg, i.p.) و گروههای توأم درمانی مرفین به همراه هر دو دارو (بروموکریپتین و سولپیراید) بودند. برای مطالعه وابستگی، تزریق داروها یک ساعت بعد از تجویز مرفین به مدت شش روز صورت پذیرفت ولی در مورد تأثیر داروها بر روی علائم قطع مصرف، تجویز داروها فقط در روز آخر (روز ششم) انجام گرفت. سپس در تمامی گروهها، تجویز نالوکسون (۴ mg/kg, i.p.) دو ساعت بعد از تزریق مرفین در روز ششم انجام گرفته و به مدت نیم ساعت تعداد پرش و ایستادن روی دو پا شمارش گردید. **یافتهها:** بررسیها نشان دادند در گروههای دریافت کننده بروموکریپتین، میزان وابستگی به مرفین و علائم قطع مصرف مرفین به صورت معنی داری افزایش می یابد ($p<0.05$)، ولی در گروههای دریافت کننده سولپیراید تنها علامت ایستادن روی دو پا در آزمون وابستگی تغییر معنی داری نشان داد ($p<0.05$). در گروههایی هم که مرفین به همراه بروموکریپتین و سولپیراید دریافت کرده بودند، تغییری در میزان وابستگی به مرفین ایجاد نشد اما در مورد تأثیر بر روی علائم محرومیت، تعداد پرش به طور معنی داری افزایش یافت ($p<0.05$). **نتیجه گیری:** گیرنده های D_2 سیستم دوپامینرژیک در وابستگی و علائم قطع مصرف مرفین نقش دارند ولی پیش بینی اثر نهایی حاصل از مصرف آگونیست و یا آنتاگونیستهای گیرنده های مزبور پیچیده و اغلب ضد و نقیض خواهد بود.

واژه های کلیدی: مرفین، بروموکریپتین، سولپیراید، وابستگی، علائم قطع مصرف.

*Corresponding Author: Dr. Mohammad Charkhpour, Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical sciences, Tel: 0411- 3372250; Fax: 0411- 3344798; E-mail: charkhpour@yahoo.com

*نویسنده مسئول: دکتر محمد چرخ پور، استادیار، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تلفن: ۰۴۱۱ - ۳۳۷۲۲۵۰، نامبر: ۳۳۴۴۷۹۸

۱- مقدمه

امروزه وابستگی دارویی و متعاقب آن بروز اعتیاد، از معضلات مهم بشری در جوامع مختلف به شمار می‌آید. لذا یکی از اهداف محققین در این خصوص، یافتن راه‌حلهایی جهت کاهش وابستگی دارویی و اعتیاد به آن می‌باشد.

امروزه اپیوئیدها به عنوان یکی از بهترین گروه‌های دارویی جهت کاهش دردهای شدید حاد و مزمن همچنان به طور وسیع به کار گرفته می‌شوند. متناهی مشکل عمده‌ای که سر راه مصرف طولانی مدت اپیوئیدها وجود دارد مسئله بروز تحمل و بدن‌بال آن بروز وابستگی به آنها می‌باشد. وابستگی شدیدی که به این داروها از لحاظ جسمانی و روانی پیش می‌آید درمان را با مشکلات زیادی روبرو کرده و ترک اعتیاد را مشکلتر می‌سازد.

در سالهای اخیر مطالعات بسیاری روشنگر نقش سیستم‌های بیوآمینی در بروز آثار مختلف جسمی و روانی اپیوئیدها بوده است (۵-۱). در بروز پدیده وابستگی به اپیوئیدها، دخالت مسیرهای مختلف نورونی در سیستم عصبی مرکزی مطرح است که یکی از عمده‌ترین آنها مسیر دوپامینرژیک می‌باشد که به عنوان یک مسیر مهم در پیدایش تحمل و وابستگی به اپیوئیدها مطرح می‌باشد (۸-۶). متعاقب مصرف حاد و مزمن اپیوئیدها (از جمله مرفین)، آزادسازی دوپامین از هسته‌های مختلف مغزی بویژه هسته آکومبسن دچار تغییر می‌شود (۱۰، ۹). مصرف حاد مرفین سبب آزادسازی دوپامین از VTA (ventral tegmental area) به سمت هسته آکومبسن می‌شود، در حالیکه بعد از قطع مصرف مزمن مرفین، در میزان دوپامین منطقه کاهش دیده می‌شود (۱۱ و ۱۲). نتایج بررسی‌های پیشین بر نقش و اهمیت گیرنده‌های دوپامینی از جمله D_2 در پاداش دهی مغزی و وابستگی فیزیکی و روانی دلالت دارد (۱۳). مطالعات نشان داده‌اند که قطع مسیر دوپامینرژیک فوق‌الذکر رفتارهای جستجوگرانه دارو را کاهش می‌دهد. همچنین فعال شدن گیرنده‌های D_1 و D_2 ، با کاهش علائم قطع مصرف همراه بوده است (۱۴). از طرف دیگر نتایج بررسی‌های برخی دیگر از محققین حاکی از کاهش آزادسازی دوپامین در مسیر دوپامینرژیک واقع در هسته آکومبسن در خلال قطع مصرف اپیوئیدها می‌باشد (۱۵، ۱۴، ۱۱، ۱۰).

لذا با توجه به مطالعات قبلی در این زمینه، می‌توان در کل چنین نتیجه‌گیری کرد که سطح دوپامین مغزی در طی مصرف حاد مرفین، افزایش و بعد از قطع مصرف مزمن مرفین، کاهش نشان می‌دهد (۱۰، ۱۴، ۱۱، ۱۵). بنابراین به نظر می‌رسد که با جلوگیری از ازدیاد فعالیت سیستم دوپامینرژیک در طی مصرف حاد مرفین و بالعکس با

افزایش دادن فعالیت این سیستم در طی زمان ترک، بتوان علائم سندرم محرومیت از مصرف مرفین را کاهش دهد. لذا در مطالعه حاضر سعی بر این است تا نقش گیرنده‌های D_2 را در این زمینه بررسی کنیم لذا داروهای بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های D_2) و سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده‌های D_2) (۱۶) جهت ارزیابی بر روند وابستگی به مرفین از یک طرف و همچنین علائم قطع مصرف ناشی از مرفین مورد بررسی قرار گرفتند.

۲- مواد و روش کار

۲-۱: حیوانات

در این مطالعه ۱۳۶ موش سوری نر (در ۱۷ گروه ۸ تایی) با وزنی در حدود ۲۵-۲۰ گرم مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات در قفس‌های جداگانه با درجه حرارت تنظیم شده ($22 \pm 3^\circ C$) و در یک چرخه شبانه روزی ۱۲:۱۲ ساعته (۸ صبح الی ۸ بعدازظهر) نگهداری می‌شدند. غذا و آب به حد کافی در دسترس بود. این وضعیت تا اتمام آزمایشات ادامه داشت. کلیه جراحی‌ها و آزمایشات در فاز روشنایی از سیکل شبانه روزی انجام شدند. کارهای انجام گرفته بر روی حیوانات، منطبق بر دستورالعمل کمیته اخلاق منطقه‌ای دانشگاه بوده است.

۲-۲: مواد

مواد بکار رفته عبارت بودند از سولفات مرفین (شرکت داروپخش- ایران)، سولپیراید (Sigma - آلمان)، بروموکریپتین (کارخانه مینو- ایران)، دی متیل سولفوکساید (Merck - آلمان) و نالوکسون (تولید دارو- ایران).

دی متیل سولفوکساید به عنوان حلال جهت تزریق داروهای بروموکریپتین و سولپیراید به صورت داخل صفاقی با غلظت ۷٪ حجمی/حجمی به کار رفته است. سولفات مرفین نیز در حلال ایزوتونیک سالین (۰/۹٪) حل شده و بصورت داخل صفاقی تزریق می‌شد.

۲-۳: بررسی اثر بروموکریپتین و سولپیراید در بروز وابستگی به مرفین

گروه‌های مربوط به مطالعه تأثیر داروها بر بروز وابستگی به مرفین عبارت بودند از: گروه کنترل سالی- (۱۰ ml/kg/day, i.p.)، گروه کنترل حامل داروها (DMSO) (۵۰ mg/kg/day, i.p.)، گروه کنترل مرفین (۱۰ ml/kg/day, i.p.)، بعلاوه حامل داروها (۱۰ ml/kg/day, i.p.)، گروه‌های درمانی بروموکریپتین (۴۰ و ۲۰ mg/kg/day, i.p.) بعلاوه مرفین، گروه‌های درمانی سولپیراید (۴۰ و ۲۰ mg/kg/day, i.p.) و بعلاوه مرفین و گروه توأم درمانی بروموکریپتین

تفاوت‌های آماری معنی‌داری در تعداد پرش ($p < 0/001$) و ایستادن روی دو پا ($p < 0/05$) بین گروه دریافت‌کننده مرفین با گروه‌های کنترل سالین و حامل داروها وجود دارد.

۲-۳: اثر بروموکرپتین و سولپیراید در بروز وابستگی به مرفین

بروموکرپتین در دوزهای (۲۰ و ۴۰ mg/kg) تعداد پرش را به طور معنی‌داری افزایش داده ($p < 0/05$) و وابستگی به مرفین را افزوده است. اما در دوز (۱۰ mg/kg) اثر معنی‌داری بر تعداد پرش نداشته است. اما در مورد رفتار ایستادن روی دو پا، بروموکرپتین در تمامی دوزها این رفتار را به طور معنی‌داری افزایش داده است ($p < 0/05$) (شکل ۲).

در مورد سولپیراید نیز چنانچه در شکل ۲ دیده می‌شود، سولپیراید در تمامی دوزها تعداد ایستادن روی پاها را به طور معنی‌داری افزایش داده ($p < 0/05$) اما بر روی علامت رفتاری پرش اثر معنی‌دار و قابل ملاحظه‌ای نداشته است ($p > 0/05$). تأثیر مصرف همزمان بروموکرپتین (۴۰ mg/kg/day) و سولپیراید (۲۰ mg/kg/day) نیز اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل مرفین ایجاد نکرده است ($p > 0/05$) (شکل ۳).

۳-۳: اثر بروموکرپتین و سولپیراید بر روی علائم محرومیت از مرفین

بروموکرپتین در دوزهای (۲۰ و ۴۰ mg/kg) تعداد پرش و ایستادن روی دو پا ($p < 0/05$) را به طور معنی‌داری افزوده است (شکل ۴). از طرف دیگر سولپیراید اثر معنی‌داری بر بروز علائم رفتاری سندرم قطع مصرف مرفین نداشته است ($p > 0/05$) (شکل ۴). توأم درمانی بروموکرپتین (۲۰ mg/kg/day) و سولپیراید (۴۰ mg/kg/day) تعداد پرش را به طور معنی‌داری افزایش داده است ($p < 0/05$)، اما اثر معنی‌داری بر روی تعداد ایستادن روی دو پا نشان نداده است (شکل ۳).

بعلاوه سولپیراید (فقط در یک دوز منتخب که بر اساس بالاترین نتیجه گرفته شده از آزمونهای قبلی است) و مرفین. گروههای فوق‌الذکر رژیمهای دارویی را به مدت ۶ روز دریافت می‌کردند. در گروههای فوق به مدت شش روز تجویز بروموکرپتین و سولپیراید هر روز یک ساعت بعد از تجویز مرفین صورت گرفته و در روز آخر دو ساعت بعد از تجویز مرفین (گروه کنترل سالین و حامل داروها تجویز مرفین نداشت)، نالوکسون با دوز (۴ mg/kg, i.p.) تجویز شده و علائم پرش (تعداد) و ایستادن روی دو پا (تعداد) به مدت نیم ساعت مورد بررسی قرار می‌گرفت.

۲-۴: بررسی اثر بروموکرپتین و سولپیراید بر روی علائم محرومیت از مرفین

در این سری از آزمایشات، گروههای دریافت‌کننده بروموکرپتین (سه دوز)، سولپیراید (سه دوز) و گروه توأم درمانی بروموکرپتین بعلاوه سولپیراید (فقط در یک دوز منتخب که بر اساس بالاترین نتیجه گرفته شده از آزمونهای قبلی است) وجود داشت که فقط در روز آخر (روز ششم) یک ساعت بعد از مرفین تجویز انجام می‌گرفت.

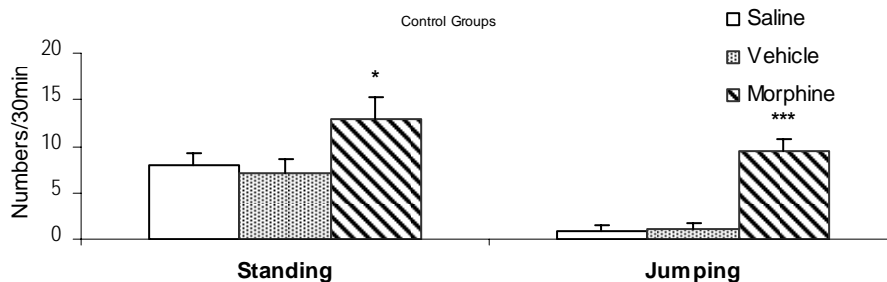
۲-۵: روشهای آماری

نتایج حاصل از آزمایشات بصورت $mean + S.E.M$ نشان داده شدند. برای مقایسه نتایج بین گروهی از روشهای آماری one way ANOVA به همراه پس آزمون Tukey استفاده شد. $p < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

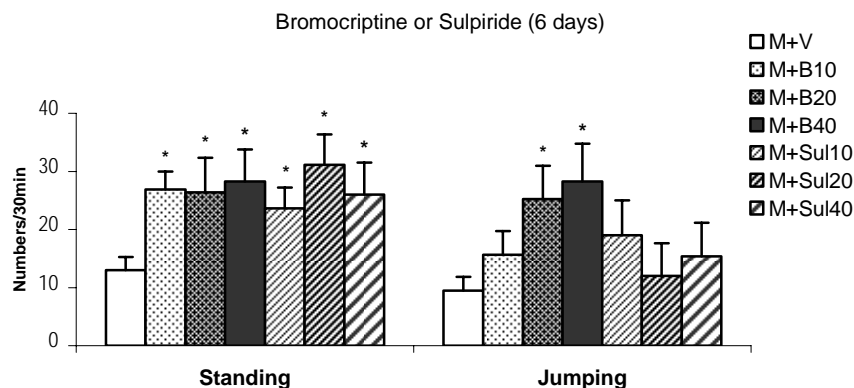
۳- نتایج

۳-۱: ایجاد وابستگی در موش سوری و القاء سندرم ترک

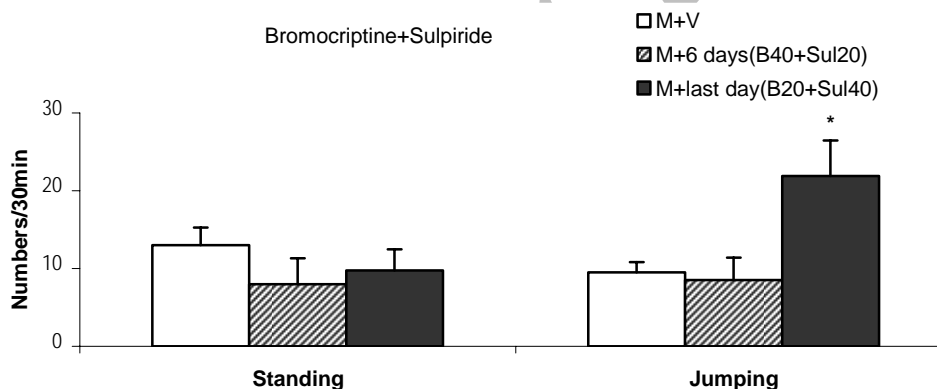
برای بررسی صحت روش ایجاد وابستگی و القاء علائم ترک از مرفین، مطابق روش توضیح داده شده در بخش قبلی عمل شده و همانگونه که در شکل ۱ دیده می‌شود،



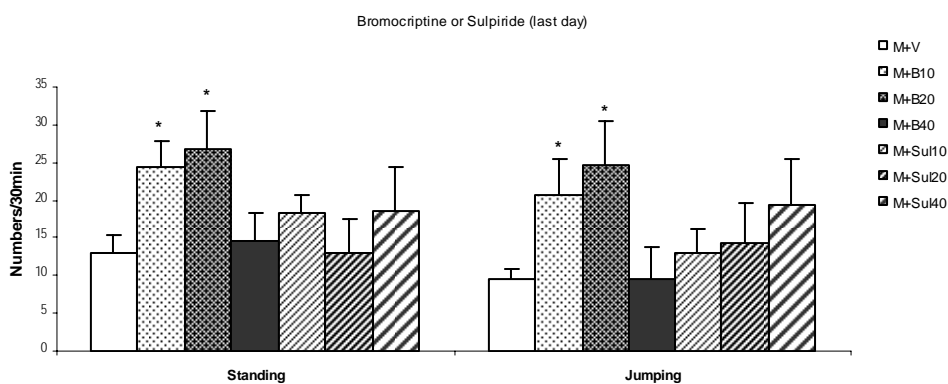
شکل ۱: مقایسه تعداد پرش و ایستادن روی دو پا در گروههای دریافت‌کننده مرفین (۵۰ mg/kg, i.p.)، حامل داروها (DMSO 7% V/V + آب مقطر) (۱۰ ml/kg, i.p.) و سالین (۱۰ ml/kg, i.p.) به مدت شش روز. در روز آخر نالوکسون (۴ mg/kg, i.p.) ۲ ساعت بعد از تجویز مواد فوق تزریق شده است. هر ستون بیانگر Mean + SEM برای ۸ موش سوری بوده و تفاوت‌های آماری نسبت به گروه سالین به شکل ($p < 0/05$) * و ($p < 0/001$) *** نشان داده شده است. DMSO=Dimethylsulfoxide, i.p.=intraperitoneals



شکل ۲: مقایسه تعداد پرش و ایستادن روی دو پا در گروههای دریافت کننده دوزهای مختلف بروموکریپتین یا سولپیراید (۱۰،۲۰،۴۰ mg/kg,i.p.) به همراه مرفین (۵۰ mg/kg,i.p.) یک ساعت بعد از تجویز مرفین به مدت ۶ روز. تمامی گروهها در روز آخر دو ساعت بعد از تجویز مرفین، نالوکسون (۱ mg/kg,i.p.) دریافت کردند. هر ستون بیانگر Mean+SEM برای ۸ موش سوری بوده و تفاوتهای آماری نسبت به گروه M+V به شکل (* $p < 0.05$) نشان داده شده است.
B=Bromocriptine, M=Morphine, Sul=Sulpiride, V=Vehicle



شکل ۳: مقایسه تعداد پرش و ایستادن روی دو پا در گروههای دریافت کننده توأم بروموکریپتین (۴۰ mg/kg,i.p.) و سولپیراید (۲۰ mg/kg,i.p.) به همراه مرفین (۵۰ mg/kg,i.p.) یک ساعت بعد از تجویز مرفین به مدت ۶ روز و همچنین مقایسه این دو علامت در گروههای دریافت کننده توأم بروموکریپتین (۲۰ mg/kg,i.p.) و سولپیراید (۴۰ mg/kg,i.p.) یک ساعت بعد از تجویز مرفین (۵۰ mg/kg,i.p.) در روز ششم. تمامی گروهها در روز آخر دو ساعت بعد از تجویز مرفین، نالوکسون (۱ mg/kg,i.p.) دریافت کردند. هر ستون بیانگر Mean + SEM برای ۸ موش سوری می باشد. تفاوتهای آماری معنی دار بین گروهها مشاهده نگردید.
B=Bromocriptine, M=Morphine, Sul=Sulpiride, V=Vehicle



شکل ۴: مقایسه تعداد پرش و ایستادن روی دو پا در گروههای دریافت کننده دوزهای مختلف بروموکریپتین یا سولپیراید (۱۰،۲۰،۴۰ mg/kg,i.p.) یک ساعت بعد از تجویز مرفین (۵۰ mg/kg,i.p.) در روز ششم. تمامی گروهها شش روز مرفین دریافت کرده و در روز آخر دو ساعت بعد از تجویز مرفین، نالوکسون (۱ mg/kg,i.p.) تزریق شده است. هر ستون بیانگر Mean + SEM برای ۸ موش سوری بوده و تفاوتهای آماری نسبت به گروه M+V به شکل (* $p < 0.05$) نشان داده شده است.
B=Bromocriptine, M=Morphine, Sul=Sulpiride, V=Vehicle

۴- بحث

می باشد (۲۳). به هنگام ترک ناگهانی مصرف مرفین، علائم سندرم ترک بوقوع می پیوندد. از طرفی مطالعات نشان داده اند که در این هنگام سطح دوپامین بطور غیر قابل جبران کاهش و سطح گلوتامات نیز به همین شکل افزایش می یابد (۱۲). که این یافته ها با نتایج حاصل از مطالعه حاضر در برخی موارد همخوانی دارد. نتایج حاصل از مطالعات قبلی برخی محققین نشان داده است که سولپیراید بعنوان آنتاگونیست گیرنده های دوپامینی D_2 اثر چندانی بر تعداد پرش القا شده به وسیله نالوکسان در موشهای وابسته نداشته و فقط در دوز ($12/5 \text{ mg/kg, i.p.}$) تعداد پرش را به طور معنی داری کاهش داده ولی بر روی میزان اسهال (به عنوان علامت دیگری از سندرم قطع مصرف مرفین) تأثیر معنی داری نداشته است (۱۴). نتایج حاصل از تجویز $qinpirol$ (آگونیست اختصاصی گیرنده D_2) نیز تعداد پرش را به طور معنی داری در دوزهای ($0/1$ و $0/5 \text{ mg/kg, i.p.}$) افزایش داده در حالی که در همان دوزها میزان اسهال را به طور معنی داری کاهش داده است (۱۴). نتایج حاصل از دیگر مطالعه انجام شده در زمینه افزایش وابستگی به مرفین، نشان داده است که تجویز بروموکریپتین ($16/8, 4 \text{ mg/kg, ip}$) و سولپیراید ($12, 25, 50 \text{ mg/kg, i.p.}$) اثر معنی داری بر تعداد پرش القا شده بوسیله نالوکسون در موش و افزایش وابستگی به مرفین نداشته اند (۱۴)، که با نتایج مطالعه حاضر در مورد سولپیراید ($10, 20, 40 \text{ mg/kg}$) هم خوانی دارد اما برخلاف نتایج مربوط به بروموکریپتین ($10, 20, 40 \text{ mg/kg}$) است. در یک مطالعه دیگر، سولپیراید (5 mg/kg) علائم سندرم ترک مرفین را به طور معنی داری افزایش داده است (۲۴)، که برخلاف نتایج حاصل از مطالعه حاضر در مورد سولپیراید ($10, 20, 40 \text{ mg/kg}$) می باشد که تأثیر معنی داری بر علائم قطع مصرف مرفین نشان نداده است. در مطالعات گذشته این مطلب بیان شده است که تحریک گیرنده دوپامینی D_2 منجر به کاهش تحریک آدنیلات سیکلاز و متعاقب آن کاهش مقدار cAMP می شود (۲۲). که این مسئله منجر به تداخل در مکانیسم بیوشیمیایی ایجاد وابستگی شده و سبب افزایش ثانویه در بیان آدنیلات سیکلات (توسعه وابستگی) و متعاقب آن بازگشت تولید cAMP به مقدار قبل از تحریک دارو می شود که این اثرات می تواند با اثرات مرفین در توسعه وابستگی و بروز علائم ترک مصرف مرفین اثر سینرژیستی داشته و میزان وابستگی و علائم سندرم قطع مصرف مرفین را افزایش دهد که همسو و سازگار با نتایج حاصل از تجویز بروموکریپتین در مطالعه حاضر است. در مطالعه حاضر بروموکریپتین ($10, 20, 40 \text{ mg/kg}$) میزان

تحریک گیرنده های آپوئیدی مو بواسطه آپوئیدها مهمترین عامل در اثر تقویت (Reinforcing) ناشی از مصرف آپوئیدهای شبه مرفین می باشد (۱۷ و ۱۸). گیرنده های آپوئیدی مو بطور وسیع در سیستم عصبی مرکزی خصوصاً در VTA و هسته آکومبنس (Nucleus Accumbens) توزیع یافته اند (۱۹). مطالعات قبلی حاکی از آن هستند که آپوئیدها با تحریک گیرنده های مو، اعصاب بینابینی مهاری گابارژیک را در VTA مهار کرده و بنابراین سبب افزایش آزادسازی دوپامین از این ناحیه به سمت هسته آکومبنس می شوند (۲۰). قبل از تفسیر نتایج حاصل ابتدا لازم است که مکانیسم های بیوشیمیایی، سلولی و مولکولی بروز وابستگی را مرور کنیم. مکانیسم بیوشیمیایی که به عنوان یک اصل مسلم در بروز وابستگی و تحمل به مرفین پذیرفته شده است این است که مصرف حاد مرفین آدنیلات سیکلاز را در لوکوس سروئوس (یکی از مراکز دخیل در بروز علائم قطع مصرف) مهار می کند و با این عمل باعث کاهش تشکیل cAMP می شود. از طرفی مصرف مزمن مرفین سبب یک افزایش ثانویه در بیان آدنیلات سیکلاز شده تا اینکه تولید cAMP در حضور مرفین به حالت طبیعی برگردد، همچنین در هنگام ترک حاد مرفین یک افزایش جهشی در تولید cAMP اتفاق می افتد که باعث بروز علائم سندرم ترک می شود، تا اینکه سطح بالای بیان آدنیلات سیکلاز به حالت طبیعی برگردد (۲۱، ۲۲، ۱۴).

با توجه به یافته های قبلی محققین، دیده شده که مصرف حاد مرفین با کاهش ساخت دوپامین در قشر مغز و هیپوکامپ همراه است (احتمالاً بدلیل ازدیاد اثرات مهاری گیرنده های μ - هترورسپتوری واقع بر روی انتهای دوپامینرژیک) (۲). در مقابل، بهنگام مصرف مزمن مرفین با افزایش ساخت دوپامین (مشابه با سروتونین) در استریاتوم و هیپوتالاموس روبرو هستیم (احتمالاً بدلیل تأثیر غیر مستقیم مهاری آپوئیدها بر روی گابا). بهنگام قطع مصرف مزمن مرفین و یا تجویز نالوکسون نیز با افزایش فعالیت گابا، کاهش بارزی در ریلیز دوپامین در ناحیه مزولیمبیک و نیگرواستریاتال مشاهده می گردد (۲). در هنگام مصرف حاد مرفین پاداش دهی که ناشی از فعال سازی مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک و سایر مسیرهای احتمالی است اتفاق می افتد که با مزمن شدن مصرف دارو تحمل و وابستگی اتفاق می افتد که ناشی از تغییرات تطابقی در گیرنده ها، ترانسپورترها و پیامبرهای ثانویه و عوامل دیگر مثل افزایش آدنیلات سیکلاز و افزایش ترانسپورتر دوپامین

وابستگی به مرفین را به طور معنی داری افزایش داده است که همسو با فرض اولیه ما است. تجویز مزمن بروموکریپتین با تحریک گیرنده پس سیناپسی D₂ و افزایش اثرات دوپامینی باعث افزایش وابستگی به مرفین شده است (۲۲،۲۴).

اما بر خلاف انتظار ما تجویز بروموکریپتین در روز آخر علائم قطع مصرف را افزایش داده است. در توضیح این اثر باید اشاره‌ای به مطالب قبلی داشته باشیم. گیرنده D₂ به صورت پس و پیش سیناپسی وجود دارد که گیرنده پیش سیناپسی از نوع اتورسپتور می باشد و تحریک آن منجر به کاهش اثرات دوپامینی می شود (۲۲)، همانطور که در قسمت های قبل بیان شد در هنگام بروز علائم قطع مصرف کاهش فعالیت دوپامینی را داریم (۲۲)، از این رو بروموکریپتین با دوزهای بکار رفته در این مطالعه، با اثر بر گیرنده پیش سیناپسی D₂ و تحریک آن منجر به کاهش فعالیت دوپامینی شده و میزان علائم قطع مصرف مرفین را افزایش داده است. همچنین در مطالعه ما، تجویز توأم بروموکریپتین و سولپیراید اثر معنی داری بر میزان وابستگی به مرفین نداشته است که احتمالاً آنتاگونیزه کردن اثرات بروموکریپتین توسط سولپیراید، در بروز این اثر دخیل بوده باشد.

در بررسی نتایج سولپیراید و اثر آن بر وابستگی، انتظار داشتیم که سولپیراید (۱۰،۲۰،۴۰ mg/kg) با کاهش اثرات دوپامینی، وابستگی به مرفین را کاهش دهد. که این پدیده اتفاق نیفتاد و سولپیراید اثر معنی داری در افزایش یا کاهش وابستگی به مرفین نداشته است. اما سولپیراید توانسته است تا در دوز (۲۰ mg/kg) تعداد ایستادن روی دو پا را به طور معنی دار افزایش دهد، که ممکن است بدلیل

مصرف سیستمیک دارو و بالطبع بروز اثرات دو گانه مهاری سولپیراید بر روی گیرنده پیش و پس سیناپسی D₂ در مناطق مختلف مغز چنین نتایج متناقضی حاصل گشته است. تجویز توأم بروموکریپتین و سولپیراید تعداد پرش را به طور معنی داری افزایش داده است که کاهش اثرات دوپامینی ناشی از تحریک گیرنده پیش سیناپسی D₂ توسط بروموکریپتین و مهار گیرنده پس سیناپسی توسط سولپیراید ممکن است در این مورد نقش داشته باشند. همچنین این نتایج می تواند مربوط به تغییرات در انتقالهای سروتونرژیک، کاتکول آمینی و یا گاباژرژیک باشد (۱۴).

در توضیح کلی مطلب باید گفت که در مطالعات قبلی به وضوح نشان داده شده که یکی از فاکتورهای مهم در نحوه تأثیر داروها بر علائم قطع مصرف مرفین این است که دارو در چه زمانی و در کدام مرحله از وابستگی و علائم قطع مصرف تجویز شده باشد، که این فاکتور ممکن است نتایج ضد و نقیض گزارش شده از سایر مطالعات را توضیح دهد (۲۴).

در کل نتایج حاصل از این مطالعه و مطالعات دیگر نشان می دهد که نقش دوپامین در بروز علائم سندرم قطع مصرف و وابستگی تا حدودی دوگانه است که وجود زیرگروه های رسپتوری متعدد چه به صورت پیش سیناپسی و چه پس سیناپسی در این رفتار دوگانه تأثیر گذارند (۱۴،۲۴). لذا بنظر می رسد که جهت مطالعات و بررسی های بعدی در این زمینه از دوزهای متفاوت و همچنین آنتاگونیست و آگونیستهای سایر گیرنده های دوپامینی مانند گیرنده D₁ نیز در این زمینه استفاده شود.

5- References:

- 1- Vihavainen T., Mijatovic J., Piepponen T.P., Tuominen R.K., Ahtee L. Effect of morphine on locomotor activity and striatal monoamine metabolism in nicotine-withdrawn mice, *Behav Brain Res.*, 2006, 173:85-93.
- 2- Sastre-Coll A., Esteban S., Garcia-Sevilla J.A. Supersensitivity of 5-HT_{1A} autoreceptors and alpha2-adrenoceptors regulating monoamine synthesis in the brain of morphine-dependent rats, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 2002, 365:210-219.
- 3- Rusakov D.J., Borisova E.V., Tronnikov S.I., Kuznetzova M.N., Veretinskaya A.G., Gamaley N.B., Sudakov S.K. Biochemical resistance to development of morphine-dependence in rats: biogenic amines, its receptors and antibodies, *Drug Alcohol Depend.*, 1992, 30:289-92.
- 4- Vetrile L.A., Basharova L.A., Igon'kina S.I., Trekova N.A., Evseev V.A. The effect of catecholamine and serotonin antibodies on pain sensitivity and the development of morphine

- tolerance in experimental drug addiction, *Biull Eksp Biol Med.*, 1993, 116:453-455.
- 5- Ahtee L., Attila L.M. Cerebral monoamine neurotransmitters in opioid withdrawal and dependence, *Med Biol.*, 1987, 65:113-119.
 - 6- Dockstader C.L., Rubinstein M., Grandy D.K., Low M.J., van der Kooy D. The D₂ receptor is critical in mediating opiate motivation only in opiate-dependent and withdrawn mice, *Eur J Neurosci.*, 2001, 13:995-1001.
 - 7- Chartoff E.H., Mague S.D., Barhight M.F., Smith A.M., Carlezon W.A. Behavioral and molecular effects of dopamine D₁ receptor stimulation during naloxone-precipitated morphine withdrawal, *J Neurosci.*, 2006, 26:6450-6457.
 - 8- Diaz S.L., Kemmling A.K., Rubio M.C., Balerio G.N. Morphine withdrawal syndrome: involvement of the dopaminergic system in prepubertal male and female mice, *Pharmacol Biochem Behav.*, 2005, 82:601-607.
 - 9- Spiga S., Puddu M.C., Pisano M., Diana M. Morphine withdrawal-induced morphological changes in the nucleus accumbens, *Eur J Neurosci.*, 2005, 22:2332-2340.
 - 10- Walters C.L., Aston-Jones G., Druhan J.P. Expression of fos-related antigens in the nucleus accumbens during opiate withdrawal and their attenuation by a D₂ dopamine receptor agonist, *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23:307-315.
 - 11- Devoto P., Flore G., Pira L., Diana M., Gessa G.L. Co-release of noradrenaline and dopamine in the prefrontal cortex after acute morphine and during morphine withdrawal, *Psychopharmacology*, 2002, 160:220-224.
 - 12- Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. Rang and Dale's Pharmacology. Churchill Livingstone, London, 2007.
 - 13- Bratcher N.A., Farmer-Dougan V., Dougan J.D., Heidenreich B.A., Garris P.A. The role of dopamine in reinforcement: changes in reinforcement sensitivity induced by D₁-type, D₂-type, and nonselective dopamine receptor agonists, *J Exp Anal Behav.*, 2005, 84:371-399.
 - 14- Zarrindast M.R., Habibi M., Borzabadi S., Fazli-Tabaei S., Yahyavi S.H., Rostamin P. The effect of dopamine receptor agents on naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice, *Eur J pharmacol.*, 2002, 451:287-293.
 - 15- Miller A.D., Forster G.L., Yeomans J.S., Blaha C.D. Midbrain muscarinic receptors modulate morphine-induced accumbal and striatal dopamine efflux in the rat, *Neuroscience*, 2005, 136:531-538.
 - 16- Gomaa A.A., Mohamed L.H., Ahmed H.N. Modification of morphine-induced analgesia, tolerance and dependence by bromocriptine, *Eur J Pharmacol.*, 1989, 170:129-135.
 - 17- Self D.W., Stein L. Receptor subtypes in opioid and stimulant reward, *Pharmacol Toxicol.*, 1992, 70:87-94.
 - 18- De Vries T.J., Shippenberg T.S. Neural systems underlying opiate addiction, *J Neurosci.*, 2002, 22:3321-3325.
 - 19- Speciale S.G., Manaye K.F., Sadeq M., German D.C. Opioid receptors in midbrain dopaminergic regions of the rat. II. Kappa and delta receptor autoradiography, *J Neural Transm Gen Sect.*, 1993, 91:53-66.
 - 20- Pierce R.C., Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neurosci Biobehav Rev.*, 2006, 30:215-238.
 - 21- Leonard A.S., Hell J.W. Cyclic AMP-dependent protein kinase and protein kinase C phosphorylate N-methyl-D-aspartate receptors at different sites, *J. Biol chem.*, 1997, 272:12107-12115.
 - 22- Webster R.A. Neurotransmitters, drugs and brain function. John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, 2001, 137-160 & 499-521.

-
- 23- Keith D.E., Anton B., Murray S.R., Zaki P.A., Chu P.C., Lissin D.V., Monteillet-Agius G., Stewart .PL., Evans C.J., von Zastrow M. mu-Opioid receptor internalization: opiate drugs have differential effects on a conserved endocytic mechanism in vitro and in the mammalian brain, *Mol. Pharmacol.*, 1998, 53:377-384.
- 24- El-Kadi A.O., Sharif S.I. (1998). The role of dopamine in the expression of morphine withdrawal, *Gen Pharmacol.*, 1998, 30:499-505.

Archive of SID