مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، شمارهٔ ۱۱، آبان ۱۳۹۳، صفحه ۳۵-۲۸

تاثیر تجویز همزمان فلودیپین با CCPA (آگونیست گیرنده های A1 آدنوزینی) یا SCH58261 (آنتاگونیست گیرنده های A2A آدنوزینی) بر سندرم قطع مرفین

گیسو محدث (PhD)[۱]، پریسا خلیلی (MSc)[۱]، ناصر احمدی اصل (PhD)[۲]، فریبا میرزایی باویل (PhD)[۲*]

۱- مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۲- مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۹۲/۱۱/۴، اصلاح: ۹۲/۱۲/۱۵، پذیرش: ۹۳/۵/۱۵

خلاصه

سابقه و هدف: قطع مرفین در مغز موجب افزایش فعالیتهای نورونی می شود که این امر با تغییراتی در میزان نوروترانسمیترها و سیستم پیامبر ثانویه در ارتباط است. در این مطالعه، تاثیر فلودیپین (مسدود کننده کانال های کلسیمی) به تنهایی و همراه با CCPA (آگونیست گیرنده های A1 آدنوزینی) و SCH ۵۸۲۶۱ (آنتاگونیست گیرنده های A2A آدنوزینی) بر سندرم قطع مرفین بررسی گردید.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی ۸۰ موش سوری نر نژاد NMRI در ۸ گروه (۱۰ تایی) تقسیم شدند: سالین، فلودیپین (۲/۵ mg/kg، ۵ و۱۰ mg/kg)، CCPA (۰/۵ mg/kg)، SCH ۵۸۲۶۱ (۱ mg/kg)، فلودیپین+CCPA، فلودیپین +SCH. تمام حیوانات دوزهای فزاینده ای از مرفین سولفات را به صورت زیر جلدی دریافت کردند. رفتار پرش و اسهال حیوانات به مدت سی دقیقه پس از تزریق داخل صفاقی نالوکسان (۴ mg/kg) مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: تعداد پرش در گروههای، فلودیپین با دوز ۵ mg/kg، (۸/۴۲۱±۴۴/۸) با p<۰/۰۵، CCPA، (۵/۰۲±۲۰/۴)، با p<۰/۰۰۱ و SCH ۵۸۲۶۱، (۳/۶۲۳±۳۷/۲) با p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه نرمال سالین (۷/۱۹۹±۸۸/۱)، کاهش نشان دادند. فلودیپین در هر سه دوز ۲/۵ mg/kg، ۵ و ۱۰ به ترتیب ۰/۰۳۷±۰/۱۰۹ با p<۰/۰۰۱، ۰/۰۵۴±۰/۱۱۲ با p<۰/۰۰۱، ۰/۰۲۶±۰/۰۶۷ با p<۰/۰۰۱. همچنین در گروه CCPA ۰/۰۱۰±۰/۰۵۷ با p<۰/۰۰۱ میزان اسهال را بطور معنی داری در مقایسه با گروه نرمال سالین (۰/۰۵۹±۰/۴۷۸) کاهش دادند. مصرف فلودیپین با CCPA باعث کاهش معنی دار پرش (۷/۱۹۹±۸۸/۱، ۴/۷۵۸±۲۸/۳ با p<۰/۰۰۱) و اسهال (۰/۰۵۹±۰/۴۷۸، ۰/۰۰۷±۰/۰۱۱ با p<۰/۰۰۱) گردید. مصرف فلودیپین با SCH ۵۸۲۶۱ نیز باعث کاهش معنی دار پرش (۷/۱۹۹±۸۸/۱، ۵/۲۲۶±۴۱/۷ با p<۰/۰۰۱) و اسهال (۰/۰۵۹±۰/۴۷۸، ۰/۰۲۳±۰/۰۲۷ با p<۰/۰۰۱) شد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که استفاده از فلودیپین همراه با CCPA و SCH ۵۸۲۶۱ می تواند علایم سندرم قطع را کاهش دهد ولی اثر تقویتی در مصرف توام مشاهده نشد.

واژه های کلیدی: سندرم قطع، مسدود کننده های کانال کلسیمی، گیرنده A1 آدنوزینی، گیرنده A2a آدنوزینی.

مقدمه

سندرم قطع مرفین با قطع ناگهانی مصرف اوپیوید یا استفاده از یک آنتاگونیست اوپیوییدی روی می‌دهد (۱). قطع مرفین در مغز موجب افزایش فعالیتهای نورونی می‌شود که این امر با تغییراتی در میزان نوروترانسمیترها و سیستم پیامبر ثانویه در ارتباط است (۲). در مصرف مزمن اپیوئیدها، تغییراتی در انتقال عصبی کاتکول آمینرژیک، سروتونرژیک، کولینرژیک، گابائرژیک و پپتیدرژیک روی می دهد (۳). در عین حال شواهد بسیاری هم از نقش کلیدی گلوتامات و دوپامین در سندرم قطع مرفین حمایت می کند (۵و۴). مرفین در تحریک آزاد سازی آدنوزین هم دخالت می‌کند. آدنوزین در سیستم عصبی مرکزی به عنوان یک تنظیم کننده عصبی عمل می کند (۶) و در پدیده های سندرم قطع مرفین دخالت دارد (۱). در واقع آدنوزین و آنالوگهای آن مهار کننده‌های قوی انتقال سیناپسی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی هستند (۷). تاکنون چهار نوع گیرنده مختلف آدنوزینی تحت عناوین A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3 شناخته شده اند. این گیرنده ها به طور گسترده ای در مغز پراکنده شده اند (۸). آدنوزین علائم سندرم قطع مرفین را با فعال کردن گیرنده های A_1 کاهش می‌دهد و احتمالا این اثر ناشی از مهار آزادسازی آمینواسیدهای تحریکی می باشد (۱). تحریک گیرنده های A_1 همچنین باعث مهار آدنیلیل سیکلاز و فعال شدن فسفولیپاز C و D (۸)، مهار ورود کلسیم به سیناپتوزومها (۷) و همچنین افزایش کنداکتانس پتاسیم می شود (۹). از سوی دیگر تحریک گیرنده های A_{2A}، باند شدن آدنوزین

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۵/۴/۳۴۸۵ مرکز تحقیقات مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد.
* مسئول مقاله: دکتر فریبا میرزایی باویل
آدرس: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، گروه فیزیولوژی. تلفن: ۳۳۳۶۴۶۶۴-۰۴۱
E-mail:bavil2000@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.4.4]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.28]

به گیرنده های A_1 را در سیناپتوزومهای هیپوکمپ و استریاتوم و توانایی آگونیست های گیرنده های A_1 در مهار تحریک پذیری و انتقال سیناپسی در هیپوکمپ را کاهش می دهد. در نتیجه فعال شدن گیرنده های A_{2A} باعث کاهش اثرات ایجاد شده توسط فعال شدن گیرنده های A_1 می شود. پس بکار بردن آنتاگونیست گیرنده A_{2A} مهار فعالیت های گیرنده A_1 را کاهش می دهد (۱۰) و بدین ترتیب می تواند در کاهش علائم سندرم قطع مرفین سودمند باشد. از سویی دیگر، در مغز حیوانات وابسته به مرفین انواعی از تغییرات نوروشیمیایی همچون تغییر در عملکرد و ساختار گیرنده ها و کانالها اتفاق می افتد. از میان این تغییرات نوروشیمیایی تغییراتی در عملکرد کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ (HVCCs) در قشر مغز، بخصوص کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ L-type گزارش شده است (۱۱).

اپیوییدها ورود کلسیم به داخل نورونها را از طریق کانال های کلسیمی وابسته ولتاژ کاهش می دهند و مصرف طولانی مدت مرفین باعث پیدایش تحمل نسبت به این تغییرات می شود و در نتیجه در طی وابستگی به مرفین افزایش فوق العاده زیادی در تعداد کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ دیده می شود (۱۲). از این رو تنظیم وضعیت کلسیم می تواند در اثرات مصرف حاد مرفین و همچنین سندرم قطع آن نقش اساسی را بازی کند (۱۳).

بکارگیری دی هیدروپیریدینها که مسدود کننده کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ هستند، بسیاری از علائم رفتاری و نوروشیمیایی که در زمان قطع مرفین اتفاق می افتد را بهبود می بخشد (۱۲). استفاده از درمانهای ترکیبی در درمان برخی از بیماری ها مدنظر محققین بوده است. اصطلاح "ترکیب" در واقع شامل راه هایی است که یک دارو به دیگری افزوده شود. یکی از مواردی که از درمان ترکیبی بهره گرفته می شود وقتی است که مصرف توام بتواند قابلیت تحمل را افزایش دهد و دو ترکیب در دوزهای کمتر از آستانه دوز منفردشان از لحاظ عوارض جانبی بکار برده شوند (۱۴). با توجه به موارد ذکر شده، در این تحقیق تاثیر مصرف توام آگونیست گیرنده های A_1 یا آنتاگونیست گیرنده های A_{2A} آدنوزینی را همراه با یک مسدود کننده کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ را در درمان سندرم قطع مرفین در موشهای سوری مورد بررسی قرار گرفت، تا در صورت امکان از درمان ترکیبی این داروها برای برطرف کردن علائم سندرم قطع استفاده شود.

مواد و روشها

حیوانات و داروهای مورد استفاده: در انجام این پژوهش ۸۰ موش سوری نر نژاد NMRI با وزن ۲۸-۲۳ gr که از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز خریداری شده بودند در ۸ گروه ۱۰ تایی: سالین، فلودیپین ۲/۵ mg/kg، ۵، ۱۰، CCPA(۰/۵ mg/kg)، SCH ۵۸۲۶۱ (۱ mg/kg)، فلودیپین (۵ mg/kg)+CCPA(۰/۵ mg/kg) و فلودیپین (۵ mg/kg)+ SCH ۵۸۲۶۱ (۱ mg/kg) تقسیم شدند. در تمامی گروهها ابتدا وابستگی به مرفین ایجاد و سپس سندرم قطع مصرف با تزریق داخل صفاقی نالوکسان (۴ mg/kg) القا گردید. داروهای استفاده شده عبارت از: مرفین سولفات (شرکت داروپخش، ایران)، نالوکسان (شرکت تولیدارو، ایران)، فلودیپین (سیگما، آلمان)، CCPA و SCH ۵۸۲۶۱ (سیگما، آلمان) بودند. فلودیپین، در حلالی از ۹۵٪ آب مقطر و ۵٪ Tween-80، حل شد (۱۵). داروی CCPA نیز در حلالی از ۵٪ پروپیلن گلیکول و ۳٪ Tween-80 در سالین، حل گردید (۱۶). برای حل کردن داروی SCH ۵۸۲۶۱ هم از حلالی حاوی ۹۰٪ سالین و ۱۰٪ دی متیل سولفوکساید استفاده شد (۱۷).

روش بررسی علایم سندرم قطع: برای ایجاد وابستگی به مرفین، مرفین سولفات سه بار در روز به صورت زیر جلدی به موش ها تزریق شد. دوز اول و دوم ۵۰ mg/kg و دوز سوم ۷۵ mg/kg بود. سپس هر کدام از دوزها به اندازه ۲۵ mg/kg در روز افزایش یافتند . تزریق مرفین سولفات به مدت سه روز در تمام گروه ها انجام شد. در روز چهارم نیز ۲ ساعت قبل از تزریق نالوکسان یک دوز ۵۰ mg/kg مرفین سولفات به موش ها تزریق شد.

برای بررسی سندرم قطع، دو ساعت بعد از تزریق آخرین دوز مرفین در روز چهارم ۴ mg/kg نالوکسان به صورت داخل صفاقی تزریق شد. پدیده های پرش (jumping) و اسهال (Diarrhea) از علائم سندرم قطع بعد از تزریق دهمین دوز مرفین مشاهده شدند. برای مشاهده علائم سندرم قطع از جعبه های شفاف (ارتفاع ۵۰cm و طول وعرض ۲۰ cm) استفاده شد. تعداد پرشها و اسهال موش ها (به صورت وزن مدفوع به ازای هر صد گرم از وزن بدن) در یک بازه زمانی ۳۰ دقیقه ای بررسی شد (۵).

آزمایشات: در این سری از آزمایشات برای بررسی اثر CCPA یا ۵۸۲۶۱ SCH در تعداد پرش و میزان اسهال، از گروههایی از حیوانات که مرفین، سالین و نالوکسان را دریافت کرده بودند به عنوان گروه شاهد استفاده شد. دوز ۰/۵ mg/kg داروی CCPA (آگونیست گیرنده های A1 آدنوزینی) و دوز ۱ mg/kg داروی SCH ۵۸۲۶۱ (آنتاگونیست گیرنده های A_{2A} آدنوزینی)، برای بررسی سیستم آدنوزینی استفاده شدند (۱). هر دو دارو ده دقیقه قبل از تزریق نالوکسان تزریق شدند و سپس بلافاصله علائم سندرم قطع مورد بررسی قرار گرفتند. در بررسی اثر فلودیپین بر علائم سندرم قطع، از تزریق داخل صفاقی سه دوز ۱۰ mg/kg و ۵، ۲/۵ به مدت نیم ساعت پیش از تزریق نالوکسان استفاده شد و سپس میزان اسهال و تعداد پرشها مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت برای بررسی اثر مصرف همزمان فلودیپین با CCPA یا ۵۸۲۶۱ SCH در تعداد پرش و میزان اسهال، از دوز ۵ mg/kg فلودیپین همراه با ۵۸۲۶۱ SCH (۱ mg/kg) یا CCPA (۰/۵ mg/kg) استفاده شد. هر سه دارو بطور داخل صفاقی تزریق گردیدند.

روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها: جهت مقایسه داده های بین گروهی و تشخیص معنی دار بودن تفاوت بین گروههای مورد آزمایش، از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه (One way ANOVA) و سپس تست Tukey استفاده شد و $p<۰/۰۵$ معنی دار تلقی شد.

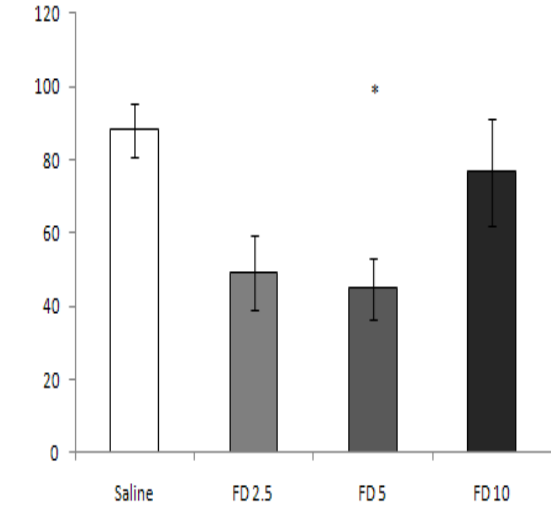
یافته ها

در این تحقیق استفاده از دوز ۵ mg/kg فلودیپین توانست تعداد پرش را در موش هایی که دچار سندرم قطع شده بودند، بطور معنی داری (۷/۱۹۹±۸۸/۱ و ۸/۴۲۱±۴۴/۸ با $p<۰/۰۵$) نسبت به گروه سالین کاهش دهد (نمودار ۱A). ولی دوزهای بالاتر و پایین‌تر فلودیپین تاثیر معنی داری ایجاد نکردند. تمامی دوزهای فلودیپین میزان اسهال را کاهش دادند و این کاهش در هر سه دوز

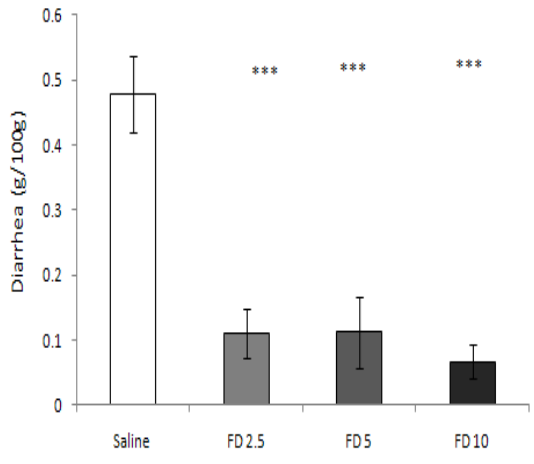
[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.4.4]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.28]

۲/۵mg/kg (۰/۱۰۹±۰/۰۳۷)، ۵mg/kg (۰/۱۱۲±۰/۰۵۴) و ۱۰ mg/kg (۰/۰۶۷±۰/۰۲۶) نسبت به گروه نرمال سالین (۰/۴۷۸±۰/۰۵۹) معنی دار بود($p<۰/۰۰۱$)(نمودار ۱B).

تفاوت معنی داری بین سه دوز مختلف از لحاظ کاهش میزان اسهال وجود نداشت. مصرف CCPA به تنهایی (۲۰/۴±۵/۰۲) و همزمان با فلودیپین (۲۸/۳±۴/۷۵۸) باعث کاهش معنی دار تعداد پرش نسبت به گروه نرمال سالین (۸۸/۱±۷/۱۹۹) شد($p<۰/۰۰۱$) (نمودار ۲A). همچنین مصرف CCPA به تنهایی (۰/۰۵۷±۰/۰۱۰) و همزمان با فلودیپین (۰/۰۱۱±۰/۰۰۷) میزان اسهال را در حیوانات بطور معنی داری نسبت به گروه نرمال سالین (۰/۴۷۸±۰/۰۵۹)کاهش داد ($p<۰/۰۰۱$) (نمودار ۲B).



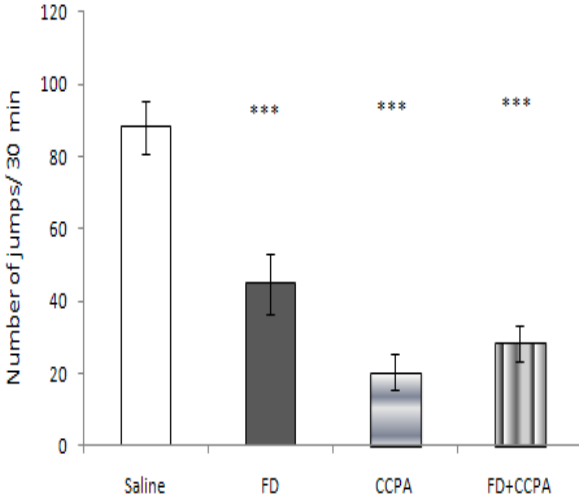
A



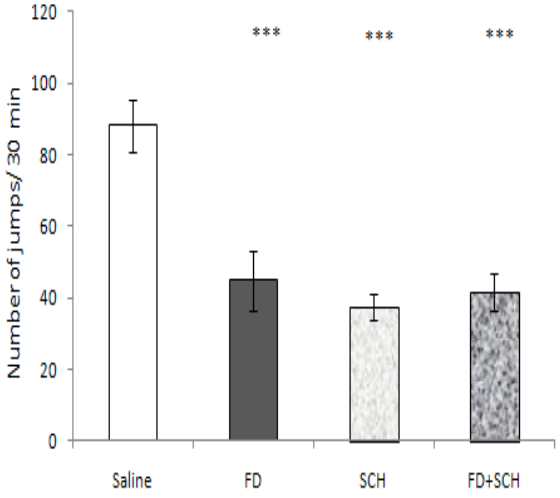
B

نمودار ۱. اثرات ایجاد شده توسط دوزهای ۱۰mg/kg و۵، ۲/۵ فلودیپین (FD) در پرش (A) و اسهال (B) ناشی از سندرم قطع. حیوانات فلودیپین را نیم ساعت قبل از نالوکسان دریافت کرده اند.

* و *** به ترتیب نشانگر تفاوت معنی دار ($p<۰/۰۵$) و ($p<۰/۰۰۱$) با گروه کنترل می باشند.



A



B

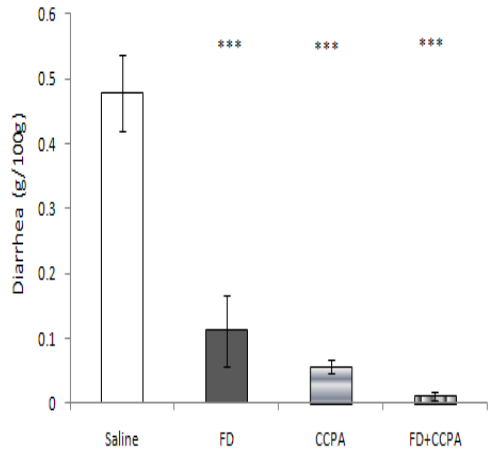
نمودار ۲. تاثیر مصرف همزمان داروی CCPA همراه با فلودیپین (FD) در پرش (A) و اسهال (B) ایجاد شده توسط نالوکسان در حیوانات وابسته به مرفین. حیوانات فلودیپین را با دوزهای ۵ mg/kg و CCPA را با دوز ۰/۵ mg/kg و قبل از نالوکسان دریافت کرده اند.

*** نشانگر تفاوت معنی دار ($p<۰/۰۰۱$) با گروه کنترل می باشد.

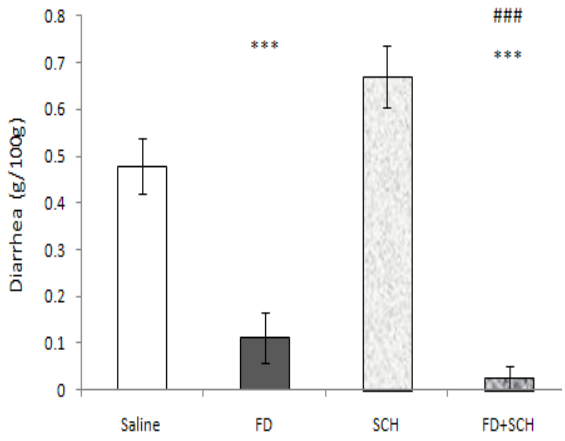
مصرف توام CCPA با فلودیپین در مقایسه با هر یک از آنها به تنهایی تفاوت معنی داری در تعداد پرش و میزان اسهال ایجاد نکرد. نتایج این تحقیق نشان داد که SCH ۵۸۲۶۱ به تنهایی (۳۷/۲±۳/۶۲۳) و یا همزمان با فلودیپین (۴۱/۷±۵/۲۲۶) نیز تعداد پرش را نسبت به گروه نرمال سالین (۸۸/۱±۷/۱۹۹) کاهش می دهد($p<۰/۰۰۱$) (نمودار ۳A). مصرف توام SCH ۵۸۲۶۱ با فلودیپین در مقایسه با هر یک از آنها به تنهایی تفاوت معنی داری در تعداد پرش ایجاد نکرد. میزان اسهال با مصرف SCH ۵۸۲۶۱ به تنهایی علیرغم افزایش نسبت به گروه نرمال سالین، تفاوت معنی داری ایجاد نکرد (نمودار ۳B) ولی مصرف همزمان آن با فلودیپین (۰/۴۷۸±۰/۰۵۹، ۰/۰۲۷±۰/۰۲۳ با $p<۰/۰۰۱$)

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.4.4]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.28]

توانست میزان اسهال را در حیوانات بطور معنی داری نسبت به گروه نرمال سالین و نیز در مقایسه با گروه SCH (۰/۶۷۱±۰/۰۶۵، ۰/۰۲۷±۰/۰۲۳ با $p<۰/۰۰۱$) کاهش دهد (نمودار ۳B).



A



B

نمودار ۳. تاثیر مصرف همزمان داروی SCH همراه با فلودیپین (FD) در پرش (A) و اسهال (B) ایجاد شده توسط نالوکسان در حیوانات وابسته به مرفین. حیوانات فلودیپین را با دوزهای ۵ mg/kg و SCH58261 را با دوز ۱ mg/kg قبل از نالوکسان دریافت کرده اند.

*** نشانگر تفاوت معنی دار ($p<۰/۰۰۱$) با گروه سالین می باشد و ### نشانگر تفاوت معنی دار ($p<۰/۰۰۱$) با گروه SCH می باشد.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، فلودیپین با هر سه دوز بکار برده شده(۱۰ و ۵، ۲/۵ mg/kg) توانست اسهال ایجاد شده در اثر قطع مرفین را بطور چشمگیری کاهش دهد. مصرف نالوکسان پس از مصرف مزمن مرفین در حیوانات و انسان موجب بروز علایم مشابه سندرم قطع مصرف می شود. نالوکسان در روده کوچک خوکچه‌های هندی که دارای تحمل به مرفین هستند، انقباضی در عضلات طولی ایجاد می کند که ناشی از افزایش آزاد سازی استیل کولین و ماده P است (۱۸). بدین ترتیب درباره اثر فلودیپین بر اسهال بنظر می رسد که این دارو با انسداد کانالهای کلسیمی و کاهش آزادسازی استیل کولین و مادهP، انقباض عضلات طولی روده را کاهش می دهد که این امر نیز به نوبه خود باعث کاهش حرکات دودی روده و میزان اسهال می شود. از میان دوزهای بکار برده شده فلودیپین، تنها دوز ۵ mg/kg در کاهش پرش ناشی از سندرم قطع مرفین تاثیر معنی دار داشت. مطالعات نشان داده اند که در مغز حیواناتی که به طور فیزیکی وابسته به مرفین هستند، تغییرات نوروشیمیایی گسترده ای اتفاق می افتد. از جمله این تغییرات، افزایش در عملکرد کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L در قشر مغز و نواحی مزولیمبیک در طی مصرف مرفین است که تا حد زیادی در پیشرفت وابستگی به مرفین نقش دارند (۱۹و۱۱).

نورونها در مغز این حیوانات بدلیل فعالیت غیرعادی کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژشان، بطور پاتولوژیک مقادیر زیادی نوروترانسمیتر آزاد می نمایند، و همانطور که نتایج تحقیق ما نیز نشان داد، کاربرد داروهای مسدود کننده کانالهای کلسیمی می تواند در درمان علایم سندرم قطع مفید واقع شود (۲۰ و۱۳ و۱۱). مکانیسم احتمالی این اثر را می توان چنین توضیح داد که برخی از اثرات مرفین مانند رفتارهای حرکتی توسط سیستم دوپامینرژیک اعمال می گردند (۵) و قطع مرفین موجب مهار شدید آزادسازی دوپامین از هسته آکومبنس و در نتیجه کاهش محتوای خارج سلولی دوپامین می شود (۲۱). مسدود کننده های کانالهای کلسیمی (مانند دیلتیازم) از کاهش خارج سلولی دوپامین و متابولیتهای آن در نقاط مرتبط با وابستگی به مرفین در مغز رت ممانعت بعمل می آورند (۲۲). بدین ترتیب بنظر می رسد کاهش پرش ناشی از تزریق فلودیپین نیز به این دلیل باشد. علاوه بر این، علیرغم کاهش تعداد پرشها با استفاده از دوزهای پایینتر (۲/۵mg/kg) و بالاتر (۱۰mg/kg) فلودیپین، این تغییر در سطح معنی دار نبود. این امر نشان می دهد که احتمالا فلودیپین در کاهش پرش دارای دوز مطلوب می باشد. بدین ترتیب، احتمال آن وجود دارد که این دوزها اثرات متفاوتی بر میزان دوپامین در سیستم عصبی مرکزی داشته باشند.

در این مطالعه هر دو داروی SCH ۵۸۲۶۱ و CCPA میزان پرش حاصل از سندرم قطع مرفین را به طور چشمگیری کاهش دادند. در پژوهشهای پیشین نیز نشان داده شد که آدنوزین با مکانیسم های مختلفی در وابستگی به مرفین دخالت دارد (۶) و هموستاز آدنوزین نقش مهمی در پاسخ به داروهای نارکوتیک بازی می کند (۲۳). آگونیستهای گیرنده های A_1 آدنوزینی علایم رفتاری ناشی از سندرم قطع را بطور وابسته به دوز کاهش می دهند و احتمالا این اثر بطور مستقیم به علت مهار آزادسازی نوروترانسمیترهای تحریکی، مانند گلوتامات است (۱۰و۱).

شواهدی نیز وجود دارد که آمینواسیدهای تحریکی، بویژه گلوتامات، با فعال کردن گیرنده های گلوتاماتی NMDA و AMPA نقش مهمی در تکوین اعتیاد و ایجاد وابستگی فیزیکی و روانی به مرفین بازی می کنند و در بروز عوارض شدید سندرم ترک مرفین دخالت دارند (۲۶-۲۴)، بطوری که سطح خارج سلولی گلوتامات در ساختارهای لوکوس سرولئوس، استریاتوم و هسته آکومبنس در زمان قطع مصرف مزمن مرفین افزایش می یابد (۱۹). گیرنده های A_{2A} عمدتا در ساختارهای عقده های قاعده ای مانند استریاتوم، گلوبوس پالیدوس، هسته آکومبنس و برجستگی بویایی واقعند (۱۰) و دخالت گیرنده های A_{2A} آدنوزینی در عقده های قاعده ای به شدت رفتار های حرکتی در حیوانات را تحت

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.4.4]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.28]

تاثیر قرار می دهند (۲۷). آدنوزین از طریق گیرنده های A_{2A}، آزاد شدن گلوتامات را در آستروسیتهای هیپوکمپ موش تحریک می کند و این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده های A_2 آدنوزینی (DMPX) مهار می گردد (۲۸). از سوی دیگر، مدارک محکم دیگری نیز درگیری سیستم دوپامینرژیک سیستم عصبی مرکزی را در ایجاد وابستگی به مرفین نشان می دهند. برخی از اثرات مرفین مانند رفتارهای حرکتی ممکن است توسط سیستم دوپامینرژیک اعمال گردند (۵). مرفین آزاد شدن دوپامین در هسته آکومبنس را افزایش می دهد و قطع مرفین موجب مهار شدید آزادسازی آن می شود (۲۹).

در هسته آکومبنس و استریاتوم ارتباط متقابلی میان گیرنده های A_{2A} آدنوزینی و گیرنده های D_2 دوپامینی وجود دارد. مهار گیرنده های A_{2A} آدنوزینی توسط آنتاگونیست این گیرنده انتقال نورونی دوپامین استریاتومی را از طریق گیرنده های D_2 افزایش می دهد و مسدود کردن گیرنده های A_{2A} آدنوزینی آزاد شدن دوپامین را افزایش می دهد که نقش مهمی را در کاهش علایم سندرم قطع ایفا می کند (۱).

بنابراین مصرف آگونیست گیرنده های A1 آدنوزین و یا آنتاگونیست A2a آن، در این مطالعه بنظر می رسد توسط مکانیسمهای فوق در کاهش پرش ناشی از سندرم قطع مرفین موثر بوده باشد. در این پژوهش CCPA میزان اسهال را در موشهای وابسته ای که دچار سندرم ترک مرفین بودند کاهش داد ولی SCH ۵۸۲۶۱ با دوز استفاده شده، نتوانست در کاهش میزان اسهال موثر باشد. از یک سو، وجود هر دو گیرنده A_1 و A_2 آدنوزینی در دستگاه گوارش پیش از این به اثبات رسیده است (۶).

از سویی دیگر، استیل کولین یکی از مهمترین نوروترانسمیترهای تحریکی در روده است (۳۰) و اوپیوییدها آزاد شدن آن را هم بطور مرکزی و هم محیطی کاهش می دهند و این عمل اوپیوییدها از طریق آدنوزین صورت می گیرد (۳۱). بدین ترتیب بنظر می رسد استفاده از CCPA احتمالا از طریق کاهش میزان استیل کولین توانسته است باعث کاهش حرکات روده و در نتیجه کاهش اسهال ناشی از سندرم قطع مرفین شود. اما نقش گیرنده های A_2 در کنترل عملکرد عصبی عضلانی روده کوچک به خوبی شناخته نشده و شواهد سردرگم کننده ای در مورد گیرنده های A_{2A} وجود دارد. از سویی ثابت شده است که تحریک این گیرندها پاسخ های حرکتی کولینرژیک را در خوکچه هندی و رت کاهش می دهند ولی از سوی دیگر گزارشهایی در مورد تسهیل آزادسازی استیل کولین در همان گونه ها وجود دارد. سایر مطالعات نشان داده اند که آدنوزین از طریق گیرنده های A_{2A} نقشی تسهیلی در تنظیم فعالیت های حرکتی کولون دارد. ولی اخیرا شواهدی نیز به دست آمده است که آدنوزین از طریق گیرنده های A_1 و A_{2A} بر جایگاه های عصبی و عضلانی اثر گذاشته و به طور چشمگیری در انسان حرکت کولون را مهار می کند (۳۲). بدین ترتیب عدم کاهش میزان اسهال توسط SCH ۵۸۲۶۱ ممکن است ناشی از تنوع جایگاه و نحوه اثر محیطی یا مرکزی این دارو باشد. مصرف توام فلودیپین با CCPA بر تعداد پرش و میزان اسهال کاهش قابل توجهی را ایجاد کرد. به نظر می رسد که مکانیسم های دخیل ذکر شده در تاثیر مسدود کننده های کانالهای کلسیمی یا آگونیست گیرنده های A_1 آدنوزینی توانسته باشد باعث کاهش میزان اسهال و تعداد پرش شود. علیرغم کاهش پارامترها در مصرف توام نسبت به مصرف تکی داروها، تفاوت بین گروه فلودیپین توام با CCPA با گروه فلودیپین و گروه CCPA در میزان اسهال و تعداد پرش معنی دار نبود، لذا نمی توان اثر سینرژیستی مصرف همزمان را توضیح داد و اینطور به نظر می رسد که هر دو دارو از مسیرهای مشترکی مانند کاهش میزان گلوتامات یا افزایش میزان دوپامین در کاهش علایم سندرم قطع دخالت داشته باشند.

همچنین مصرف همزمان داروهای فلودیپین و SCH باعث کاهش معنی دار تعداد پرش و میزان اسهال تولید شده در اثر سندرم قطع مرفین شد. احتمال آن وجود دارد که این دو دارو در مسیر تقریبا مشترکی بر روی پرش ناشی از سندرم قطع تاثیر داشته باشند. ولی مصرف توام فلودیپین و SCH بطور چشمگیری میزان اسهال را کاهش داد، که اثر ایجاد شده را بیشتر می توان به فلودیپین نسبت داد.

احتمالا مصرف همزمان این داروها باعث بوجود آمدن تداخل در مکانیسم های داخل سلولی نیز شده است و بنظر می رسد اثر مسدود کننده کانالهای کلسیمی بر آزاد سازی استیل کولین بر اثرات متناقض آنتاگونیست گیرنده های A_{2A} فائق آمده باشد. این احتمال هم وجود دارد که SCH ۵۸۲۶۱ توانسته باشد مانند برخی از آنتاگونیستهای گیرنده های A_{2A} آدنوزینی با افزایش کنداکتانس کانالهای پتاسیمی (۳۳) و ایجاد هیپرپلاریزاسیون در نورونهای کولینرژیک دستگاه گوارش میزان رهاسازی استیل کولین را در روده کاهش داده باشد. با این حال مطالعات تکمیلی برای بررسی بیشتر این اثرات پیشنهاد می گردد.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که مصرف CCPA (آگونیست گیرنده های A_1 آدنوزینی)، SCH ۵۸۲۶۱ (آنتاگونیست A_{2A} آدنوزینی) و فلودیپین (مسدود کننده کانالهای L type کلسیمی) به تنهایی یا بطور توام در کاهش علایم سندرم قطع مرفین (تعداد پرش یا میزان اسهال) در موشهای سوری نر موثر است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری و نیز مرکز تحقیقات کاربردی- دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که در انجام تحقیق نهایت همکاری را داشتند، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.4.4]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.28]

Effect of Simultaneous Administration of Felodipine with CCPA (A1 adenosine receptor agonist) or SCH58261 (Adenosine A2A receptor antagonist) on Morphine Withdrawal Syndrome

G. Mohaddes (PhD) [1], P. Khalili (MSc) [1], N. Ahmadiasl (PhD) [2], F. Mirzaei Bavil (PhD)[*2]

1. Research Center of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran.
2. Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran.

J Babol Univ Med Sci; 16(11); Nov 2014; PP:28-35
Received: Jan 24th 2014, Revised: Mar 6th 2014, Accepted: Aug 6th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Morphine withdrawal increases the neuronal activity in the brain associated with the changes in the level of neurotransmitters and second messenger system. The aim of this study was to evaluate the effect of felodipine (calcium channel blocker) alone and in combination with CCPA (A1 receptor agonist) or SCH58261 (A2A receptor antagonist) on the morphine withdrawal syndrome.

METHODS: This experimental study was conducted on 80 NMRI male mice divided into 8 groups (n=10) including Saline, Felodipine (2.5, 5, 10 mg/kg), CCPA, SCH58261, Felodipine+CCPA, and Felodipine+SCH groups. Animals received increasing doses of morphine sulphate subcutaneously (S.C). Animals were examined in terms of jumping behavior and diarrhea for 30 minutes after intraperitoneal (i.p.) injection of naloxone (4 mg/kg i.p.).

FINDINGS: In comparison with the saline group, 5 mg/kg of Felodipine (88.1±7.199 & 44.8± 8.421, $p<0.05$), CCPA (88.1±7.199 & 20.4± 5.02, $p<0.001$) and SCH (88.1±7.199 & 37.2± 3.623, $p<0.001$) significantly reduced the number of jumps. Three doses (2.5, 5 and 10 mg/kg) of felodipine decreased the amount of diarrhea (0.478±0.059, 0.109±0.035, $p<0.001$), (0.478±0.059, 0.112±0.054, $p<0.001$), (0.478±0.059, 0.067±0.026, $p<0.001$), respectively and the CCPA significantly reduced diarrhea (0.478±0.059, 0.057±0.010, $p<0.001$), too. In the combination therapy, Felodipine (5mg/kg) +CCPA significantly decreased jumping (88.1±7.199 & 28.3±4.758, $p<0.001$) and diarrhea (0.478±0.59 & 0.011±0.007, $p<0.001$). Felodipine (5mg/kg) +SCH 58261 significantly reduced jumping (88.1±7.199 & 41.7±5.226, $p<0.001$) and diarrhea (0.478±0.59 & 0.027±0.023, $p<0.001$).

CONCLUSION: The results showed that using the felodipine in combination with SCH58261 and CCPA decreased morphine withdrawal symptoms, but synergistic effect was not observed in combination therapy.

KEY WORDS: *Withdrawal syndrome, Calcium channel blockers, A1 adenosine receptor, Adenosine A2A receptor.*

Please cite this article as follows:

Mohaddes G, Khalili P, Ahmadiasl N, Mirzaei Bavil F. Effect of Simultaneous Administration of Felodipine with CCPA (A1 adenosine receptor agonist) or SCH58261 (Adenosine A2A receptor antagonist) on Morphine Withdrawal Syndrome. J Babol Univ Med Sci 2014; 16(11):28-35.

[*] **Corresponding Author; F. Mirzaei Bavil (PhD)**
Address: Department of Physiology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R. Iran
Tel: +98 41 33364664
E-mail:bavil2000@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.4.4]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.28]

References

1. Stella L, De Novellis V, Vitelli MR, Capuano A, Mazzeo F, Berrino L, et al. Interactive role of adenosine and dopamine in the opiate withdrawal syndrome. Naunyu Schmidebergs Arch Pharmacol 2003; 368(2): 113-8.

2. Martínez PJ, Laorden ML, Cerezo M, Martínez-Piñero MG, Milanés MV. Characterization of the signal transduction pathways mediating morphine withdrawal-stimulated c-fos expression in hypothalamic nuclei. Eur J Pharmacol. 2001; 430(1):59-68.

3. Maldonado R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. Neurosci Biobehav Rev 1997; 21(1):91-104.

4. Modafferi AM, Diana M, Nicoletti F, Scaccianoce S. Morphine withdrawal increases metabotropic glutamate 2/3 receptors expression in nucleus accumbens. Neuroreport 2008; 19(9):911-4.

5. Zarrindast MR, Habibi M, Borzabadi S, Fazli-Tabaei S, Hossein Yahyavi S, Rostamin P. The effects of dopamine receptor agents on naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. Eur J Pharmacol. 2002; 451(3): 287-93.

6. Zarindast MR, Naghipour B, Roushan-Zamir F, Shafaghi B. Effects of adenosine agents on the expression of morphine withdrawal in mice. Eur J Pharmacol. 1999; 369(1): 17-22.

7. Dolphin AC, Forda SR, Scott RH. Calcium-dependent currents in cultured rat dorsal root ganglion neurons are inhibited by an adenosine analogue. J Physiol. 1986; 373:47-61.

8. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Action of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. Pharmacol Rev. 1999; 51(1): 83-133.

9. Greene RW, Haas HL. The electrophysiology of adenosine in the mammalian central nervous system. Prog Neurobiol 1991; 36(4): 329-41.

10. Wardas J. Neuroprotective roles of adenosine in the CNS. Pol J Pharmacol 2002; 54(4); 313-26.

11. Shibasaki M, Katsura M, Kurokawa K, Torigoe F, Ohkuma S. Regional differences of L- type high voltage-gated calcium channel subunit expression in the mouse brain after chronic morphine treatment. J Pharmacol Sci. 2007; 105(2):177-83.

12. Pellegrini-Giampietro DE, Bacciottini L, Carla V, Moroni F. Morphine withdrawal in cortical slices: suppression by Ca2+ -channel inhibitors of abstinence-induced [3H]- noradrenaline release. Br J Pharmacol 1988; 93(2): 535-40.

13. Bongianni F, Carla V, Moroni F, Pellegrini-Giampietro DE. Calcium channel inhibitors suppress the morphine withdrawal syndrome in rats. Br J Pharmacol 1986; 88(3): 561-7.

14. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. Eur Neuropsychopharmacol 2009; 19(7):520-32.

15. Watson WP, Homewood N, Little HJ. Differing acute interactions of ethanol with two structurally related dihydropyridines, nitrendipine and felodipine. Brain Res Bull 1998; 47(4): 337-43.

16. Jolly L, March JE, Kemp PA, Bennett T, Gardiner SM. Regional haemodynamic responses to adenosine receptor activation vary across time following lipopolysaccharide treatment in conscious rats. Br J Pharmacolo 2008; 154(8): 1600-10.

17. Cunha GM, Canas PM, Melo CS, Hockemeyer J, Müller CE, Oliveira CR, et al. Adenosine A2A receptor blockade prevents memory dysfunction caused by beta-amyloid peptides but not by scopolamine or MK-801. Exp Neural 2008; 210(2): 776-81.

18. Alfaro MJ, Colado MI, López F, Martin MI. Effect of clonidine, nimodipine and diltiazem on the in vitro opioid withdrawal response in the guinea- pig ileum. Br J Pharmacol 1990; 101(4): 958-60.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.4.4]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.28]

19. Bernstein MA, Welch SP. Alterations in L-type calcium channels in the brain and spinal cord of acutely treated and morphine- tolerant mice. Brain Res 1995; 696(1-2):83-8.
20. Seth V, Upadhyaya P, Moghe V, Ahmad M. Role of calcium in morphine dependence and naloxone-precipitated withdrawal in mice. J Exp Pharmacol. 2011; 3:7-12.
21. Nishizaki T. ATP-and adenosine-mediated signaling in the central nervous system: adenosine stimulates glutamate release from astrocytes via A2a adenosine receptors. J Pharmacol Sci. 2004; 94(2):100-2.
22. Tokuyama S, Ho IK. Effects of diltiazem, a Ca^{2+} channel blocker, on naloxone-precipitated changes in dopamine and its metabolites in the brains of opioid-dependent rats. Psychopharmacology (Berl) 1996; 125(2): 135-40.
23. Wu M, Sahbaie P, Zheng M, Lobato R, Boison D, Clark JD, et al. Opiate-induced changes in brain adenosine levels and narcotic drug responses. Neuroscience. 2013;228:235-42.
24. Kawasaki Y, Jin C, Suemaru K, Kawasaki H, Shibata K, Choshi T, et al. Effect of glutamate receptor antagonists on place aversion induced by naloxan in single-dose morphine- treated rats. Br J Pharmacol. 2005; 145(6):751-7.
25. Watanabe T, Nakagawa T, Yamamoto R, Maeda A, Minami M, Satoh M. Involvement of glutamate receptors within the central nucleus of the amygdala in naloxone-precipitated morphine withdrawal-induced conditioned place aversion in rats. Jpn J Pharmacol 2002; 88(4):399-406.
26. Klein G, Juni A, Arout CA, Waxman AR, Inturrisi CE, Kest B. Acute and chronic heroin dependence in mice: contribution of opioid and excitatory amino acid receptors. Eur J Pharmacol. 2008;586(1-3):179-88.
27. Werdas J. Synergistic effect of SCH 58261, an adenosine A_{2A} receptor antagonist and L-DOPA on the reserpine-induced muscle rigidity in rats. Pol J Pharmacol 2003; 55(2):155-64.
28. Hammer J, Qu H, Håberg A, Sonnewald U. In vivo effects of adenosine A(2) receptor agonist and antagonist on neuronal and astrocytic intermediary metabolism studied with ex vivo (13)C MR spectroscopy. J Neurochem 2001; 79(4): 885-92.
29. Lichtiqfeld FJ, Gillman MA. Role of dopamine mesolimbic system in opioid action of psychotropic analgesic nitrous oxide in alcohol and drug withdrawal. Clin Neuropharmacol 1996; 19(3):246-51.
30. Leng Y, Yamamoto T, Kadowaki M. Alteration of cholinergic, purinergic and sensory neurotransmission in the mouse colon of food allergy model. Neurosci Lett. 2008; 445(3):195- 8.
31. Elliott J, Jhamandas K, Notman H, Sutak M. Antagonism of enkephalin action on acetylcholine release by methylxanthines: lack of a purine link. Br J Pharmacol 1983; 80(4):727-34.
32. Antonioli L, Fornai M, Colucci R, Ghisu N, Tuccori M, Del Tacca M, et al. Regulation of enteric functions by adenosine: Pathophysiological and pharmacological implications. Pharmacol Ther. 2008; 120(3):233-53.
33. Márián T, Rubovszky B, Szentmiklósi AJ, Trón L, Balkay L, Boros I, et al. A1 and A2 adenosine receptor activation inversely modulates potassium currents and membrane potential in DDT1 MF-2 smooth muscle cells. Jpn J Pharmacol. 2002; 89(4):366-72.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.11.4.4]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.11.28]