Archive of SID

بررسی اثر و مکانیسم‌های اوپیوییدی و دوپامینرژیک دکسترومتورفان بر پاسخ درد ناشی از صفحهٔ داغ در موش

داوود فرزین(Ph.D.)* مهتا مهرابیان(M.D.) **

چکیده

سابقه و هدف : دکسترومتورفان آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA سیستم گلوتامات- ارژیک می‌باشد که به عنوان یک داروی ضدسرفه OTC ، بیش از ۴۷ سال کاربرد بالینی دارد. نظر به این‌که اثر و مکانیسم‌های اوپیوئیدی و دوپامینرژیک دکسترومتورفان در مدل های فازیک و حاد درد بررسی نشده است، در این مطالعه اثر دکسترومتورفان بر پاسخ درد ناشی از صفحهٔ داغ در موش مورد آزمایش قرار گرفت.

مواد و روش‌ها : اثر دکسترومتورفان و دیگر داروها برآستانه درد با استفاده از دستگاه Hot plate (هاروارد، انگلستان) مورد بررسی قرارگرفت. درجه حرارت صفحه داغ به‌طوراتوماتیک توسط ترموستات دستگاه بر روی ۵۲/۵±۰/۵ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود. موش‌ها به‌صورت انفرادی بر روی صفحه داغ قرار داده می‌شدند و دوره واکنش لیسیدن یا لگد زدن پا در زمان‌های مختلف پس از تزریق داروها ثبت می‌شد. برای جلوگیری از آسیب بافتی، یک مرحله توقف چهل و پنج ثانیه‌ای برای حیوانات در نظر گرفته می‌شد. برای اجتناب از تداخل اثر آرام‌بخشی با اثر ضد دردی واقعی، هماهنگی حرکت موش‌ها با استفاده از دستگاه Rota rod (هاروارد، انگلستان) مورد ارزیابی قرار می‌گرفت.

یافته ها : دکسترومتورفان در دوز داخل صفاقی ۳۰ میلی گرم/کیلوگرم ، آستانه درد ناشی از صفحه داغ را در موش افزایش داد. این دوز از دکسترومتورفان در آزمون Rota rod فاقد اثر بر هماهنگی حرکتی موش بود که تائید کننده 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 خنثی گردید. اثر ضد دردی دکسترومتورفان توسط آگونیست گیرنده‌های D2 / D1 دوپامینی، آپومرفین نیز خنثی شد. اثر مهاری آپومرفین بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان توسط آنتاگونیست گیرنده‌های D1 دوپامینی SCH 23390، مهار گردید، در صورتی‌که آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی، سولپیراید و آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین، دامپریدون در این رابطه بی اثر بودند.

استنتاج : یافته‌های پژوهش نشان داد مکانیسم‌های گیرنده‌های اوپیوییدی و D1 دوپامینی مرکزی، اثر ضد دردی دکسترومتورفان در آزمون صفحهٔ داغ را تعدیل می‌کنند.

واژه های کلیدی : دکسترومتورفان، واکنش درد، مکانیسم‌های اپیوییدی، مکانیسم‌های دوپامینرژیک

* دکترای فارماکولوژی، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران
✉ ساری: بلوار خزر- دانشکده پزشکی ساری

** پزشک عمومی

تاریخ دریافت : ۸۲/۱۲/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۸۳/۳/۲۷ تاریخ تصویب : ۸۳/۶/۱۸

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

دکسترومتورفان یک داروی ضد سرفه OTC است(۳،۴) که به صورت غیررقابتی گیرنده‌های NMDA در سیستم گلوتامات- ارژیک را مهار می‌کند(۵). آنتاگونیست‌های غیررقابتی گیرنده‌های NMDA نظیر MK-801 و دکسترومتورفان(۵،۳) اثرات ضد اضطراب، ضد تشنج(۶) و ضد درد دارند(۷و۸). گروه Koyuncuoglu و همکاران (۱۹۷٤ و ۱۹۷٦) گزارش کرده‌اند، آسپارتات و گلوتامات به عنوان آگونیست‌های آندوژن گیرنده‌های NMDA، می‌توانند بعضی از اثرات مرفین را خنثی نمایند(۹،۱۰). علاوه بر این، گزارش شده است، آگونیست‌های گیرنده اوپیوییدی می‌توانند اثرات آگونیست‌های گیرنده‌های NMDA آمینواسیدهای تحریکی را خنثی نمایند(۱۱). مدارک خوبی نیز حاکی از ممانعت تحمل و وابستگی به مرفین توسط مهار گیرنده NMDA با یک آنتاگونیست (نظیر MK-801) ، وجود دارد(۱۲،۱۳). تداخل بین سیستم‌های گلوتاماترژیک با دوپامینرژیک در ارتباط با وابستگی به مرفین قبلا" گزارش شده است (۱۴). تحریک گیرنده‌های NMDA ، آزاد شدن دوپامین از برش استریاتال را افزایش می‌دهد(۱۸-۱۵). بعضی از مطالعات نیز نشان داده‌اند، تداخلی بین نورون‌های دوپامینرژیک و انکفالینرژیک در نواحی مختلف مغزی وجود دارد(۱۹). علاوه براین، مشخص شده است که داروهای اوپیوییدی می‌توانند بر روی سنتز(۲۰)، انتقال[1] (۲۱) و آزاد شدن دوپامین از نورون‌های مختلف دوپامینرژیک(۲۲) مؤثر باشند. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد، فعالیت گیرنده‌های دوپامینرژیک ممکن است نقش تعدیلی بر عمل‌کرد آنتاگونیست‌های گیرندهٔ NMDA در کاهش بروز وابستگی به مرفین یا اثر ضد دردی آن داشته باشد. بنابراین پیش‌بینی می‌شود دکسترومتورفان بتواند حداقل بعضی از نشانه‌های سندرم محرومیت مرفین را کاهش و پاسخ ضد دردی اوپیوئیدها را افزایش دهد. در مطالعات قبلی محقق نشان داد، دکسترومتورفان از طریق مسیرهای اوپیوییدی و دوپامینرژیک قادر است، آستانه درد ناشی از تجویز داخل صفاقی اسید استیک ۰/۶ درصد در آزمون writhing (۱) و هم‌چنین علایم سندرم محرومیت القاء شده توسط نالوکسون در موش‌های وابسته به مرفین(۲) را تعدیل نماید.نظر به این‌که اثر و مکانیسم‌های اوپیوئیدی و دوپامینرژیک دکسترومتورفان در مدل های فازیک و حاد بررسی نشده است، در این مطالعه اثر دکسترومتورفان بر پاسخ درد ناشی از صفحهٔ داغ در موش مورد آزمایش قرار گرفت.

مواد وروش 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.

آزمون صفحه داغ :

اثر ضد دردی دکسترومتورفان و دیگر داروها با استفاده از دستگاه Hotplate (HarvardUK) مورد بررسی قرار گرفت. درجه حرارت صفحه داغ به‌طور اتوماتیک بر روی ۰/۵ ±۵۲/۵ درجه سانتیگراد تنظیم شده بود. موش ها به‌صورت انفرادی بر روی صفحه داغ قرار داده می شدند و دوره واکنش لیسیدن یا لگد زدن پا در زمان‌های مختلف وقبل و پس از تزریق داروها توسط دستگاه ثبت می شد. یک مرحله توقف چهل و پنج ثانیه‌ای برای جلوگیری از صدمه بافتی برای حیوان در نظر گرفته می شد.

1. Turn over

www.SID.ir

Archive of SID

آزمون Rota Rod:

برای اجتناب از تداخل اثر آرام‌بخشی با اثر ضد دردی‌واقعی،ازتست Rota rod استفاده گردید. 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.

داروها:

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، همان بود در مطالعات قبلی به‌کار گرفته شده بود(۲۴،۲۳،۲،۱).

تجزیه و تحلیل آماری:

نتایج حاصل از آزمون صفحه داغ و Rota rod با استفاده ازآنالیز مکرر واریانس (Repeated measures ANOVA) و متعاقب آن آزمون Newman-Keuls مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. تفاوت با $P< 0.05$ بین گروه‌های آزمایشی در هر نقطه از نظر آماری معنی‌دار تلقی می‌شد.

یافته ها

اثر دکسترومتورفان برآستانه درد القاء شده با صفحه داغ تجویز داخل صفاقی دکسترومتورفان (۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) آستانه درد القاء شده با صفحه داغ را افزایش داد [$F(9,6)=11.324, p < 0.0001$] (تصویر شماره ۱).

تصویر شماره ۱: *اثر دکسترومتورفان بر آستانه درد القاء شده با صفحه داغ در موش‌ها.* به حیوانات سالین و دکسترومتورفان (۲۰ الی ۳۰ میلی گرم/ کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. پس از قرار دادن حیوان بر روی صفحه داغ، دوره واکنش لیسیدن یا لگد زدن پا به مدت ۴۰ دقیقه ثبت شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین بیان گردیده است. تعداد حیوانات در هرگروه ۷ موش بود.
$p < 0.05$*، $p < 0.01$**، $p < 0.001$*** تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

www.SID.ir

Archive of SID

ماکزیمم پاسخ در دقیقه ۱۰ به‌دست آمد و ۴۰ دقیقه پس از تزریق، پاسخ ضد دردی کاملا" از بین رفت. دوز ۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم دکسترومتورفان اثر معنی‌داری بر هماهنگی حرکتی موش در تست Rota rod نداشت [F(7,5)=1.356, p > 0.2544] (تصویر شماره ۲).

تصویر شماره ۲: *اثر دکسترومتورفان بر هماهنگی‌حرکتی موش‌ها در آزمون Rota rod*. در آزمون Rota rod زمان تحمل حیوان بر روی میله دوّار قبل و پس از تجویز سالین و دکسترومتورفان به مدت ۴۰ 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 پاسخ ضد دردی مرفین

تجویز زیرجلدی مرفین (دوزهای ۴ و ۸ میلی‌گرم/ کیلوگرم) اثرات ضد دردی اعمال کرد. زمانی که دکسترومتورفان به طور هم‌زمان با مرفین تجویز گردید، اثر ضد دردی مرفین در دوزهای ۴ [F(14,6)=6.88, p < 0.0001] و ۸ [F(14,6)=18.204, p < 0.0001] میلی‌گرم/ کیلوگرم تقویت شد (تصویر شماره ۳).

اثر نالوکسون بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان و مرفین

تزریق داخل صفاقی آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوییدی، نالوکسون (۰/۵ میلی گرم/ کیلوگرم)، اثر ضد دردی دکسترومتورفان (۳۰ میلی گرم/کیلوگرم) و اثر تقویتی دکسترومتورفان بر پاسخ ضد دردی مرفین (۸ میلی گرم/کیلوگرم) را خنثی نمود [F(19,6)=18.859, p < 0.0001] (تصویر شماره ۴).

اثر آپومرفین بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان

تجویز زیر جلدی آگونیست مختلط گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی، آپومرفین (۰/۵ و ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم)، به‌طور معنی‌داری اثر ضد دردی دکسترومتورفان (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)را مهار نمود [F(19,6)=12.724, p < 0.0001] (تصویر شماره ۵).

اثر SCH 23390، سولپیراید و دامپریدون در عمل‌کرد مهاری آپومرفین بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان:

تجویز داخل صفاقی دوز ۱ میلی‌گرم/ کیلوگرم SCH 23390، اثر مهاری آپومرفین بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان را خنثی نمود [F(24,6)=12.571, p < 0.0001] (تصویر شماره ۶).

در صورتی که تزریق زیر جلدی آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی، سولپیراید (۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) [F(24,6)=0.8371,p> 0.9651] (تصویر شماره ۷) و آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی

www.SID.ir

Archive of SID

دوپامین، دامپریدون (۴۰ میلی‌گرم /کیلوگرم) [F(24,6)=0.6547,p>0.6863] (تصویر شماره ۸) اثر معنی داری بر عمل‌کرد مهاری آپومرفین بر پاسخ دکسترومتورفان نداشتند.

تصویر شماره ۳: *اثر دکسترومتورفان بر پاسخ ضد دردی مرفین.* دکسترومتورفان با دوز ۳۰ میلی گرم/کیلوگرم از راه داخل صفاقی، مرفین با دوز ۴ و ۸ میلی گرم/کیلوگرم از راه زیرجلدی و سالین با حجم ۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم بصورت داخل صفاقی یا زیر جلدی تزریق گردید. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین بیان گردیده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ موش بود.
$p < 0.05$*، $p < 0.01$** ، $p < 0.001$*** تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

www.SID.ir

Archive of SID

تصویر شماره۴: *اثر نالوکسون بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان و مرفین.* به حیوانات سالین(۱۰میلی لیتر/کیلوگرم) همراه با نالوکسون (۵ میلی گرم/کیلوگرم،داخل صفاقی)،دکسترومتورفان(۳۰ میلی گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی)، مرفین(۸ میلی گرم/کیلوگرم، زیرجلدی) وکوکتل دکسترومتورفان-مرفین(C)یا نالوکسون یا سالین تجویزشد. نتایج به صورت میانگین ±خطای معیار از میانگین بیان شده است.
$p<0.05$ *، $p<0.01$ **، $p<$ *** تفاوت ازگروه کنترل را نشان می‌دهد.

تصویر شماره ۶: *اثر آنتاگونیست گیرنده‌های D1 دوپامینی «SCH 23390» در عملکرد مهاری آپومرفین بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان.* SCH23390 به صورت داخل صفاقی (۱ میلی گرم/کیلوگرم) ، دکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی(۳۰ میلی گرم/کیلوگرم) ، کوکتل دکسترومتورفان -آپومرفین (۱ میلی گرم/کیلوگرم، زیرجلدی) (C) و سالین به صورت زیرجلدی یا داخل صفاقی (۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم) به حیوانات تزریق شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ موش بود.
$p<0.05$ *، $p<0.01$ **، $p<0.001$ *** تفاوت از گروه سالین/ سالین،
$p<0.01$ +، $p<0.001$ ++ تفاوت ازگروه سالین/کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین (C) را نشان می‌دهد

تصویر شماره ۵: *اثر آپومرفین بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان.* آپومرفین به صورت زیرجلدی (۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم)، دکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی(۳۰ میلی گرم/کیلوگرم) و سالین به صورت زیرجلدی یا داخل صفاقی (۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم) به حیوانات تزریق شد. نتایج به صورت میانگین ±خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات درهرگروه۷موش بود.
$p<0.05$ *، $p<0.01$ ** ، $p<0.001$ *** تفاوت از گروه دکسترومتورفان/ سالین ،
$p<0.01$ + ، $p<0.001$ ++ تفاوت از گروه سالین/سالین را نشان می‌دهد.

www.SID.ir

Archive of SID

تصویر شماره ۷ : *اثر آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی، سولپیراید در عملکرد مهاری آپومرفین بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان.*
سولپیرایدبه‌صورت‌زیرجلدی (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم)، دکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی(۳۰ میلی گرم/کیلوگرم)، کوکتل دکسترومتورفان –آپومرفین (۱ میلی گرم/کیلوگرم، زیرجلدی) (C) و سالین به صورت زیرجلدی یا داخل صفاقی (۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم) به حیوانات تزریق شد. نتایج به صورت میانگین ±خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ موش بود.
*p<0.05، **p<0.001 تفاوت ازگروه vehicle/سالین را نشان می‌دهد.

تصویر شماره ۸ : *اثر آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین، دامپریدون در عملکرد مهاری آپومرفین بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان.* دامپریدون به صورت زیر جلدی (۴۰ میلی گرم/کیلوگرم)، دکسترومتورفان به‌صورت داخل صفاقی(۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، کوکتل دکسترومتورفان –آپومرفین (۱ میلی گرم/ کیلو گرم، زیرجلدی) (C) و سالین به صورت زیرجلدی یا داخل صفاقی (۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم) به حیوانات تزریق شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ موش بود.
*p < 0.05، **p<0.001 تفاوت ازگروه vehicle/سالین را نشان می‌دهد.

بحث

در این مطالعه اثر دکسترومتورفان بر آستانه درد حاصل از صفحه داغ در موش مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های مهم دراین رابطه به شرح زیر هستند:

الف–تجویز دوز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم دکسترومتورفان به طور معنی‌داری، اثر ضد دردی از خود نشان داد. این دوز از دکسترومتورفان در تست Rota rod فاقد اثر بود.

ب– دکسترومتورفان به‌طور معنی‌داری، اثر ضد دردی مرفین را تقویت نمود که این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوییدی، نالوکسون آنتاگونیزه شد.

ج– آپومرفین به‌طور معنی‌داری اثر ضد دردی 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 اثری بر عملکرد مهاری آپومرفین در پاسخ دکسترمتورفان نداشتند.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد دکسترومتورفان اثر ضد دردی دارد. اثر ضد دردی دکسترومتورفان در بعضی از مطالعات بالینی مورد بررسی قرار گرفته است. بطور مثال، در بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتیک، دوز خوراکی ۳۸۰ میلی‌گرم در روز دکسترومتورفان اثر ضد

www.SID.ir

Archive of SID

دردی معنی‌داری دارد(۲۵). Suzuki و همکاران نیز در سال ۱۹۹۶ (۲۶) نشان دادند دوزهای ۴۵ و ۹۰ میلی‌گرم در روز دکسترومتورفان، می‌تواند درد حاصله از Postherpetic neuralgia را کاهش دهد. مطالعات دیگر نشان داده است که، تجویز دکسترومتورفان با دوز ۴۰ میلی‌گرم قبل یا بعد از عمل، می‌تواند درد بعد از اعمال جراحی Hysterectomy (۲۷)، Hemorrhoidectomy (۲۹،۲۸)، Radical mastectomy (۳۰)، Laparoscopic cholecystectomy(۳۱) و هم‌چنین نیاز به مصرف اوپیوییدها را کاهش دهد (۳۴،۳۳،۳۲،۲۸) . در مطالعات حیوانی نیز، اثر ضد دردی دکسترومتورفان گزارش شده است، به‌طوری‌که در تست حرارتی Tail flick ، دکسترومتورفان قادر است آستانه درد را افزایش دهد(۳۵).

در این مطالعه، دکسترومتورفان اثر ضد دردی مرفین را تقویت نمود، که این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوییدی، نالوکسون خنثی گردید. نتایج تحقیق نشان می‌دهد مسیرهای اوپیوییدی در بروز اثر ضد دردی دکسترومتورفان نقش مهمی دارند. مطالعات قبلی، ارتباط بین مسیرهای گلوتاماترژیک و اوپیوییدی را نشان داده است. به طور مثال، آگونیست‌های آندوژن گیرنده NMDA ، آسپارتیک یا گلوماتیک اسید، قادر هستند بعضی از اثرات‌مرفین را مهارکنند(۱۰،۹) و متقابلاً، تجویز آگونیست‌های گیرنده اوپیوییدی به موش‌ها اثر آمینواسیدهای تحریکی بر روی گیرنده‌های NMDA را خنثی‌می‌کند(۱۱). مدارک‌دیگری نیز در دسترس‌می‌باشد که نشان می‌دهد، مهارکردن‌گیرنده‌های NMDA توسط آنتاگونیست‌هایی نظیر MK-801 می‌تواند بروز تحمل و وابستگی به مرفین را کاهش دهد(۱۹،۱۲). علاوه بر این، بعضی از گزارش‌ها حاکی از مهار آنزیم‌های دخیل در تولید آسپارتیک اسید از آسپاراژین و گلوتامیک اسید از گلوتامین توسط مرفین است(۳۷،۳۶). تولید و آزاد شدن گلوتامیک اسید و آسپارتیک اسید در طول برقراری وابستگی فیزیکی به مرفین کاهش می‌یابد که ممکن است موجب Upregulation و ازدیاد حساسیت گیرنده‌های NMDA شود(۳۹،۳۸). مطالعه گروه Koyuncuoglu درسال(۱۹۹۲)(۳۹) و فرزین درسال(۱۹۹۹) (۲) در زمینه تشدید وابستگی به مرفین در حیواناتی که قبلاً تحت مهار مزمن یا حاد گیرنده‌های NMDA قرار داشتند، نشان داد که تماس مزمن با آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA موجب Upregulation یا افزایش حساسیت این‌گیرنده‌ها می‌شود. در صورتی که تجویز حاد آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA موجب کاهش علایم و نشانه‌های سندرم محرومیت مرفین می‌گردد. با توجه به این که دکسترومتورفان آنتاگونیست گیرنده NMDA می‌باشد بنابراین به نظر می‌رسد تشدید اثر ضد دردی مرفین یا اثر آنتاگونیستی نالوکسون بر پاسخ دکسترومتورفان مربوط به تداخل مسیرهای اوپیوییدی با گیرنده‌های NMDA باشد. این فرضیه قبلا" توسط فرزین و سورتجی(۱) درآزمون شیمیاییWrithing مورد ارزیابی قرار گرفته است به‌طوری‌که آن‌ها نشان دادند، مسیر اوپیوئیدی در پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان در آزمون Writhing نقش مهمی دارد. تحقیقات نشان داده است، NMDA در آزمون‌های Hot plate و Tail flick اثر هیپرآلرژیک ایجاد می‌کند که این اثر توسط اوپیوییدها و آگونیست‌های گیرنده Sigma مهار می‌شود. به عبارت دیگر، گیرنده‌های μ اوپیوییدی و Sigma در مهار اثر هیپرآلرژیک NMDA نقش دارند (۱۱). نتایج مطالعات فوق نشان می دهد بین مسیرهای گلوتاماترژیک و اوپیوییدی رابطه معکوس وجود دارد به طوری‌که، تحریک فعالیت گلوتاماترژیک می‌تواند عملکرد مسیرهای اوپیوییدی را تضعیف نماید. با استناد به این نکات، می توان پیشنهاد کرد، دکسترومتورفان با تضعیف فعالیت گلوتامات- ارژیک درسطح گیرنده‌های

www.SID.ir

Archive of SID

NMDA اثر مرفین در افزایش آستانه درد را تقویت می‌نماید. نتایج این مطالعه هم‌چنین نشان می‌دهد، آگونیست مخلوط گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی، آپومرفین، اثر ضد دردی دکسترومتورفان را خنثی نمود که این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده D1 دوپامینی، SCH 23390، مهار گردید ولی آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی، سولپیراید و آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین، دامپریدون در این رابطه بی‌اثر بودند. این نتایج نشان می‌دهد؛ تداخلی در بین مکانیسم‌های مرکزی گیرنده‌های D1 دوپامینی و اثر ضد دردی دکسترومتورفان وجود دارد که این تداخل، قبلاً در سال ۱۹۹۹ میلادی و همچنین ۱۳۸۰ هجری شمسی توسط فرزین و همکاران گزارش شده است(۲،۱). مطالعه فرزین (۱۹۹۹) (۲) نشان داد آپومرفین می‌تواند اثر مهاری دکسترومتورفان بر سندرم محرومیت مرفین را خنثی نماید. هم‌چنین آپومرفین قادر است اثر ضد دردی دکسترومتورفان در آزمون شیمیایی Writhing را خنثی نماید(۱). این نتایج پیشنهاد می‌کند، احتمالاً" سیستم دوپامینرژیک در تعدیل پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان و اثر تقویتی آن بر پاسخ ضد دردی مرفین نقش مهمی دارد. تداخل بین سیستم‌های گلوتاماترژیک و دوپامینرژیک در ارتباط با بسط وابستگی به مرفین قبلاً نشان داده شده است(۱۴). سیستم گلوتاماترژیک کورتیکال، فیبرهایی به ساختمان‌های اکستراپیرامیدال و لیمبیک می‌فرستد. دراین نواحی تراکم زیادی از گیرنده‌های NMDA وجود دارد(۱۸). فعالیت گیرنده‌های NMDA دراین نواحی موجب تحریک آزاد شدن دوپامین می‌شود(۱۵). مطالعات نشان داده است که دوپامین در این نواحی نقش بسیار مهمی در عملکرد اوپیوییدها بازی می‌کند(۱۹و۴۰). در مطالعات In vivo از نوع میکرودیالیز مشخص شده است که آگونیست‌های گیرنده μ اوپیوییدی می‌توانند سطح دوپامین در استریاتوم و Nucleus accumbens را افزایش دهند(۲۲).

مدارک دیگری نیز وجود دارد که نشان می‌دهد تجویز حاد یا مزمن مرفین می‌تواند سنتز و انتقال دوپامین در استریاتوم و Nucleus accumbens را بالا ببرد(۲۰و۲۱). این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که، تداخل گلوتاماترژیک/ دوپامینرژیک در نواحی مختلف مغزی می‌تواند نقش مهمی در عملکرد اوپیوییدها داشته باشد. در تائید این فرضیه، مدارکی وجود دارد. به طور مثال، تجویز مزمن مرفین موجب افزایش پاسخ به آگونیست مختلط گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی، آپومرفین در موش صحرایی می‌شود(۴۱،۴۲). استریاتوم حاوی چگالی بالایی از پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک(۴۳) و نورون‌های انکفالینرژیک(۴۴) همراه با چگالی بالایی از گیرنده برای این دو ناقل است (۴۵و۴۶). تجویز مزمن مرفین به موش‌ها می‌تواند تعداد گیرنده‌های D2 دوپامینی را بدون تغییر در تمایل آنها کاهش دهد، در صورتی که تعداد و تمایل گیرنده‌های D1 دوپامینی در این رابطه بدون تغییر باقی می‌ماند(۴۰). علاوه بر این در این حیوانات، نالوکسون قادر نیست کاهش فعالیت گیرنده‌های D2 دوپامینی را خنثی کند. مطالعات دیگر نشان داده است که، آگونیست گیرنده D1 دوپامینی «SKF38393» ، می‌تواند علایم سندرم محرومیت مرفین درموش‌صحرایی را تشدید کند (۴۷و۴۸) در صورتی که آگونیست گیرنده D2 دوپامینی، بروموکریپتین اثر متضادی در این رابطه دارد. گروه Verma و Kulkarni (۱۹۹۵) 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 کاهش می‌دهد(۴۸). لذا این فرضیه قابل پیش‌بینی است که در هنگام مهار 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. تداخل بین

www.SID.ir

Archive of SID

گیرنده‌های سیگما و سیستم گلوتاماترژیک در ارتباط با آزاد شدن دوپامین مشاهده شده است (۴۹). گیرنده‌های Sigma-1 در استریاتوم موش، آزاد شدن دوپامین از طریق تحریک گیرنده‌های NMDA را تنظیم می‌کند(۵۰). از آن جایی که دکسترومتورفان تمایل زیادی برای اتصال به گیرنده‌های سیگما دارد و فعالیت گیرنده‌های سیگما در برخی از پاسخ‌های مربوط به مسیرهای اوپیوییدی دخالت دارد(۵۱)، ممکن است دکسترومتورفان اثر ضد دردی خود را با چنین مکانیسمی واسطه‌گری کند. مطالعات برخی از پژوهشگران این فرضیه را تأیید می‌کند. به طور مثال، گروه Aanonsen and Wilcox (۱۹۸۷) نشان دادند که عمل اسیدهای آمینه تحریکی در نخاع توسط آگونیست‌های گیرنده سیگما و اوپیوییدی تعدیل می‌شود(۱۱). در مجموع نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان در آزمون حرارتی صفحهٔ داغ، مکانیسم های اوپیوئیدی و گیرندهٔ D1 مرکزی نقش دارند.

فهرست منابع

۱. داوود فرزین، خاطره سورتجی. بررسی اثر و مکانیسم‌های اوپیوئیدی و دوپامینرژیک دکسترومتورفان بر پاسخ درد ایجاد شده با اسید استیک در موش ها با استفاده از تست Writhing شکمی. ***مجله علمی- پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران***، سال یازدهم، شمارهٔ ۳۳، زمستان ۱۳۸۰، صفحهٔ ۱ الی ۱۳.

2. Farzin D.Modification of naloxone-induced withdrawal signs by dextromethorphan in morphine-dependent mice. ***Eur. J. Pharmacol.*** 1999; 377(1): 35-42.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

www.SID.ir

Archive of SID

9. 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.
10. 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
11. 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.
12. Marek P, Ben-Eliyahu S, Gold M, Liebeskind J.C. Excitatory amino acid antagonists (kynurennic acid and MK-801) attenuate the development of morphine tolerance in the rat. ***Brain Res.*** 1991; 547(1): 77-81.
13. Trujillo K.A, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. ***Science.*** 1991; 251(1): 85-87.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Guaza C,Torrellas A, Brorell J. The effects of acute and chronic administration of morphine on the turn over of brain

www.SID.ir

Archive of SID

and adrenal catecholamines in rats. ***Psychopharmacology.*** 1980; 68(1): 43-7.

22. 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.
23. 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.
24. Zarrindast M.R, Farzin D. Nicotine attenuates naloxone- induced jumping behavior in morphine- dependent mice. ***Eur. J. Pharmacol.*** 1996; 298(1): 1-6.
25. 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.
26. Suzuki T,Kato J, Saeki S, Ogawa S, Suzuki H. Analgesic effect of dextromethorphan for postherptic neuralgia. ***Masui.*** 1996; 45(3): 629- 633.
27. Henderson D.J, Withington B.S, Wilson J.A, Morrison L.M. Perioperative dextromethorphan reduces postoperative pain after hysterectomy. ***Anesth. Analg.*** 1999; 399-402.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Chevlen E.Morphine with dextromethorphan: conversion from other opioid analgesics. ***J.Pain Symptom Manage.***2000;19(1):42-9.
33. 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.
34. Wu C.T,Yu J.C, Liu S.T, Yeh C.C, Li C.Y, Wong C.S. Preincisional dextromethorphan treatment for postoperative pain

www.SID.ir

Archive of SID

management after upper abdominal surgery. ***World J. Surg.*** 2000; 24(3): 512-517.

35. Homffmann O, Wiesenfeld-Hallin Z. Dextromethorphan potentiates morphine antinociception, but dose not reverse tolerance in rats. ***Neuroreport.*** 1996; 7(5): 838-40
36. Bielarczyk H, Lysiak W, Szutowicz A. Synthesis of glutamate and aspartate in rat brain synaptosomes. ***Acta Biochem. Pol.*** 1986; 33(2): 239-51.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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
41. 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.
42. 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.
43. Dray A. The striatum and substantia nigra:a commentary on their relationship. ***Neuroscience.*** 1979; 4(8): 1405- 39.
44. 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.
45. Stoof J.C, Kebabian J.W. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. ***Life Sci.*** 1984; 35(11): 2281- 2296.
46. 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.
47. 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.

www.SID.ir

Archive of SID

48. 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.

49. Debonnel G, De Montigny C. Modulation of NMDA and dopaminergic neurotransmissions by sigma ligands: possible implications for the treatment of psychiatric disorders. ***Life Sci.*** 1996; 58(3): 721-34.

50. 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.

51. 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