Archive of SID

تأثیر مصرف همزمان گاباپنتین و سدیم سلنیت بر بروز تحمل به اثرات ضد دردی مرفین و وابستگی به آن در موش سوری نر

محمد چرخ‌پور*[1]، بهلول حبیبی اصل[2]، سعید یعقوبی فرد[1]، کامبیز حسن‌زاده[1]

[1] دانشکدهٔ داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، [2] مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز

تاریخ دریافت: ۸۷/۲/۳ ، تاریخ پذیرش: ۸۷/۳/۱۳

Evaluation the effect of co-administration of gabapentin and sodium selenite on the development of tolerance to morphine analgesia and dependence in mice

Charkhpour M.[1*], Habibi Asl B. [2], Yagobifard S. [1], Hassanzadeh K. [1]

[1] School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran, [2] Drug applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran,

Received: 22 Apr. 2008, Accepted: 2 Jun. 2008

Objectives: The fundamental mechanisms including development of tolerance and dependence on opioides are relationship between glutamatergic system and analgesic effect of opioides. However other reports show only the analgesic effect of gabapentin on glutamatergic system and NMDA receptors. In this study we evaluate individual effects of gabapentin and sodium selenite alone as well as co-administration of these drugs on the development and dependence to morphine. **Methods:** Experiments were performed on 18 groups (n=8) of albino swiss male mice weighing 25-30 g. Animals received saline (10 ml/kg, i.p.), vehicle of drugs (saline normal- 10 ml/kg, i.p.) with morphine (50 mg/kg, i.p.), morphine with gabapentin (10, 20, 40 mg/kg, i.p.) or sodium selenite (1, 2, 4 mg/kg, i.p.), morphine with both of drugs (gabapentin 10 mg and sodium selenite 1 mg) for a period of four days. On the fifth day, a hot-plate test was done after administration of test dose of morphine (9 mg/kg, i.p.). In order to assay the effect of gabapentin and sodium selenite on morphine dependence, animals received morphine (50 mg/kg, s.c.) and saline or drugs for five days. Two hours after the last dose of morphine, the naloxone (4 mg/kg, i.p.) was injected and withdrawal signs (jumping and standing on feet) were recorded for 30 minutes. **Results:** The results showed that gabapentin (in all three doses) and sodium selenite (in two higher doses) decreased morphine tolerance ($p<0.05$-0.001) and co-administration of these drugs had the additive effect ($p<0.05$). In dependence studies, the administration of gabapentin and sodium selenite alone decreased withdrawal signs (in two higher doses- jumping: $p<0.01$-0.001, standing on feet: $p<0.05$-0.01) and gabapentin pluse sodium selenite had additive effect only on jumping ($p<0.001$). **Conclusion:** Our data indicate that glutamatergic system and additive effect of the related antagonists have an essential role on development of tolerance and dependence to morphine.

Key words: *Morphine, Gabapentin, Sodium Selenite, Tolerance, Dependence, Withdrawal syndrome.*

زمینه و هدف: یکی از مکانیسمهای بروز تحمل و وابستگی به اپیوئیدها نقش سیستم گلوتامانرژیک می باشد. در مطالعات قبلی دیده شد که ترکیبات گاباپنتین و سدیم سلنیت آثار مهارکننده‌گی بر روی فعالیت سیستم گلوتامانرژیک و گیرنده‌های NMDA دارند. در برخی مقالات نیز به اثرات ضد دردی گاباپنتین اشاره شده است. به همین دلیل بر آن شدیم که به مقایسهٔ اثر عوامل گاباپنتین و سدیم سلنیت به تنهائی و همزمان با هم بر روی تحمل و وابستگی به مرفین بپردازیم. **روش کار:** آزمایشات بر روی ۱۸ گروه ۸ تائی از موشهای سوری نر با محدودهٔ وزنی ۲۵ الی ۳۰ گرم انجام پذیرفت. گروههای مورد مطالعه در آزمایشات تحمل شامل گروههای دریافت کنندهٔ سالین(۱۰ml/kg, i.p.) ، مرفین (۱۰ mg/kg, i.p) + سالین، مرفین + گاباپنتین (۱۰ mg/kg, i.p.) + سدیم سلنیت (۱ mg/kg, i.p.) بودند. رژیمهای فوق ٤ روز تجویز شده و تحمل به اثرات ضد دردی مرفین در روز پنجم با استفاده از تست دوز مرفین (۹ mg/kg, i.p.) و آزمون هات پلیت بررسی شد. اما در مورد گروههای مورد مطالعه در آزمایشات وابستگی، تنها تفاوت موجود استفاده از روش تزریق زیر جلدی مرفین بوده و تأثیر داروها بر روی علایم قطع مصرف مرفین (تعداد پرش و ایستادن روی دو پا در نیم ساعت) در روز پنجم و با تجویز نالوکسون (٤ mg/kg, i.p.) دو ساعت بعد از تجویز مرفین بررسی شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان دادند که داروی گاباپنتین در هر سه دوز و سدیم سلنیت فقط در دو دوز بالای بکار رفته، تحمل به اثرات ضددردی مرفین را به طور معنی دار ($P<0/05$ - $0/001$)کاهش می‌دهند. تجویز همزمان این دو دارو نیز تأثیر فزاینده بر روی کاهش بروز تحمل به اثرات ضددردی مرفین ($p< 0/05$) نشان داده است. در مورد تاثیر بر میزان وابستگی ایجاد شده به مرفین، مشاهده گردید که گاباپنتین و سدیم سلنیت فقط در دو دوز بالا تعداد پرش ($p<0/01$-$0/001$) ایستادن روی دو پا ($p< 0/05$ - $0/01$) را به طور معنی‌دار کاهش می‌دهند. در گروههای توأم درمانی نیز داروها اثر بیشتری را فقط بر روی تعداد پرش ($P< 0/001$) نشان دادند. **نتیجه‌گیری:** نقش سیستم گلوتامانرژیک در پیدایش تحمل و وابستگی به مرفین نشان داده شد و تأثیر سینرژیستی استفاده از آنتاگونیستهای این سیستم در کاهش نیاز به افزایش دوز مرفین در صورت مصرف مزمن و کاهش وابستگی به مرفین ثابت گردید.

واژه های کلیدی: *مرفین، گاباپنتین، سدیم سلنیت، تحمل، وابستگی، علائم قطع مصرف.*

**Corresponding Author: Mohammad Charkhpour, Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical sciences, Tabriz, Iran,. Tel: +98-411-3372250; Fax: +98-411-3344798; E-mail: charkhpourm@yahoo.com*

*نویسنده مسئول: محمد چرخ پور، استادیار فارماکولوژی، دانشکدهٔ داروسازی،دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۳۳۷۲۲۵۰ - ۰۴۱۱، نمابر: ۳۳۴۴۷۹۸

www.SID.ir

Archive of SID

۱- مقدمه

اُپیوئیدها از معمول‌ترین و پرکاربردترین داروهای ضد درد هستند و در بین آنها مرفین مؤثرترین ضد درد با کاربرد بالینی می‌باشد. با این وجود کاربرد طولانی مدت این دارو همراه با عوارض جانبی متعددی می‌باشد که مهمترین آنها ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی و وابستگی فیزیکی و روانی نسبت به این دارو می‌باشد (۵-۱).

مکانیسم‌های سلولی و نورونی دخیل در پیدایش تحمل و وابستگی نسبت به مرفین، به طور کامل شناخته نشده است ولی دلایل زیادی مبنی بر نقش گیرنده‌های N ـ متیل ـ D ـ آسپارتات (NMDA) در تحمل و وابستگی نسبت به مرفین وجود دارد (۹-۲،۶). در مطالعات متعددی مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA توانسته‌اند از بروز تحمل و وابستگی نسبت به مرفین جلوگیری کنند (۱۰،۱۱). از طرف دیگر یکی از اثرات افزایش تحریک گیرنده‌های NMDA توسط اسیدآمینه‌های تحریکی، افزایش تولید نیتریک اکساید (NO) می‌باشد و برخی مقالات هم مؤید درگیری مسیر نیتریک اکساید در به وجود آمدن تحمل و وابستگی نسبت به مرفین هستند (۱،۱۲،۱۳). چنانچه استفاده از مهارکننده‌های نیتریک اکساید سنتتاز(NOS) نیز توانسته‌اند بر روی تحمل و وابستگی نسبت به مرفین اثر مهارکنندگی نشان دهند (۱۵-۱۳). در همین ارتباط دیده شده است که سلنیوم به طور قدرتمندی باعث مهار NOS می‌گردد (۱۶)، همچنین کاهش حساسیت گیرنده‌های NMDA به اسیدآمینه‌های تحریکی توسط سلنیوم دیده شده است (۱۷). از طرف دیگر با توجه به حضور سلنیوم در ساختمان گلوتاتیون پراکسیداز، نقش نوروپروتکتیو و آنتی اکسیدانی سلنیوم در مقالات و مطالعات قبلی به اثبات رسیده است (۲۰-۱۸). تأثیر داروی گاباپنتین در کاهش تحمل و وابستگی به مرفین و بهبود اثر ضد دردی آن هم دیده شده است (۲۵-۲۱).

در دو دهۀ گذشته پیشرفت های بزرگی در خصوص فعالیت گلوتامات به عنوان یک پیام آور عصبی در دستگاه اعصاب مرکزی پستانداران صورت گرفته است. گلوتامات به عنوان پیام آور تحریک اولیه در اغلب گیرنده‌های دستگاه اعصاب مرکزی مطرح است. تقریباً تمامی سلول‌های عصبی با گلوتامات و گیرنده‌های گلوتاماتی فعال شده و دپلاریزه می‌شوند. دو نوع گیرندۀ متابوتروپیک و یونوتروپیک برای گلوتامات شناسایی شده‌اند که گیرنده‌های متابوتروپیک متصل به پروتئین‌های G بوده و به عنوان سیستم پیام آور ثانویه درون سلولی فعالیت می‌کنند و گیرنده‌های یونوتروپیک که متصل به کانالهای یونی بوده و در زمان فعالیت تغییرات سریعی در میزان تراوایی یونهای سدیم، پتاسیم و کلسیم ایجاد می‌کنند. انواع گیرنده‌های یونوتروپیک عبارتند از:

۱ ـ N ـ متیل D ـ آسپارتات (NMDA) .

۲ ـ آلفا آمینو۳-هیدروکسی ۵-متیل ٤-ایزوکسازوپروپیونیک (AMPA)

۳ ـ اسید کائینات (KA)

که از سه نوع گیرندۀ مذکور عمدتاً نوع NMDA اهمیت بیشتری را در تحقیقات دارند (۲۶).

امروزه تحقیقات زیادی روی گیرندۀ NMDA انجام می‌پذیرد و مواد زیادی به عنوان آگونیست و آنتاگونیستهای این گیرنده معرفی شده‌اند و حتی بعضی از موادی که سالها مصارف پزشکی داشته‌اند، امروزه مشخص شده که جزء آنتاگونیستهای گیرنده های NMDA می‌باشد که می‌توان از آنها به کتامین، دکسترومتورفان، آمانتادین و . . . اشاره کرد (۲۷). از سوی دیگر مطالعات متعددی بر روی تأثیر آنتاگونیستهای NMDA بر روی تحمل ایجاد شده ناشی از ترکیبات اُپیوئیدی صورت داده‌اند که تقریباً همگی حاکی از کاهش میزان تحمل ایجاد شده ثانویه به مصرف ترکیبات اُپیوئیدی می‌باشند. همچنین مطالعات دیگری هم نشان داده‌اند که مصرف هم زمان ترکیبات اُپیوئیدی و آنتاگونیستهای گیرنده‌های NMDA سبب کاهش وابستگی به این دسته داروها نیز می‌شود (۱۰،۱۱،۲۷).

یکی از اثرات فعال شدن رسپتورهای NMDA، افزایش فعالیت NOS و در نتیجه افزایش میزان NO می‌باشد که این افزایش سطح NO از مهم تـــــرین عوامل دخیل در پیدایش تـــــحمل و وابستگی نسبت به مرفین بیان می‌گردد (۲-۶،۹،۲۸). از طرف دیگر مطالعات پیشین اثر آنتاگونیستهای گیرنده‌های NMDA در کاهش تحمل و وابستگی به اُپیوئیدها را ناشی از تأثیر این مواد در مهار فعالیت نیتریک اُکساید سنتتاز (NOS) عنوان کرده‌اند که این نشان دهندۀ نقش و اهمیت نیتریک اُکساید (NO) در فعالیت وانتقال مواد درون سلولی در گیرنده‌های NMDA می‌باشد (۱۳-۱،۱۲). تعدادی از مطالعات هم نشان داده‌اند که ترکیبات مهارکنندۀ NOS توانسته‌اند میزان تحمل و شدت علائم محرومیت ترکیبات اُپیوئیدی را کاهش دهـــــند (۱۵-۱۳). از طرفی مهارکنندگان NOS توانایی تنظیم حساسیت رفتاری ناشی از سوء مصرف محرکهای روانی را نیز دارا می‌باشند. همچنین نشان داده شده که مهارکننده‌های NOS توانایی کاهش حرص و ولع (Craving) و رفتارهای تقویتی (Reinforcement) ناشی از مصرف الکل و مرفین را نیز دارند (۲۹).

www.SID.ir

Archive of SID

به این ترتیب در مطالعه حاضر بر آن شدیم که نقش و اثر مصرف همزمان سدیم سلنیت و گاباپنتین را بر تحمل و وابستگی ناشی از مصرف مرفین در موش سوری ارزیابی کنیم.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: حیوانات

در این مطالعه ۱٦٤ موش سوری نر (در ۱۸ گروه ۸تائی) با وزنی در حدود ۳۰-۲۰ گرم مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات در قفس های جداگانه با درجه حرارت تنظیم شده (۳ ± ۲۲°C) و در یک چرخهٔ 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. کلیهٔ جراحی ها و آزمایشات در فاز روشنائی از سیکل شبانه روزی انجام شدند. کارهای انجام گرفته بر روی حیوانات، منطبق بر دستورالعمل کمیتهٔ اخلاق منطقه ای دانشگاه بوده است.

۲-۲: مواد و وسائل

مواد بکار رفته عبارت بودند از سولفات مرفین (شرکت داروپخش- ایران)، سدیم سلنیت (Merck- آلمان)، گاباپنتین (Merck- آلمان) و نالوکسون (تولید دارو- ایران). تمامی داروها در حلال ایزوتونیک سالین (۰/۹٪) حل شده و بصورت داخل صفاقی و یا زیر جلدی تزریق می شدند.

دستگاه هات پلیت (پارس طب نوین، تهران، ایران) بکار رفته از یک محفظهٔ شیشه‌ای بر روی سطحی به مساحت ۲۳×۲۳cm تشکیل شده است. دستگاه دارای پیچ های تنظیم حرارت است که جهت تنظیم دما در میزان مورد نظر به کار گرفته می‌شوند. همچنین دستگاه دارای ثانیه شمار دیجیتالی است که از آن جهت ثبت زمان استفاده می‌شود.

۲-۳: بررسی اثر گاباپنتین و سدیم سلنیت در بروز تحمل به اثرات بی دردی مرفین

گروه های مربوط به مطالعهٔ تأثیر داروها بر بروز تحمل به مرفین عبارت بودند از: گروه کنترل سالین (۱۰ml/kg/day ,i.p.)، گروه کنترل مرفین (۵۰ mg/kg/day ,i.p.) بعلاوهٔ حامل داروها (۱۰ ml/kg/day ,i.p.)، گروه های درمانی گاباپنتین (۴۰ ،۲۰ ،۱۰ mg/kg/day, i.p.) بعلاوهٔ مرفین، گروه های درمانی سدیم سلنیت (۱،۲،٤ mg/kg/day, i.p.) بعلاوهٔ مرفین و گروه توأم درمانی گاباپنتین بعلاوهٔ سدیم سلنیت (کمترین دوز) و مرفین. گروههای فوق الذکر رژیمهای دارویی را به مدت ٤ روز دریافت می‌کردند (۳۰). جهت ارزیابی میزان تحمل ایجاد شده، اثرات ضد دردی مرفین با تزریق (۹ mg/kg, ip) بعد از۲٤ ساعت از آخرین دوز مرفین (روزپنجم) درهریک از گروه های فوق و سپس با استفاده از Hot-plate اندازه‌گیری می‌شود (۳۱).

۲-٤: روش انجام آزمون هات پلیت

آزمون Hot plate به عنوان یک آزمون درد حاد مناسب برای ارزیابی اثرات ضد دردی مرفین می باشد. برای ارزیابی تاثیر رژیم‌های دارویی مختلف درایجاد تحمل نسبت به اثرات ضد دردی مرفین، ابتدا دمای دستگاه در ۵۲ ±۰/۵ °C تنظیم شد و بعد از تثبیت دمای دستگاه، حیوان مورد نظر به آرامی بر روی صفحه داغ قرار داده می‌شد و زمان لازم برای عکس العمل حیوان به صورت لیسیدن دست ثبت می‌گردید (Latency time).

در تمام گروه های مورد مطالعه قبل از شروع تزریق داروها و مرفین یک بار از حیوانات تست Hot-plate انجام گرفته و تحت عنوان Base Line ثبت می‌گردید. سپس در روز پنجم پس از تزریق تست دوز مرفین (۹ mg/kg, ip)، به مدت یک ساعت به فواصل ۱۵ دقیقه آزمون Hot-plate انجام می‌شد (در زمانهای ٦۰، ٤۵، ۳۰، ۱۵ دقیقه). نتیجهٔ آزمون به عنوان زمان تأخیر(Latency time) در پاسخ حیوان به درد حرارتی در نظر گرفته می‌شد. نتایج آزمون Hot plate به شکل MPE% بیان شد:

$$MPE\% = [(TL - BL) / (T_{cut\text{-}off} - BL)] \times 100$$

TL = Test Latency time

BL = Base Latency time

در آزمایشات ما زمان Cut-off آزمون ٤۰ ثانیه در نظر گرفته شد (۳۱).

۲-۵: بررسی اثر گاباپنتین و سدیم سلنیت در بروز وابستگی به مرفین

در این سری از آزمایشات، گروهها مشابه قبل بوده با این تفاوت که جهت ایجاد یک غلظت مؤثر و طولانی‌تر از مرفین برای ایجاد وابستگی بهتر در حیوانات، مرفین به روش زیر جلدی تجویز شد. به منظور ارزیابی میزان وابستگی به مرفین، پس از تجویز مرفین و داروها به مدت ۵ روز، با تجویز نالوکسون (٤ mg/kg,ip) در روز پنجم ۲ ساعت بعد از دریافت آخرین دوز مرفین علائم ترک شامل تعداد پرش و ایستادن روی دو پا در حیوانات وابسته به مدت ۳۰ دقیقه ثبت گردید (۳۱).

۲-٦: روشهای آماری

نتایج حاصل از آزمایشات بصورت mean ± S.E.M نشان داده شدند. برای مقایسهٔ نتایج بین گروهی از روشهای آماری one way ANOVA به همراه پس آزمون Tukey استفاده شد $p<0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

www.SID.ir

Archive of SID

۳- نتایج

۳-۱: ارزیابی اثرات ضددردی گاباپنتین و سدیم سلنیت

برای تکمیل کارهای انجام گرفته، ابتدا به بررسی آثار بی دردی حاصل از داروهای مورد نظر پرداختیم. برای این منظور در گروه های ۸ تایی از موش های سوری قبل از دریافت دارو، ابتدا روی حیوان ها یک تست hot-plate انجام شده و نتیجهٔ آن به عنوان latency time base ثبت گردید. سپس به ترتیب در گروه‌های مختلف و بصورت زیر جلدی، سالین نرمال (۱۰ ml/kg)، مرفین (۵۰ mg/kg)، گاباپنتین (٤ mg/kg) و سدیم سلنیت (٤ mg/kg) که بالاترین دوزهای مورد آزمایش بودند به حیوان‌ها تزریق شده و نیم ساعت بعد تست hot-plate روی آنها انجام گردید. هیچ کدام از داروهای گاباپنتین و سدیم سلنیت در دوزهای مورد نظر نتوانسته‌اند به صورت معنی‌دار اثر ضد دردی ایجاد نمایند.

۳-۲: ایجاد تحمل نسبت به اثرات ضد دردی مرفین

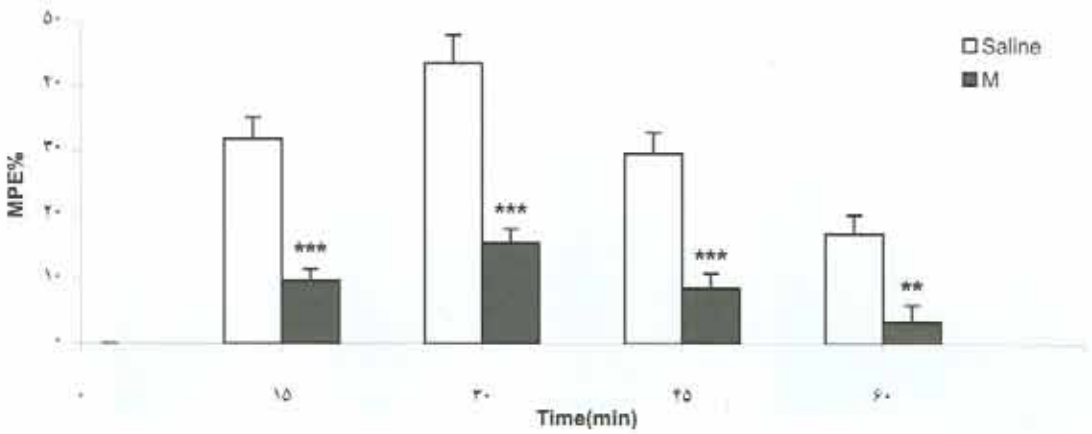
به منظور بررسی صحت روش ایجاد تحمل به مرفین، در گروه های ۸ تایی از موش های سوری قبل از دریافت دارو، ابتدا latency time base حیوانها ثبت گردید. سپس جهت ایجاد تحمل، حیوانات (۵۰ mg/kg) مرفین به مدت ٤ روز دریافت کردند و در روز پنجم اثرات بی‌دردی ناشی از تزریق تست دوز مرفین (۹ mg/kg) بررسی گردید (هر ۱۵ دقیقه یک بار تست Hot-plate). نتایج حاصل با گروه سالین مقایسه شد. همان طوری که در نمودار ۱ نشان داده شده است تفاوت آماری معنی‌داری (۰/۰۰۱ >p> ۰/۰۱) مابین این دو گروه مشاهده می‌گردد.

۳-۳: اثرات رژیم درمانی گاباپنتین، سدیم سلنیت و تجویز توأم آنها بر تحمل ناشی از دریافت مزمن مرفین

نتایج نشان دادند که داروی گاباپنتین در هر سه دوز بکار رفته، تحمل به اثرات ضددردی مرفین را به طور معنی داری (۰/۰۰۱ >p> ۰/۰۵) نسبت به گروه کنترل مرفین کاهش می‌دهد (نمودار ۲). اما همان گونه که در نمودار ۳ آمده است، سدیم سلنیت فقط در دو دوز بالای بکار رفته (٤mg/kg، ۲)، تحمل به اثرات ضددردی مرفین را به طور معنی دار (۰/۰۰۱ >p> ۰/۰۵) کاهش می‌دهد. تجویز همزمان این دو دارو نیز تأثیر فزاینده بر روی کاهش بروز تحمل به اثرات ضد دردی مرفین p<۰/۰۵ نشان داده است (نمودار ٤).

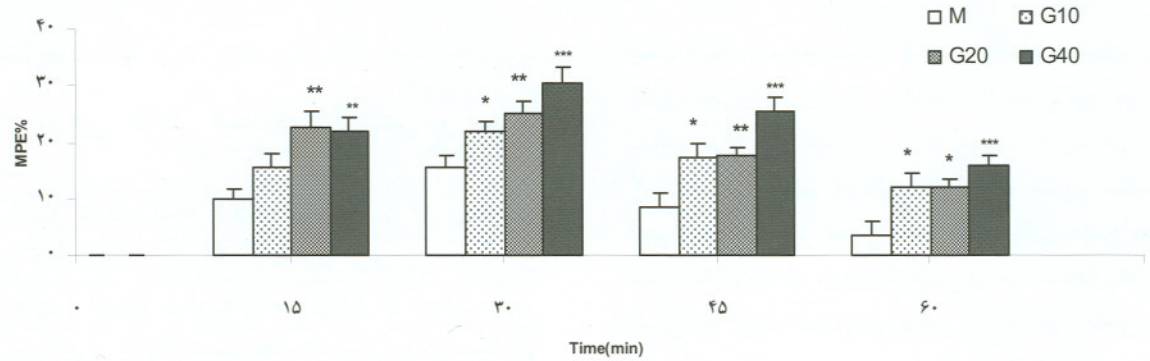
۳-٤: اثرات رژیم‌های درمانی گاباپنتین، سدیم سلنیت و تجویز توأم آنها بر علایم قطع مصرف مرفین (تعداد پرش و ایستادن روی دو پا) ناشی از تزریق نالوکسون

همان گونه که در نمودار ۵ آمده است، گاباپنتین و سدیم سلنیت فقط در دو دوز بالا تعداد پرش (۰/۰۰۱ >p> ۰/۰۱) و ایستادن روی دو پا (۰/۰۱ >p> ۰/۰۵) را به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مرفین کاهش می‌دهند. در گروه‌های توأم درمانی تفاوت معنی داری نسبت به گروههای قبلی دیده نشد.

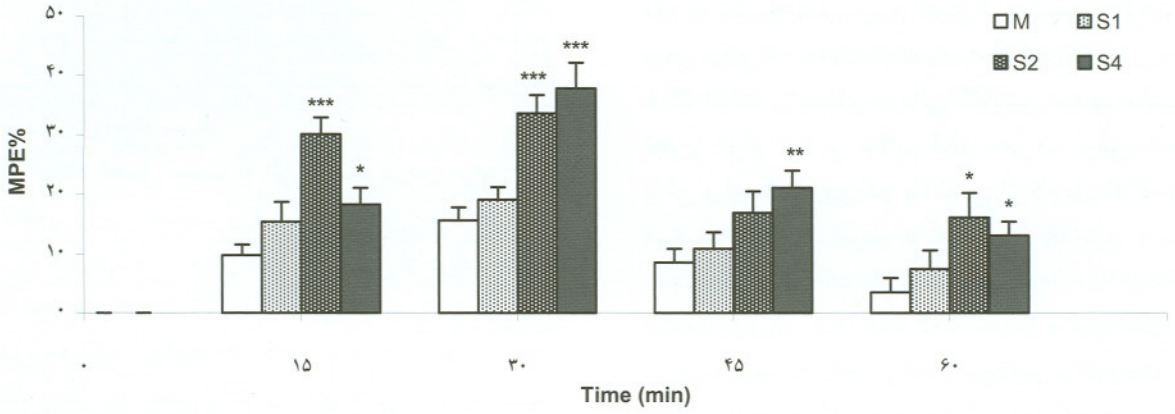


شکل ۱. اثرات ضددردی ناشی از تست دوز مرفین (۹ mg/kg,ip) در روز پنجم در گروه کنترل (تجویز روزانه مورفین (۵۰mg/kg, ip) و گروه شاهد (تجویز روزانه سالین). نتایج از MPE% بیان شده و هر ستون بیانگر Mean+SEM برای ۸ موش سوری می‌باشد. ۰/۰۱ >p** و ۰/۰۰۱>p*** نشانگر وجود اختلاف معنی‌دار گروه با گروه سالین می باشد. ip: Intra Peritoneal MPE%: Maximum Possible Effect

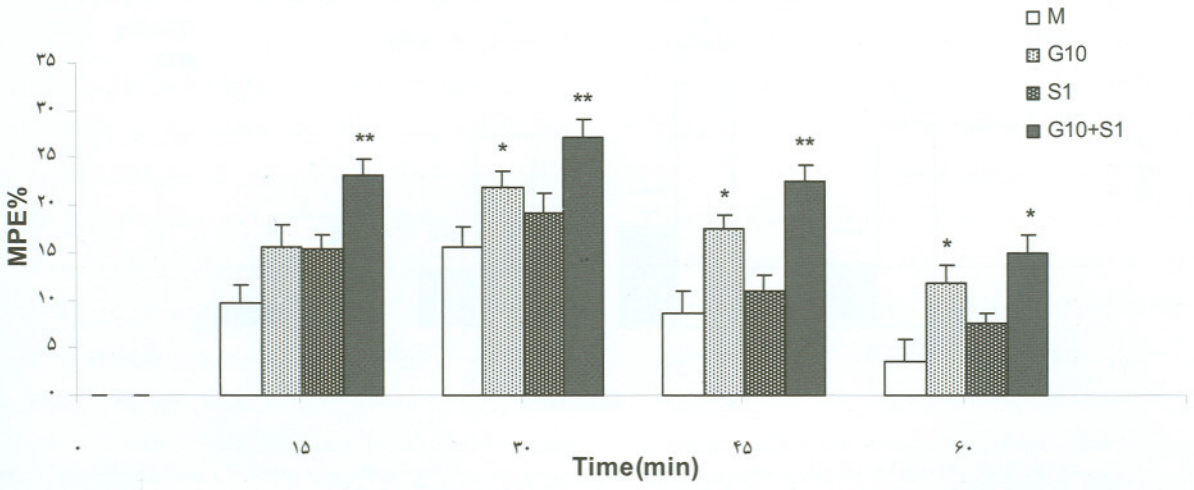
www.SID.ir



شکل۲. اثرات ضددردی ناشی از تست دوز مورفین (mg/kg,ip ۹) در روز پنجم در گروه های درمانی گاباپنتین (mg/kg,ip ۴۰، ۲۰، ۱۰) با تست Hot plate. نتایج براساس MPE% بیان شده و هر ستون بیانگر Mean+SEM برای ۸ موش سوری می‌باشد. ۰/۰۵ >p* و۰/۰۱ >p** و ۰/۰۰۱ >p***نشانگر وجود اختلاف معنی‌دار گروههای درمانی با گروه کنترل می باشد. G: Gabapentin ip: Intra Peritoneal MPE%: Maximum Possible Effect



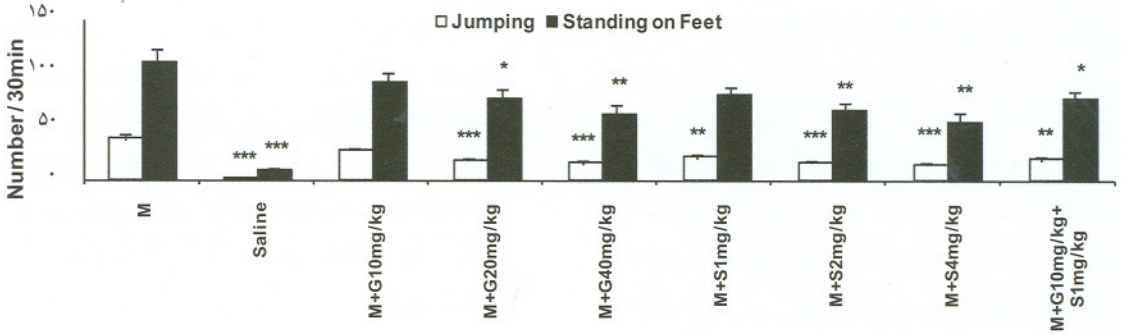
شکل۳. اثرات ضددردی ناشی از تست دوز مورفین (mg/kg,ip ۹) در روز پنجم در گروه های درمانی سدیم سلنیت (mg/kg,ip ٤، ۲، ۱) با تست Hot plate. نتایج براساس MPE% بیان شده و هر ستون بیانگر Mean+SEM برای ۸ موش سوری می‌باشد. ۰/۰۵ >p* و۰/۰۱ >p** و ۰/۰۰۱ >p***نشانگر وجود اختلاف معنی‌دار گروه های درمانی با گروه کنترل می باشد. MPE%: Maximum Possible Effect; ip: Intra Peritoneal S: Sodium Selenite



شکل٤. اثرات ضددردی ناشی از تست دوز مورفین (mg/kg,ip ۹) در روز پنجم در گروه های درمانی توام گاباپنتین(mg/kg,ip ۱۰) و سدیم سلنیت (mg/kg,ip ۱) با تست Hot plate. نتایج براساس MPE% بیان شده و هر ستون بیانگر Mean+SEM برای ۸ موش سوری می‌باشد. ۰/۰۵ >p* نشانگر وجود اختلاف معنی‌دار گروه های درمانی با گروه کنترل می باشد. G: Gabapentin, S: Sodium Selenite ip: Intra Peritoneal, MPE%: Maximum Possible Effect

www.SID.ir

Archive of SID



شکل۵. اثرات دوزهای متعدد گاباپنتین((mg/kg,ip ٤٠، ٢٠، ١٠)، سدیم سلنیت((mg/kg,ip ٤، ٢، ١)و تجویز توأم آنها گاباپنتین(mg/kg,ip١٠)+سدیم سلنیت (mg/kg,ip ١) به نسبت ٥٠٪ از هر کدام بر روی علائم قطع مصرف مورفین ایجاد شده توسط نالوکسان (mg/kg,ip ٤) در موش های وابسته به مورفین. هر ستون نشان گر Mean±SE برای ٨ موش سوری است. و٠/٠١ >p** و ٠/٠٠١ >p*** نشان گر وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه درمانی با گروه کنترل (سالین +مورفین) می‌باشد.
ip: Intra Peritoneal, G: Gabapentin; S: Sodium Selenite, M: Morphine

٤- بحث

٤-١: تاثیر سدیم سلنیت در بروز تحمل و وابستگی نسبت به مرفین

چنانچه پیشتر نیز اشاره گردید، نتایج حاصل از مطالعات فوق نشان دادند که در مورد گروه‌های درمانی مربوط به سدیم سلنیت در دوز mg/kg ١تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل مرفین (مرفین+سالین) مشاهده نگردید، اما در دو گروه دریافت کنندهٔ mg/kg ٢،٤ سدیم سلنیت، کاهش بروز تحمل به اثرات ضد دردی مرفین نسبت به گروه کنترل مرفین به حالت معنی‌دار رسید. در مورد گروه‌های درمانی مربوط به وابستگی، در مورد علامت پرش، در هر سه دوز mg/kg ٤، ٢، ١ سدیم سلنیت، کاهش معنی‌داری در تعداد پرش نسبت به گروه کنترل مرفین حاصل گشت و در مورد علامت ایستادن بر روی دو پا در دوز mg/kg ١کاهش تعداد ایستادن بر روی دو پا نسبت به گروه کنترل مرفین به حالت معنی‌دار نرسید ولی در دوزهای بالاتر یعنی mg/kg ٢،٤ کاهش معنی‌دار حاصل گردید.

به طور کلی در مصرف طولانی مدت اُپیوئیدها دیده می‌شود که در اثر تطابقهای عصبی و تغییرات ایجاد شده، یک سری رفتارها از قبیل اشتیاق و ولع، رفتار داروجویانه و . . . در فرد مشاهده می‌گردد که به مرور این رفتارها جزو خلق و خوی فرد می‌شوند. مصرف آنتاگونیستهای گیرنده‌های NMDA توانسته‌اند خیلی از این رفتارهای ایجاد شده نسبت به مواد اعتیادآور از جمله ترکیبات اُپیوئیدی، کوکائین و . . . را به طور چشمگیری کاهش دهند (٢٧). همچنین به اثبات رسیده است که مصرف آنتاگونیستهای رقابتی گیرنده‌های NMDA مانند CGP_{39551} میتوانند علایم محرومیت و ترک ناشی از سوء مصرف الکل در موش‌های آزمایشگاهی را کنترل نمایند (٢٧). مطالعات دیگری هم نشان داده‌اند که مصرف آنتاگونیستهای گیرنده‌های NMDA میتوانند تظاهرات و علایم ناشی از قطع مصرف مرفین را در وابستگان به مرفین کاهش دهند (١١-٧).

حال در تفسیر نتایج حاصله از این مطالعه بایستی گفت که سلنیوم به دلیل توانایی در مهار فسفولیپاز A_2، دارای خاصیت ضد التهاب می‌باشد (٣٢) و به فرم سدیم سلنیت قادر به عبور از سد خونی-مغزی بوده و دارای نیمه عمر ٢٥ ساعته در دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد (٣٣). سلنیوم قادر است که آنزیم NOS را مهار کند (٣٤ ، ١٦) و نیز باعث کاهش حساسیت گیرنده های NMDA به اسیدآمینه‌های تحریکی (آسپارتات/گلوتامات) شود (١٧). پس احتمالاً سدیم سلنیت از یک طرف با کاهش حساسیت گیرنده‌های NMDA به اسیدآمینه‌های تحریکی (آسپارتات/گلوتامات) و از سوی دیگر از طریق مهار آنزیم NOS می‌تواند از بروز تحمل و وابستگی نسبت به مرفین جلوگیری نماید. نکته قابل اشاره اینکه با توجه به نتایج آزمایشات ما، دیده شد که اثر ضد دردی سدیم سلنیت در دوزهای بکار رفته نسبت به گروه کنترل به حالت معنی‌دار نرسیده است. پس افزایش اثر ضد دردی مرفین در گروه‌های دریافت کنندهٔ سدیم سلنیت نمی‌تواند به علت اثر ضد دردی این دارو بوده باشد.

٤-٢: تاثیر گاباپنتین در بروز تحمل و وابستگی نسبت به مرفین

در مورد گروه‌های درمانی مربوط به تحمل، در هر سه گروه دریافت کنندهٔ گاباپنتین (mg/kg ٤٠، ٢٠، ١٠) نسبت به گروه کنترل مرفین (مرفین+سالین)، کاهش معنی‌داری در بروز تحمل به اثرات ضد دردی مرفین مشاهده شد.

در مورد گروه‌های درمانی مربوط به وابستگی، در کمترین دوز یعنی ١٠mg/kg تفاوت معنی‌داری در تعداد پرش نسبت به گروه کنترل مرفین مشاهده نشد. ولی در دوزهای بالاتر

www.SID.ir

Archive of SID

یعنی mg/kg ۲۰،۴۰ کاهش تعداد پرش‌ها معنی‌دار بود و در مورد علامت ایستادن بر روی دو پا در دوز ۱۰mg/kg، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مرفین مشاهده نگردید. ولی در دوزهای بالاتر یعنی mg/kg ۴۰،۲۰ کاهش معنی‌دار حاصل گردید.

استفاده از داروهای مقلد اثرات GABA برای ایجاد اثر بی‌دردی و همچنین ارتباط سیستم GABA با سیستم اُپیوئیدی، محققان را بر آن داشت تا از داروهای تسهیل کنندهٔ اثر GABA در مهار تحمل و وابستگی نسبت به آثار ضد دردی اُپیوئیدها استفاده کنند. مطالعات قبلی و نتایج آنها حاکی از آن است که میان سیستم اُپیوئیدی با سیستم گاباارژیک یک ارتباط قوی وجود دارد که این ارتباط سبب برهمکنش این دو سیستم بر همدیگر می باشد (۳۵،۳۶، ۲۵-۲۱). در همین زمینه تحقیقاتی بر روی داروی گاباپنتین انجام گرفته است. از طرفی تأثیر این دارو در کاهش مصرف الکل و نیز کارآیی آن در درمان علایم سندرم ترک مصرف الکل به اثبات رسیده است(۳۷) و از سویی دیگر به هنگام مصرف توأم این دارو با مرفین، تأثیر آن بر کاهش تحمل و وابستگی به مرفین و نیز بهبود اثر ضد دردی مرفین اثبات گردیده است (۴۱-۳۸، ۲۵-۲۱).

یکی از دلایل احتمالی تأثیر گاباپنتین در تحمل و وابستگی به مرفین می‌تواند مربوط به تنظیم گیرنده‌های گلوتامات (NMDA, AMPA, kainite) باشد. اگر چه مکانیسم مرکزی اثر گاباپنتین به طور کامل روشن نشده ولی چندین فرضیه برای آن بیان شده است. گاباپنتین ممکن است با اثر مهاری بر روی کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ بصورت پیش سیناپسی در پایانه‌های گلوتاماترژیک، سبب جلوگیری از آزاد شدن اسیدآمینه‌های تحریکی گلوتامات و آسپارتات گردد (۴۲). گاباپنتین جریان گلوتامات را در سطح نخاع رت کاهش می‌دهد (۴۳). علاوه بر اینها یک اثر سینرژیستی بین آنتاگونیست گیرنده‌های non-NMDA (AMPA/kainite) و گاباپنتین بر روی درد در رتها مشاهده شده است (۴۴) که در مطالعهٔ ما نیز این ارتباط سینرژیستی بین اثر سدیم سلنیت و گاباپنتین دیده می‌شود. همچنین مشاهده شده که گاباپنتین قادر به جلوگیری از افزایش غلظت اسیدآمینه‌های تحریکی در نخاع رت ناشی از مصرف مرفین می‌باشد (۲۱). پس به احتمال قوی افزایش میزان اسیدآمینه‌های تحریکی نقش مهمی در بروز تحمل و وابستگی به مرفین بازی می‌کند و گاباپنتین نیز با جلوگیری از این افزایش، نقش مهمی در جلوگیری از بروز تحمل و وابستگی به مرفین بازی می‌کند.

در نهایت بایستی اذعان کرد که مطالعات بیشتر و دقیقتری با استفاده از آگونیستها و آنتاگونیستهای اختصاصی‌تر مؤثر بر سیستمهای گاباارژیک و گلوتاماترژیک لازم و ضروری می‌باشد تا به درک بهتر مکانیسمها و یافتن گیرنده‌های دخیل در پروسهٔ بروز تحمل و وابستگی به اُپیوئیدها پی برده شود. این مهم بویژه در صورت استفاده از روشهائی به غیر از روشهای تجویز سیستمیک مانند تزریق داخل بطن مغزی و داخل هسته‌ای داروها و اندازه‌گیری سطوح نوروترانسمیترها در مغز قابل وصول خواهد بود.

References:

1. Elliot K., Kest B., Man A., Kao B., Inturissi C.E. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, Mu and Kappa opioid tolerance, and perspectives on new analgesic drug development, Neuropsychopharmacology, 1995, 13: 347-356.
2. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy, Pain, 2002, 100: 213-217.
3. Nestler E.J. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction, Nat Rev Neurosc., 2001, 2: 119-128.
4. Nestler E.J. Molcular neurobiology of addiction, Am. J. Addict., 2001, 10: 201-217.
5. Nestler E.J., Aghajanian G.K. Molecular and cellular basis of addiction, Science, 1997, 278: 58-63.
6. Aghajanian G.K., Kogan J.H., Moghaddam B. Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus coeruleus: An in vivo microdialysis study, Brain Res., 1994, 636: 126-130.
7. Mao J., Sung B., Ji R.R., Lim G. Neuronal apoptosis associated with morphine tolerance: Evidencane for opioid-induced neurotoxic mechanism, J. Neurosci., 2002, 22: 7650-7661.
8. Mayer D.J., Mao J., Holt J., Price D.D. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions, Proc. Nalt. Acad. Sci. U.S.A., 1999, 96: 7731-7736.
9. Wong C.S., Cherng C.H., Luk H.N., Ho S.T., Tung C.S. Effects of NMDA receptor antagonists on inhibition of morphine tolerance in rats: Binding at mu-opioid receptors, Eur. J. Phamacol., 1996, 297: 27-33.
10. Gonzalez P., Cabello P., Germany A., Norris B., Contreras E. Decrease of tolerance to, and physical dependence on morphine by glutamate receptor antagonists, Eur. J. Pharmacol., 1997, 332: 257-262.
11. Bristow L.J., Hogg J.E., Huston P.H. Competitive and glycine/NMDA antagonists attenuate withdrawal-induced behaviours and increased hippocampal acetylcholine efflux in morphine-dependent rats, Neuropharmacology, 1997, 36: 241-250.

www.SID.ir

Archive of SID

12. Tanganelli S., Antonelli T., Morari M., Bianchi C., Beani L. Glutamate antagonists prevent morphine withdrawal in mice and guinea pigs, Neurosci. Lett., 1991, 122: 270-272.
13. Vaupel D.B., Kimes A.S., London E.D. Futther in vivo studies on attenuating morphine withdrawal: Isoform-selective nitric-oxide synthase inhibitors differ in efficacy, Eur. J. Pharmacol., 1997, 324: 11-20.
14. Kolesnikov Y.A., Pick C.G., Pasternak G.W. NG-nitro-L-arginine prevents morphine tolerance, Eur. J. Pharmacol., 1992, 221: 339-400.
15. Bhargava H.N., Thorat S.N. Evidence for a role of nitric oxide of the central nervous system in morphine abstinence syndrome, Pharmacology, 1996, 52: 86-91.
16. Southan G.J., Salzman A.L., Szabo C. Potent inhibition of inducible isoform of nitric oxide synthase by aminoethylisoselenourea and related compounds, Life Sci., 1996, 58: 1139-1148.
17. Savaskan N.E., Brauer A.U., Kuhbacher M., Eyupoglu I.Y., Kyriahopoulos A., Ninnemann O., Behne D., Nitsch R. Selenium deficiency increases to glutamate-induced excitotoxicity, The FASEB J., 2003, 17: 112-114.
18. Hanachi P., Loh L.N., Fauziah O., Rafiuz Z.H., Tee S.T., Lye C.W., Lam TP. The effect of neem (*Azadirachta indica*) extract and dietary selenium on distribution of selenium in hepatocarcinogenesis induced rat, Med. J. Malaysia, 2004, 59: 208-209.
19. Thirunavukkarasu C., Premkumar K., Sheriff A.K., Sakthisekaren D. Sodium selenite enhances glutathione peroxidase activity and DNA strand breaks in hepatoma induced by N-nitrosodiethylamine and promoted by Phenobarbital, Mol. Cell Biochem., 2008, 310: 129-139.
20. Bhamre S., Nuzzo R.L., Whitin J.C., Olshen R.A., Cohen H.J. Intracellular reduction of selenite into glutathione peroxidase: Evidence for involvement of NADPH and not glutathione as the reductant, Mol Cell Biochem., 2000, 211:9-17.
21. Lin J.A., Lee M.S., Wu C.T., Yeh C.C., Lin S.L., Wen Z.H., Wong CS. Attenuation of morphine tolerance by intrathecal gabapentin is associated with suppression of morphine-evoked excitatory amino acid release in the rat spinal cord, Brain Research, 2005, 1054: 167-173.
22. Keskinbora K., Pekel A.F., Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer: A randomized open trial, J. Pain Syndrome Manage, 2007, 34: 183-189.
23. Eckhardt K., Ammon S., Hofmann U., Riebe A., Gugeler N., Mikus G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers, Anesth. Analg., 2000, 91: 185-191.
24. Martinez-Raga J., Sabater A., Peez-Galvez B., Castellano M., Cervera G. Add-on gabapentin in the treatment of opiate withdrawal, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2004, 28: 599-601.
25. Gilron I., Bailey J.M., TU D., Holden R.R., Weaver D.F., Houlden R.L. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain, N. Engl. J. Med., 2005, 352: 1324-1334.
26. Webster R.A. Neurotransmitters, drugs and brain function. S. Paul, London, 2001, 499-521.
27. Nestler E.J., Molecular Neuropharmacology. 4th ed., Mc Grow-Hill, New York, 2001, 355-380.
28. Gabra B.H., Afify E.A., Daabees T.T., Abou Zeit-Har M.S. The role of NO/NMDA pathways in the development of morphine withdrawal induced by naloxone in vitro, Pharmacological Research, 2005, 51: 319-327.
29. Mayer D.J., Mao J. Mechanisms of opioid tolerance current view of cellular mechanisms, Pain Forum, 1999, 8: 14-18.
30. Meymandi M.S., Sepehri G. Gabapentin action and interaction on the antinociceptive effect of morphine on visceral pain in mice, Eur. J. Anaesthesiol., 2008, 25: 129-134.
31. Habibi-Asl B., Hassanzadeh K., Moosazadeh S. Effects of ketamine and magnesium on morphine induced tolerance and dependence in mice, Daru, 2005, 13: 110-115.
32. Hampel G., Reinke M., Hern J. Prostaglandin synthesis is increased in selenium supplemented human mesangial cells despite suppression of phospholipase-A_2 activity, Life Sci., 1991, 49: 881-888.
33. Pullen R.G.L., Schofield M., Makham A., Lough J., Menton K. Selenium homeostasis in the central nervous system of the rat, Life Sci., 1996, 58: 2125-2135.
34. Gomez R.M., Levander O.A., Sterin-Borda L. Reduced inotropic heart response in selenium-deficient mice relates with inducible nitric oxide synthase, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2003, 284: 442-448.
35. Jun-Li C., Hai-Lie D., Li-Cai Z., Shi-Ming D., Yin-Ming Z. Pretreatment with midazolam suppresses morphine withdrawal response in mice and rats, Acta Pharmacol. Sin., 2002, 23: 685-690.
36. Cox R.F., Colline M.A. The effeets of benzodiazepines on human opioid receptor bind and function, Anesth Analg., 2001, 93:354-358.
37. Fuieri F.A., Nakamura-Palacios E.M. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, J. Clin. Psychiatry, 2007, 68: 1691-1700.
38. Hansen C., Gilron I., Hong M. The effects of intrathecal gabapentin on spinal morphine tolerance in the rat tail-flick and paw pressure tests, Anesth. Analg., 2004, 99: 1180-1184.
39. Pakulska W., Czarnecka E. The effect of gabapentin on antinociceptive action of analgesics, Acta Pol. Pharm., 2004, 61: 393-400.
40. Smiley M.M., Lu Y., Vera-Portocarrero L.P., Zidan A., Westlund K.N. Intrathecal gabapentin enhances the analgesic effects of subtherapeutic dose morphine in a rat experimental pancreatitis model, Anesthesiology, 2004, 101: 759-765.
41. Gilron I., Biederman J., Jhamandas K., Hong M. Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw-pressure and tail-flick tests, Anesthesiology, 2003, 98: 1288-1292.
42. Fink K., Meder W., Dooley D.J., Gothert M. Inhibition of neuronal Ca influx by gabapentin

www.SID.ir

and subsequent reduction of neurotransmitter release from rat neurocortical slices, Br. J. Pharmacol., 2000, 130: 900-906.
43. Shimoyama M., Shimoyama N., Hori Y. Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn, Pain, 2000, 85: 405-414.
44. Chen S.R., Eisenach J.C., McCaslin P.P., Pan H.L. Synergistic effect between intrathecal non-NMDA antagonist and gabapentin on allodynia induced by spinal nerve ligation in rats, Anesthesiology, 2000, 92: 500-506.

www.SID.ir