مجـلهی علمـی، پژوهشی دانشـگاه علـوم پزشکی زنجـان
دورهی ۱۵، شمارهی ۵۹، تابستان۱۳۸۶، صفحات ۳۵ تا ٤٤

اثر تزریق هم‌زمان آمانتادین و پاروکستین بر اثر تقویت‌کننده‌ی مثبت مورفین در مدل رجحان مکان شرطی(CPP) در موش سوری

دکتر سعید عباسی‌ملکی*، دکتر مرتضی ثمینی**، دکتر وهاب باباپور***

نویسنده‌ی مسئول: تهران، دانشکده‌ی علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات s_abbasimaleki@yahoo.com

دریافت: ۸۶/۶/۲۶ پذیرش: ۸۶/۱۰/۳

چکیده

زمینه و هدف: *افزایش مقدار دوپامین در هسته‌ی آکومبنس یک نقش کلیدی در اثرات پاداشی و تقویت‌کننده‌ی مثبت داروهای مورد سوءمصرف ایفا می‌کند. از طرف دیگر، سروتونین سبب تسهیل آزادسازی دوپامین در مغز می‌شود. هدف این مطالعه، بررسی مصرف هم‌زمان آمانتادین و پاروکستین بر اثر تقویت‌کننده‌ی مثبت مورفین در مدل رجحان مکان شرطی در موش سوری می‌باشد.*

روش بررسی: *در این مطالعه‌ی تجربی از موش‌های سوری نر آلبینو نژاد (۲۰ الی ۳۰ گرم) استفاده شد. در این بررسی تست ۶ روزه‌ی متوالی؛ مشتمل بر سه فاز پیش‌شرطی، شرطی‌شدن و بعد شرطی شدن انتخاب گردید. در روز اول بعد از برداشتن دیوارهای کشویی مدت زمان اقامت حیوان در سه بخش جعبه‌ی CPP به مدت ۱۰ دقیقه ثبت گردید. بعد از مشخص شدن مکان کم‌تر ترجیحی و بیشترترجیحی، موش‌ها طی روزهای دوم و چهارم در بخش کم‌تر ترجیحی به صورت داخل‌صفاقی مورفین را با دوز ۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم دریافت نموده و در روزهای سوم و پنجم در بخش بیشترترجیحی، نرمال‌سالین را با دوز ۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم دریافت کردند. در روز تست یا فاز بعد شرطی شدن، موش‌ها به جای مورفین، آمانتادین، پاروکستین یا هر دوی آن‌ها را دریافت نمودند. گروه کنترل به جای داروهای مذکور نرمال‌سالین دریافت کردند.*

یافته‌ها: *نتایج حاصله نشان داد که مورفین در مقایسه با گروه شاهد و به صورت وابسته به دوز (۲/۵، ۵ و۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به طور معنی‌داری (P< ۰/۰۰۱) سبب القای CPP گردید. گروهی هم که آمانتادین دریافت نمودند (۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) فقط دوز ۵ و ۱۰ آن در مقایسه با گروه شاهد، به طور معنی‌داری (به ترتیب P< ۰/۰۱ و P< ۰/۰۰۱) سبب القای CPP شد. پاروکستین در تمام دوزهای مورد مطالعه (۵، ۱۰ و ۲۰) سبب القای CPP گردید. مصرف هم‌زمان آمانتادین و پاروکستین (هر دو با دوز۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری سبب تقویت CPP شبه‌مورفینی شدند (P< ۰/۰۰۱).*

نتیجه‌گیری: *داروهای مختلفی که سبب آزادسازی دوپامین در مغز یا افزایش سروتونین می‌شوند یا با مصرف هم‌زمان داروهای این دو دسته که باعث تشدید رجحان مکان شرطی شبه‌مورفینی می‌شوند، احتمالا می‌توانند در کاهش برخی علایم محرومیت ناشی از مورفین مورد استفاده قرار گیرند.*

واژگان کلیدی: آمانتادین، پاروکستین، مورفین، اثر تقویت‌کننده‌ی مثبت، رجحان مکان شرطی، موش سوری

---

* دانشجوی دوره‌ی دکترای تخصصی فارماکولوژی، واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی و عضو هیأت علمی دانشگاه آزاد اسلامی ارومیه

** دکترای تخصصی فارماکولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشیار دانشگاه تهران

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

سوءمصرف دارویی به طور فزاینده‌ای از جمله مشکلات جدی سلامتی در جوامع مختلف می‌باشد. برآورد دقیق میزان اعتیاد دارویی به دلیل این‌که مصرف‌کنندگان کم‌تر به اعتیاد خود اعتراف نموده و یا پاسخ صحیح می‌دهند، مشکل است (۱). اعتیاد به موادمخدر علاوه بر زیان‌های جدی و خطرناک جسمی از قبیل ابتلا به بیماری‌های عفونی واگیردار هم‌چون ایدز، هپاتیت و سل عوارض و مشکلات عدیده‌ی اجتماعی و اقتصادی از قبیل جرم‌های مرتبط با مواد مخدر هم‌چون جنایت و سرقت، فقر و تکدی‌گری و هدر رفتن سرمایه‌های کلان مادی کشورها را به دنبال داشته است (۲). از رجحان مکان شرطی (Conditioned Place Preference [CPP]) به دلیل این که ساده‌ترین روش در خصوص مطالعه‌ی اعتیاد دارویی می‌باشد، به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود. این روش به عنوان مدلی از پاداش دارویی بوده و می‌توان تأثیر داروهای مختلفی را با آن بررسی نمود. روش CPP هم‌چنین با یادگیری در ارتباط بوده و این مسأله از نظر اعتیاد دارویی مهم می‌باشد (۳). مورفین از جمله قوی‌ترین داروهای ضددرد اوپیوییدی و آلکالویید اصلی تریاک می‌باشد. مورفین در مقایسه با سایر مواد، از خاصیت اعتیادآوری بالایی برخوردار بوده و وابستگی فیزیکی و روانی شدیدی ایجاد می‌کند (۴). از اوپیوییدها به طور بالینی جهت کاهش درد و درمان اسهال مزمن استفاده می‌شود. با این حال تجویز مکرر این دسته سبب ایجاد تحمل، اثر تقویت‌کننده‌ی مثبت (پاداش)، وابستگی فیزیکی و از طرفی به دنبال قطع مصرف، باعث بروز سندرم محرومیت فیزیکی، اشتیاق به دارو و عود علایم می‌شوند (۵). پیشرفت‌های جدید علمی، سبب تفهیم بیشتر فرآیندهای نوروبیولوژیکی دخیل در امر سوءمصرف دارویی و اعتیاد شده است. یافته‌های این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که میانجی‌های عصبی مختلف ممکن است نقش مهمی در گسترش و بیان وابستگی دارویی بازی کنند (۶). سیستم اوپیوییدرژیک با سیستم‌های مختلف دوپامینرژیک و سروتونینرژیک تداخل دارد. نشان داده‌اند که اوپیوییدها مقدار دوپامین را در سیستم مزولیمبیک افزایش داده و افزایش غلظت دوپامین در هسته‌ی آکومبنس (Nucleus Accumbens) یک نقش کلیدی را در ایجاد اثرات پاداشی مثبت این دسته ایفا می‌کند (۷، ۸). سروتونین نیز یک آزادکننده‌ی قوی دوپامین می‌باشد (۹، ۱۰). به طوری‌که افزایش سروتونین مغز باعث افزایش دوپامین شده و علایم ناشی از محرومیت مورفین را کاهش می‌دهد (۱۱، ۱۲). از آن‌جایی‌که داروهای مهارکننده‌ی انتخابی بازجذب سروتونین (مثل پاروکستین) باعث افزایش غلظت سروتونین در شکاف سیناپسی می‌شوند و از طرفی آمانتادین نیز دارویی است که آزاد شدن و برداشت مجدد دوپامین را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۳-۱۵)، با توجه به این‌که در مطالعات قبلی اثر پاروکستین بر CPP ناشی از کوکائین انجام گرفته ولی تا کنون اثر آمانتادین به تنهایی و یا مخلوط آمانتادین و پاروکستین بررسی نشده است، هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی اثر آمانتادین به تنهایی و مخلوط آمانتادین و پاروکستین بر CPP ناشی از مورفین می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه‌ی تجربی، از موش‌های سوری نر آلبینو نژاد (Naval Medical Research Institute [NMRI]) با وزن بین ۲۰ تا ۳۰ گرم استفاده شد. در هر قفس (Plexiglas) ۸ سر موش سوری قرار داده شد. دوره‌ی روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (شروع روشنایی ۷ صبح) و محیطی با رطوبت تحت کنترل و دمای ۱ ± ۲۳ درجه‌ی سانتی‌گراد اعمال گردید. جهت ممانعت از تأثیر استرس حمل و نقل و عادت (Adaptation)، موش‌ها به مدت ۷۲ ساعت در محیط آزمایشگاه نگهداری شده و آب و غذای کافی در اختیار آن‌ها قرار گرفت. از هر حیوان فقط یک‌بار استفاده

Archive of SID

www.SID.ir

گردید. بررسی‌ها از ۹ صبح تا ۴ بعد از ظهر انجام شد.

داروها: از مورفین (شرکت تماد، ایران) پاروکستین (Smith kline Beecham ,UK) و آمانتادین (شرکت داروسازی امین) استفاده گردید. مورفین و آمانتادین در نرمال‌سالین ۰/۹ درصد و پاروکستین نیز در آب مقطر حاوی توین ۸۰ (۵ درصد) حل گردیدند. تمام داروها به روش تزریق داخل‌صفاقی در حجمی معین (۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم) تزریق شدند.

جعبه‌ی مخصوص CPP: از جعبه‌ای که سه قسمت جداگانه به ابعاد ۳۴ × ۳۶ × ۸۸ سانتی‌متر و از جنس Plexiglas داشته، استفاده شد. جعبه شامل دو قسمت مساوی و اصلی به ابعاد ۳۴ × ۳۶ × ۳۹ سانتی‌متر بود که یکی از آن‌ها دیواره‌ی خاکستری رنگ و کف خاکستری صاف و بخش دیگر دیواره‌ای با پوشش نوارهای سیاه و سفید (به پهنای ۲ سانتی‌متر) و کف سفیدرنگ صاف داشت. قسمت سوم جعبه از یک سکوی سفید با دیواره‌های سفیدرنگ به ابعاد ۳۴ × ۳۶ × ۱۰ سانتی‌متر تشکیل شده و این سکو ۲ سانتی‌متر بالاتر از بخش‌های دیگر بود. صفحه‌ی کشویی از دو بخش اصلی جدا بود. در طی مرحله‌ی شرطی شدن بخش‌های جعبه به وسیله‌ی این صفحات از هم جدا شدند (۱۶).

روش انجام تست CPP: در این مطالعه از تست ۶ روزه متوالی استفاده گردید. مراحل کار شامل ۳ فاز به ترتیب زیر بود:

فاز پیش‌شرطی (Preconditioning phase): در نخستین روز تست، بعد از برداشتن دیوارهای کشویی، هر یک از موش‌ها به طور جداگانه به مدت ۱۰ دقیقه در جعبه قرار گرفته و به آن‌ها اجازه داده شد که به طور آزادانه به هر سه قسمت جعبه حرکت کنند و مدت زمان سپری شده برای هر قسمت از جعبه توسط کورنومتر (برحسب ثانیه) ثبت شد، تا بخش بیشتر و کم‌تر ترجیحی جعبه برای هر موش مشخص شود.

فاز شرطی شدن (Conditioning phase): این فاز از ۴ روز متوالی تشکیل شده است. در این مرحله و طی روزهای دوم و چهارم موش‌ها در بخش کم‌تر ترجیحی مورفین گرفته (۵ میلی‌لیتر به ازای هرکیلوگرم) و به مدت ۳۰ دقیقه در آن‌جا حبس شدند؛ در خلال روزهای سوم و پنجم، موش‌ها در بخش بیشتر ترجیحی نرمال‌سالین ۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم اخذ نموده و به مدت ۳۰ دقیقه در آن‌جا حبس شدند.

فاز پس از شرطی شدن (Postconditioning phase): در این مرحله از تست موش‌ها به دو گروه تحت‌درمان و شاهد ۸ تایی تقسیم بندی شدند و ۲۰ دقیقه قبل از تست به جای مورفین، آمانتادین یا پاروکستین را به تنهایی یا به صورت هم‌زمان دریافت کردند (۱۷). در بررسی هم‌زمان داروها، حیوانات از یک طرف صفاق پاروکستین و در طرف دیگر آمانتادین را به روش داخل‌صفاقی دریافت نمودند. در این مرحله نیز بعد از برداشتن دیوارهای کشویی و ۱۰ دقیقه اجازه‌ی حرکت آزادانه به حیوان، مدت زمان سپری شده در هر بخش جعبه ثبت گردید. در گروه کنترل به جای داروهای مذکور از نرمال‌سالین استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری: تغییر در رجحان از تفاضل زمان‌های سپری شده‌ی روز تست (در بخشی که حیوان دارو دریافت می‌نمود) و زمانی‌که حیوان در فاز پیش‌شرطی در این بخش سپری نمود، نشان داده شد و بعد محاسبه به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (Mean ± SEM) بیان گردید. داروها بر اساس آزمون آنوا (ANOVA) دوطرفه و در صورت وجود تفاوت معنی‌دار از طریق تست Tukey مطالعه شده و از برنامه‌ی آماری SPSS 12 و Excel 2003 استفاده گردید و در هر مورد $P< ۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در این مطالعه موش‌ها در دو گروه کنترل و تحت‌درمان با دارو و به روش CPP مورد بررسی قرار گرفتند. تزریق

Archive of SID

www.SID.ir

دوزهای مختلف مورفین (۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) در مقایسه با گروه شاهد به صورت وابسته به دوز و به طور معنی‌داری (P< ۰/۰۰۱) سبب القای CPP گردید (نمودار ۱). تزریق داخل‌صفاقی نرمال‌سالین در گروه کنترل، ترجیح یا تنفر معنی‌داری را ایجاد ننمود. با توجه به این نتایج، از دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم مورفین جهت ادامه بررسی بر روی داروهای بعدی و شرطی‌سازی در طی مرحله‌ی شرطی‌شدن استفاده گردید. از دوزهای مختلف آمانتادین (۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) تنها دوز ۵ و ۱۰ آن (به ترتیب P< ۰/۰۱ و P< ۰/۰۰۱) به طور معنی‌داری سبب القای CPP گردید (نمودار ۲).

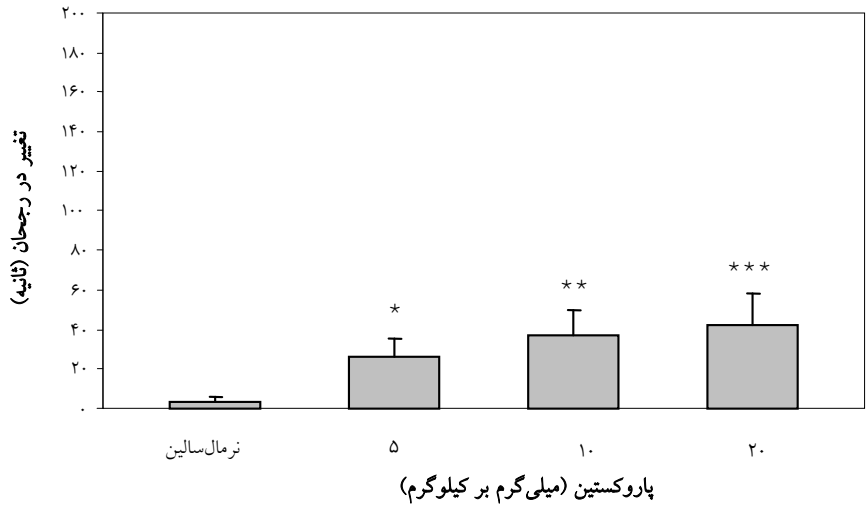
*نمودار۱: CPP ناشی از مقادیر مختلف مورفین در موش سوری. هر نمودار به صورت mean ± SEM ارایه شده است. ۰/۰۰۱ >p*** در مقایسه با گروه سالین هستند.*

*نمودار۲: اثر مقادیر مختلف آمانتادین بر CPP ناشی از مورفین در موش سوری. هر نمودار به صورت Mean ± SEM ارایه شده است. ۰/۰۱ >p** و ۰/۰۰۱ >p*** در مقایسه با گروه سالین هستند.*

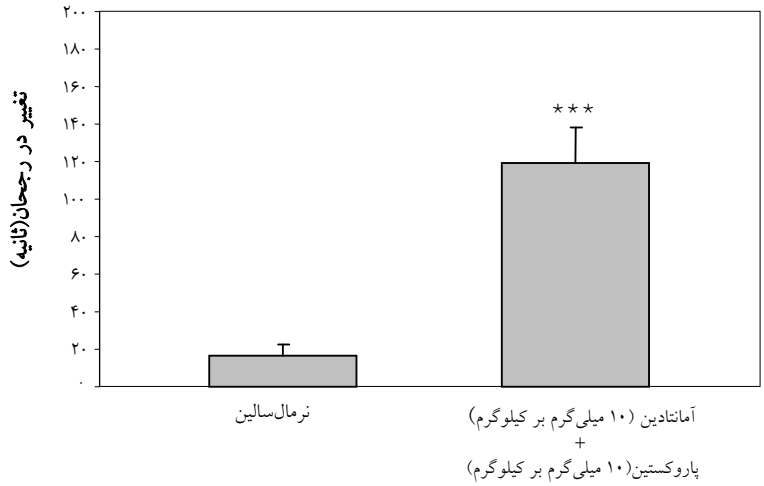
Archive of SID
www.SID.ir

با توجه به این دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم آمانتادین جهت مطالعه‌ی اثر هم‌زمان آمانتادین و پاروکستین انتخاب گردید. در این بررسی پاروکستین در تمام دوزها (۵، ۱۰، ۲۰ و میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) در مقایسه با گروه شاهد، به طور معنی‌داری به ترتیب ($P< ۰/۰۵$، $P< ۰/۰۱$ و $P< ۰/۰۰۱$) سبب القای CPP گردید (نمودار ۳).

مصرف هم‌زمان آمانتادین ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و پاروکستین۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم سبب تقویت CPP شبه‌مورفینی گردید ($P< ۰/۰۰۱$) و تغییر در رجحان به طور چشمگیری افزایش یافت (نمودار ۴).



نمودار۳: اثر مقادیر مختلف پاروکستین بر CPP ناشی از مورفین در موش سوری. هر نمودار به صورت Mean ± SEM ارایه شده است. $p<۰/۰۵$، $p<۰/۰۱$** و $p<۰/۰۰۱$*** در مقایسه با گروه سالین هستند.*



*نمودار۴: اثر تجویز توأم آمانتادین و پاروکستین بر CPP ناشی از مورفین در موش سوری. هر نمودار به صورت Mean ± SEM ارایه شده است. $p<۰/۰۰۱$*** در مقایسه با گروه سالین هستند.*

www.SID.ir

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که تزریق داخل صفاقی مورفین سبب القای رجحان مکان شرطی (CPP) می‌شود. آمانتادین و پاروکستین نیز سبب القای رجحان مکان شرطی شبه‌مورفینی شده و این اثر به دنبال مصرف هم‌زمان آن‌ها تقویت می‌شود. مطالعات مختلف پیشنهاد می‌کنند که اوپیوییدها، الکل، نیکوتین، کانابینوییدها و داروهای روانگردان همگی با اثر بر روی سیستم دوپامینی مزولیمبیک و افزایش مقدار سیناپسی دوپامین در مغز اثرات تقویت‌کنندگی و پاداشی خود را اعمال می‌کنند (۱۸). از سویی تحقیقات متعددی نقش این سیستم را در القای رجحان مکان شرطی ناشی از اوپیوییدها نشان داده‌اند؛ به طوری‌که با تضعیف و یا کاهش آزادسازی دوپامین ناشی از داروهای سوءمصرف، اثرات تقویت‌کنندگی و پاداشی آن‌ها نیز کاهش یافته است (۲۰، ۱۹). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مورفین با فعال نمودن گیرنده‌های مو (μ) اوپیوییدی سبب تسهیل آزادسازی دوپامین و اثر تقویت‌کننده‌ی مثبت می‌شود (۲۱، ۹). از طرف دیگر هر دو خاصیت سندرم محرومیت و اثر تقویت‌کنندگی ناشی از اوپیوییدها تحت‌تأثیر لیگاندهای سروتونین قرار می‌گیرند. با تأیید این فرضیه سروتونین در اعتیاد به اوپیوییدها نقش دارد (۲۲). در سندرم محرومیت ناشی از قطع مصرف اوپیوییدها، مقدار دوپامین و سروتونین در مغز کاهش می‌یابد؛ به طوری که ۲۴ ساعت بعد تزریق تک‌دوز مورفین مقدار سروتونین و دوپامین به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است. هم‌چنین نشان داده‌اند که تجویز حاد مورفین سبب افزایش انتقال سروتونین به داخل هسته آکومبنس و سایر نواحی مغز قدامی شده است. کاهش مقدار سروتونین با افسردگی و رفتار جستجوی وسواسی همراه بوده به طوری‌که اخیراً پیشنهاد می‌کنند که هر دو اختلال در بروز رفتارهای اعتیادآور نقش دارند (۲۳).

گیرنده‌های مو (μ) اوپیوییدی ممکن است با مهار نرون‌های گاباارژیک موجود در بخش پشتی هسته‌ی سجافی سبب افزایش مقدار سروتونین می‌شوند (۲۲). سروتونین از جمله محرک‌های قوی آزادسازی دوپامین می‌باشد. این مسأله هرچند که در حد حدس می‌باشد ولی احتمالا فلوکستین و ۵- هیدروکسی تریپتامین با افزایش مقدار سروتونین مغز باعث تحریک سیستم دوپامینی و از طرف دیگر افزایش هر دو میانجی عصبی در مغز می‌شوند (۱۱).

داروهای ضدافسردگی ممکن است با تأثیر مستقیم بر خاصیت پاداشی اوپیوییدها و یا به طور غیرمستقیم و با بهبود افسردگی ناشی از سندرم قطع آن‌ها، سبب کاهش میزان سوءمصرف اوپیوییدها شوند (۲۴). پاروکستین از جمله قوی‌ترین و اختصاصی‌ترین داروهای ضدافسردگی دسته‌ی مهارکننده‌ی انتخابی بازجذب سروتونین (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors [SSRIs]) می‌باشد؛ تمام داروهای این گروه با مهار بازجذب سروتونین و افزایش مقدار آن در شکاف سیناپسی عمل می‌کنند. داروهای مهارکننده‌ی انتخابی سروتونین برخلاف ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای چون از گرایش کم‌تری جهت اتصال به گیرنده‌های موسکارینی، هیستامینرژیک و آدرنرژیک برخوردار هستند، لذا دارای حداقل عوارض جانبی می‌باشند (۱۳). مطالعات قبلی در موش‌های شرطی شده با کوکائین نشان داده‌اند که داروهای مهارکننده‌ی انتخابی بازجذب سروتونین (پاروکستین، فلوکستین و سرترالین) در تست CPP، سبب القای رجحان مکان شرطی شده‌اند (۱۶). در بررسی‌های دیگر آگونیست‌های سروتونین هم‌چون ۲- متیل سروتونین باعث افزایش دوپامین در هسته‌ی آکومبنس و بخش کورتکس پره‌فرونتال شده‌اند ولی در مقایسه آنتاگونیست‌های این گیرنده هم‌چون اوندانسترون و MDL 7222 و ICS 205930 سبب مهار آزادسازی دوپامین و رجحان مکان شرطی ناشی از مورفین گشته‌اند (۵).

Archive of SID

www.SID.ir

مطالعات آزمایشگاهی و بررسی‌های انجام شده بر روی حیوانات مکانیسم‌های فارماکولوژیک مختلفی از آمانتادین مشخص نموده‌اند به طوری که امروزه اثر درمانی آمانتادین در بیماری پارکینسون را به توانایی آن در آزادسازی و یا مهار بازجذب دوپامین نسبت می‌دهند. به عبارت دیگر آمانتادین با اثر در غشاء پیش‌سیناپسی سبب افزایش آزادسازی دوپامین یا مهار بازجذب آن (در دوزهای بالا) می‌شود. هم‌چنین این دارو با اثر مستقیم بر روی گیرنده‌های دوپامینی موجود در بخش پس‌سیناپسی، سبب تنظیم افزایشی در جهت افزایش (Up Regulation) رسپتورهای D_2 دوپامینی در محیط آزمایشگاهی شده است (۲۵ و۱۵، ۱۴). از سویی مطالعات مختلف نشان داده‌اند که گیرنده‌های D_2 دوپامینی در پاسخ به داروهای سوءمصرف (مورفین) یک نقش کلیدی در آزادسازی دوپامین بازی می‌کنند (۲۶). آمانتادین از جمله آنتاگونیست‌های ضعیف و غیررقابتی گیرنده‌ی ان- متیل دی آسپارتات (NMDA) گلوتوماتی نیز می‌باشد؛ با توجه به تحقیقات مختلف آنتاگونیست‌های ضعیف و غیررقابتی این گیرنده سبب کاهش وابستگی ناشی از مورفین شده‌اند (۲۸، ۲۷).

بر اساس نتایج مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که پاروکستین با افزایش مقدار سیناپسی سروتونین و از سویی تحریک سیستم دوپامینی و آمانتادین نیز با افزایش مقدار سیناپسی دوپامین سبب القای رجحان مکان شرطی در موش‌های شرطی شده با مورفین می‌شوند.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که پاروکستین و آمانتادین ایجاد اثرات شبه‌مورفینی روی CPP داشته و مصرف هم‌زمان آن‌ها اثر شبه‌مورفینی هم‌دیگر را تقویت می‌کنند و بنابراین ممکن است این توأم‌درمانی در کنترل برخی علایم محرومیت ناشی از قطع مصرف مورفین اثرات مثبت و سودمندی داشته باشد.

منابع

1- Abalkhail BA. Social status, health status and therapy response in heroin addicts. *East Mediterr Health J.* 2001; 7(3): 465-72.

2- Centre for Addiction and Mental Health; Do you know opioids. [Serial online]. 2006. *http:// www. camh.net/About_ Addiction_ Mental_ Health/Drug.* Availible URL: *_ Addiction_ Information/ opioids _ dyk.html.*

3- Sapyta NL. Drug Addiction: What can animal models teach us? *Preclinica.* 2004; 2 (6): 416 –21.

4- Tripathi KD. Opioid analgesics and antagonists. In: Tripathi M, editor. Essentials of Medical Pharmacology. 5th ed. New Delhi: JPBMP; 2003, 419-34.

5- Xi ZX, Stein EA. GABAergic Mechanisms of opiate reinforcement. *Alcohol Alcohol.* 2002; 37(5): 485-94.

6- Tomkins DM, Sellers EM. Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *CMAJ.* 2001; 164(6): 817-21.

7- Cami J, Farré M. Mechanism of disease, drug addiction. *N Engl J Med.* 2003; 349 (10): 975-86.

Archive of SID
www.SID.ir

8- Lingford Hughes A, Nutt D. Neurobiology of addiction and implications for treatment. *Br J of Psychiatry.* 2003; 182: 97- 100.

9- Benloucif S, Keegan MJ, Galloway MP. Serotonin-facilitated dopamine release *in vivo*: pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993; 265: 373-7.

10- Parsons LH, Justice JB Jr. Perfusate serotonin increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat as measured by in vivo microdialysis. *Brain Res.* 1993; 606(2): 195-9.

11- Harris GC, Aston-Jones G. Involvement of D2 dopamine receptor in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature.* 1994; 371: 155-7.

12- Pothos E, Rada P, Mark GP, Hoebel BG. Dopamine microdialysis in the nucleus acumbens during acute and chronic morphine, naloxone – precipitated withdrawal and clonidine treatment. *Brain Res.* 1991; 566: 348-50.

13- Waller DG, Renwik AG, Hillier K. Depression. In: Horne T, Kenner H, editors. Medical pharmacology and therapeutics. 2th ed. USA: Elsevier Saunders; 2005, 291-304.

14- Von Voigtlander PF, Moore KE. Dopamine: release from the brain *in vivo* by amantadine. *Science.* 1971; 174(7): 408-10.

15- Heimans RL, Rand MJ, Fennessy MR. Effects of amantadine on uptake and release of dopamine by a par- ticulate fraction of rat basal ganglia. *J Pharm Pharmacol.* 1972; 24(11): 875-9.

16- Subhan F, Deslanddes PN, Pache DM, Sewell RD. Do antidepressants affect motivation in conditioned place preference? *Eur J pharmacol.* 2000; 408: 257-63.

17- Le Pen G, Duterte D, Costentin J. Sensitization to the rewarding effects of the specific dopamine uptake inhibitor GBR12783. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998; 286: 688-96.

18- Gupta S, Kulhara P. Cellular mechanisms of drug dependence: An overview and update. *Indian J Psychiatry*. 2007; 49(2): 85-90.

19- Leone P, Dia Chiaria G. Blockade of D-1 receptors by SCH 23390 antagonizes morphine – and amphetamine – induced place preference conditioning. *Eur J Pharmacol.* 1987; 135: 251- 4.

20- Wise RA. Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol*. 1996; 6: 243-51.

21- Harris GC, Aston-Jones G. Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature.* 1994; 371: 155-7.

22- Tao R, Auerbach SB. GABAergic and glutamatergic afferents in the dorsal raphe nucleus mediate morphine – induced increases in serotonin efflux in the rat centeral nerous system. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 303(2): 704-10.

23- Harris GC, Aston-Jones G. Augmented accumbal serotonin levels decrease the preference for a morphine associated environment during withdrawal. *Neuropsyopharmacology.* 2001; 24(1): 75-85.

Archive of SID

www.SID.ir

24- Maldonado R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. *Nurosci Biobehav Rev.* 1997; 21: 91-104.

25- Moresco RM, Volonte MA, Messac, et al. New perspectives on neurochemical effects of amantadine in the brain of parkinsonian patients: a PET- [(11)C] raclopride study. *J Neural Transm.* 2002; 109(10): 1265-74.

26- Rouge- Pont F, Usiello A, Benoit- Marand M, Gonon F, Piazza PV, Borrlli E. Changes in extracellular dopamine induced by morphine and cocaine: crucial control by D2 receptors. *J Neurosci.* 2002; 22(8): 3293-301.

27- Parsons CG, Panchenko VA, Pinchenko VO, Tsyndrenko AY, Krishtal OA. Comparative patch-clamp studies with freshly dissociated rat hippocampal and striatal neurons on the NMDA receptor antagonistic effects of amantadine and memantine. *Eur J Neurosci.* 1996; 8(3): 446-54.

28- Popik P, Mamczarz J, Fraczek M, Widla, Hesselink. M, Danysz W. Inhibition of reinforcing effects of morphine and naloxone- precipitated opioid withdrawal by novel glycine site and uncompetitive NMDA receptor antagonists. *Neuropharmacology.* 1998; 37(8): 1033-42.

Archive of SID

www.SID.ir

The Effect of Concurrent Injection of Amantadine and Paroxetine on Positive Reinforcing Effect of Morphine in Conditioned Place Preference(CPP) Model in Mice.

Abbasi Maleki S, Samini M, Babapour V

***Corresponding Author´s Address*:** Department of Pharmacology, School of Veterinary Medicine, Tehran Azad University, Sciences and Research Branch, Tehran, Iran.

***Email*:** s_abbasimaleki@yahoo.com.

***Background and Objective*:** Increased level of dopamine in accumbens nucleus has a key role in the rewarding effects or positive reinforcement of abused drugs, whereas serotonin facilitates dopamine release in brain .The aim of this study was to investigate the effect of concurrent use of amantadine and paroxetine on reinforcing effect of morphine in conditioned place preference model in mice.

Materials and Methods: In this experimental study male NMRI mice (20-30 g) were used within 6 consecutive days including preconditioning ,conditioning and postconditioning phases. On the first day, after removal of the partitions, time spent in every 3 compartments was measured for 10 minutes. After determination of low and high preferred side, animals received morphine sulfate (5 mg/kg) intraperitoneally on the 2nd and 4th days in the least preferred side, but on the 3rd and 5th days of the test, animals received saline (10ml/kg) in high preferred side. On the test day or postconditioning phase, animals received amantadine, and paroxetine alone or their concurrent does, instead of morphine. Control group received saline in both sides (n = 8).

***Results*:** Our results show that morphine significantly and dose dependently (2.5, 5,10 mg/kg) induced CPP ($P<0.001$). Amantadine, only in doses of 5 and 10 mg /kg ($P<0.01$, $P<0.001$, respectively) induced CPP. Paroxetine induced CPP in all doses. Concurrent use of amantadine(10mg/kg) and paroxetine (10mg/kg) significantly enhances morphine - like CPP ($P <0.001$).

***Conclusion*:** Concurrent use of drugs, releases dopamine and inhibit reuptake of serotonin, and may potentiate morphine-like CPP and could be useful in decreasing some opioid withdrawal signs.

Key words: Amantadine, Paroxetine, Morphine, Positive reinforcement, Conditioned place preference.

Archive of SID

www.SID.ir