Archive of SID

بررسی اثر و مکانیسم‌های اوپیوییدی و دوپامینرژیک دکسترومتورفان بر پاسخ درد ایجاد شده با اسید استیک در موش‌ها با استفاده از تست Writhing شکمی

داوود فرزین (Ph.D.)* خاطره سورتجي(M.D.)**

چکیده

سابقه و هدف : دکسترومتورفان یک آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA گلوتامات می‌باشد که به عنوان یک داروی ضدسرفه OTC مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مطالعه قبلی خود که نتایج آن در مجله Eur. J. Pharmacol., 1999, 377, 35-42 چاپ شده است نشان داده‌ام که دکسترومتورفان از طریق مسیرهای اوپیوییدی و دوپامینرژیک قادر است علایم سندرم Withdrawal القاء شده توسط نالوکسون در موش‌های وابسته به مرفین را تقلیل دهد. مطالعات بالینی مختلفی نیز نشان داده است که دکسترومتورفان می‌تواند درد بعد از اعمال جراحی و همچنین نیاز به تجویز مرفین پس از اعمال جراحی مختلف را کاهش دهد. این مطالعات پیشنهاد می‌کنندکه احتمالاً دکسترومتورفان اثر ضد دردی دارد و ممکن است اثر ضد دردی آن از طریق مسیرهای اوپیوییدی و دوپامینرژیک واسطه‌گری شود. در مطالعه حاضر، اثر دکسترومتورفان بر روی پاسخ درد القاء شده توسط اسید استیک در موش‌ها با استفاده از تست Writhing مورد آزمایش قرار گرفت. علاوه بر این نقش تعدیلی مکانیسم اوپیوییدی و دوپامینرژیک بر روی اثر دکسترومتورفان مورد مطالعه واقع شد.

مواد و روش‌ها : تزریق داخل صفاقی ۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم اسید استیک ۰/۶ درصد به موش‌ها ایجاد رفتار Writhing می‌کند که با درد مزمن مطابقت دارد. در مطالعه حاضر دوزهای مختلف دکسترومتورفان بر پاسخ Writhing در عدم حضور و حضور داروهای مختلف اوپیوییدی و دوپامینرژیک مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها : دکسترومتورفان در دوز داخل صفاقی ۳۰ میلی گرم/کیلوگرم به‌طور معنی‌داری رفتار Writhing ایجاد شده توسط اسید استیک را کاهش داد. این دوز از دکسترومتورفان در تست Rota rod فاقد اثر بر هماهنگی حرکتی موش بود که نشاندهندهٔ اثر ضد دردی دکسترومتورفان است. دکسترومتورفان اثر ضد دردی مرفین را نیز تقویت نمود. اثر ضد دردی دکسترومتورفان و اثر تقویتی آن بر روی افزایش آستانه درد ناشی از تجویز مرفین توسط آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوییدی «نالوکسون» آنتاگونیزه گردید. اثر ضد دردی دکسترومتورفان توسط آگونیست گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی «آپومرفین»، نیز آنتاگونیزه شد که این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده‌های D1 دوپامینی «SCH 23390»، بلوکه گردید، در صورتی که آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی «سولپیراید»، و آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین «دامپریدون»، در این رابطه بدون اثر بودند.

استنتاج : این نتایج نشان می‌دهد مکانیسم‌های گیرنده‌های اوپیوییدی و D1 دوپامینی مرکزی در اثر ضد دردی دکسترومتورفان نقش تعدیلی دارند.

واژه های کلیدي : دکسترومتورفان، مرفین، آپومرفین، تست Writhing ، موش

این تحقیق طی شماره ۹- ۷۸ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

* متخصص فارماکولوژی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران ✉ ساری- بلوار خزر- دانشکده پزشکی ساری

**پزشک عمومی

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

دکسترومتورفان یک داروی ضد سرفه OTC است (۲،۱) که به عنوان یک آنتاگونیست غیررقابتی در سطح گیرنده‌هایNMDA عمل می‌کند(۳). آنتاگونیست‌های غیررقابتی گیرنده‌های NMDA نظیر MK-801 و دکسترومتورفان (۳،۱) دارای اثرات ضد اضطرابی، ضد تشنجی(۴) و ضد دردی هستند(۶،۵). Koyuncuoglu و همکاران (۸،۷) گزارش کرده‌اند که آگونیست‌های اندوژن گیرنده‌های NMDA «آسپارتات و گلوتامات» می‌توانند بعضی از اثرات مرفین را آنتاگونیزه نمایند. علاوه‌براین، گزارش شده است‌که تجویز آگونیست‌های گیرنده اوپیوییدی به موش‌ها می‌تواند اثرات آگونیست‌های گیرنده‌های NMDA آمینواسیدهای تحریکی را آنتاگونیزه نماید(۹). مدارک خوبی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد بلوکه کردن گیرنده NMDA با یک آنتاگونیست نظیر MK-801 مانع از بروز تحمل و وابستگی به مرفین می‌شود (۱۱،۱۰). تداخل بین سیستم‌های گلوتاماترژیک با دوپامینرژیک نیز در ارتباط با وابستگی به مرفین گزارش شده است (۱۲). تحریک گیرنده‌های NMDA ریلیز دوپامین از Slice استریاتال را افزایش می‌دهد(۱۶،۱۵،۱۴،۱۳). بعضی از مطالعات نیز نشان داده‌اند تداخلی بین نورون‌های دوپامینرژیک و انکفالینرژیک در نواحی مختلف مغزی وجود دارد (۱۷). علاوه براین، مشخص شده است که داروهای اوپیوییدی می‌توانند بر روی سنتز(۱۸)، Turn over (۱۹) و ریلیز دوپامین از نورون‌های دوپامینرژیک (۲۰) مؤثر باشند. نتایج این مطالعات پیشنهاد می‌کند که فعالیت گیرنده‌های دوپامینرژیک ممکن است نقش تعدیلی بر روی اثر آنتاگونیست‌های غیر رقابتی NMDA در کاهش بروز وابستگی به مرفین یا اثر ضد دردی آن داشته باشد. این نظریه پیش‌بینی می‌کند که آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA «دکسترومتورفان» حداقل بعضی از نشانه‌های سندرم Withdrawal مرفین را کاهش و اثر ضد دردی مرفین را افزایش می‌دهد. کاهش علایم سندرم Withdrawal مرفین توسط دکسترومتورفان طی مطالعه فرزین گزارش شده است(۲۱). منظور از این مطالعه تعیین اثر ضد دردی دکسترومتورفان بر پاسخ درد ایجاد شده توسط اسید استیک در تست Writhing شکمی در موش‌ها و تداخل احتمالی آن با مکانیسم‌های اوپیوییدی و دوپامینرژیک می‌باشد.

مواد و روش ها

حیوانات:

موش‌های سفید کوچک نر به وزن ۲۰ الی ۲۵ گرم در آزمایشات مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در قفس‌های پلاستیکی در اتاق حیوانات با میزان روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و درجه حرارت کنترل شده ۲ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. غذا و آب به طور مداوم به جز هنگام آزمایش در اختیار حیوان قرار می‌گرفت و از هر حیوان یک بار استفاده می‌شد.

تست **Writhing**

در این تست، محلول اسید استیک ۰/۶ درصد با حجم ۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم از راه داخل صفاقی به موش‌ها تزریق می‌شد. سپس تعداد Writhe به مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق اسید استیک ثبت می‌گردید. تزریق داخل صفاقی اسید استیک به موش‌ها ایجاد درد تونیک می‌کند. در این حالت حیوان شروع به عمل Writhing می‌نماید. در طول آزمایش تعداد Writhe با Counter ثبت می‌شود. تقلیل تعداد Writhe در گروه دریافت کننده دکسترومتورفان یا داروهای دیگر نسبت به گروه کنترل بدون اختلال در هماهنگی حرکتی در تست Rota rod بیانگر اثرات ضد دردی داروها می‌باشد.

تست **Rota rod**

www.SID.ir

Archive of SID

هماهنگی حرکتی حیوانات براساس زمان تحمل حیوان بر روی میله دوّار با یک دستگاه Rota rod (Harvard, UK) در سرعت ۱۶دور در دقیقه ثبت می‌گردید. یک روز قبل از آزمایش حیوانات برای تطابق با دستگاه دوبار بر روی میله دوّار قرار می‌گرفتند. در روز آزمایش فقط موش‌هایی که قادر بودند به مدت ۱۰۰ الی ۳۰۰ ثانیه (Cut-off time) روی میله دوّار تعادل خود را حفظ کنند برای انجام آزمایش انتخاب می‌شدند. زمان تحمل حیوان قبل و بعد از تجویز داروها ثبت می‌شد.

دارو ها

دراین تحقیق داروهای زیر مورداستفاده قرارگرفت: آپومرفین هیدروکلراید (RBI,USA) ، دامپریدون (RBI,USA) ، دکسترومتورفان (RBI,USA) ، مرفین سولفات (MacFarlanSmith,UK) ، نالوکسون هیدروکلراید(Sigma,UK) ، SCH23390 (RBI,USA) و سولپیراید (Sigma,UK) .

در تمام موارد به‌جز مرفین سولفات دوز گزارش شده برحسب Base می‌باشد. تمام داروها در سالین حل شدند به‌جز سولپیراید و دامپریدون که در یک قطره استیک اسید حل و با سالین رقیق گردیدند. Vehicle کنترل در موارد فوق اسید استیک در سالین می‌باشد. داروها در حجم ۱۰ میلی‌لیتر/ کیلوگرم تجویز و بلافاصله قبل از آزمایش تهیه می‌شدند. دوز، راه مصرف و زمان تجویز داروهای مورد آزمایش در مطالعات قبلی به‌کار گرفته شده بودند(۲۳،۲۲،۲۱).

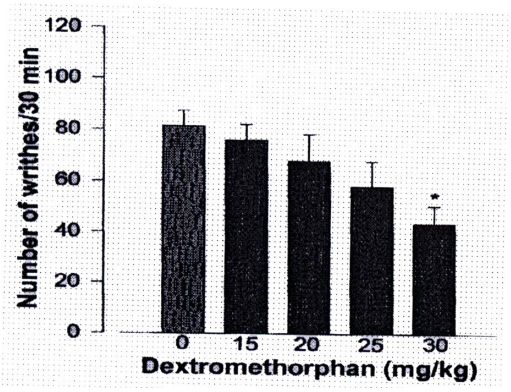
تجزیه و تحلیل آماری

برای تست Writhing آنالیز واریانس (ANOVA) یک طرفه و برای تست Rota rod آنالیز واریانس مکرر (Repeated measures ANOVA) و متعاقب آن تست Newman-Keuls مورد استفاده قرار می‌گرفت. تفاوت با $P<0/05$ بین گروه‌های آزمایشی در هر نقطه از نظر آماری معنی‌دار تلقی می‌شد.

یافته ها

اثر دکسترومتورفان بر Writhing ایجاد شده توسط اسید استیک

تجویز داخل صفاقی دکسترومتورفان (۱۵ الی ۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از اسیداستیک (۱۰ میلی‌لیتر/ کیلوگرم، داخل صفاقی) آستانه درد را در دوز ۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم افزایش داد [$P<0/0111$ ، $F(4،35)=3/822$] (تصویر شمارهٔ ۱). دوزهای بالاتر از ۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم به علت ایجاد تشنج در موش مورد بررسی قرار نگرفت.



تصویر شمارهٔ ۱ : اثر دکسترومتورفان بر روی Writhing ناشی از استیک اسید در موش‌ها. به حیوانات سالین و دکسترومتورفان ۳۰ دقیقه قبل از تزریق استیک اسید تجویز گردید. سپس تعداد Writhe به مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق استیک اسید ثبت شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین بیان گردیده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۱۲ موش بود.

$P<0/01$* تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

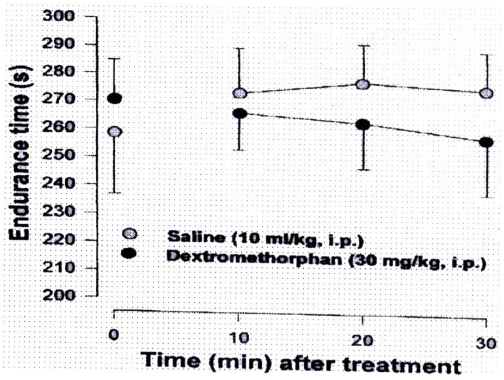
اثر دکسترومتورفان برهماهنگی‌حرکتی موش در تست Rota rod

دکسترومتورفان در دوز ۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم اثر معنی‌داری بر هماهنگی حرکتی موش در تست Rota rod نداشت [$P>0/2544$ ، $F(7،5)=1/356$] (تصویر

www.SID.ir

Archive of SID

شمارهٔ ۲). دوز ۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم دکسترومتورفان به علت داشتن اثر ضد دردی برای انجام آزمایشات بعدی انتخاب گردید.



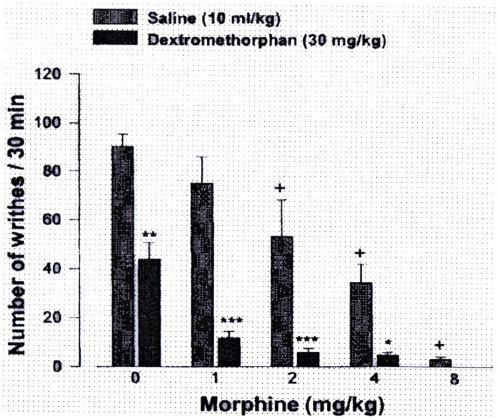
تصویر شمارهٔ ۲ : اثر دکسترومتورفان بر روی هماهنگی‌حرکتی موش‌ها در تست Rota rod. در تست Rota rod زمان تحمل حیوان بر روی میله دوّار پیش و پس از تجویز سالین و دکسترومتورفان به مدت ۳۰ دقیقه ثبت شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین بیان گردیده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۶ موش بود.

اثر دکسترومتورفان بر عملکرد ضد دردی مرفین

در تصویر شمارهٔ ۳ مشاهده می‌شود که تجویز زیرجلدی مرفین در دوزهای ۱ الی ۸ میلی‌گرم/ کیلوگرم به طور وابسته به دوز اثرات ضد دردی اعمال می‌کند. دکسترومتورفان زمانی که به طور همزمان با مرفین تجویز شد اثر ضد دردی مرفین را در دوزهای ۱و۲ میلی‌گرم/ کیلوگرم تقویت نمود. اثر تقویتی برای دوز ۱ میلی‌گرم/ کیلوگرم مشهودتر بود [$P<۰/۰۰۰۱$ ، $F(۲۴،۱۵۴)=۳۵/۶۴۵$].

اثر نالوکسون بر پاسخ Writhing در تجویز همزمان مرفین و دکسترومتورفان

تجویز آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوییدی«نالوکسون» (۰/۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی)، اثر ضد دردی دکسترومتورفان و اثرتقویتی دکسترومتورفان با پاسخ ضد دردی مرفین را آنتاگونیزه نمود (جدول شمارهٔ ۱).



تصویر شمارهٔ ۳ : اثر مرفین بر روی Writhing ناشی از استیک اسید در عدم حضور و حضور دکسترومتورفان. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین بیان گردیده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۹ موش بود.

*P<۰/۰۵ تفاوت از گروه سالین در هر دوز مرفین

**P<۰/۰۱ تفاوت از گروه سالین در هر دوز مرفین

***P<۰/۰۰۱ تفاوت از گروه سالین در هر دوز مرفین

+P<۰/۰۰۱ تفاوت از گروه سالین در عدم حضور مرفین را نشان می‌دهد.

جدول شمارهٔ ۱ : اثر آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوییدی «نالوکسون» به تنهایی یا همراه با دکسترومتورفان، مرفین و کوکتل دکسترومتورفان- مرفین بر روی Writhing ناشی از اسید استیک

دارو یا حامل	تعداد حیوانات	تعداد Writhing در ۳۰ دقیقه
SAL+SAL	۹	۸۸/۸ ± ۵/۹
SAL+DEX	۷	*۳۹/۳ ± ۴/۲
SAL+MOR	۷	*۴۴/۶ ± ۱۰/۴
SAL+NAL	۷	۱۰۸/۳ ± ۱۰/۸
SAL+C	۷	**۱۲/۶ ± ۲/۹
NAL+MOR	۷	۸۱/۶ ± ۷/۹
NAL+DEX	۷	۱۱۱/۳ ± ۱۴/۷
NAL+C	۷	۸۵/۷ ± ۱۱/۲

به حیوانات سالین (SAL) همراه با نالوکسون (NAL, 0.5 mg/kg) و دکسترومتورفان (DEX, 30 mg/kg)، مرفین (MOR, 2 mg/kg) و کوکتل دکسترومتورفان- مرفین (C) یا نالوکسون به همراه دکسترومتورفان، مرفین و کوکتل دکسترومتورفان- مرفین

www.SID.ir

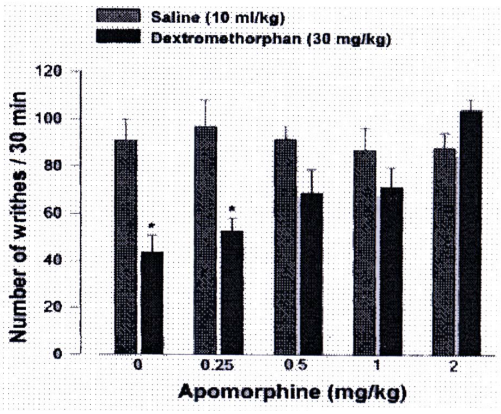
Archive of SID

تجویز شد. نالوکسون به صورت داخل صفاقی ۳۵ دقیقه، مرفین به صورت زیرجلدی ۳۰ دقیقه و دکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از اسیداستیک تزریق شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین بیان شده است.

P<۰/۰۱* و P<۰/۰۰۱** تفاوت از گروه سالین را نشان می‌دهد.

اثر آپومرفین بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان

تجویز آگونیست مختلط گیرنده‌های D1 وD2 دوپامینی «آپومرفین» (۰/۲۵ الی ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی)، به‌طور وابسته به دوز اثر ضد دردی دکسترومتورفان را مهار نمود [P<۰/۰۰۱۳ ، ۳/۷۸۲= F(۸،۵۶)] (تصویرشمارۀ۴). دوز۰/۲۵میلی‌گرم/کیلوگرم آپومرفین در این رابطه بی‌اثر بود.



تصویر شمارۀ ۴ : اثر آپومرفین بر روی پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان. آپومرفین به صورت زیرجلدی (۰/۲۵-۲ mg/kg)، دکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی (۳۰ mg/kg) و سالین به صورت زیرجلدی یا داخل صفاقی (۱۰ ml/kg) تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۹ موش بود.

P<۰/۰۱* تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

اثر SCH 23390 ، سولپیراید و دامپریدون بر پاسخ Writhing در تجویز همزمان آپومرفین و دکسترومتورفان

تجویز داخل صفاقی دوز ۱ میلی‌گرم/ کیلوگرم SCH 23390 ، ۴۰ دقیقه قبل از اسیداستیک اثر مهاری آپومرفین بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان را آنتاگونیزه نمود[F(۵،۳۸)=۲۱/۴۳۵، P<۰/۰۰۰۱](جدول شمارۀ۲). درصورتی‌که آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی «سولپیراید» (جدول شمارۀ ۳) و آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین «دامپریدون» (جدول شمارۀ۴) در این رابطه بی‌اثر بودند.

جدول شمارۀ ۲ : اثر آنتاگونیست گیرنده‌های D1 دوپامینی «SCH 23390» ، به تنهایی یا همراه با دکسترومتورفان و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین بر روی Writhing ناشی از اسید استیک

دارو یا حامل	تعداد حیوانات	تعداد Writhing در ۳۰ دقیقه
SAL+SAL	۹	۸۷/۳ ± ۶/۹۹
SAL+DEX	۷	*۴۳/۷ ± ۶/۹
SAL+SCH	۷	۷۰/۸ ± ۱۱/۱
SAL+C	۷	۱۰۲/۱ ± ۵/۳
SCH+DEX	۷	*۲۷/۷ ± ۵/۲
SCH+C	۷	*۱۷ ± ۶/۶

به حیوانات سالین (SAL) همراه با SCH 23390 (SCH, 1 mg/kg) و دکسترومتورفان (DEX, 2 mg/kg) و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین (C) یا SCH 23390 به صورت داخل صفاقی ۴۰دقیقه،آپومرفین‌صورت زیرجلدی۳۵دقیقه ودکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از اسید استیک تزریق شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین بیان شده است.

P<۰/۰۰۱* تفاوت از گروه سالین را نشان می‌دهد.

جدول شمارۀ ۳ : اثر آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی «سولپیراید» به تنهایی یا همراه با دکسترومتورفان و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین بر روی Writhing ناشی از اسید استیک

دارو یا حامل	تعداد حیوانات	تعداد Writhing در ۳۰ دقیقه
SAL+SAL	۹	۱۰۰/۲ ± ۱۰/۷
SAL+DEX	۷	*۳۹/۴ ± ۵/۲
SAL+SUL	۷	۷۰/۸ ± ۸/۱
SAL+C	۷	۱۰۲/۷ ± ۳/۸
SUL+DEX	۷	*۲۷/۷ ± ۴/۱
SUL+C	۷	۹۰/۳ ± ۷/۱

www.SID.ir

Archive of SID

به حیوانات سالین (SAL) همراه با سولپیراید (SUL, 1 mg/kg) و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین (C) یا سولپیراید به همراه دکسترومتورفان و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین تجویز شد. سولپیراید به صورت زیرجلدی ۴۰ دقیقه، آپومرفین به صورت زیرجلدی ۳۵ دقیقه و دکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از اسیداستیک تزریق شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین بیان شده است.

*P<۰/۰۰۱ تفاوت از گروه سالین را نشان می‌دهد.

جدول شمارهٔ ۴ : اثرآنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین «دامپریدون» به تنهایی یا همراه با دکسترومتورفان و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین بر روی Writhing ناشی از اسید استیک

دارو یا حامل	تعداد حیوانات	تعداد Writhing در ۳۰ دقیقه
SAL+SAL	۹	۹۷/۴ ± ۹/۱
SAL+DEX	۷	*۳۶/۳ ± ۳/۱
SAL+DOM	۷	۸۵/۶ ± ۶/۷
SAL+C	۷	۱۰۴/۶ ± ۲/۳
DOM+DEX	۷	**۳۰/۴ ± ۳/۶
DOM+C	۷	۷۶/۶ ± ۱۲/۶

به حیوانات سالین (SAL) همراه با دامپریدون (DOM, 10 mg/kg) و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین (C) یا دامپریدون به همراه دکسترومتورفان و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین تجویز شد. دامپریدون به صورت زیرجلدی ۴۰ دقیقه، آپومرفین به صورت زیرجلدی ۳۵ دقیقه و دکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از اسیداستیک تزریق شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین بیان شده است.

*P<۰/۰۱ و *P<۰/۰۰۱ تفاوت ازگروه سالین رانشان می‌دهد.

بحث

دراین مطالعه اثرآنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده‌های NMDA «دکسترومتورفان» بر Writhing ناشی از اسید استیک در موش مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های مهم دراین رابطه به شرح زیر هستند:

الف- تجویز دوز ۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم دکسترومتورفان به طور معنی‌داری Writhing ناشی از اسید استیک را کاهش داد. این دوز از دکسترومتورفان درتست Rota rod فاقد اثر بود.

ب- دکسترومتورفان به‌طور معنی‌داری افزایش آستانه درد ناشی از مرفین را تقویت نمود که این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوییدی «نالوکسون» آنتاگونیزه گردید.

ج- آپومرفین به‌طور معنی‌داری افزایش آستانه درد ناشی از دکسترومتورفان را آنتاگونیزه نمود.

د- اثر مهاری آپومرفین بر روی پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان توسط آنتاگونیست گیرنده D1 دوپامینی «SCH 23390» به طور معنی‌داری آنتاگونیزه شد ولی آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی «سولپیراید» و آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین «دامپریدون» در این رابطه بی‌اثر بودند.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد دکسترومتورفان اثر ضد دردی دارد. اثر ضد دردی دکسترومتورفان در مطالعات بالینی مورد بررسی قرار گرفته است به طوری که در تحقیقی دوز خوراکی ۳۸۰ میلی‌گرم در روز دکسترومتورفان در افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتیک درد حاصله را به طور معنی‌داری کاهش داد(۲۴). Suzuki و همکاران نیز در سال ۱۹۹۶ (۲۵) نشان دادند دوزهای ۴۵و۹۰ میلی‌گرم در روز دکسترومتورفان می‌تواند درد حاصله از Postherpetic neuralgia را کاهش دهد. مطالعات دیگر نشان داده‌است‌که تجویز دکسترومتورفان با دوز ۴۰ میلی‌گرم قبل از عمل یا بعد از عمل می‌تواند درد بعد از عمل Hysterectomy (۲۶)، radical mastectomy،(۲۸،۲۷) Hemorrhoidectomy (۲۹)، laparoscopic cholecystectomy (۳۰) و همچنین نیاز به مصرف اوپیوییدها را کاهش دهد (۳۳،۳۲،۳۱،۲۷) که این اثرات حاکی از اثر ضد دردی دکسترومتورفان می‌باشد. در مطالعات حیوانی نیز گزارشاتی از اثر ضد دردی دکسترومتورفان در دسترس است به‌طوری‌که

www.SID.ir

Archive of SID

دکسترومتورفان قادر است در تست حرارتی Hot plate و Tail fick آستانه درد را افزایش دهد(۳۴).

در مطالعه حاضر دکسترومتورفان اثر ضد دردی مرفین را تقویت نمود که این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوییدی «نالوکسون» آنتاگونیزه گردید. این نتایج پیشنهاد می‌کنند که مسیرهای اوپیوییدی در اثرات ضد دردی دکسترومتورفان دخیل هستند. ارتباط بین مسیرهای گلوتاماترژیک و اوپیوییدی توسط مطالعات مختلف نشان داده شده است. به طور مثال، آگونیست‌های اندوژن گیرنده NMDA ، آسپارتیک یا گلوماتیک اسید، می‌توانند بعضی از اثرات مرفین را مهار کنند (۸،۷) و متقابلاً تجویز آگونیست‌های گیرنده اوپیوییدی به موش‌ها اثر آمینواسیدهای تحریکی بر روی گیرنده‌های NMDA را آنتاگونیزه می‌کند(۹). مدارک دیگری نیز در دسترس می‌باشد که نشان می‌دهد بلوک کردن گیرنده‌های NMDA توسط آنتاگونیست‌هایی نظیر MK-801 می‌تواند بروز تحمل و وابستگی به مرفین را کاهش دهد(۱۷،۱۰). گزارش شده است که مرفین می‌تواند آنزیم‌های دخیل در تولید آسپارتیک و گلوتامیک اسید از آسپاراژین و گلوتامین را مهار کند (۳۶،۳۵). تولید و آزاد شدن گلوتامیک یا آسپارتیک اسید در طول بسط وابستگی فیزیکی به مرفین کاهش می‌یابد که ممکن است موجب Upregulation و ازدیاد حساسیت گیرنده‌های NMDA شود (۳۸،۳۷). مطالعه گروه Koyuncuoglu در سال ۱۹۹۲ (۳۸) و فرزین در سال ۱۹۹۹ (۲۱) در زمینه تشدید وابستگی به مرفین در حیواناتی که قبلاً تحت بلوک مزمن یا حاد گیرنده‌های NMDA قرار داشتند، نشان داد که تماس مزمن با آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA موجب Upregulationیا افزایش حساسیت این گیرنده‌ها می‌شود. در صورتی که تجویز حاد آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA موجب کاهش سندرم Withdrawal مرفین می‌گردد. از آنجایی که دکسترومتورفان آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA می‌باشد بنابراین به نظر می‌رسد که تشدید اثر ضد دردی مرفین یا اثر آنتاگونیستی نالوکسون مربوط به تداخل مسیرهای اوپیوییدی با گیرنده‌های NMDA باشد. در تحقیق دیگری نشان داده شده است که آگونیست‌های آمینواسیدهای تحریکی نظیر NMDA ، Kainic acid و Quisqualate زمانی که به صورت i.t. در فضای زیر عنکبوتیه به کار گرفته شوند، یک پاسخ وابسته به دوز گاز گرفتن و خاراندن ایجاد می‌کنند. علاوه بر این ، NMDA در تست‌های Hot plate و Tail flick ایجاد اثر Hyperalgesic می‌نماید که این اثرات توسط اوپیوییدها و آگونیست‌های رسپتورهای Sigma بلوک می‌شود. در مجموع، نتایج این تحقیق نشان داده است که رسپتورهای μ اوپیوییدی و Sigma در بلوک اثر هیپرآلرژیک NMDA نقش دارد(۹). با توجه به مطالعات فوق مشخص می‌شود که یک رابطه تنگاتنگی بین مسیرهای گلوتاماترژیک و اوپیوییدی وجود دارد به طوری‌که تحریک فعالیت گلوتاماترژیک می‌تواند عملکرد مسیرهای اوپیوییدی را تضعیف نماید. نظر به این که دکسترومتورفان یک آنتاگونیست غیر رقابتی رسپتورهای NMDA سیستم گلوتاماترژیک می‌باشد بنابراین تضعیف فعالیت گلوتامات در سطح رسپتورهای NMDA توسط دکسترومتورفان می‌تواند اثر مرفین در افزایش آستانه درد را تقویت نماید.

نتایج مطالعه ما همچنین نشان می‌دهد آگونیست Mixed گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی «آپومرفین» اثر ضد دردی دکسترومتورفان را آنتاگونیزه می‌کند. این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده D1 دوپامینی «SCH 23390»، بلوک می‌شود ولی آنتاگونیست گیرنده‌های D2دوپامینی «سولپیراید» و آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین «دامپریدون» در این رابطه بی‌اثر بودند.

www.SID.ir

Archive of SID

این نتایج نشان می‌دهد تداخلی بین اثر ضد دردی دکسترومتورفان و مکانیسم‌های مرکزی گیرنده‌های D1 دوپامینی وجود دارد که این تداخل قبلاً در سال ۱۹۹۹ توسط اینجانب گزارش شده است. مطالعه فرزین در سال ۱۹۹۹ (۲۱) نشان داد که آپومرفین می‌تواند بعضی از اثرات دکستـرومتـورفـان نظیـر اثـر مهـاری آن بر سنـدرم Withdrawal مرفین را آنتاگونیزه نماید که این یافته می‌تواند احتمال دخالت سیستم دوپامینرژیک در تعدیل اثر ضد دردی دکسترومتورفان را مطرح کند. تداخل بین انتقال گلوتاماترژیک و دوپامینرژیک در ارتباط با بسط وابستگی به مرفین قبلاً نشان داده شده است(۱۲). سیستم گلوتاماترژیک کورتیکال فیبرهایی به ساختمان‌های اکستراپیرامیدال و لیمبیک می‌فرستد. دراین نواحی‌تراکم زیادی از گیرنده‌های NMDA وجود دارد(۱۶). فعالیت گیرنده‌های NMDA دراین نواحی موجب تحریک‌آزاد شدن دوپامین می‌شود(۱۳). مطالعات نشان داده است که دوپامین در این نواحی نقش بسیار مهمی در عملکرد اوپیوییدها بازی می‌کند(۱۷،۳۹). در مطالعات In vivo از نوع میکرودیالیز مشخص شده است که آگونیست‌های گیرنده mu اوپیوییدی می‌توانند سطح دوپامین در استریاتوم و Nucleus accumbens را افزایش دهند(۲۰). مدارک دیگری نیز وجود دارد که نشان می‌دهد تجویز حاد یا مزمن مرفین می‌تواند سنتز و Turn over دوپامین در استریاتوم و Nucleus accumbens را بالابرد(۱۸،۱۹). این مطالعات پیشنهاد می‌کنندکه تداخل گلوتاماترژیک/ دوپامینرژیک در نواحی مختلف مغزی می‌تواند نقش مهمی در عملکرد اوپیوییدها داشته باشد. مدارکی در دسترس است که این فرضیه را تأیید می‌کند. به طور مثال تجویز مزمن مرفین موجب افزایش پاسخ به آگونیست مختلط گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی «آپومرفین» در Rat می‌شود(۴۰،۴۱). استریاتوم حاوی دانسیته زیادی از ترمینال‌های عصبی دوپامینرژیک (۴۲) و نورون‌های انکفالینرژیک (۴۳) با دانسیته بالایی از گیرنده برای این دو نوروترانسمیتر است (۴۴،۴۵). تجویز مزمن مرفین به موش‌ها می‌تواند تعداد گیرنده‌های D2 دوپامینی را بدون تغییر درAffinity آنها کاهش دهد، در صورتی که تعداد وAffinity گیرنده‌های D1 دوپامینی در این رابطه بدون تغییر باقی می‌ماند(۳۹). علاوه بر این در این حیوانات، نالوکسون قادر نیست کاهش فعالیت گیرنده‌های D2 دوپامینی را آنتاگونیزه کند. مطالعات دیگر نشان داده است که آگونیست‌گیرنده D1 دوپامینی «SKF38393» ، می‌تواند علایم سندرم Withdrawal مرفین در Rat را تشدید کند (۴۶،۴۷) در صورتی که آگونیست گیرنده D2 دوپامینی «بروموکریپتین» اثر متضادی دراین رابطه دارد.گروه Verma و Kulkarni در سال۱۹۹۵ (۴۷) گزارش کردند که تجویز بروموکریپتین می‌تواند توانایی آنتاگونیست‌های غیر رقابتی گیرنده NMDA در کاهش بسط وابستگی به مرفین را افزایش دهد، در صورتی که SKF38393 آن را تقلیل می‌دهد. لذا این فرضیه قابل پیش‌بینی است که در هنگام بلوک گیرنده‌های D1 دوپامینی توسط SCH23390 ، آپومرفین گیرنده‌های D2 دوپامینی را تحریک خواهد نمود که این تحریک می‌تواند اثر دکسترومتورفان در تعدیل پاسخ‌های مربوط‌به اوپیوییدها را تقویت نماید.

تداخل‌بین‌گیرنده‌های‌سیگماوسیستم گلوتاماترژیک در ارتباط با آزاد شدن دوپامین مشاهده شده است (۴۸). گیرنده‌های Sigma-1 در استریاتوم Ratآزاد شدن دوپامین از طریق تحریک گیرنده‌های NMDA را تنظیم می‌کند(۴۹). از آنجایی که دکسترومتورفان تمایل زیادی برای اتصال به گیرنده‌های سیگما دارد و فعالیت گیرنده‌های سیگما در بعضی از پاسخ‌های مربوط به مسیرهای اوپیوییدی دخالت دارد (۵۰)، بنابراین ممکن

www.SID.ir

Archive of SID

است دکسترومتورفان بتواند اثر ضد دردی خود را با چنین مکانیسمی واسطه‌گری کند. مطالعات بعضی از پژوهشگران فرضیه ما را تأیید می‌کند. به طور مثال گروه Aanonsen and Wilcox در سال ۱۹۸۷ (۹) نشان دادند که عمل اسیدهای آمینه تحریکی در نخاع توسط آگونیست‌های گیرنده‌سیگما و اوپیوییدی تعدیل‌می‌شود.

در مجموع ما نشان دادیم که در بروز اثرات ضد دردی دکسترومتورفان هم مسیرهای اوپیوییدی و هم مکانیسم‌های گیرنده D1 دوپامینی مرکزی نقش دارند.

فهرست منابع

1. Church J, Jones M.G, Davies S.N, Lodge D. Antiussive agents as N-methylaspartate antagonizes: further studies. ***Can. J. Physiol. Pharmacol.*** 1989; 67(3): 561-7.
2. Tortella F.C, Pellicano M, Bowery N.G. Dextromethorphan and neuromodulation: old drug coughs up new activities. ***Trends Pharmacol. Sci.*** 1989; 10(3): 501- 507.
3. Wong B.Y, Coulter D.A, Choi D.W, Prince D.A. Dextrophan and dextromethorphan, common antitussive, are antiepileptic and antagonize N-methyl-D-aspartate in brain slices. ***Neurosci. Lett.*** 1988; 85(2): 261-266.
4. Clineschmidt B.V, Martin G.E, Bunting P.R, Papp N.L. Central sympathomimetic activity of (+)-5-methyl-10.11-dihydro-5H-dibeno [a,b] cyclohepten-5, 10-imine (MK-801), a substance with potent anticonvulsant, central sympathomimetic and apparent anxiolytic properties.***Drug Dev. Res.*** 1982; 2(1): 135-45.
5. Eliott K, Brodsky M, Hyanansky A.D, Foley K.M,Inturrisi C.E.Dextromethorphan shows efficacy in experimental pain (nociception) and opioid tolerance. ***Neurology.*** 1995; 45: s66-8.
6. Eliott K, Brodsky M, Hyanansky A.D, Foley K.M, Inturrisi C.E. Dextromethorphan suppresses both formalin-induced nociceptive behavior and the formalin-induced increase in spinal cord c-fos mRNA. ***Pain.*** 1995; 61(2): 401-9.
7. Koyuncuoglu H, Gungor M, Eroglu L, Sagduyu H. The antagonistic effects of aspartic acid on some effects of morphine on rats. ***Eur. J. Pharmacol.*** 1974; 27(1): 148-50.
8. Koyuncuoglu H, Gungor M, Eroglu L, Sagduyu H. The alterations of some effects of morphine in rats by glutamic acid and glycine. ***Med. Bull. Istanbil.*** 1976; 9(1): 56-64.
9. Aanonsen L.M, Wilcox G.L. Nociceptive action of excitatory amino acids in the mouse: effect of spinally administered opioids, phencyclidine and sigma agonists. ***J. Pharmacol. Exp.*** Ther. 1987; 243(1): 9-19.
10. Marek P, Ben-Eliyahu S, Gold M, Liebeskind J.C. Excitatory amino acid antagonists (kynurennic acid and MK-801) attenuate the development of

www.SID.ir

Archive of SID

morphine tolerance in the rat. ***Brain Res.*** 1991; 547(1): 77-81.

11. Trujllo K.A, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. ***Science.*** 1991; 251(1): 85-87.
12. Huang N.K, Tseng C.J, Wong C.S, Tung C.S. Effects of acute and chronic morphine on DOPAC and glutamate as subcortical DA terminals in awake rats. ***Pharmacol. Biochem. Behav.*** 1997; 56(2): 363-71.
13. Imperato A, Scrocco M.G, Bacchi C, Angelucci L. NMDA receptors and in vivo dopamine release in the nucleus accumbens and caudatus. ***Eur. J. Pharmacol.*** 1990; 187(3): 555-6.
14. Jin S, Fredholm B.B. Role of NMDA, NMDA and kainate receptors in mediating glutamate-and 4-AP-induced dopamine and acetylcholine release from rat striatal slices. ***Nerupharmacology.*** 1994; 331(6): 1039-48.
15. Krebs M.O, Desce J.M, Kemel M.L, Gauchy C, Godeheu G, Cheramy A, Glowinski J. Glutamate control of dopamine release in the rat striatum: evidence for presynaptic N-methyl-D-aspartate receptors on dopaminergic nerve terminals***.*** ***J. Neurochem.*** 1991; 56(1): 81-5.
16. Singh N.A, L.G, Gibb J.W, Hanson G.R. Role of N-methyl-D-aspartate receptors in dopamine D1, but not D2, mediated changes in striatal and accumbens neurotensin systems. ***Brain Res.*** 1992; 571(2): 260- 264.
17. Martin G, Nie Z, Siggins G.R. Mu opioid receptors modulate NMDA receptor-mediated responses in nucleus accumbens neurons. ***J. Neurosci.*** 1997; 17: 11-22.
18. Urwyler S, Tabakoff B. Stimulation of dopamine synthesis and release by morphine and D-A1A2 D-LEU5 enkephalin in the mouse striatum in vivo. ***Life Sci.*** 1981; 28: 2277- 2286.
19. Guaza C, Torrellas A, Brorell J. The effects of acute and chronic administration of morphine on the turn over of brain and adrenal catecholamines in rats. ***Psychopharmacology.*** 1980; 68(1): 43-7.
20. Di Chiara G, Imerato A. Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. ***J. Pharmacol. Exp. Ther.*** 1988; 244(6): 1067-80.
21. Farzin D. Modification of naloxone-induced withdrawal signs by dextromethorphan in morphine-dependent mice. ***Eur. J. Pharmacol.*** 1999; 377(1): 35-42.
22. Farzin D, Attarzadeh M. Influence of different histramine receptor agonists and antagonists on apomorphine-induced licking behavior in rat. ***Eur.J, Pharmacol.*** 2000; 404(1): 169-74.

www.SID.ir

Archive of SID

23. Zarrindast M.R, Farzin D. Nicotine attenuates naloxone- induced jumping behavior in morphine- dependent mice. ***Eur. J. Pharmacol.*** 1996; 298(1): 1-6.
24. Nelson K.A, Park K.M, Robinovitz Tsigos C, Max M.B. High dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherptic neuralgia. ***Neurology.*** 1997; 48(9): 1212-8.
25. Suzuki T, Kato J, Saeki S, Ogawa S, Suzuki H. Analgesic effect of dextromethorphan for postherptic neuralgia. ***Masui.*** 1996; 45(3): 629- 633.
26. Henderson D.J, Withington B.S, Wilson J.A, Morrison L.M. Perioperative dextromethorphan reduces postoperative pain after hysterectomy. ***Anesth. Analg.*** 1999; 399-402.
27. Chang F.L, Wu C.T, Yeh C.C, Lin T.C, Ho S.T, Wong C.S. Postoperative intramuscular dextromethorphan injection provides postoperative pain relief and decreases opioid requirement after hemorrhoidectomy. ***Acta Anaesthesiol. Sin.*** 1999; 37(1): 179-83.
28. Liu S.T, Wu C.T, Yeh C.C, Ho S.T, Wong C.S, Jao S.W, Wu C.C, Kang J.C. Premedication with dextromethorphan provides posthemorrhoidectomy pain relirf. ***Dis. Colon Rectum.*** 2000; 43(4): 507-10.
29. Wong C.S, Wu C.T, Yu J.C, Yeh C.C, Lee M.M, Tao P.L. Preincisional dextromethorphan decreases postoperative pain and opioid requirement after modified radical mastectomy. ***Can J. Anaesth.*** 1999; 46(6): 1122- 1126.
30. Wu C.T, Yu J.C, Yeh C.C, Liu S.T, Li C.Y, Ho S.T, Wong C.S. Prencisional dextromethorphan treatment decreases postoperative pain and opioid requirement after laparoscopic cholecystectomy. ***Anesth. Analg.*** 1999; 88(8): 1331- 1334.
31. Chevlen E. Morphine with dextromethorphan: conversion from other opioid analgesics. ***J.Pain Symptom Manage.*** 2000; 19(1): 42-9.
32. Ilkjaer S, Bach L.F, Nielsen P.A, Wernberg M, Dahl J.B. Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. ***Pain.*** 2000; 86(1): 19-24.
33. Wu C.T, Yu J.C, Liu S.T, Yeh C.C, Li C.Y, Wong C.S. Preincisional dextromethorphan treatment for postoperative pain management after upper abdominal surgery. ***World J. Surg.*** 2000; 24(3): 512-517.
34. Homffmann O, Wiesenfeld-Hallin Z. Dextromethorphan potentiates morphine antinociception, but dose not reverse tolerance in rats. ***Neuroreport.*** 1996; 7(5): 838-40.

www.SID.ir

Archive of SID

35. Bielarczyk H, Lysiak W, Szutowicz A. Synthesis of glutamate and aspartate in rat brain synaptosomes. ***Acta Biochem. Pol.*** 1986; 33(2): 239-51.

36. Koynuoglu H, Keyer-Uysal M, Berkman K, Gungor M, Genc E. The relationship between morphine, aspartic acid and I-asparaginase in arts. ***Eur. J. Pharmacol.*** 1979; 60(2): 369-72.

37. Koyuncuoglu H, Gungor M, Saduyu H,Aricioglu F. Suppresssion by ketamine and dextromethorphan of precipitated abstinence syndrome in rats. ***Pharmacol. Biochem. Behav.*** 1990; 35(4): 829-32.

38. Koyuncuoglu H, Dizdar Y, Aricioglu F, Sayin U. Effects of MK-801 on morphine physical dependence: attenuation and intensification. ***Pharmacol. Biochem. Behav.*** 1992; 487-90.

39. Navarro M,Fernandez-Ruiz J.J,Fordiguez De Fonseca F, Hernandez M.L, Ceberia M, Ramos J.A. Modifications of striatal D2 dopaminergic postsynaptic sensitivity during development of morphine tolerance-dependence in mice.***Pharmacol. Biochem. Behav.*** 1992; 43(3): 603-8.

40. Bharava H.V. Binding of 3H-spiroperidol to striatal membranes of rats treated chronically with morphine: influence of Pro-Leu-Gly-NH2 and cyclo (Leu-Gly). ***Neuropharmacology.*** 1983; 22(6): 1357-61.

41. Ritzmann R.F, Lee J.M, Fields J.Z. Modification of morphine- induced changes in striatal 3H- spiroperidol binding and stereotype behavior by cyclo (Leu-Gly). ***Life Sci.*** 1982; 30(8): 1573-1580.

42. Dray A. The striatum and substantia nigra:a commentary on their relationship. ***Neuroscience.*** 1979; 4(8): 1405- 39.

43. Khatchaturian H, Lewis M.E, Schafer M.K.H, Watson S.J. Anatomy of the CNS opioid systems. ***Trands Pharmacol. Sci.*** 1985; 7(1): 111-9.

44. Stoof J.C, Kebabian J.W. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. ***Life Sci.*** 1984; 35(11): 2281- 2296.

45. Tempel A, Zukin R.S. Neuroanatomical patterns of the mu-, delta- and kappa-opioid receptors of rat brain as determined by quantitative in vitro autoradiography. ***Proc. Natl. Acad. Sci.*** USA, 1988; 84(15): 4308- 4312.

46. Ben-Sreti M.M, Gonzalez J.P, Sewell R.D.E. The influence of selective dopaminergic and cholinergic agonists and antagonists on precipitated opiate abstinence ***Alcohol.*** 1983; 18(2): 353-7.

47. Verma A, Kulkarni S.K. Role of D1/D2 dopamine and N-methyl- D-aspartate (NMDA) receptors in morphine tolerance and dependence in mice. ***Eur. Neuropsychopharmacol.*** 1995;5(1): 81-87.

48. Debonnel G, De Montigny C. Modulation of NMDA and dopaminergic neurotransmissions by sigma ligands:

www.SID.ir

Archive of SID

possible implications for the treatment of psychiatric disorders. ***Life Sci.*** 1996; 58(3): 721-34.

49. Gonzalez-Alvear G.M, Werling L.L. Sigma-1 receptors in rat striatum regulate NMDA-stimulated [3H]-dopamine release via a presynaptic mechanism. ***Eur. J. Pharmacol.*** 1995; 294: 713-19.
50. Kreeger J.S, Yukhananov R.Y, Larson A.A. Altered N-methyl-D- aspartate (NMDA) activity in the mouse spinal cord following morphine is mediated by sigma activity. ***Brain Res.***1995;672:83-8.

www.SID.ir