مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، شمارهٔ ۳، اسفند ۱۳۹۲، صفحه ۴۸-۴۱

اثر ترکیب متادون و هالوپریدول بر اضطراب ناشی از ترک مورفین در موش‌های سوری نر

عصمت یاقوت پور(MSc)[1*]، زهرا کیاسالاری(PhD)[2]، محسن خلیلی(PhD)[2]، سمیرا وحیدی(MSc)[1]

۱- گروه فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران
۲- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران

دریافت: ۹۲/۳/۲۴، اصلاح: ۹۲/۶/۱۳، پذیرش: ۹۲/۸/۱۵

خلاصه

سابقه و هدف: امروزه اعتیاد به مورفین یکی از مهمترین معضلات جوامع بشری محسوب می‌شود. بروز اضطراب به عنوان یکی از علائم سندروم ترک، قطع مصرف مزمن مورفین را برای معتادان دشوار کرده‌است. این مطالعه به منظور بررسی اثر ترکیبی متادون و هالوپریدول بر اضطراب ناشی از ترک مورفین در موش‌های سوری انجام شد.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی ۹۸ سر موش سوری نر از نژاد NMRI انتخاب و در۲ گروه مزمن و حاد قرار گرفتند. هر گروه به ۷ زیرگروه شامل: سالین، مورفین (کنترل)، متادون (۱۰mg/kg)، هالوپریدول (۰/۳mg/kg)، متادون+هالوپریدول (۵mg/kg و ۰/۱۵mg/kg)، نسبت ۲ به ۱ متادون+ هالوپریدول (۷mg/kg و ۰/۱mg/kg) و نسبت ۱ به ۲ متادون+ هالوپریدول (۳/۵mg/kg و ۰/۲mg/kg) تقسیم شد. بجز گروه سالین همه موش‌ها با دریافت دوزهای افزایشی مورفین درطی ۸ روز معتاد شدند. تمامی داروها در گروه مزمن۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین در مدت ۸ روز و در گروه حاد ۶۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین در روز هشتم (روز تست) به صورت تک دوز داخل صفاقی تزریق شدند. در روز تست بعد از تزریق نالوکسان، برای ارزیابی اضطراب موش‌ها از آزمون ماز بعلاوه شکل مرتفع استفاده شد.

یافته ها: نتایج نشان داد که در تزریق حاد داروها، درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان سپری شده در بازوی باز در گروه‌های متادون (۳/۳۴±۳۷/۷۲ و ۴/۰۳±۳۶/۷۹ با P<۰/۰۵)، هالوپریدول (۳/۷۰±۴۱/۳۳ و ۶/۲۶±۴۱/۲۳ با P<۰/۰۱)، متادون+هالوپریدول (۴/۸۰±۳۹/۶۶ و ۵/۸۵±۴۳/۱۴ با P<۰/۰۵ و P<۰/۰۱)، متادون۲+ هالوپریدول۱ (۲/۴۰±۳۸/۹۴ و ۶/۲۶±۳۰/۵۲ با P<۰/۰۵) و متادون۱+ هالوپریدول ۲ (۲/۵۰±۴۰/۸۰ و ۴/۴۸±۳۷/۵۳ با P<۰/۰۱ و P<۰/۰۵) نسبت به گروه مورفین به طور معنی داری افزایش یافت. اما در تجویز مزمن، فقط گروه‌های درمانی هالوپریدول (۳/۳۷±۵۴/۱۶ و ۹/۷۱±۶۴/۱۰ با P<۰/۰۱ و P<۰/۰۰۱)، متادون+هالوپریدول (۲/۵۴±۵۳/۶۱ و ۴/۶۵±۵۱/۶۸ با P<۰/۰۱ و P<۰/۰۰۱) و متادون۱+ هالوپریدول ۲ (۲/۹۷±۵۲/۶۱ و ۴/۶۵±۵۴/۶۳ با P<۰/۰۵ و P<۰/۰۰۱) باعث کاهش معنی‌دار اضطراب ناشی از ترک مورفین شدند.

نتیجه گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که احتمالا ترکیب دارویی متادون و هالوپریدول می‌تواند اضطراب ناشی از ترک مورفین در موش‌های سوری را کاهش دهد.

واژه های کلیدی: اضطراب، مورفین، متادون، هالوپریدول.

مقدمه

در حال حاضر اعتیاد به اپیوئیدهایی مانند مورفین، از مهمترین معضلات جوامع بشری محسوب می‌گردد. بر اساس برخی از مطالعات صورت گرفته در زمینه مصرف مزمن این مواد، تزریق سیستمیک مورفین و یا سایر آگونیست‌های گیرنده μ اوپیوئیدی سبب بروز رفتارهای شبه اضطراب‌زدایی می‌شود (۱). از اینرو بدنبال قطع مصرف مورفین و یا تجویز آنتاگونیست‌های گیرنده اوپیوئیدی نظیر نالوکسان و نالتروکسان در انسان و موش‌های وابسته، اضطراب ایجاد می‌گردد (۳و۲). اضطراب، احساس ناراحت کننده‌ای است که تداعی‌گر خطری نامعلوم و مبهم می‌باشد. این حالت روانی با علائم جسمی مانند فشردگی قفسه سینه، احساس تنگی و فشردگی در گلو، مشکلات تنفسی، تپش قلب و تعریق همراه است (۴). بسیاری از علائم ترک مورفین که منجر به بروز اضطراب شدید و برخی از اختلالات فیزیکی می‌شوند مربوط به فعال شدن مناطقی از مغز شامل لوکوس سرلئوس، ناحیه تگمنتوم شکمی، هیپوتالاموس و ناحیه خاکستری دورقناتی می-باشند (۵). بر پایه گزارش‌های موجود از بین مکانیسم‌های درگیر در بروز اضطراب، سیستم‌های نوروترانسمیتری مثل نورآدرنالین (۶)، دوپامین (۷)، گلوتامات (۸) و گیرنده‌های اسیدهای آمینه تحریکی خصوصا گیرنده NMDA (۹) از جایگاه مهمی برخوردار هستند. همچنین در برخی از آزمایشات مشخص

▣ این مقاله حاصل پایان نامه عصمت یاقوت پور دانشجو کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری دانشگاه شاهد می باشد.

* مسئول مقاله: عصمت یاقوت پور
آدرس: تهران، بلوار کشاورز، خیابان عبداله زاده (دهکده)، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۸۸۹۶۴۷۹۲-۰۲۱
e-mail: esmatyaghoutpoor@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.6.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.41]

شده است که نیتریک اکساید به عنوان تعدیل کننده‌ای درون زاد برای ایجاد اضطراب است و با افزایش تولید نیتریک اکساید میزان اضطراب افزایش و با مهار تولید آن اضطراب کاهش می‌یابد (۱۰).

امروزه روش متادون درمانی (Methadone therapy) برای سم زدایی ناشی از مورفین مناسب‌ترین راه به نظر می‌رسد. متادون آگونیست گیرنده اوپیوئید و آنتاگونیست گیرنده NMDA است (۱۱). با وجود استفاد گسترده از این دارو برای ترک مورفین، متاسفانه برخی از گزارش‌ها حاکی از آن است که شمار زیادی از بیماران تحت درمان نگهدارنده با متادون دچار اختلالات روانی همچون اضطراب و افسردگی می‌شوند (۱۲) و از سوی دیگر نیز بعضی از این بیماران به این روش درمانی جواب نمی‌دهند. هالوپریدول بعنوان یک داروی بوتیروفنون آنتی سایکوتیک، برای درمان بیماری‌های روانی مختلف از جمله اسکیزوفرنی، مانیا و سایکوز استفاده می‌شود. این دارو آنتاگونیست دوپامین بوده و عمدتا تمایل زیادی به گیرنده‌های D_2 دوپامینی دارد (۱۳).

تحقیقات نشان داده است که برخی از داروهای آنتی سایکوتیک با بلوک گیرنده‌های D_2 دوپامینی سبب کاهش اضطراب و ترس می‌شوند (۱۵و۱۴). همچنین این احتمال وجود دارد که داروهای آنتی سایکوتیک در شرایط آزمایشگاهی با مهار کلسیم کالمودلین وابسته به پروتئین کیناز II (CaMkII) مانع از عملکرد آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز شده و از این طریق توانایی کاهش اضطراب را دارا باشند (۱۶). از سوی دیگر نتایج مطالعات Yang و همکارانش حاکی از آن است که هالوپریدول با مهار فعالیت CaMkII می‌تواند تحمل به اثرات بی دردی و وابستگی ناشی از مصرف مواد اپیوئیدی را کاهش دهد (۱۷). اما با این وجود تاکنون مطالعه ای در زمینه کاهش اضطراب ناشی از ترک مورفین توسط داروی هالوپریدول انجام نشده است. بر این اساس و با توجه به اینکه اضطراب به عنوان یکی از اجزاء اصلی علائم ترک مورفین و یک عامل قوی در تمایل به دریافت دارو، در انسان و مدل‌های جانوری مختلف از اعتیاد محسوب می‌شود (۱۸) و از سوی دیگر نیز به دلیل افزایش مطالعات جدید در زمینه اثر ترکیبی داروها بر انواع بیماری‌ها، در تحقیق حاضر به بررسی اثر تجویز ترکیبی داروهای متادون و هالوپریدول بر اضطراب ناشی از ترک مورفین پرداخته شده است.

مواد و روشها

حیوانات: در این مطالعه تجربی از ۹۸ سر موش سوری نر نژاد NMRI (تهیه شده از مؤسسه رازی ایران) با محدوده وزنی ۲۰-۲۵ گرم مورد استفاده شد. حیوانات در قفس‌های پلکسی گلاس شفاف به صورت چهارتایی نگهداری و برای عادت کردن به محیط جدید چندین روز قبل از شروع آزمایش، به حیوانخانه دانشکده منتقل شدند.

محل نگهداری حیوانات دارای شرایط مناسب از لحاظ دوره روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته و رطوبت ۴۰-۳۰٪ بود و دمای محیط آزمایشگاه و نیز دمای محل نگهداری آن‌ها ۲±۲۱ درجه سانتیگراد تنظیم شد. همچنین حیوانات در تمامی گروه‌ها بدون هیچگونه محدودیتی به آب و غذای کافی دسترسی داشتند و هر حیوان فقط یک‌بار مورد آزمایش قرار گرفت. در تمام مراحل آزمایش اصول اخلاقی پژوهشی در مورد تمام حیوانات رعایت شد.

داروها: در این آزمایش داروهای مورفین سولفات (تماد- ایران)، متادون (تماد- ایران)، هالوپریدول (مینو- ایران) و نالوکسان (تولید دارو- ایران) مورد استفاده قرار گرفت. تمام تزریقات به صورت داخل صفاقی (i.p) انجام و حجم هر تزریق ۰/۲ میلی‌لیتر در نظر گرفته شد.

نحوه گروه بندی حیوانات: ۹۸ سر موش به دو گروه مزمن و حاد تقسیم شدند. هر گروه ۷ زیر گروه ۷ تایی ۱- سالین، ۲- مورفین (کنترل)، ۳- متادون (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (۱۹)، ۴- هالوپریدول (۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (۱۷)، ۵- متادون+ هالوپریدول (به ترتیب ۵ و ۰/۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، ۶- متادون+هالوپریدول به نسبت ۲ به ۱ (به ترتیب ۷ و ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، ۷- متادون+ هالوپریدول به نسبت ۱ به ۲ (به ترتیب ۳/۵ و ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند.

نحوه ایجاد وابستگی به مورفین و تزریق داروها: به منظور ایجاد وابستگی به تمامی موش‌ها در هر دو گروه مزمن و حاد، مورفین با دوزهای پلکانی میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن حیوان طی هفت روز اول روزانه دو نوبت (۸ صبح و ۴ بعدازظهر) و در روز هشتم یک نوبت (۸ صبح) تزریق گردید.

روز اول: ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم،

روز دوم: ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم،

روز سوم و چهارم: ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم،

روز پنجم: ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم،

روز ششم: ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم،

روز هفتم: ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

روز هشتم: ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۲۰). (البته گروه سالین تنها در روز هشتم تک دوز مورفین ۱۰۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم را دریافت کرد.)

در گروه مزمن، تمامی داروها در هر زیر گروه، ۳۰ دقیقه قبل از دریافت تمام دوزهای مورفین در طی هشت روز به موش‌ها تزریق شد. در گروه حاد، موش‌ها فقط روز هشتم و ۳۰ دقیقه قبل از گرفتن آخرین دوز مورفین، یک تک دوز از داروی مورد نظر برای آن زیر گروه را دریافت نمودند. قابل ذکر است که در هر دو گروه مزمن و حاد، به زیر گروه مورفین (کنترل) فقط بر اساس برنامه بالا مورفین تزریق شد و این زیر گروه هیچ گونه داروی دیگری را دریافت نکرد.

روش القاء ترک مورفین: به منظور القاء ترک مورفین و ارزیابی اضطراب ناشی از ترک این ماده در موش‌های وابسته، دو ساعت پس از تزریق آخرین دوز مورفین در روز تست (روز هشتم)، مقدار ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان به هر یک از موش‌ها تزریق شد و ۲ ساعت بعد اضطراب آن‌ها مورد سنجش قرار گرفت.

آزمون ماز بعلاوه مرتفع (Elevated Plus-Maze test ((EPM): آزمون ماز بعلاوه مرتفع یک مدل غیرشرطی برای تولید و سنجش اضطراب و تعیین اثرات اضطراب زایی و ضداضطرابی داروهاست. این آزمون اولین بار توسط Pellow و همکارانش ارائه شد (۲۱). دستگاه EPM یک ماز چوبی به شکل بعلاوه می‌باشد که از دو بازوی باز و دو بازوی بسته تشکیل شده است. ابعاد بازوهای باز ۱۰×۴۰ سانتی‌متر بوده و این بازوها فاقد هر گونه دیواره-ای می‌باشند. بازوهای بسته نیز ابعادی همچون بازوهای باز داشته ولی این بازوها دارای دیواره های جانبی و انتهایی با ارتفاع ۴۰ سانتی متر اما بدون سقف می‌باشند. در محل تلاقی چهار بازو یک مربع به اندازه ۱۰×۱۰ سانتی‌متر ایجاد

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.6.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.41]

شد. این ماز بر روی پایه ای به ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر بالاتر از سطح زمین قرار دارد. اساس این آزمون بر دو اصل یکی حس غریزی جستجوگرانه حیوان و دیگری غریزه احتراز از محیط های باز و روشن استوار است. جهت انجام این تست، هر موش به صورت جداگانه در مربع وسط این دستگاه و رو به بازوی باز قرار گرفت و به مدت ۵ دقیقه آزادانه در بازوهای باز و بسته حرکت کردند. تعداد دفعات ورود حیوان به بازوهای باز و بسته و همچنین مدت زمان سپری شده در بازوهای باز و بسته اندازه گیری شد. منظور از ورود به بازوی باز یا بسته قرار گرفتن هر چهار دست و پای حیوان در بازوی مورد نظر است. مدت زمان ماندن در هر بازو نیز بر همین اساس محاسبه شده است. درصد ورود به بازوی باز (%) Open Arm Entries (%OAE) و درصد زمان سپری شده در بازوی باز (% Open Arm Times (%OAT)) به عنوان عوامل استاندارد ارزیابی اضطراب، توسط فرمول‌های زیر مورد محاسبه قرار گرفتند (۱۰):

درصد ورود به بازوی باز = تعداد ورودی به بازوی باز تقسیم بر مجموع تعداد ورود به بازوهای باز و بسته ضربدر ۱۰۰.

درصد زمان سپری شده در بازوی باز = مدت زمان سپری شده در بازوی باز تقسیم بر مجموع زمان سپری شده در بازوهای باز و بسته ضربدر ۱۰۰.

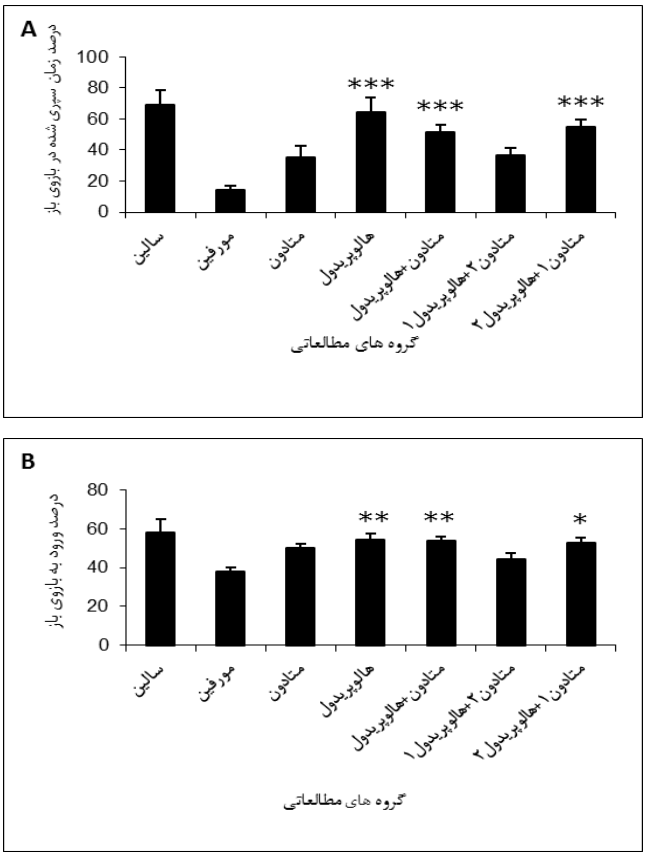
افزایش معنی دار این دو پارامتر نشان دهنده کاهش اضطراب است.

آنالیز آماری: در این مطالعه، برای آنالیز آماری از نرم افزار sigma stat استفاده گردید. کلیه نتایج بدست آمده به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شد. برای مقایسه آماری بین گروه‌های آزمایشی از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و سپس آزمون توکی استفاده گردید و P< ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

اثر مصرف مزمن متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو براضطراب ناشی از ترک مورفین در آزمون ماز بعلاوه مرتفع: در آزمون ماز بعلاوه مرتفع درصد زمان سپری شده در بازوی باز (نمودار ۱ A) در گروه‌های درمانی هالوپریدول، متادون+هالوپریدول و متادون ۱+ هالوپریدول ۲ به ترتیب با میانگین‌های ۹/۷۱±۶۴/۱۰، ۴/۶۵±۵۱/۶۸ و ۴/۶۵±۵۴/۶۳ درصد بروز نمود که نسبت به گروه مورفین با میانگین ۳/۰۰±۱۴/۰۴ درصد افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. همچنین در این آزمون درصد ورود به بازوی باز (نمودار ۱ B) در گروه‌های درمانی هالوپریدول، متادون+ هالوپریدول و متادون ۱+ هالوپریدول ۲ به ترتیب با میزان ۳/۳۷±۵۴/۱۶، ۲/۵۴±۵۳/۶۱ و ۲/۹۷±۵۲/۶۱ درصد بدست آمد که نسبت به گروه مورفین با میانگین ۲/۲۵±۳۸/۰۳ درصد به شکل بارزی افزایش معنی‌دار پیدا کرد (p<۰/۰۵).

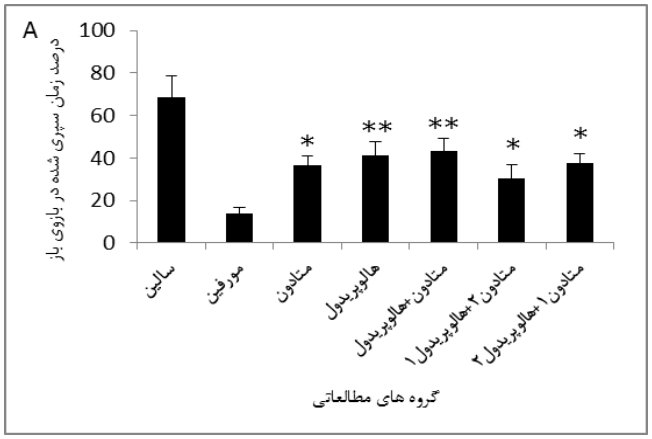
بررسی اثر مصرف حاد متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر اضطراب ناشی از ترک مورفین در آزمون ماز بعلاوه مرتفع: در آزمون ماز بعلاوه مرتفع درصد زمان سپری شده در بازوی باز (نمودار ۲ A) در گروه‌های درمانی متادون و هالوپریدول با میانگین‌های ۴/۰۳±۳۶/۷۹ و ۶/۲۶±۴۱/۲۳ درصد و نیز در گروه‌های درمان ترکیبی متادون+هالوپریدول، متادون۲+ هالوپریدول ۱ و متادون۱+ هالوپریدول ۲ به ترتیب با میانگین‌های ۵/۸۵±۴۳/۱۴، ۶/۲۶±۳۰/۵۲ و ۴/۴۸±۳۷/۵۳ درصد بروز نمود که نسبت به گروه مورفین با میانگین ۲/۵۲±۱۴/۰۴ درصد، افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. همچنین در این آزمون درصد ورود به بازوی باز (نمودار ۲ B) در گروههای درمانی متادون و هالوپریدول با میانگین‌های ۳/۳۴±۳۷/۷۲ و ۳/۷۰±۴۱/۳۳ درصد و در گروه‌های درمان ترکیبی متادون+ هالوپریدول، متادون۲+هالوپریدول ۱ و متادون ۱+ هالوپریدول ۲ به ترتیب با میانگین‌های ۴/۸۰±۳۹/۶۶، ۲/۴۰±۳۸/۹۴ و ۲/۵۰±۴۰/۸۰ درصد، در مقایسه با گروه مورفین با میانگین ۴/۵۴±۲۱/۴۱ درصد به طور معنی‌داری افزایش یافت (p<۰/۰۵).



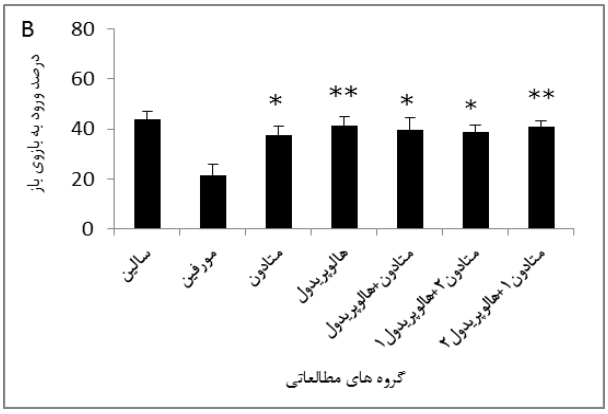
نمودار ۱. اثر مصرف مزمن متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو براضطراب ناشی از ترک مورفین در آزمون ماز بعلاوه مرتفع.

A: درصد زمان سپری شده در بازوی باز. B: درصد ورود به بازوی باز.

اعداد نشان دهنده Mean ± SEM می‌باشد (n=۷). علامت * و ** و*** نشانه تفاوت معنی دار با گروه مورفین می‌باشد (به ترتیب با P<۰/۰۵ و P<۰/۰۱ و P<۰/۰۰۱).



[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.6.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.41]



نمودار ۲. اثر مصرف حاد متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر اضطراب ناشی از ترک مورفین در آزمون ماز بعلاوه مرتفع.

A : درصد زمان سپری شده در بازوی باز. B: درصد ورود به بازوی باز.

اعداد نشان دهنده Mean±SEM می‌باشد (n=۷). علامت * و ** نشانه تفاوت معنی دار با گروه مورفین می‌باشد (به ترتیب با P<۰/۰۵ و P<۰/۰۱).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که به دنبال قطع مصرف مزمن مورفین و تزریق نالوکسان در موش‌های وابسته، درصد تعداد دفعات ورود و زمان حضور در بازوهای باز آزمون ماز بعلاوه مرتفع کاهش یافت. وقوع این امر بیانگر افزایش میزان اضطراب موش‌های وابسته در هنگام ترک مورفین می‌باشد. در مطالعات قبلی گزارش شده است که تزریق مورفین به صورت داخل صفاقی (۲۲) و داخل آمیگدال (۲۳) در موش صحرایی و سوری اثر ضداضطرابی ایجاد کرده و به دنبال قطع مورفین و تجویز نالوکسان در موش‌های صحرایی وابسته، اضطراب ایجاد می‌گردد (۳و۲). بر این اساس، یافته‌های ما با نتایج دیگر محققان در زمینه اضطراب ناشی از ترک مصرف مزمن مورفین کاملا مطابقت داشته و تاییدی برای ادامه آزمایشات این مطالعه می‌باشد. داده‌های بدست آمده نشان داد که تزریق حاد متادون (آنتاگونیست گیرنده NMDA)، باعث کاهش اضطراب موش‌ها در تست اضطراب سنجی شد ولی بموجب تزریق مزمن این دارو، درصد تعداد دفعات ورود و همچنین زمان حضور در بازوهای باز ماز بعلاوه ای شکل نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری پیدا نکرد. در برخی از مطالعات به نقش مهم گلوتامات در ایجاد اضطراب پرداخته شده است و مشخص گردیده که فعال شدن گیرنده گلوتاماتی NMDA باعث القاء و افزایش اضطراب در حیوانات آزمایشگاهی می‌شود (۹و۸) و از سوی دیگر نیز مشاهده شده که تزریق سیستمیک MK801 و فنسیکلیدین، دو آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده‌های NMDA، در تست‌های مختلف سنجش اضطراب مانند آزمون ماز بعلاوه، باعث القاء پاسخ ضد اضطرابی می‌شوند (۲۵و۲۴).

بر این اساس می‌توان چنین احتمال داد که تزریق حاد متادون به صورت یک تک دوز با مهار گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA توانسته است میزان اضطراب را به صورت موثر در موش‌های وابسته کاهش دهد ولی با توجه به اینکه این دارو یک اپیوئید صناعی بی نظیر است و مصرف مزمن آن مانند مورفین از طریق تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی μ موجب بی دردی شده (۲۶) و از اینرو ممکن است در زمان ترک باعث بروز اضطراب گردد. نتایج حاصل از این مطالعه در ارتباط با تجویز حاد و مزمن هالوپریدول حاکی از آن است که این دارو می‌تواند درصد حضور و تعداد دفعات ورود به بازوهای باز آزمون ماز بعلاوه مرتفع را به طور واضح و معنی داری افزایش و در نتیجه اضطراب ناشی از ترک مورفین را در موش‌های معتاد به مورفین کاهش دهد. طبق گزارش‌های موجود مصرف مزمن مورفین باعث افزایش بیوسنتز نیتریک اکساید (NO) می‌شود (۲۷). از سوی دیگر در برخی از مطالعات به نقش کلیدی مسیر NO/CGMP در تعدیل اضطراب اشاره شده است (۱۰). نیتریک اکساید میانجی عصبی است که به واسطه آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز نورونی (n NOS) از ال-آرژنین مشتق می‌شود. آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز نورونی توسط کلسیم-کالمودولین پروتئین کیناز II (CaMkII) فعال می‌گردد (۲۸). همچنین در برخی از پژوهش‌ها مشخص شده است که مصرف طولانی مدت مورفین باعث افزایش فعالیت CaMkII و در نتیجه تولید بیشتر نیتریک اکساید می‌شود. طبق شواهد موجود هالوپریدول می‌تواند فعالیت CaMkII را مهار کند و از این طریق تحمل و وابستگی ناشی از مواد اپیوئیدی را کاهش دهد (۱۷). بر این اساس احتمال می‌دهیم که شاید هالوپریدول با مهار فعالیت CaMkII و آنزیم NOS، مانع از سنتز نیتریک اکساید شده و از این طریق توانسته باشد سطح اضطراب موش‌ها را پایین بیاورد. در راستای نتایج ما برخی از مطالعات پیشین نیز نشان داده‌اند که مهارکننده‌های آنزیم نیتریک اکساید سنتاز دارای اثر ضداضطرابی می‌باشند (۳۰و۲۹). از سوی دیگر در مطالعات نوروشیمیایی مشاهده شده که بدنبال بروز علائم سندرم ترک القاء شده با نالوکسان در موش‌های معتاد به مورفین، مقدار رهایش گلوتامات و آسپارتات در هسته لوکوس سرلئوس به شدت افزایش می‌یابد و این اسید آمینه‌های تحریکی نقش بسزایی در آزاد سازی بیشتر نورآدرنالین داشته و این امر باعث بروز اضطراب می‌گردد (۳۲و۳۱). بر پایه این موضوع احتمالا هالوپریدول با مهار سنتز نیتریک اکساید مانع از رهایی بیشتر گلوتامات از نورون پیش سیناپسی شده و به این طریق از آزادسازی بیشتر نورآدرنالین از نورون های نورآدرنرژیک هسته لوکوس سرلئوس ممانعت کرده و اضطراب زمان ترک مورفین را کاهش داده است. دوپامین نیز یکی از تعدیل کننده‌های عصبی است که در فرآیند ترس و اضطراب نقش مهمی دارد. در برخی از پژوهش‌ها مشخص شده که مسیر دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک در فرایند تاثیر داروها بر اضطراب دخیل است (۳۳و۷).

مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد هر دو دسته گیرنده‌های دوپامینی D_1 و D_2 در میانجی‌گری اضطراب نقش داشته (۳۴) ولی اهمیت گیرنده‌های دوپامینی D_2 در این زمینه بیش از D_1 می‌باشد (۳۵). بر پایه برخی از مطالعات انجام شده در مورد اضطراب، تجویز داروی آنتی سایکوتیک سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D_2) سبب کاهش اضطراب و ترس می‌شود (۱۵و۱۴). در رابطه با تجویز ترکیبی داروهای متادون و هالوپریدول، نتایج حاصل از تست اضطراب سنجی ماز بعلاوه مرتفع نشان داد که تجویز حاد این داروها باعث کاهش معنی‌دار اضطراب ترک مورفین می‌شوند. همچنین در مصرف مزمن به غیر از متادون۲+ هالوپریدول۱، تجویز سایر داروها کاهش بارزی بر روی اضطراب ایجاد نمودند. در رابطه با اثر اضطراب زایی مصرف مزمن متادون۲+هالوپریدول۱ می توان این احتمال را بیان کرد که با وجود آنکه متادون آنتاگونیست گیرنده NMDA است اما این ماده آگونیست گیرنده اپیوئیدی مو (μ) نیز می‌باشد و به همین دلیل اثراتی شبیه به ترک مورفین را ایجاد می‌کند.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.6.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.41]

بر اساس نتایج این مطالعه گروه درمانی هالوپریدول در کاهش اضطراب ناشی از ترک مورفین اثر بارزتری نسبت به سایر گروه های درمانی داشته است. در این زمینه انتظار می‌رود که هالوپریدول با نقش آنتاگونیستی گیرنده‌های دوپامینی D_2 و مهار فعالیت CaMkII و آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز، مانع از رهایی بیشتر گلوتامات از نورون پیش سیناپسی شده و از این طریق رهایی نورآدرنالین از لوکوس سرلئوس را کاهش داده و در نتیجه توانسته است سطح اضطراب را پایین آورد. اما از سوی دیگر بدلیل اینکه در حال حاضر از متادون به عنوان داروی رایج برای ترک مورفین استفاده می‌شود و این دارو با ایجاد اثرات اضطراب زایی در شماری از معتادان در حال ترک، قطع مصرف مزمن مورفین را دشوار کرده است، از اینرو بر پایه یافته‌های حاصل از این تحقیق احتمالا تجویز ترکیب دارویی متادون+ هالوپریدول مخصوصا با نسبت های ۱ به ۱ و ۱ به ۲ می‌تواند در تعدیل اضطراب ناشی از ترک مورفین اثر بارزی بگذارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت دانشگاه شاهد در انجام این تحقیق تشکر میگردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.6.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.41]

Combination Effect of Methadone and Haloperidol on Morphine Withdrawal-Induced Anxiety in Male Mice

E. Yaghoutpoor (MSc) [1*], Z. Kiasalari (PhD)[2], M. Khalili (PhD) [2], S. Vahidi (MSc) [1]

1.Department of Animal Physiology, Faculty of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran

2. Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

J Babol Univ Med Sci;16(3); Mar 2014; pp: 41-48

Received: Jun 14th 2013, Revised: Sep 4th 2013, Accepted: Nov 6th 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Today addiction to morphine is one of the important problems in human societies. Incidence of anxiety as a withdrawal syndrome causes quit of chronic morphine use being difficult for addicted persons. For this reason, in this study the combined effect of methadone and haloperidol was examined on the anxiety induced by withdrawal of morphine in mice.

METHODS: In this experimental study, 98 NMRI male mice were randomly divided into chronic and acute groups. Each group was divided into seven sub-groups: saline, morphine (control), methadone (10mg/kg), haloperidol (0.3mg/kg), methadone+haloperidol (5mg/kg and 0.15mg/kg), methadone+haloperidol ratio of 2 to 1 (7mg/kg and 0.1mg/kg) and methadone+haloperidol ratio of 1 to 2 (3.5mg/kg and 0.2mg/kg). Except the saline group the other mice were addicted with gradually increasing doses of morphine for 8 consecutive days. All drugs in the chronic group were injected 30 minutes before morphine injection for 8 days and in the acute group a single dose 30 minutes before morphine injection in the 8th day (test day). For the assessment of anxiety in mice, elevated plus-maze was used after injecting naloxone in the test day.

FINDINGS: The result showed that in acute injection of drugs, percentage of open arm entries and percentage of time spent in open arms in the groups: methadone (37.72±3.34 and 36.79±4.03, $p<0.05$) haloperidol (41.33±3.70 and 41.23±6.26, $p<0.01$) methadone+haloperidol (39.66±4.80 and 43.14±5.85, $p<0.05$ and $p<0.01$), methadone2+ haloperidol1 (38.94±2.40 and 30.52±6.26, $p<0.05$), methadone1+haloperidol2 (40.80±2.50 and 37.53±4.48, $p<0.01$ and $p<0.05$) significantly increased in compared to the morphine group. But in chronic injection, only treatment groups including haloperidol (54.16±3.37 and 64.10±9.71, $p<0.01$ and $p<0.001$), methadone+haloperidol (53.61±2.54 and 51.68±4.65, $p<0.01$ and $p<0.001$), methadone1+haloperidol2 (52.61±2.97 and 54.63±4.65, $p<0.05$ and $p<0.001$) significantly reduced the anxiety caused by withdrawal of morphine.

CONCLUSION: The results show that probably a combination of methadone and haloperidol can reduce morphine withdrawal-induced anxiety in mice.

KEY WORDS: *Anxiety, Morphine, Methadone, Haloperidol.*

Please cite this article as follows:

Yaghoutpoor E, Kiasalari Z, Khalili M, Vahidi S. Combination effect of methadone and haloperidol on morphine withdrawal-induced anxiety in male mice. J Babol Univ Med Sci 2014;16(3): 41-48.

[*]**Corresponding Author; E. Yaghoutpoor (MSc)**

Address: Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahed University, Abdollahzadeh St., Keshavarz Blvd, Tehran, Iran

Tel: + 98 21 88964792

E-mail:esmatyaghoutpoor@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.6.6]

[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.41]

References

1.Zarrindast MR, Rostami P, Zarei M, Roohbakhsh A. Intracerebroventricular effects of histaminergic agents on morphine induced anxiolysis in the elevated plus-maze in rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005;97(5):276-81.

2.Zhang Z, Schulteis G. Withdrawal from acute morphine dependence is accompanied by increased anxiety-like behavior in the elevated plus maze. Pharmacol Biochem Behav 2008;89(3):392-403.

3.Rothwell PE, Thomas MJ, Gewirtz JC. Distinct profiles of anxiety and dysphoria during spontaneous withdrawal from acute morphine exposure.Neuropsychopharmacology 2009;34(10):2285-95.

4.Bueno CH, ZangrossiHJ, Viana MB. The inactivation of the basolateral nucleus of the rat amygdala has an anxiolytic effect in the elevated T-maze and light/dark transition tests. Braz J Med Biol Res 2005;38(11):1697-701.

5.Castilho VM, Borelli KG, Brandao ML, Nobre MJ. Anxiety-like symptoms induced by morphine withdrawal may be due to the sensitization of the dorsal periaqueductal grey. Physiol Behav 2008;94(4):552-62.

6.Masse F, Hascoet M, Dailly E, Bourin M. Effect of noradrenergic system on the anxiolytic-like effect of DOI (5-HT2A/2C agonists) in the four-plate test. Psychopharmacology (Berl) 2006;183(4):471-81.

7.Zweifel LS, Fadok JP, Argilli E, et al. Activation of dopamine neurons is critical for aversive conditioning and prevention of generalized anxiety. Nat Neurosci 2011;14 (5):620-6.

8.Lesage A, Steckler T. Metabotropic glutamate mGlu1 receptor stimulation and blockade: Therapeutic opportunities in psychiatric illness. Eur J Pharmacol 2010;639:2-16.

9.O'Tuathaigh CM, O'Connor AM, O'Sullivan GJ, et al. Disruption to social dyadic interactions but not emotional/anxiety-related behaviour in mice with heterozygous 'knockout' of theschizophreniarisk gene neuregulin-1. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry2008;32(2):462-6.

10.Anand R, Gulati K, Ray A. Pharmacological evidence for the role of nitric oxide in the modulation of stress-induced anxiety by morphine in rats. Eur J Pharmacol 2012;676(1-3):71-4.

11.Davis AM, Inturrisi CE. D-methadone blocks morphine tolerance and NMDA-induced hyperalgesia. J Pharmacol Exp Therap 1999;289:1048-1053.

12.Callaly T, Trauer T, Munro L, Whelan G. Prevalence of psychiatric disorder in a methadone maintenance population. Aust N Z J Psychiatry 2001;35(5):601-5.

13.Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilmans the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill 2006; pp: 461-92.

14.Ponnusamy R, Nissim HA, Barad M. Systemic blockade of D2-like dopamine receptors facilitates extinction of conditioned fear in mice. Learn Mem 2005;12(4):399-406.

15.Garcia AM, Martinez R, Brandao ML, Morato S. Effects of apomorphine on rat behavior in the elevated plus-maze. Physiol Behav 2005;85(4):440-7.

16.Lau Y, Petroske E, Meredith GE, Wang JQ. Elevated neuronal nitric oxide synthase expression in chronic haloperidol-treated rats. Neuropharmacology 2003;45(7):986-94.

17.Yang C, Chen Y, Tang L, Wang ZJ. Haloperidol disrupts opioid antinociceptive tolerance and physical dependence. J Pharmacol ExpTher 2011;338(1):164-72.

18.Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction. Nat Rev Neurosci 2007;8(11):844-58.

19.Tramullas M, Martínez-Cué C, Hurlé MA. Facilitation of avoidance behaviour in mice chronically treated with heroin or methadone. Behav Brain Res 2008;189(2):332-40.

20.Li T, Hou Y, Cao W, Yan CX, Chen T, Li SB. Naloxone– precipitated withdrawal enhances ERK phosphorilation in prefrontal association cortex and accumbens of morphine– dependent mice. Neurosci Let 2010;468(3):348-52.

21.Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus maze as a measure of anxiety in rats. J Neurosci Methods 1985;14(3):149-67.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.6.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.41]

22.Shin IC, Kirn HC, Swanson J, Hong JT, Oh KW. Anxio-Lyiceffects of acute morphine can be modulate by nitric oxide systems. Pharmacology 2003;68(4):183-9.
23.Good AJ, Westbrook RF. Effects of a Microinjection of morphine into the amygdala on the acquisition and expression of conditioned fear and hypoalgesia in rats. Behav Neurosci 1995;109(4):631-41.
24.Engin E, Treit D, Dickson CT. Anxiolytic-and antidepressant- like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models. Neuroscience 2009;161(2):359-69.
25.Wiley JL, Cristello AF, Balster RL. Effects of site-selective NMDA receptor antagonists in an elevated plus-maze model of anxiety in mice. Eur J Pharmacol 1995;294(1):101-7.
26.He L,Whistler JL. An opiate cocktail that reduces morphine tolerance and dependence. Curr Biol 2005;15(11):1028-33.
27.Machelska H, Ziólkowska B, Mika J, Przewlocka B, Przewlocki R. Chronic morphine Increases biosynthesis of nitric oxide synthase in the rat spinal cord. Neuroreport 1997;8(12):2743-7.
28.Takata T, Kimura J, Tsuchiya Y, Naito Y, Watanabe Y. Calcium/calmodulin-dependent protein kinases as potential targets of nitric oxide. Nitric Oxide 2011;25(2):145-52.
29.Forestiero D, Manfrim CM, Guimaraes FS, de Oliveira RM. Anxiolytic-like effects induced by nitric oxide synthase inhibitors microinjected into the medial amygdala of rats. Psychopharmacology (Berl) 2006;184(2):166-72.
30.Guimaraes FS, Beijamini V, Moreira FA, Aguiar DC, de Lucca AC. Role of nitric oxide in brain regions related to defensive reactions. Neurosci Biobehav Rev 2005;29(8):1313-22.
31.Aghajanian GK, Kogan JH, Moghaddam B. Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus coeruleus: An in vivo microdialysis study. Brain Res 1994;636(1):126-30.
32.Singewald N, Philippu A. Release of Neurotransmitters in the Locus Coeruleus. Prog Neurobiol 1998;56(2):237-67.
33.Schneier FR, Abi-Dargham A, Martinez D, et al. Dopamine transporters, D2 receptors, and dopamine release in generalized social anxiety disorder. Depress Anxiety 2009; 26(5): 411-8
34.Adriani W, Felici A, Sargolini F, et al. N-methyl-D-aspartate and dopamine receptor involvement in the modulation of locomotor activity and memory processes. Exper Brain Res 1998;123(1):52-9.
35.Sealfon SC, Olanow CW. Dopamine receptors: from structure to behavior. Trends Neurosci 2000;23(Suppl 10):34-40.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.6.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.41]