

اثر دونیزیل بر علایم قطع مصرف مرفین در موش صحرایی

اسماعیل ایزدپناه^۱، علی عبدالملکی^۲، سارو خطیبی بانه^۳، مجید قادری^۴، سلیمان کرد^۵، کامبیز حسن زاده^۶

۱. استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی همدان، همدان، ایران

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، مجتمع علوم پایه و کشاورزی، دانشگاه پیام نور تهران، تهران، ایران

۴. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه رازی کرمانشاه، ایران

۵. دانشجوی کارشناسی ارشد سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

۶. استادیار فارماکولوژی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مؤلف مسئول) تلفن ۰۸۷۱-۶۱۳۱۴۰۱

kambizhassanzadeh@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: تجویز مزمن اپیوئیدها منجر به بروز وابستگی جسمانی و روانی به آنها می شود. با وجود تحقیقات فراوان در این زمینه، هنوز مکانیسم سلولی دخیل در بروز پدیده وابستگی به اپیوئیدها به خوبی روشن نشده است. هدف از این مطالعه ارزیابی اثر دونیزیل به عنوان یک مهار کننده ی استیل کولین استراز، بر علائم سندرم محرومیت مرفین در حیوانات وابسته بود.

روش کار: در این مطالعه که بصورت تجربی انجام شد، ۶ گروه از موش های صحرایی نر از نژاد Sprague Dawly در محدوده ی وزنی ۲۲۵ تا ۳۰۰ گرم روزانه مرفین (۱۰ mg/kg,ip) به همراه نرمال سالین (۱ ml/kg,ip) یا دونیزیل (mg/kg,ip) ۱/۵، ۱، ۰/۵ دریافت می کردند. به منظور القاء وابستگی، حیوانات دوزهای افزایشی از مرفین را به مدت ۹ روز (روزی ۲ بار) دریافت نمودند. در روز نهم نیم ساعت بعد از آخرین دوز تزریق مرفین، به گروه کنترل، سالین (۱ ml/kg) و به گروه های درمانی دونیزیل یا دیزوسیلیپین به صورت داخل صفاقی تزریق شد و مجدداً نیم ساعت بعد به همه گروه ها نالوکسان (۴) تزریق گردید و به مدت ۶۰ دقیقه علایم سندرم محرومیت شامل (پرش، ایستادن روی پاها، تپش، کشیدن شکم روی زمین، تپش کردن بدن و حرکات شبیه سگ خیس) ثبت شد.

نتایج: نتایج این مطالعه نشان داد که دونیزیل نه تنها علایم قطع مصرف را به صورت جداگانه کاهش داد، بلکه توانست علایم تام سندرم ترک را نیز به طور معنی داری کاهش دهد.

نتیجه گیری: در مجموع نتایج مطالعه ی حاضر نشان داد که دونیزیل به عنوان یک مهار کننده استیل کولین استراز توانست بروز علایم قطع مصرف مرفین را کاهش دهد.

کلمات کلیدی: دونیزیل، مرفین، وابستگی و علائم قطع مصرف

وصول مقاله: ۹۱/۳/۲۵ اصلاحیه نهایی: ۹۱/۷/۹ پذیرش: ۹۱/۷/۱۸

مقدمه

مولکولی می باشد. وابستگی دارویی به اپیوئیدها منجر به ایجاد یک سطح تطابقی جدید ناشی از تکرار مصرف مواد اپیوئیدی در سیستم عصبی می شود و در صورت عدم مصرف ماده مذکور، حالت محرومیت و یا ترک ایجاد می شود که با مصرف ماده اپیوئیدی از بین می رود. وابستگی

یکی از مهمترین شاخه های مطالعه در نوروفارماکولوژی بررسی مکانیسم های بروز تحمل و وابستگی به اپیوئیدها و یافتن راه هایی برای جلوگیری و یا به تعویق انداختن آنها می باشد. برای یافتن مکانیسم های دقیق دخیل در این پدیده ها نیاز به بررسی های وسیع رفتاری و سلولی -

موش‌های صحرایی نر در محدوده‌ی وزنی ۳۰۰-۲۲۵ گرم از نژاد Sprague Dawly انجام شد. موش‌ها در اتاق حیوانات نگهداری شده، ۱۲ ساعت در روشنائی و ۱۲ ساعت در تاریکی به سر می‌بردند. غذا و آب به مقدار کافی در اختیار آنها قرار گرفته و در گروه‌های ۸ تایی به تفکیک داخل قفسه‌های نگهداری حیوان، نگهداری می‌شدند. در تمامی آزمایشات و قبل از شروع مطالعات رفتاری (ثبت علائم سندرم محرومیت) رت‌ها به مدت سه روز (به مدت ۱۵ دقیقه) با محیط آزمایش و آزمایشگر آشنا می‌شدند تا استرس ناشی از تغییر محل زندگی و تماس با آنها به حداقل ممکن برسد.

روش ایجاد وابستگی

جهت ایجاد وابستگی به مورفین، حیوانات به مدت ۹ روز، روزی دوبار هر ۱۲ ساعت یک بار (۸ صبح-۸ شب) مورفین طبق الگوی دوز افزایشی دریافت کردند. روز اول Sc ۵ mg/kg، روز دوم و سوم Sc ۱۰ mg/kg، روز چهارم و پنجم Sc ۱۵ mg/kg، روز ششم و هفتم Sc ۲۰ mg/kg، روز هشتم و نهم Sc ۲۵ mg/kg، و در روز نهم فقط دوز صبحگاهی تجویز شد (۹).

القاء سندرم محرومیت مورفین

پس از وابسته کردن حیوانات، در روز نهم یک ساعت بعد از دریافت دوز صبحگاهی مورفین (آخرین دوز مورفین) و نیم ساعت بعد از تجویز دارو یا حامل، نالوکسان ۴ mg/kg به صورت داخل صفاقی (ip) به حیوان تزریق شد.

گروه‌های مورد مطالعه

در این مطالعه ۶ گروه ۸ تایی از موش‌های صحرایی نر به صورت تصادفی وارد مطالعه شدند. گروه‌های مورد مطالعه به صورت زیر بودند:

دو گروه از حیوانات به مدت ۹ روز (روزی ۲ بار)، نرمال سالی (۱ ml/kg, ip) به عنوان گروه شاهد و یا مورفین (طبق الگوی دوز افزایشی) به عنوان گروه کنترل دریافت

ایجاد شده دارای علائم جسمی (وابستگی جسمی) و روانشناختی (وابستگی روانی) می‌باشد (۱). از بین مکانیسم‌های درگیر در پدیده‌ی تحمل و وابستگی به ترکیبات آپئوئیدی، سیستم نوروتراسمیتری گلو تامات و گیرنده‌های اسیدهای آمینه‌ی تحریکی خصوصاً گیرنده‌های N متیل-D-آسپاراتات (NMDA) از جایگاه مهمی برخوردارند (۲ و ۱). مطالعات اخیر حاکی از ارتباط مستقیم گیرنده‌های NMDA و پدیده وابستگی به آپئوئیدها هستند. یافته‌های بدست آمده از این مطالعات نشان داده اند که آنتاگونیست‌های این گیرنده‌ها علائم قطع مصرف (withdrawal) آپئوئیدها را کاهش می‌دهند (۶-۳). از طرفی یافته‌های پژوهش‌های اخیر حاکی از اثرات نوروپروتکتیو دونپزیل هستند (۷). دونپزیل یک مهارکننده انتخابی و برگشت‌پذیر استیل کولین استراز می‌باشد و یکی از داروهای موثر در درمان آلزایمر است. نتایج تحقیقات پیشین نشان داده است که شیوع عوارض جانبی این دارو بسیار اندک و در حد دارونما می‌باشد (۸). همچنین در مطالعه‌ای که اخیراً توسط Shen و همکاران به انجام رسیده است نقش نوروپروتکتیو دونپزیل به اثبات رسیده و مکانیسم محافظت نورونی آن به تنظیم کاهشی گیرنده‌های NMDA نسبت داده شده است (۷).

این مطالب موید اثرات مفید دونپزیل در مصرف همزمان با آپئوئیدها می‌باشد چرا که همانطور که پیشتر نیز اشاره شد در بروز پدیده وابستگی گیرنده‌های NMDA و افزایش گلو تامات نقش مهمی را ایفا می‌کنند. با توجه به مطالب عنوان شده، در این مطالعه به بررسی اثر تجویز سیستمیک دونپزیل بر علایم قطع مصرف ناشی از مصرف مزمن مورفین پرداخته شد.

روش بررسی حیوانات

این پژوهش به صورت تجربی در آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کردستان در زمستان سال ۹۰ بر روی مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/دوره هجدهم/پاییز ۱۳۹۲

محرومیت شامل: پرش (Jumping)، ایستادن روی پاها (Rearing)، کشیدن شکم روی زمین (Abdomen Wet dog)، حرکات شبیه سگ خیس (writing Genital)، تيمار کردن آلت تناسلی (shake grooming) و تيمار کردن بدن (Body grooming) در طی ۶۰ دقیقه ثبت و مورد ارزیابی قرار گرفتند (۹).

محاسبه ی امتیاز تام علایم سندرم ترک (Total Withdrawal Score)

به منظور جمع بندی علایم و بدست آوردن شاخصی برای مجموعه علایم ثبت شده و تعیین شدت سندرم قطع مصرف بر اساس مطالعات پیشین، و سیستم تعدیل شده ی محققان دیگر (۱۰)، علایم مختلف قطع مصرف ارزش گذاری شد و مقادیر به دست آمده برای هر شاخص بر ارزش استاندارد (جدول ۱) تقسیم گردید. سپس این اعداد برای هر موش جمع بندی و برای هر گروه میانگین گرفته شد. مجموع این علایم تحت عنوان امتیاز تام علایم سندرم ترک (Total Withdrawal Score) گزارش شد. در واقع برای از بین بردن تفاوت های حیوانات در بروز علایم مختلف بکارگیری این رابطه به ما کمک می کند تا شاخصی کلی برای بروز علایم داشته باشیم.

کرده و در روز آخر نیم ساعت بعد از تجویز نرمال سالیسین (حامل دونیزیل)، نالوکسان (۴ mg/kg, ip)، تجویز و بلافاصله پس از انتقال به محفظه ی استوانه ای به مدت ۶۰ دقیقه رفتار حیوانات توسط دوربین فیلمبرداری ثبت گردید. چهار گروه از حیوانات پس از ایجاد وابستگی به مورفین مشابه گروه های قبلی در روز نهم، نیم ساعت بعد از تزریق دوز صبحگاهی مورفین، به ترتیب دونیزیل با دوزهای (ip، ۰/۱ mg/kg، ۱، ۱/۵ mg/kg) یا MK-801 با دوز ۰/۱ mg/kg (به عنوان کنترل مثبت) دریافت کردند، پس از نیم ساعت، نالوکسان (۴ mg/kg, ip) تجویز و بلافاصله علایم سندرم محرومیت به مدت ۶۰ دقیقه توسط دوربین فیلمبرداری ثبت گردید (۱۰).

دیزوسیلپین یک آنتاگونیست گیرنده ی NMDA می باشد و با توجه به اینکه تاثیر مفید آنتاگونیستهای گیرنده های NMDA در کاهش علایم قطع مصرف به اثبات رسیده است. لذا از این دارو به عنوان یک عامل کنترل مثبت با تاثیرات شناخته شده بر علایم قطع مصرف استفاده شد تا روند کاهش علایم را با دونیزیل مقایسه نماییم. جهت بررسی میزان علایم قطع مصرف بعد از تجویز ۴ mg/kg نالوکسان، حیوانات به صورت انفرادی در داخل محفظه ی استوانه ای قرار گرفته و بلافاصله علایم سندرم

جدول ۱: ارزش فاکتورهای مختلف علایم قطع مصرف (WF)

| رفتار | ارزش داده شده |
|--------------------|---------------|
| پرش | ۵ |
| کشیدن شکم روی زمین | ۱۰ |
| حرکات شبیه سگی | ۱۰ |
| لیسیدن آلت تناسلی | ۱۰ |
| خارش | ۲۰ |
| ایستادن روی دو پا | ۵ |

آن تأیید گردید. الف- sig value در تست نرمالیتی معنی دار نبود ب- تست هموزنیتی واریانس‌ها معنی دار نبود. بنابراین از آنوای یکطرفه استفاده شد.

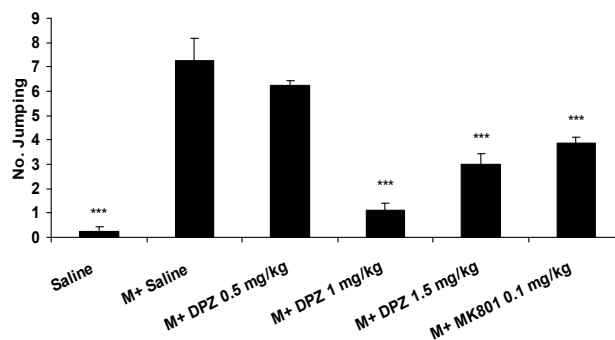
یافته‌ها

مقایسه تعداد پرش در گروه‌های مختلف تحت مطالعه یافته‌های نمودار ۱ تأثیر دونپزیل بر علائم قطع مصرف در حیوانات وابسته به مورفین را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود، دونپزیل در دوزهای (۱/۵ و ۱ mg/kg, ip) تعداد Jumping (پرش) را به‌طور معنی‌داری کاهش داده (P<۰/۰۰۱)، ولی در دوز (۰/۵ mg/kg, ip) اثر معنی‌داری نداشته است.

برای محاسبه‌ی امتیاز کل سندرم ترک، مقادیر و اعداد از هر علامت را بر ارزش ذکر شده در بالا تقسیم کرده و اعداد بدست آمده را باهم جمع می‌کنیم. بنابراین، شاخصی با عنوان امتیاز کل سندرم ترک بدست می‌آید (۱۰).

آنالیز آماری

نتایج به صورت Mean ± SEM بیان شد. اختلاف بین گروه‌ها از طریق آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) تحلیل گردید. در صورت وجود رابطه‌ی معنی‌دار از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد و اختلاف‌های P<۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید. در مورد پیش فرض‌های استفاده از آزمون‌های پارامتریک، با توجه به اینکه تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۸ حیوان بود، به منظور به‌کارگیری تست پارامتریک ANOVA، ۲ شاخص زیر بررسی و استفاده از



نمودار ۱: مقایسه تعداد پرش در گروه‌های مختلف دریافت‌کننده‌ی سالین، مورفین - سالین، مورفین دونپزیل، مورفین - MK801 در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد (Mean ± SEM) می‌باشد. تفاوت با P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل (مورفین + سالین) معنی‌دار تلقی شد. P<۰/۰۰۱، ***، n=۸.

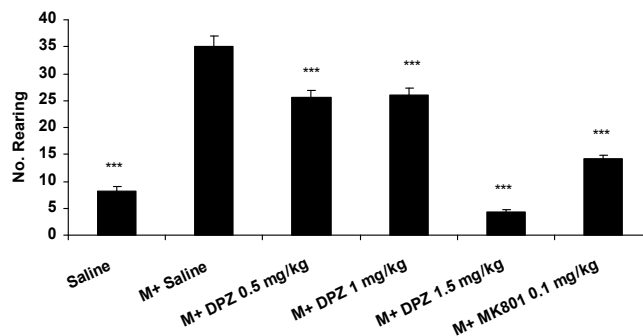
مقایسه تعداد ایستادن روی دوبا در گروه‌های مختلف

تحت مطالعه

دوزهای مورد استفاده تعداد رفتار rearing (ایستادن روی دوبا) را به‌طور معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) کاهش داد.

نمودار ۲ در رابطه با تأثیر دونپزیل بر رفتار ایستادن روی

پاها در حیوانات وابسته نشان داد که دونپزیل در تمام

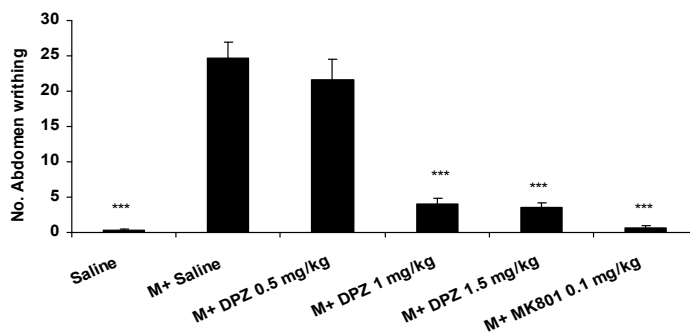


نمودار ۲: مقایسه تعداد ایستادن روی پاها (Rearing) در گروه‌های مختلف دریافت‌کننده‌ی سالین، مورفین - سالین، مورفین دونپزیل، مورفین - MK801 در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد (Mean ± SEM) می‌باشد. تفاوت با P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه

Abdomen writhing (کشیدن شکم روی زمین) را به-
 طور معنی‌داری کاهش داده است ($P < 0.001$) ولی در دوز
 ۰/۵ mg/kg/ip اثر معنی‌داری بر این رفتار نداشت

مقایسه تعداد کشیدن شکم روی زمین در گروه‌های
 مختلف تحت مطالعه

یافته‌های حاصل از این مطالعه در نمودار ۳ نشان می‌دهد
 که دونپزیل در دوزهای ۱ و ۱/۵ mg/kg/ip رفتار

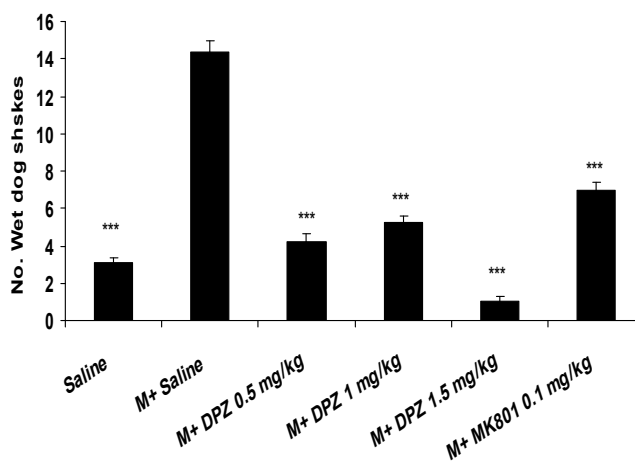


نمودار ۳. مقایسه تعداد کشیدن شکم روی زمین (Abdomen writhing) در گروه‌های مختلف دریافت کننده ی سالیین ،
 مورفین - سالیین ، مورفین دونپزیل ، مورفین - MK801 در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین \pm خطای استاندارد
 (Mean \pm SEM) می‌باشد. تفاوت با $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل (مورفین + سالیین) معنی دار تلقی شد.
 DPZ=Donenezil , M= Morphine *** $p < 0.001$, n = ۸

Dog shakes (حرکت سگ خیس مانند) را کاهش داده
 است ($P < 0.001$).

مقایسه تعداد حرکات شبیه سگ خیس در گروه‌های
 مختلف تحت مطالعه

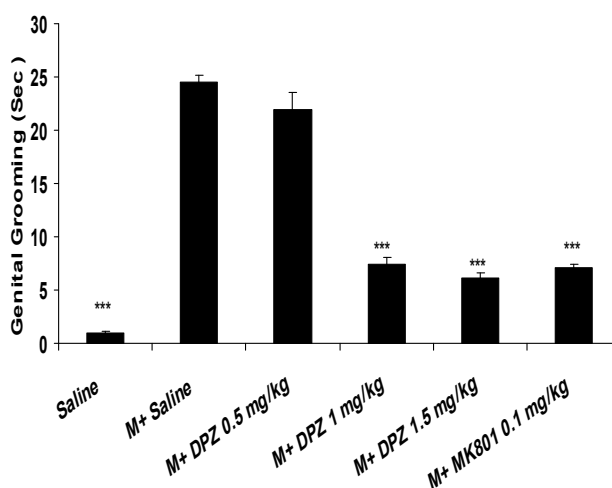
همانطور که در نمودار ۴ مشاهده می‌شود، دونپزیل در
 تمامی دوزهای بکار رفته به‌طور معنی‌داری رفتار Wet



نمودار ۴. مقایسه تعداد حرکات شبیه سگ خیس (Wet dog shake) در گروه‌های مختلف دریافت
 کننده ی سالیین ، مورفین - سالیین ، مورفین دونپزیل ، مورفین - MK801 در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر
 میانگین \pm خطای استاندارد (Mean \pm SEM) می‌باشد. تفاوت با $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل
 (مورفین + سالیین) معنی دار تلقی شد. *** $p < 0.001$, n = ۸ , M= Morphine
 DPZ=Donenezil

مقایسه مدت زمان تیمار کردن آلت تناسلی در گروه های مختلف تحت مطالعه در رابطه با تاثیر دونپزیل بر مدت زمان تیمار کردن آلت تناسلی در حیوانات وابسته به مورفین، نتایج در نمودار ۵ نشان می دهد که دونپزیل در دوزهای (۱ mg/kg,ip) و (۰/۵ mg/kg,ip) اثر معنی داری (P<۰/۰۰۱)، ولی در دوز (۰/۵ mg/kg,ip) کاهش دادی (تیمار آلت تناسلی) را به طور معنی داری کاهش داد است (P<۰/۰۰۱). بر این رفتار نداشت.

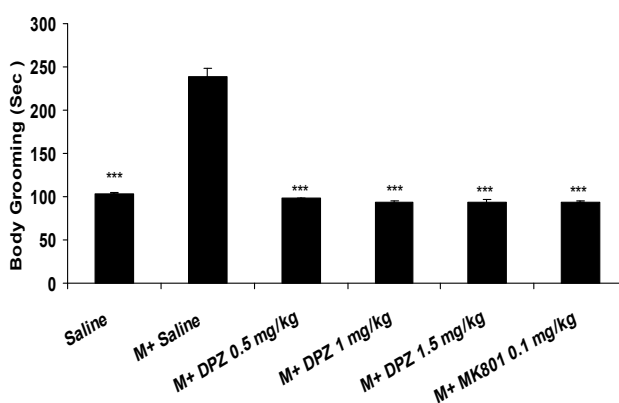
مقایسه مدت زمان تیمار کردن آلت تناسلی در گروه های مختلف تحت مطالعه در رابطه با تاثیر دونپزیل بر مدت زمان تیمار کردن آلت تناسلی در حیوانات وابسته به مورفین، نتایج در نمودار ۵ نشان می دهد که دونپزیل در دوزهای (۱ mg/kg,ip) و (۰/۵ mg/kg,ip) اثر معنی داری (P<۰/۰۰۱)، ولی در دوز (۰/۵ mg/kg,ip) کاهش دادی (تیمار آلت تناسلی) را به طور معنی داری کاهش داد است (P<۰/۰۰۱). بر این رفتار نداشت.



نمودار ۵: مقایسه ی مدت زمان تیمار کردن آلت تناسلی (Genital Grooming) در گروه های مختلف دریافت کننده ی سالیین ، مورفین - سالیین ، مورفین - دونپزیل ، مورفین - MK801 در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین \pm خطای استاندارد (Mean \pm SEM) می باشد. تفاوت با $P < 0/05$ در مقایسه با گروه کنترل (مورفین + سالیین) معنی دار تلقی شد. $n = 8$. DPZ=Donepezil, M= Morphine *** $p < 0/001$

مقایسه مدت زمان تیمار کردن بدن در گروه های مختلف تحت مطالعه همانگونه که در نمودار ۶ مشاهده می شود، دونپزیل در تمامی دوزهای بکار رفته، مدت زمان رفتار Body Grooming (تیمار کردن بدن) را به طور معنی دار کاهش داده است (P<۰/۰۰۱).

مقایسه مدت زمان تیمار کردن بدن در گروه های مختلف تحت مطالعه همانگونه که در نمودار ۶ مشاهده می شود، دونپزیل در تمامی دوزهای بکار رفته، مدت زمان رفتار Body Grooming (تیمار کردن بدن) را به طور معنی دار کاهش داده است (P<۰/۰۰۱).

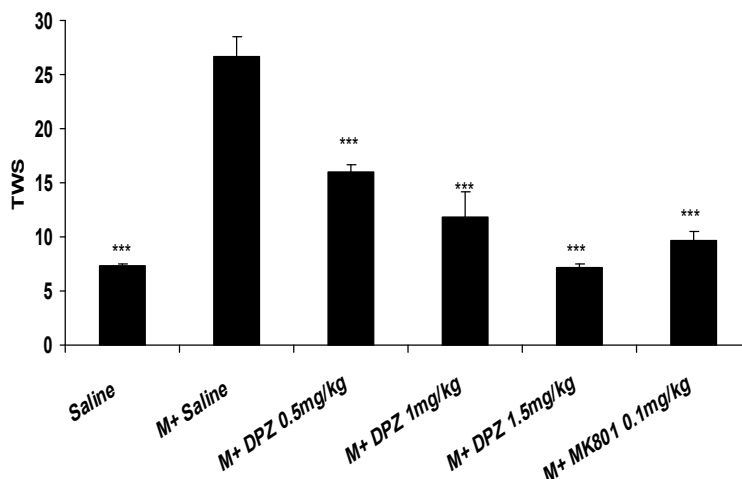


نمودار ۶: مقایسه ی مدت زمان تیمار کردن بدن (Body Grooming) در گروه های مختلف دریافت کننده ی سالیین ، مورفین - سالیین ، مورفین - دونپزیل ، مورفین - MK801 در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین \pm خطای استاندارد (Mean \pm SEM) می باشد. تفاوت با $P < 0/05$ در مقایسه با گروه کنترل (مورفین + سالیین) معنی دار تلقی شد. $n = 8$. M= Morphine *** $p < 0/001$

به عنوان شاخصی از مجموع علائم قطع مصرف می باشد به-
 طور معنی داری کاهش داده است ($P < 0.001$).

مقایسه مجموع علائم سندرم ترک بر اساس امتیاز کل (TWS) در گروه های تحت مطالعه

نتایج در نمودار ۷ نشان می دهد که دونپزیل در تمامی دوزهای بکار رفته، علائم تام سندرم ترک (TWS) را که



نمودار ۷. مقایسه علائم تام سندرم ترک (TWS) در گروه های مختلف دریافت کننده ی سالین ، مرفین-سالین، مرفین- دونپزیل و MK801 نشان داده شده است. هر ستون بیانگر مجموع علائم سندرم ترک \pm خطای استاندارد (Mean \pm SEM) می باشد. تفاوت با $P < 0.05$ معنی دار تلقی شد. $n = 8$, $P < 0.001$, $***$. DPZ=Donepezil, M= Morphine.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز دوزهای فزآینده مورفین به مدت ۹ روز، سبب ایجاد وابستگی به مورفین شد و متعاقب آن تجویز نالوکسان (۴ mg/kg, ip) به صورت معنی داری باعث ایجاد علائم سندرم محرومیت (withdrawal) در حیوانات وابسته گردید. علائم سندرم قطع مصرف در ترک ناگهانی مورفین همراه با تغییراتی در سطح نوروترانسمیترها از جمله گلوتامات است (۱۱). علائم قطع مصرف به عنوان یک شاخص موثر در مفهوم وابستگی مطرح می باشند، به این معنی که هر چه میزان وابستگی شدیدتر باشد، بروز علائم قطع مصرف نیز شدیدتر خواهد بود.

تحمل و وابستگی مفاهیمی هستند که با تغییر فعالیت سیستم اعصاب تحت تماس مزمن با آپئوئیدها در ارتباطی تنگاتنگ هستند. ایجاد این تغییرات در واقع بیانگر پلاستی سیتی سیستم

عصبی نسبت به عامل محرک بوده و به عوامل متعددی از جمله تغییر در تعداد و حساسیت گیرنده ها، نوروترانسمیترها، یونها و پروتئین های درون سلولی بستگی دارد (۱۲). وابستگی معمولاً ناشی از تغییرات هموستاتیک بدن بوده که همگی آنها به دنبال باز گرداندن عملکرد بدن به حالت نرمال و قبل از مصرف مواد آپئوئیدی می باشند. برای فهم بیشتر موضوع، گذری مختصر بر مکانیسم های سلولی موثر در وابستگی، ضروری به نظر می رسد. مطالعات پیشین نشان داده اند که مکانیسم های متعددی در بروز وابستگی به آپئوئیدها نقش دارند که در این میان، مسیر NO/NMDA (۱۵-۱۳) و ۲)، تنظیم افزایشی مسیر cAMP (۱۵ و ۱۴) و فعال شدن رسپتورهای اسیدهای آمینه تحریکی، خصوصاً گیرنده های N متیل-D-آسپارتات (NMDA) از جایگاه مهمی برخوردار می باشند.

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره هفدهم / پاییز ۱۳۹۲

با توجه به نتایج بدست آمده احتمال می رود که تاثیر دونپزیل بر علائم قطع مصرف وابسته به دوز باشد، چرا که با افزایش دوز تمامی علائم قطع مصرف نسبت به گروه کنترل به تدریج کاهش پیدا کرده است. بنابراین به نظر می رسد از میان دوزهای بکار رفته، دوز $1/5 \text{ mg/kg}$ موثرترین دوز در کاهش علائم قطع مصرف باشد. با این وجود، اثبات وابسته به دوز بودن اثرات دونپزیل نیازمند بکارگیری دوزهای بیشتری می باشد. در بخش دیگری از مطالعه به بررسی اثر یک آنتاگونیست گیرنده NMDA (دیزوسیلپین) به عنوان یک عامل کنترل مثبت بر علائم قطع مصرف پرداخته شد. همانطور که در نتایج دیده می شود، دیزوسیلپین با دوز $0/1 \text{ mg/kg}$ توانسته است همه ی علائم قطع مصرف را بصورت معنی داری کاهش دهد و دونپزیل با بیشترین دوز بکار رفته در این مطالعه، از نظر کاهش علائم قطع مصرف با این ماده برابری می کند (نمودار ۷).

نتیجه گیری

در مجموع نتایج مطالعه ی حاضر نشان داد که دونپزیل با دوزهای بکار رفته در این مطالعه توانست علائم قطع مصرف مرفین را در حیوانات وابسته به طور معنی داری کاهش دهد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایانامه دانشجویی و با مساعدت دانشگاه علوم پزشکی کردستان و دانشگاه پیام نور تهران انجام شد و نویسندگان این مقاله بدین وسیله مراتب قدردانی خود را

ابراز می دارند.

در سالهای اخیر پیشرفتهای چشمگیری در ارتباط با تداخل بین اپیوئیدها، رسپتورهای اسید آمینه تحریکی (EAA) در مکانیسمهای نورونی اثرات ضد دردی اپیوئید، تحمل و وابستگی به آنها و همچنین علائم ترک ناشی از مصرف مزمن اپیوئیدها رخ داده است (۱۶-۱۴ و ۲). از طرفی مطالعات نشان داده اند که آنتاگونیستها رسپتورهای NMDA تحمل و وابستگی به اپیوئیدها را کاهش می دهند، بطوریکه مصرف توأم مورفین به همراه یک آنتاگونیست NMDA سبب کاهش تحمل و وابستگی نسبت به مورفین شده است (۳-۶).

نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که دونپزیل با دوزهای بکار رفته، علائم قطع مصرف که شاخص وابستگی به مورفین می باشند را به طور معنی داری ($P < 0/001$) کاهش داد. دونپزیل یک مهارکننده اختصاصی غیر رقابتی و برگشت پذیر استیل کولین استراز است که باعث افزایش استیل کولین خارج سلولی می شود. دونپزیل همچنین دارای اثرات محافظت کننده نورونی است. این دارو از طریق تنظیم کاهشی گیرنده های NMDA سبب کاهش اثرات سمی گلوتامات می شود. دونپزیل سطح زیر واحد مرکزی NR¹ رسپتور NMDA را به طور معنی داری کاهش می دهد. به علاوه، ورود کلسیم (Ca^{2+}) وابسته به گلوتامات به درون سلول در حضور دونپزیل به طور معنی داری کاهش می یابد. مکانیسم دیگری از اثرات نوروپروتکتیو دونپزیل تنظیم افزایشی سیستم دفاعی و آبشاری PI3K-Akt می باشد (۷).

References

1. Trujillo KA. The neurobiology of opiate tolerance, dependence and sensitization: mechanism of NMDA receptor-dependence synaptic plasticity. *Neurotox Res* 2002; 4, 373-91.
2. Trujillo KA. Effects of noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on opiate tolerance and physical dependence., *Neuropsychopharmacology* 1995; 13:301-307.

3. Habibi-Asl B, Hassanzadeh K. Effects of ketamine and midazolam on morphine induced dependence and tolerance in mice. *DARU* 2004; 12:101-105.
4. Habibi-Asl B, Hassanzadeh, K., Moosazadeh, S. Effects of ketamine and magnesium on morphine induced tolerance and dependence in mice. *DARU* 2005; 13:110-115.
5. Habibi-Asl B, Hassanzadeh K, Vafai H, Mohammadi S. Development of morphine induced tolerance and withdrawal symptoms is attenuated by lamotrigine and magnesium sulfate in mice. *Pak J Biol Sci* 2009; 12:798-803.
6. Glass MJ. The role of functional postsynaptic NMDA receptors in the central nucleus of the amygdala in opioid dependence. *Vitam Horm* 2010; 82:145-166.
7. Shen H, Kihara T, Hongo H, Wu X, Kem WR, Shimohama S, Akaike A, Niidome T, Sugimoto H. Neuroprotection by donepezil against glutamate excitotoxicity involves stimulation of alpha7 nicotinic receptors and internalization of NMDA receptors. *Br J Pharmacol* 2010; 161:127-139.
8. Jackson S, Ham RJ, Wilkinson D. The safety and tolerability of donepezil in patients with Alzheimer's disease, *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58 Suppl 1:1-8.
9. Charkhpour M, Mohajjel Nayebi A. Evaluation of the role of 5-HT2 receptors in dorsal and median raphe nuclei on the morphine withdrawal syndrome in rat. *Pharmaceutical Sciences (Journal of Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences)* 2006; 12: 33-40.
10. Rasmussen K, Hsu MA, vandergriff J. The selective mGlu2/3receptor antagonist LY341495 exacerbates behavioral signs of morphine withdrawal and morphine withdrawal induced activation of locus coeruleus. *Neuropharmacology* 2004; 46: 620-8.
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*. 5th edition, New York: Churchill Livingstone, 2004: 614-617.
12. Nestler Ej, Eric j. *Molecular Naropharmacology*, 4 th , Me Graw-hill ,New York, 2001: 355-380.
13. Bichoy H.Gabra, Elham A. The Role of the NO/NMDA pathway in the development of morphine withdrawal induced by naloxane invitro. *Pharmacological Research* 2005; 51, 319-327.
14. Heinzen EL, Pollack GM. Pharmacodynamics of morphine-induced neuronal nitric oxide production and antinociceptive tolerance development, *Brain Res* 2004; 1023:175-184.
15. Heinzen EL, Pollack GM. The development of morphine antinociceptive tolerance in nitric oxide synthase-deficient mice. *Biochemical Pharmacology* 2004; 67, 735-741.
16. Mao j. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res* 1999; 30, 289-304.