مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/دوره هجدهم/پاییز ۱۳۹۲/۶۳-۵۵

اثر دونپزیل 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 (مولف 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 دونپزیل به عنوان یک مهار کننده ی استیل کولین استراز، بر علائم سندرم محرومیت مورفین 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 دونپزیل (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 (روزی۲ بار) دریافت نمودند. در روز نهم نیم ساعت بعد از آخرین دوز تزریق مورفین، به گروه کنترل، سالین (۱ ml/kg) و به گروه های درمانی دونپزیل یا دیزوسیلپین به صورت داخل صفاقی تزریق شد و مجدداً نیم ساعت بعد به همهٔ گروه ها نالوکسان (mg/kg, ip ۴) تزریق گردید و به مدت ۶۰ دقیقه علایم سندرم محرومیت شامل (پرش، ایستادن روی پاها، تیمار کردن آلت تناسلی، کشیدن شکم روی زمین، تیمار کردن بدن و حرکات شبیه سگ خیس) ثبت شد.

نتایج: نتایج این مطالعه نشان داد که دونپزیل 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 دونپزیل به عنوان یک مهار کننده استیل کولین استراز توانست بروز علایم قطع مصرف مرفین را کاهش دهد.

کلمات کلیدی: دونپزیل، مورفین، وابستگی و علائم قطع مصرف

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

مقدمه

یکی از مهمترین شاخه‌های مطالعه در نوروفارماکولوژی بررسی مکانیسم‌های بروز تحمل و وابستگی به اپیوئیدها و یافتن راه‌هایی برای جلوگیری و یا به تعویق انداختن آنها می‌باشد. برای یافتن مکانیسم‌های دقیق دخیل در این پدیده‌ها نیاز به بررسی های وسیع رفتاری و سلولی– مولکولی می باشد. وابستگی دارویی به اپیوئیدها منجر به ایجاد یک سطح تطابقی جدید ناشی از تکرار مصرف مواد اپیوئیدی در سیستم عصبی می‌شود و در صورت عدم مصرف ماده مذکور، حالت محرومیت و یا ترک ایجاد می‌شود که با مصرف ماده اپیوئیدی از بین می‌رود. وابستگی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-07]

ایجاد شده دارای علائم جسمی (وابستگی جسمی) و روانشناختی (وابستگی روانی) می‌باشد (۱). از بین مکانیسم‌های درگیر در پدیده‌ی تحمل و وابستگی به ترکیبات اُپیوئیدی، سیستم نوروتراسمیتری گلوتامات و گیرنده‌های اسیدهای آمینه‌ی تحریکی خصوصاً گیرنده‌های N متیل-D- آسپارتات (NMDA) از جایگاه مهمی برخوردارند (۲ و ۱). مطالعات اخیر حاکی از ارتباط مستقیم گیرنده‌های NMDA و پدیده وابستگی به اُپیوئیدها هستند. یافته های بدست آمده از این مطالعات نشان داده اند که آنتاگونیست‌های این گیرنده‌ها علائم قطع مصرف (withdrawal) اُپیوئیدها را کاهش می دهند (۶-۳). از طرفی یافته های پژوهش های 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 اُپیوئیدها می باشد چرا که همانطور که پیشتر نیز اشاره شد در بروز پدیده وابستگی گیرنده‌های NMDA و افزایش گلوتامات نقش مهمی را ایفا می کنند. باتوجه به مطالب عنوان شده، در این مطالعه به بررسی اثر تجویز سیستمیک دونپزیل بر علایم قطع مصرف ناشی از مصرف مزمن مرفین پرداخته شد.

روش بررسی

حیوانات

این پژوهش به صورت تجربی در آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کردستان در زمستان سال ۹۰ بر روی موش‌های صحرایی نر در محدوده‌ی وزنی ۳۰۰-۲۲۵ گرم از نژاد Sprague Dawly انجام شد. موش‌ها در اتاق حیوانات نگهداری شده، ۱۲ ساعت در روشنایی و ۱۲ ساعت در تاریکی به سر می‌بردند. غذا و آب به مقدار کافی در اختیارآنها قرارگرفته 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 ,mg/kg ۵ ، روز دوم و سوم Sc ,mg/kg ۱۰ ، روز چهارم و پنجم Sc ,mg/kg ۱۵، روز ششم و هفتم Sc ,mg/kg ۲۰، روز هشتم و نهم Sc ,mg/kg ۲۵ و در روز نهم فقط دوز صبحگاهی تجویزشد (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 mg/kg ۴ 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 سالین (ml/kg, ip ۱) به عنوان گروه شاهد و یا مورفین (طبق الگوی دوز افزایشی) به عنوان گروه کنترل دریافت

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-07]

کرده و در روز آخر نیم ساعت بعد از تجویز نرمال سالین (حامل دونپزیل)، نالوکسان (۴ mg/kg, ip)، تجویز و بلافاصله پس از انتقال به محفظه‌ی استوانه ای به مدت ۶۰ دقیقه رفتار حیوانات توسط دوربین فیلمبرداری ثبت گردید. چهار گروه از حیوانات پس از ایجاد وابستگی به مورفین مشابه گروه‌های قبلی در روز نهم، نیم ساعت بعد از تزریق دوز صبحگاهی مورفین، به ترتیب دونپزیل با دوزهای (ip، ۱/۵mg/kg، ۱، ۰/۵) 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 دونپزیل مقایسه نماییم.

جهت بررسی میزان علایم قطع مصرف بعد از تجویز ۴ mg/kg نالوکسان، حیوانات به صورت انفرادی در داخل محفظهٔ استوانه‌ای قرار گرفته و بلافاصله علایم سندرم محرومیت شامل: پرش (Jumping)، ایستادن روی پاها (Rearing)، کشیدن شکم روی زمین (Abdomen writing)، حرکات شبیه سگ خیس (Wet dog shake)، تیمار کردن آلت تناسلی (Genital grooming) و تیمار 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 شده‌ی محققان دیگر (۱۰)، علایم مختلف قطع مصرف ارزش گزاری 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.

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

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-07]

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).

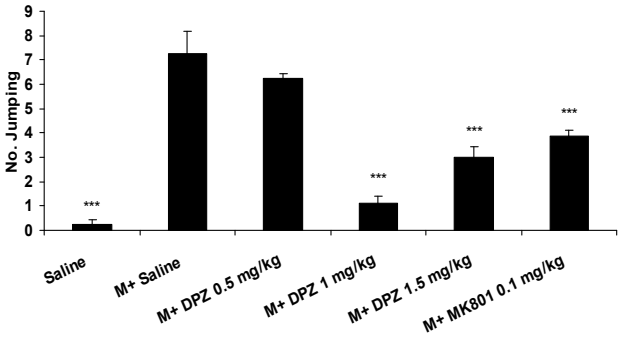
آنالیز آماری

نتایج به صورت Mean ± SEM بیان شد. اختلاف بین گروه ها از طریق آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) تحلیل گردید. در صورت وجود رابطه ی معنی‌دار از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد و اختلاف‌های P< ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید. در مورد پیش فرض های استفاده از آزمون های پارامتریک، با توجه به اینکه تعداد نمونه ها در هر گروه ۸ حیوان بود، به منظور به کار گیری تست پارامتریک ANOVA ، ۲ شاخص زیر بررسی و استفاده از آن تأیید گردید. الف- sig value در تست نرمالیتی معنی دار نبود ب- تست هموژنیتی واریانس‌ها معنی دار نبود. بنابراین از آنووای یکطرفه استفاده شد.

یافته ها

مقایسه تعداد پرش در گروه های مختلف تحت مطالعه

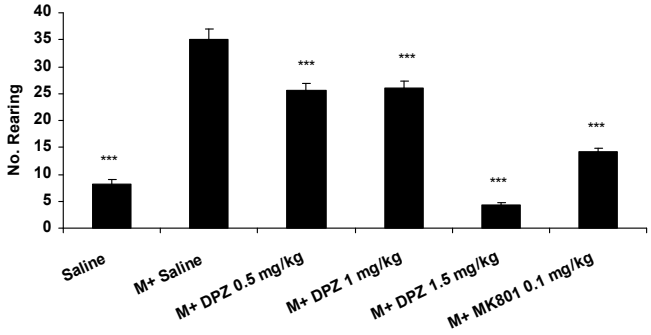
یافته های نمودار ۱ تاثیر دونپزیل بر علایم قطع مصرف در حیوانات وابسته به مورفین را نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود، دونپزیل در دوزهای (ip،mg/kg ۱و۱/۵) تعداد Jumping (پرش) را به‌طور معنی‌داری کاهش داده (P<۰/۰۰۱)، ولی در دوز (ip، mg/kg ۰/۵) اثر معنی-داری نداشته است.



نمودار ۱: مقایسه تعداد پرش در گروه های مختلف دریافت کننده ی سالین، مرفین – سالین، مرفین دونپزیل، مرفین- MK801 در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد (Mean±SEM) می باشد. تفاوت با P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل (مورفین + سالین) معنی دار تلقی شد. n = ۸ ، ***p<۰/۰۰۱، M= Morphine، DPZ=Donepezil.

مقایسه تعداد ایستادن روی دوپا در گروه های مختلف تحت مطالعه

نمودار ۲ در رابطه با تاثیر دونپزیل بر رفتار ایستادن روی پاها در حیوانات وابسته نشان داد که دونپزیل در تمام دوزهای مورد استفاده تعداد رفتار rearing (ایستادن روی دوپا) را به طور معنی‌داری(P<۰/۰۰۱) کاهش داد.

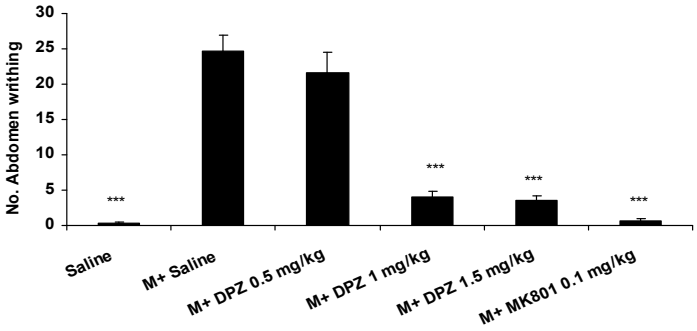


نمودار ۲: مقایسه تعداد ایستادن روی پاها (Rearing) در گروه های مختلف دریافت کننده ی سالین ، مرفین – سالین ،مرفین دونپزیل، مرفین- MK801 در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد (Mean ±SEM)می باشد. تفاوت با P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-07]

مقایسه تعداد کشیدن شکم روی زمین در گروه های مختلف تحت مطالعه

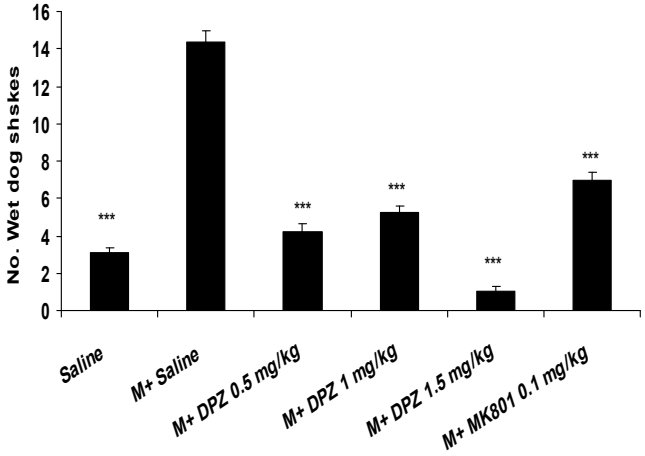
یافته های حاصل از این مطالعه در نمودار ۳ نشان می دهد که دونپزیل در دوزهای (۱ mg/kg/ip و ۱/۵) رفتار Abdomen writhing (کشیدن شکم روی زمین) را به‌طور معنی‌داری کاهش داده است (P<۰/۰۰۱) ولی در دوز (۰/۵ mg/kg/ip) اثر معنی‌داری بر این رفتار نداشت.



نمودار ۳: مقایسه تعداد کشیدن شکم روی زمین (Abdomen writhing) در گروه های مختلف دریافت کننده ی سالین ، مرفین – سالین ،مرفین دونپزیل، مرفین- MK801 در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد (Mean ±SEM)می باشد. تفاوت با P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل (مورفین + سالین) معنی دار تلقی شد. n = ۸ ،***p<۰/۰۰۱ M= Morphine ،DPZ=Donepezil

مقایسه تعداد حرکات شبیه سگ خیس در گروه های مختلف تحت مطالعه

همانطور که در نمودار ۴ مشاهده می شود، دونپزیل در تمامی دوزهای بکار رفته به‌طور معنی‌داری رفتار Wet Dog shakes (حرکت سگ خیس مانند) را کاهش داده است (P<۰/۰۰۱).

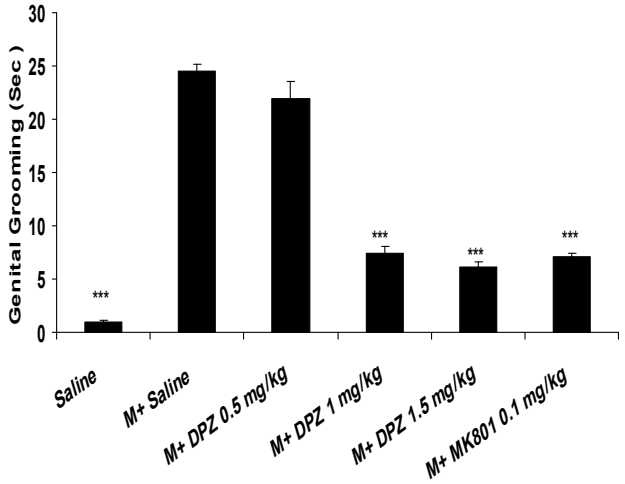


نمودار ۴: مقایسه تعداد حرکات شبیه سگ خیس (Wet dog shake) در گروه های مختلف دریافت کننده ی سالین، مرفین – سالین، مرفین دونپزیل، مرفین- MK801 در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد (Mean ±SEM)می باشد. تفاوت با P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل (مورفین + سالین) معنی دار تلقی شد. n = ۸ ،***p<۰/۰۰۱ ،M= Morphine ،DPZ=Donepezil.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-07]

مقایسه مدت زمان تیمار کردن آلت تناسلی در گروه های مختلف تحت مطالعه

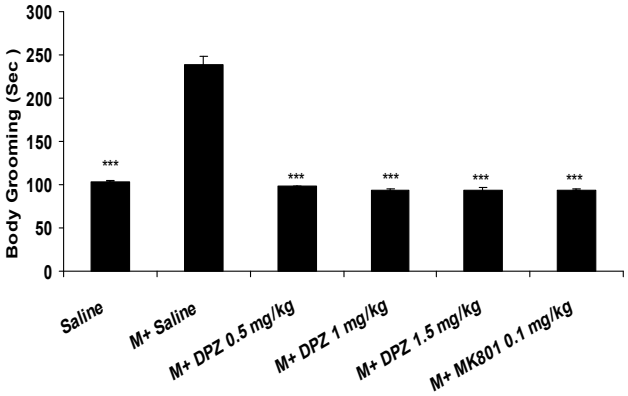
در رابطه با تاثیر دونپزیل بر مدت زمان تیمار کردن آلت تناسلی در حیوانات وابسته به مورفین، نتایج در نمودار ۵ نشان می دهد که دونپزیل در دوزهای (mg/kg،ip ۱ و ۱/۵) مدت زمان رفتار Genital Grooming (تیمار آلت تناسلی) را به طور معنی‌داری کاهش داده است (P<۰/۰۰۱)، ولی در دوز (mg/kg،ip ۰/۵) اثر معنی‌داری بر این رفتار نداشت.



نمودار ۵: مقایسه ی مدت زمان تیمار کردن آلت تناسلی (Genital Grooming) در گروه های مختلف دریافت کننده ی سالین ، مرفین – سالین ،مرفین دونپزیل، مرفین- MK801 در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد (Mean ±SEM)می باشد. تفاوت با P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل (مورفین + سالین) معنی دار تلقی شد. n = ۸، ***p<۰/۰۰۱ ،M= Morphine ،DPZ=Donepezil.

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 به‌طور معنی‌دار کاهش داده است (P<۰/۰۰۱).

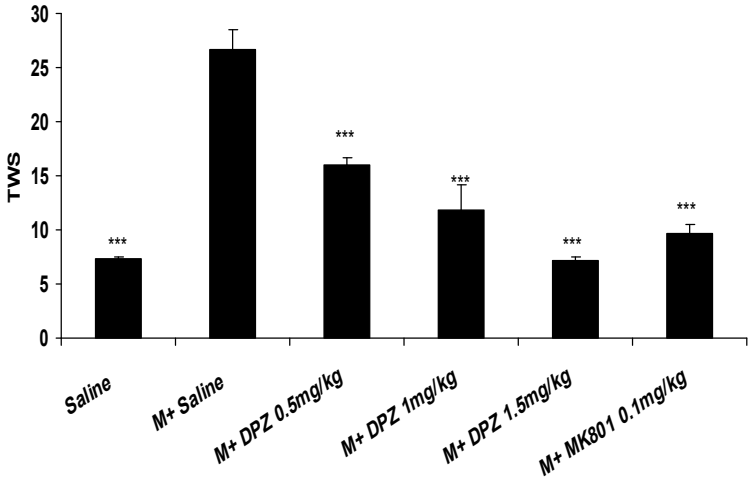


نمودار ۶: مقایسه ی مدت زمان تیمار کردن بدن (Body Grooming) در گروه های مختلف دریافت کننده ی سالین ، مرفین – سالین ،مرفین دونپزیل، مرفین- MK801 در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد (Mean ±SEM)می باشد. تفاوت با P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل (مورفین + سالین) معنی دار تلقی شد. n = ۸، ***p<۰/۰۰۱، Morphine =M،

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-07]

مقایسه مجموع علایم 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، علایم تام سندرم ترک (TWS) را که به عنوان شاخصی از مجموع علایم قطع مصرف می باشد به-طور معنی‌داری کاهش داده است (P<۰/۰۰۱).



نمودار ۷: مقایسه علایم 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 علایم سندرم ترک ±خطای استاندارد (Mean±SEM)می باشد . تفاوت با P<۰/۰۵ معنی دار تلقی شد. n= ۸، P<۰/۰۰۱ ***، M= Morphine، DPZ=Donepezil.

بحث

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

تحمل و وابستگی مفاهیمی هستند که با تغییر فعالیت سیستم اعصاب تحت تماس مزمن با اُپیوئیدها در ارتباطی تنگاتنگ هستند. ایجاد این تغییرات در واقع بیانگر پلاستی‌سیتی سیستم عصبی نسبت به عامل محرک بوده و به عوامل متعددی از جمله تغییر در تعداد و حساسیت گیرنده‌ها، نوروترانسمیترها، یونها و پروتئین‌های 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 اپیوئیدی می‌باشند. 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 اُپیوئیدها نقش دارند که در این میان، مسیر NO/NMDA (۱۵-۱۳و۲)، تنظیم افزایشی مسیر cAMP (۱۵و ۱۴) و فعال شدن رسپتورهای اسیدهای آمینه تحریکی، خصوصاً گیرنده‌های N متیل-D -آسپارتات (NMDA) از جایگاه مهمی برخوردار می باشند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-07]

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 (۱۶-۱۴و۲). از طرفی مطالعات نشان داده اند که آنتاگونیست‌ها رسپتورهای NMDA تحمل و وابستگی به اپیوئیدها را کاهش می‌دهند، بطوریکه مصرف توأم مورفین به همراه یک آنتاگونیست NMDA سبب کاهش تحمل و وابستگی نسبت به مورفین شده است (۶-۳).

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 معنی‌داری ($P<۰/۰۰۱$) کاهش داد. دونپزیل یک مهارکننده اختصاصی غیر رقابتی و برگشت‌پذیر استیل کولین استراز است که باعث افزایش استیل کولین خارج سلولی می‌شود . 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 واحدمرکزی $NR^{۱}$ رسپتور NMDA را به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. به-علاوه، ورود کلسیم($Ca^{۲+}$) وابسته به گلوتامات به درون سلول در حضور دونپزیل به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. مکانیسم دیگری از اثرات نوروپروتکتیو دونپزیل تنظیم افزایشی سیستم دفاعی و آبشاری PI3K-AKt می باشد (۷).

با توجه به نتایج بدست آمده احتمال می رود که تاثیر دونپزیل بر علایم قطع مصرف وابسته به دوز باشد، چرا که با افزایش دوز تمامی علایم قطع مصرف نسبت به گروه کنترل به تدریج کاهش پیدا کرده است. بنابراین به نظر می رسد از میان دوزهای بکار رفته، دوز ۱/۵ mg/kg موثر ترین دوز در کاهش علائم قطع مصرف باشد. با این وجود، اثبات وابسته به دوز بودن اثرات دونپزیل نیازمند بکار گیری دوزهای بیشتری می باشد. در بخش دیگری از مطالعه به بررسی اثر یک آنتاگونیست گیرندهٔ NMDA (دیزوسیلپین) به عنوان یک عامل کنترل مثبت بر علایم قطع مصرف پرداخته شد. همانطور که در نتایج دیده می شود، دیزوسیلپین با دوز ۰/۱ mg/kg توانسته است همه‌ی علایم قطع مصرف را بصورت معنی داری کاهش دهد و دونپزیل با بیشترین دوز بکار رفته در این مطالعه، از نظر کاهش علایم قطع مصرف با این ماده برابری می کند (نمودار ۷).

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج مطالعه ی حاضر نشان داد که دونپزیل با دوزهای بکار رفته در این مطالعه توانست علایم 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.

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.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-07]

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.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-07]