

# بررسی اثر ترکیبی داروهای متادون و والپروات بر اکتساب و بیان وابستگی و تحمل به مورفین در موش‌های سوری نر

نویسندگان: سمیرا وحیدی\*<sup>۱</sup>، محسن خلیلی<sup>۲</sup>، زهرا کیاسالاری<sup>۳</sup>، عصمت یاقوت پور<sup>۱</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد - گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲. استاد - مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی و کارآزمایی بالینی طب سنتی ایران، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳- دانشیار - مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی و کارآزمایی بالینی طب سنتی ایران، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

E-mail: samiravahidi@yahoo.com

\* نویسنده مسئول: سمیرا وحیدی

## چکیده

مقدمه و هدف: با توجه به معضل وابستگی و تحمل در بیماران مصرف‌کننده اپیوئیدها، همچنین با توجه به ناکارآمدی درمان‌های موجود و توصیه علوم جدید به درمان ترکیبی دارویی بیماری‌ها در فارماکولوژی مدرن، در مطالعه حاضر به بررسی اثر ترکیبی والپروات و متادون بر وابستگی و تحمل به مورفین پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها: ۹۸ سر موش سوری انتخاب و به گروه‌های: سالین، مورفین، متادون، والپروات، والپروات+متادون به ترتیب با نسبت‌های مساوی، ۲ به ۱ و ۱ به ۲ تقسیم شدند. به جز موش‌های گروه سالین بقیه گروه‌ها دوزهای افزایشی مورفین را به مدت هشت روز پیاپی دریافت کردند. در گروه درمانی اکتساب ۳۰ دقیقه پیش از تزریق مورفین داروها تزریق می‌شد اما در گروه بیان فقط در روز هشتم ۳۰ دقیقه پیش از تزریق مورفین دارو تزریق می‌شد. برای اندازه‌گیری تحمل از آزمون غوطه‌وری دم استفاده شد؛ در نهایت برای بررسی وابستگی به دنبال تزریق نالوکسان به مدت ۳۰ دقیقه حیوانات مشاهده رفتاری می‌شدند.

نتایج: رفتار پرش به‌عنوان شاخص‌ترین علامت وابستگی کاهش معنی‌داری را در گروه درمانی والپروات+متادون ۱ نسبت به گروه‌های دیگر در فرایند اکتساب و بیان نشان داد؛ همچنین در گروه‌های والپروات و متادون ۱+والپروات ۲ اکتساب و بیان تحمل نسبت به گروه مورفین کاهش معنی‌داری پیدا کردند.

نتیجه‌گیری: به‌طورکلی نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد ترکیب دو داروی والپروات و متادون، خصوصاً با نسبت ۲ به ۱ در کاهش وابستگی و تحمل به مورفین دارای اثربخشی بیشتری است.

واژگان کلیدی: وابستگی به مورفین، متادون، والپروات

# دانشور پزشکی

دوماهنامه علمی-پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال بیستم - شماره ۱۰۱  
آبان ۱۳۹۱

دریافت: ۹۱/۴/۲۴  
آخرین اصلاح‌ها: ۹۱/۸/۳  
پذیرش: ۹۱/۸/۱۰

## مقدمه

شیوع بالای اعتیاد به اوپیوئیدها از جمله مواردی است که توجه به درمان معتادان را ضروری می‌کند. به دلیل بروز آثار گوناگون پس از مصرف اوپیوئیدها، ترک اعتیاد به این مواد نیز با مشکلات زیادی همراه است. اگرچه اوپیوئیدهایی مانند مورفین، مسکن‌هایی مفید برای استفاده بالینی هستند، مشکل عمده درخصوص مصرف مزمن آنها، تحمل و وابستگی است (۱). گیرنده‌های اوپیوئیدی که به‌طور گسترده در ناحیهٔ تگمنتوم شکمی و هستهٔ آکومبسن توزیع شده‌اند با اتصال اوپیوئیدها در این مناطق و مهار اینترنورون‌های مهارِ گابائترژیک، مدار پاداش را فعال و اثر پاداشی را القای می‌کنند (۲). غیرحساس شدن یا تنظیم کاهشی گیرنده‌های اوپیوئیدی که به دنبال مصرف این مواد ایجاد می‌شود، به‌عنوان مسئول ایجاد تحمل شناخته شده‌اند (۳)؛ وابستگی نیز با مصرف طولانی مدت دارو و به دلیل تغییرهای تطابقی در مغز ایجاد می‌شود به طوری که ادامه حضور دارو برای حفظ عملکرد طبیعی سلول‌ها ضروری است. وابستگی فیزیکی که ناشی از ایجاد تحمل نسبت به داروست، هنگامی نمود می‌کند که مصرف دارو، قطع یا آناگونیست آن مصرف شود (۴). در درمان اعتیاد به مواد، متادون، شایع‌ترین داروی تجویز شده است، متادون (مانند هروئین) آگونیست کامل برای گیرنده‌های مو (μ) است (۵)؛ اما به‌طور تقریبی، تمام ویژگی‌های فارماکولوژیکی مورفین از قبیل بی‌دردی، تحمل، وابستگی و سایر آثار تضعیف‌کننده سیستم اعصاب مرکزی را دارد (۶).

داروهای ضد تشنج گروه تحریک‌کننده سیستم گابائترژیک مانند والپروات که به‌طور گسترده در بالین به‌عنوان ضد تشنج و تثبیت‌کننده خلق و خو استفاده می‌شود، می‌تواند به‌طور عمده با افزایش سطح نوروترانسمیتر گابا در سطح سیناپس از طریق فعال کردن گلوتامیک اسید دکریوکسیلاز، آنزیم اختصاصی در تبدیل گلوتامیک اسید به گابا، به کاهش سطح تحریک-

پذیری نورون‌ها منجر شود (۷). به تازگی از داروهای تحریک‌کننده سیستم گابا به‌ویژه، والپروات در درمان بیماران وابسته به مواد مخدر (مورفین) استفاده می‌شود (۸ تا ۱۰)؛ ساختار اثر این داروها در کاهش وابستگی از طریق بالابردن سطح گابا و به تبع آن، کاهش میزان دوپامین ترشح شده از ناحیه تگمنتوم شکمی به هسته آکومبسن است. همان‌طور که پیش‌تر گفته شد در پدیده وابستگی، مورفین با مهار سیستم گابائترژیک باعث افزایش ترشح دوپامین از ناحیه تگمنتوم شکمی به هسته آکومبسن می‌شود (۱۱ و ۱۲)؛ در این راستا نشان داده شد که تزریق داخل صفاقی داروهای محرک گابا مانند والپروات به موش‌های وابسته به مورفین، علائم ترک ناشی از نالوکسان را کاهش می‌دهد (۱۰). در مطالعه‌ای دیگر، مصرف والپروات در موش‌ها مانع از القای حساسیت به مورفین شد، اما نتوانست بیان حساسیت به مورفین را مهار کند (۷)؛ همچنین دیگر مطالعات نشان داده‌اند که داروی ضد تشنج دیوالپورکس شدت و فرکانس ولع و مدت زمان مصرف کوکائین را به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهد (۱۲).

با توجه به معضل اعتیاد و عدم درمان قطعی معتادان توسط داروهای رایج و همچنین با توجه به اینکه در درمان‌های ژنریک امروزه برای درمان بیماری‌های مختلف از ترکیب‌های دارویی برای درمان بهتر و مؤثرتر استفاده می‌شود (۱۳ و ۱۴)؛ همچنین با توجه به وجود گزارش‌های متعدد از تأثیرپذیری حیوانات آزمایشگاهی معتاد به داروهای تحریک‌کننده سیستم گابائترژیک (۸ و ۹)، در مطالعه حاضر به اثر درمانی ترکیبی داروی اختصاصی اعتیاد یعنی متادون و داروی بالابرنده سطح گابا در مغز، یعنی والپروات پرداخته شده و با آثار مصرف تک‌تک داروها مقایسه شده است.

## مواد و روش‌ها

حیوانات: در این مطالعه از ۹۸ سر موش سوری نر نژاد NMRI با میانگین وزنی ۲۰ تا ۲۵ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های هفت تایی با دورهٔ شبانه‌روزی

شاخص وابستگی در نظر گرفته شد. برای مشاهده رفتارهای وابستگی در روز هشتم ۲ ساعت بعد از تزریق مورفین تزریق نالوکسان صورت گرفته، سپس حیوان در محفظه شیشه‌ای قرار می‌گرفت و به مدت ۳۰ دقیقه بررسی رفتاری می‌شد (۱۶). در گروه درمانی اکتساب ۳۰ دقیقه پیش از تزریق مورفین در طول مدت هشت روز داروها تزریق می‌شد؛ اما در گروه بیان به تمامی گروه‌های درمانی فقط در روز هشتم (روز تست) ۳۰ دقیقه پیش از تزریق مورفین دارو تزریق می‌شد.

### چگونگی بررسی بروز تحمل به آثار بی‌دردی

#### مورفین سولفات:

برای این منظور در روز هشتم ۳۰ دقیقه پیش و بعد از تزریق مورفین آزمون درد با تست آب داغ صورت می‌گرفت؛ نحوه انجام کار به این صورت بود که ابتدا حیوان به مدت ۱۵ دقیقه در داخل محفظه محدودکننده (restrainer) تحت شرایط استاندارد آزمایشگاه قرار گرفته، سپس ۱ سانتی‌متر انتهای دم موش در آب داغ با حرارت  $56 \pm 0.5$  درجه سانتی‌گراد غوطه‌ور شد و هنگامی که حیوان با بیرون کشیدن دم خود از آب، عکس‌العمل نشان می‌داد کرونومتر قطع می‌شد؛ در این آزمایش برای جلوگیری از هرگونه آسیب بافتی، یک زمان قطع (cut off time) ۱۰ ثانیه‌ای در نظر گرفته شد. در هر گروه، زمان تأخیر برای بیرون کشیدن دم، سه بار با فواصل ۳ دقیقه اندازه‌گیری شد و میانگین آن به عنوان زمان تأخیر پیش یا بعد از مصرف مورفین محاسبه شد. برای مقایسه زمان تأخیر آزمون درد در گروه‌های مختلف از فرمول حدکثر اثر ممکن (MPE: Maximal Possible Effect) استفاده شد (۱۷).

$$MPE = \frac{\text{تأخیر پس از پیش درمان (ثابته)} - \text{تأخیر پس از درمان (ثابته)}}{\text{تأخیر پس از پیش درمان (ثابته)} - \text{زمان قطع}} \times 100$$

طبیعی و در دمای  $C^{\circ} 22-24$  با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند.

مواد: در این تحقیق، پودر مورفین سولفات و پودر متادون (تماد، ایران) و آمپول نالوکسان (تولید دارو، ایران) و پودر والپروات سدیم (سیگما، آمریکا) مورد استفاده قرار گرفتند و تمام داروها در نرمال سالین (۰/۹ درصد) حل شدند.

گروه‌های مورد مطالعه: ۹۸ سر موش سوری به صورت تصادفی در هفت گروه به شرح زیر تقسیم‌بندی شدند:

- ۱- نرمال سالین؛ ۲- مورفین سولفات؛ ۳- متادون (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)؛ ۴- والپروات (۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)؛ ۵- والپروات + متادون به نسبت ۱ به ۱ (به ترتیب ۷۵ + ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)؛ ۶- والپروات + متادون به نسبت ۱ به ۲ (به ترتیب ۵۰ + ۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ۷- والپروات + متادون به نسبت ۲ به ۱ (به ترتیب ۱۰۰ + ۳/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم).

### روش ایجاد اعتیاد به مورفین سولفات در

#### حیوانات مورد مطالعه

برای ایجاد اعتیاد در موش‌های گروه دو تا هفت دوزهای افزایشی مورفین برحسب میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن حیوان به شکل داخل صفاقی (i.p.) به مدت هفت روز پیاپی به صورت دوبار در روز (صبح و عصر) و به شکل زیر تزریق می‌شد: روز اول ۱۰، روز دوم ۲۰، روز سوم و چهارم ۴۰، روز پنجم ۶۰، روز ششم ۸۰ و روز هفتم ۱۰۰ mg/kg (۱۵)؛ در روز هشتم (Test day) فقط ۱ دوز ۱۰۰ mg/kg مورفین به تمامی گروه‌ها در نوبت صبح تزریق می‌شد.

### چگونگی بررسی بیان و اکتساب وابستگی به مورفین سولفات

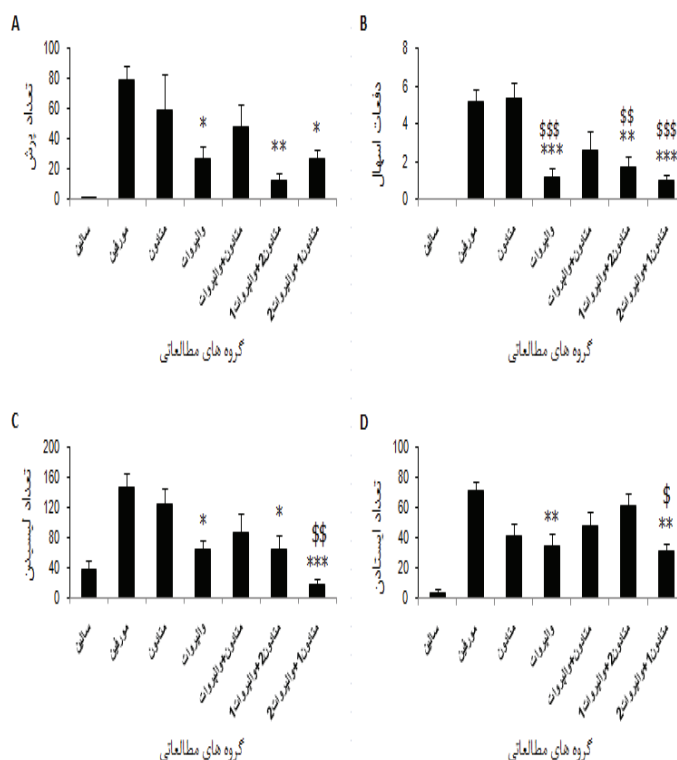
برای بررسی وابستگی از بروز علائم ترک مورفین به دنبال تزریق نالوکسان (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) استفاده شد؛ برای این منظور، چهار علامت پرش، اسهال، روی دو پا ایستادن و لیسیدن اندام‌های جلویی به عنوان

## روش‌های آماری

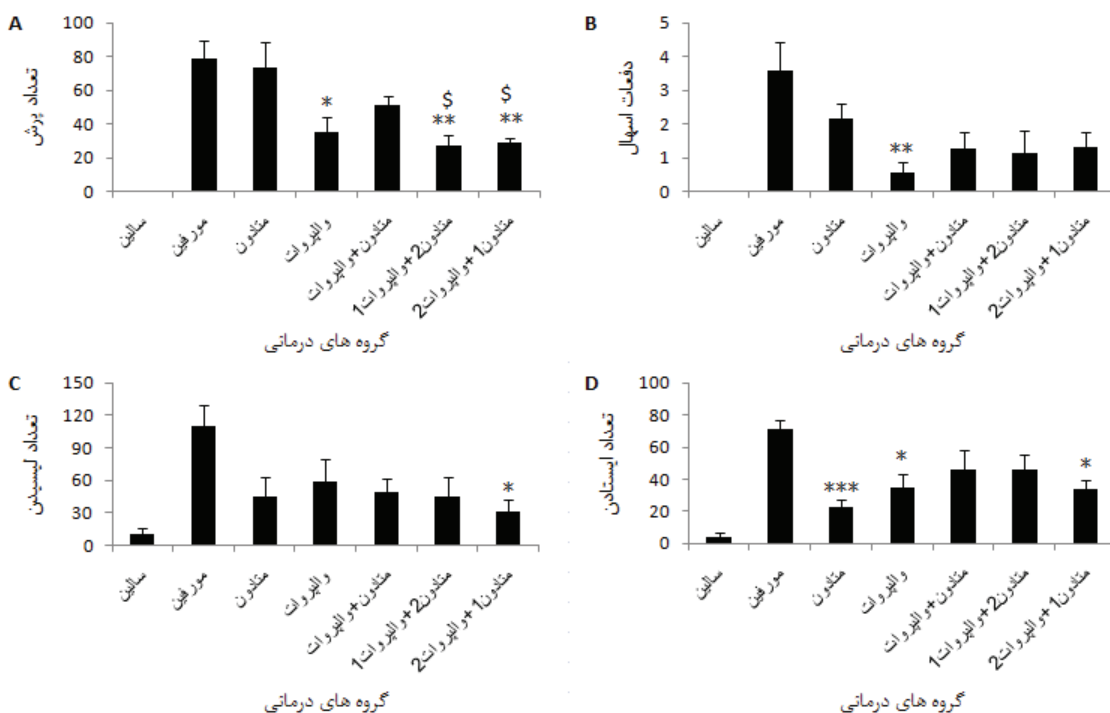
در این مطالعه برای آنالیز آماری از نرم‌افزار sigma stat نسخه ۳/۵ استفاده شد. تمامی نتایج حاصل به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شد. مقایسه آماری میان گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و پست تست تکمیلی توکی انجام گرفت و اختلاف با سطح  $P < 0/05$  به عنوان حداقل پاسخ معنی‌دار در نظر گرفته شد. آنالیز داده‌های غیرپارامتریک که در این تحقیق، فقط شامل بررسی تحمل در گروه بیان بود نیز به وسیله آزمون کروسکال-والیس و پست تست دونز (Dunn's Method) صورت پذیرفت.

## نتایج

بررسی اثر والپروات، متادون و ترکیبی آنها بر میزان اکتساب وابستگی به مورفین سولفات همان‌طور که در نمودار شماره ۱ نشان داده می‌شود در گروه‌های درمانی والپروات و ترکیبی متادون+والپروات با نسبت‌های ۲ به ۱ و ۱ به ۲، علائم پرش، اسهال، لیسیدن و روی دو پا ایستادن نسبت به گروه مورفین کاهش معنی‌دار داشته‌است. پرش به عنوان شاخص‌ترین رفتار وابستگی در گروه‌های درمانی یاد شده به ترتیب ۶۶، ۸۴ و ۶۷ درصد کاهش یافت؛ همین اعداد برای رفتارهای اسهال، لیسیدن و روی دو پا ایستادن به ترتیب (۷۸، ۶۸ و ۸۱)، (۵۶، ۵۶ و ۸۸) و (۵۱، ۱۳ و ۵۶) به دست آمد. لازم به اشاره است در خصوص علائم اسهال، لیسیدن و روی دو پا ایستادن اثر ترکیبی دو داروی والپروات و متادون از اثر متادون به تنهایی، بارزتر و معنی‌دارتر شد.



نمودار شماره ۱. اثر والپروات و متادون به صورت تک‌تک و ترکیبی روی اکتساب وابستگی. ستون‌ها میانگین  $\pm$  انحراف معیار از میانگین است. علائم \* و \$ به ترتیب تفاوت با گروه مورفین و متادون است. \* یا \$، \*\* یا \$\$، \*\*\* یا \$\$\$ به ترتیب P یا احتمال کمتر از ۰/۰۵، ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ است (n=7)



نمودار شماره ۲. اثر والپروات و متادون به صورت تک تک و ترکیبی روی بیان وابستگی. ستون‌ها میانگین  $\pm$  انحراف معیار از میانگین هستند. علامت \* و \$ به ترتیب تفاوت با گروه مورفین و متادون را نشان می‌دهند. \* یا \$, \*\* و \*\*\* به ترتیب P یا احتمال کمتر از ۰/۰۵، ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ است (n=7).

داروی والپروات و متادون از اثر متادون به تنهایی بهتر عمل کرده است.

### بررسی اثر والپروات، متادون و ترکیب آن دو بر میزان تحمل به آثار بی‌دردی مورفین سولفات

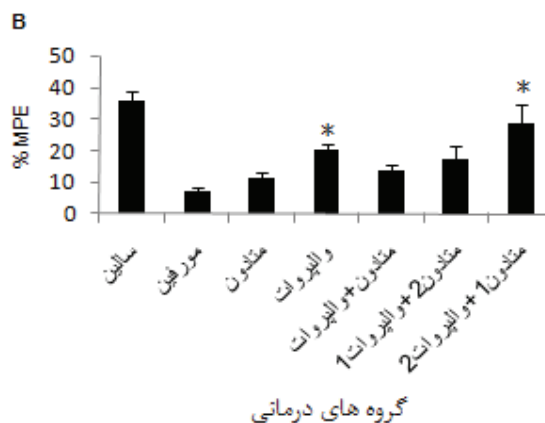
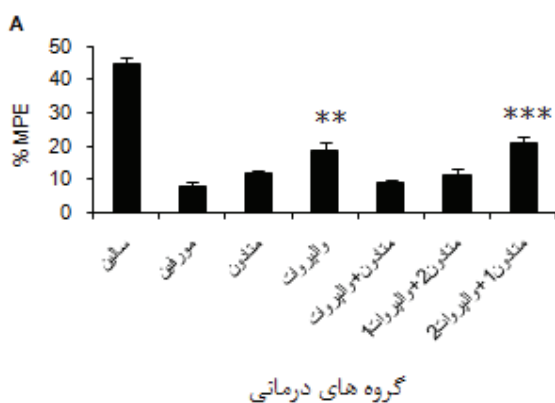
در قسمت A شکل ۳ اثر والپروات و متادون بر اکتساب تحمل نشان داده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود در گروه والپروات به تنهایی و در گروه درمان ترکیبی والپروات ۲ + متادون ۱، پاسخ بی‌دردی به مورفین به ترتیب با میانگین  $18/77 \pm 2/24$  و  $20/93 \pm 2/03$  نسبت به گروه مورفین با میانگین  $7/91 \pm 1/52$  افزایش یافت و در نتیجه در این گروه‌های درمانی، کاهش اکتساب تحمل به دست آمد. در قسمت B شکل یادشده، اثر والپروات و متادون بر بیان تحمل به مورفین نشان داده شده است؛ در اینجا نیز گروه‌های

### بررسی اثر والپروات، متادون و ترکیبی آنها بر میزان بیان وابستگی به مورفین سولفات

در نمودار شماره ۲، اثر مصرف حاد والپروات، متادون و ترکیبی آنها بر بیان علائم ترک مورفین نشان داده شده است. در گروه‌های درمانی والپروات و ترکیبی والپروات + متادون با نسبت‌های ۱ به ۲ و ۲ به ۱ علائم پرش، اسهال، لیسیدن و روی دو پا ایستادن، نسبت به گروه مورفین کاهش یافته است. رفتار پرش در گروه‌های درمانی یادشده به ترتیب ۵۵، ۶۶ و ۶۳ درصد کاهش معنی‌دار داشت. در رفتار اسهال گروه درمانی والپروات با نسبت ۸۴ درصد و در رفتار لیسیدن گروه ترکیبی والپروات ۲ + متادون ۱ با نسبت ۷۲ درصد در مقایسه با گروه مورفین، دارای کاهش معنی‌دار بودند؛ این دو گروه در علامت روی دو پا ایستادن نیز به ترتیب با نسبت ۵۱ و ۵۲ درصد کاهش معنی‌دار نشان دادند. لازم به اشاره است در خصوص علامت پرش اثر ترکیبی دو

مورفین (۷/۰۵±۱/۴۹) افزایش و میزان بیان تحمل را کاهش دهند.

درمانی یادشده در مقایسه با گروه مورفین توانستند به- طور معنی داری پاسخ بی‌دردی به مورفین را به ترتیب با میانگین ۲۰/۳۲±۱/۹۴ و ۲۸/۷۵±۵/۸۶ نسبت به گروه



نمودار شماره ۳. اثر والپروات، متادون و ترکیب‌های آن دو بر میزان تحمل به مورفین. A: گروه درمانی اکتساب و B: گروه درمانی بیان. ستون‌ها میانگین± انحراف معیار از میانگین هستند.  $P < 0.05$  \*،  $P < 0.01$  \*\*،  $P < 0.001$  \*\*\*

عمل ضددردی آن است؛ همچنین گزارش شده است که خواص ضددردی والپروات ممکن است مربوط به فعال- شدن سیستم پروانکفالینی در مغز موش باشد (۲۰). در مطالعه حاضر، والپروات توانست تحمل نسبت به آثار ضددردی مورفین را کاهش دهد. گزارش شده است که تغییر در سطح انتشار سروتونین در CNS آثار بی‌دردی مورفین را تحت تأثیر قرار می‌دهد و همچنین شناخته- شده است که تجویز مورفین، باعث رهایش سروتونین در CNS از طریق مهار رهایش گابا می‌شود؛ بنابراین انتظار- می‌رود که تجویز مواد گابائژتیک اگزوزن برای جلوگیری از افزایش جریان سروتونین و دوپامین ناشی از مورفین نقش داشته باشند؛ همچنین گزارش شده است که تزریق آگونیست گابا (موسیمول) در هسته رافه پشتی اثر انتشار سروتونین توسط مورفین را مسدود می‌کند (۲۱)؛ علاوه بر این، گزارش شده است که والپروات به‌طور قابل توجه باعث کاهش سطح سروتونین در هیپوتالاموس و مخچه می‌شود (۲۲)؛ این مسئله ممکن است یکی از ساختارهای احتمالی آثار مشاهده شده برای والپروات را توضیح دهد. در ادامه آزمایش‌ها که به بررسی علائم ترک توسط نالوکسان پرداخته شد نیز مشاهده شد که به-

### بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه برای القای تحمل و وابستگی به مورفین در موش‌های سوری از تزریق داخل صفاقی آن با دوز افزایشی از ۱۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به- مدت هفت روز و به‌صورت دوبار در روز (صبح و عصر) استفاده شد و مشاهده شد که تجویز مداوم مورفین به القای تحمل به آثار بی‌دردی آن منجر می‌شود، به- طوری که در حیوانات تحمل‌یافته، تجویز دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین نتوانست آثار بی‌دردی را القا کند؛ از سوی دیگر، مصرف مکرر مورفین به ایجاد علائم ترک پس از تجویز نالوکسان منجر شد؛ همچنین مشاهده شد که در گروه درمان ترکیبی والپروات ۲ + متادون ۱ به‌طور شاخصی القای تحمل مهار و علائم وابستگی کاهش یافته است؛ این نتایج توسط آزمایش‌های پیشین که تجویز والپروات به همراه مورفین، طی دوره درمانی اکتساب می‌تواند توسعه تحمل به آثار بی‌دردی مورفین را کاهش دهد، تأیید می‌شود (۱۸). گزارش شده- است که والپروات مهارکننده گابا ترانس آمیناز و سوکسینیل سمی آلدئید دهیدروژناز است (۱۹)؛ بنابراین، افزایش گابا توسط والپروات، توجیهی احتمالی برای

بسیار قابل اطمینان به نظر می‌رسد؛ بنابراین یک احتمال این است که مهار گابا ترانس آمیناز برای والپروات، نقش کلیدی را در این مدولاسیون بازی کند و باعث مهار تخریب گابا، افزایش سنتز گابا و ارتقای سطح خارج سلولی گابا و متعاقب آن، افزایش فعالیت سیستم گابائریژیک شود؛ بنابراین افزایش انتقال دوپامینریژیک ناشی از مورفین ضعیف شده و در نتیجه، القای وابستگی به آن مهار خواهد شد؛ از طرفی نشان داده شده است که قرار گرفتن در معرض مزمن مواد اویپوئیدی باعث تغییر در برخی از مسیرهای انتقال سیگنال درون سلولی می‌شود. یک تنظیم افزایشی در مسیر cAMP به عنوان یک تغییر مهم انطباقی ناشی از قرار گرفتن در معرض مزمن اویپوئیدها شناخته شده است و با تحمل و وابستگی که در سطح سلول‌های عصبی رخ می‌دهد، مرتبط است (۲۳). مکانیسم حساسیت‌زدایی گیرنده‌های اویپوئیدی که توسط اویپوئیدها القای می‌شود توسط فسفوریلاسیون گیرنده‌ها اتفاق می‌افتد؛ برای نمونه، کاهش حساسیت القاشده توسط آگونیست هر گیرنده، مصادف با فسفوریلاسیون آن گیرنده است (۲۴)؛ به تازگی نشان داده شده است که پروتئین کیناز C و برخی از کینازهای مزدوج با G پروتئین و گروه  $\beta$  آدرنوسپتور کیناز ۱ در کاهش حساسیت حاد اویپوئیدی دخالت دارند (۲۵) و آنچه بیشتر گزارش شده است، این است که والپروات آثاری قابل توجه در مسیر سیگنالینگ پروتئین کیناز C (PKC) تولید می‌کند و باعث کاهش فعالیت PKC و کاهش سطوح ایزوفرم‌های مختلف PKC می‌شود (۲۶)؛ علاوه بر این، از آنجاکه این دارو به عنوان یک داروی ضد-صرع به طور گسترده استفاده می‌شود، به راحتی در درمان بالینی قابل دسترس بوده، بارزتر از بسیاری ترکیب‌های دیگر می‌تواند علائم ترک ناشی از مواد را تضعیف کند. به طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که درمان ترکیبی با متادون و والپروات در کاهش اکتساب و بیان تحمل و وابستگی بهتر از متادون یا والپروات به تنهایی عمل می‌کند؛ به احتمال، این اثر از طریق تقویت سیستم گابائریژیک توسط والپروات بوده که موجب مهار آثار تضعیفی مورفین روی این سیستم است. به هر حال،

صورت اکثریت در هر چهار علامت مورد بررسی گروه ترکیبی والپروات ۲ + متادون ۱ دارای اثر درمانی شاخص تری بوده است؛ در مطالعات پیشین نیز مشاهده شده است که تجویز داخل صفاقی داروهای محرک گابا، مانند والپروات می‌تواند علائم ترک ناشی از نالوکسان را کاهش دهند (۱۰). ساختار اثر والپروات همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد از طریق افزایش اثر سیستم گابائریژیک و کاهش اثر سیستم گلوتامتریژیک است (۷)؛ این مسئله به خوبی شناخته شده است که مواد اویپوئیدی برای تنظیم فعالیت نورون‌های دوپامینریژیک در ناحیه تگمنتوم شکمی و ایجاد آثار پاداشی بسیار اهمیت دارند؛ علاوه بر این، سیستم دوپامینریژیک مزولیمبیک یک عملکرد مرکزی در تغییرهای رفتاری را فراهم می‌کند که بر اثر قرار گرفتن در معرض مداوم مواد رخ می‌دهد. گزارش شده است که مورفین گیرنده‌های  $\mu$  اویپوئیدی در ناحیه تگمنتوم شکمی را تحریک می‌کند و انتقال دوپامینریژیک مزولیمبیک را افزایش می‌دهد (۲). متادون به عنوان رایج‌ترین داروی تجویز شده برای درمان اعتیاد، یک آگونیست کامل گیرنده‌های اویپوئیدی است که تمایل زیادی برای گیرنده‌های  $\mu$  و تمایل کمتری برای گیرنده‌های  $\delta$  و  $\kappa$  دارد. متادون از طرفی باعث بلوک گیرنده‌های پتاسیمی، گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی و گیرنده‌های سروتونینی می‌شود که به ایجاد عوارض جانبی مصرف این دارو منجر می‌شود (۵)؛ در مقابل مشخص شده است که اینترنورون‌های گابائریژیک مرکزی فعالیت نورون‌های دوپامینریژیک ناحیه تگمنتوم شکمی را از طریق مهار تونیک این نورون‌ها تعدیل می‌کنند. نورون‌های گلوتاماتی که از آمیگدال می‌آیند نیز به فعال شدن نورون‌های دوپامینی منجر می‌شوند. والپروات با مهار گابا ترانس آمیناز و در نتیجه، مهار تخریب گابا و تحریک گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز و افزایش سنتز گابا می‌تواند فعالیت سیستم گابائریژیک مرکزی را افزایش دهد و سطح گابای خارج سلولی را در مغز بالا ببرد و سطح گلوتامات را کاهش دهد (۹ تا ۱۱). با توجه به نتایج حاصل از مطالعه حاضر، این فرضیه که والپروات، خاصیت آنتاگونیستی برای مورفین دارد،

### تشکر و تقدیر

نویسندگان این مقاله از دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، گروه فیزیولوژی که حمایت از این طرح را به-عهده داشتند، سپاسگزاری می‌کنند.

معالجه کلینیکی بیماران معتاد از طریق درمان ترکیبی داروهای یادشده به مطالعات تکمیلی بیشتری از جمله بررسی ساختارهای مؤثر و همچنین بررسی سایر علائم ترک نیاز داشته که جزء محدودیت‌های این تحقیق محسوب می‌شوند و مدنظر نویسندگان مقاله هستند.

### منابع

- 1- Ree VJM, Gerrits MAFM, Vanderschuren LJM. Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology, and medicine. *Pharmacol Rev.* 1999; 51: 341-396.
- 2- Vries D, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. *Neuroscience.* 2002; 22 (9): 3321-3325.
- 3- Dupen A, Shen D, Ersek M. Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manage Nurs.* 2007; 8(3): 113-121.
- 4- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. San Francisco: MacGraw- Hill Lange; 2006.
- 5- Hughes AL, Nutt D. Neurobiology of addiction and implications for treatment. *The British Journal of Psychiatry.* 2003; 182: 97-100.
- 6- Lobmaier P, Gossop M, Waal H, Bramness J. The pharmacological treatment of opioid addiction - a clinical perspective. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 537 - 545.
- 7- Li JX, Zhang Q, Liang JH. Valproate prevents the induction, but not the expression of morphine sensitization in mice. *BEHAV BRAIN RES.* 2004; 152: 251-257.
- 8- Vorma H, Katila H. Effect of valproate on benzodiazepine withdrawal severity in opioid-dependent subjects: a pilot study. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2011; 13(1): 15-20.
- 9- Cousins MS, Roberts DC, de Wit H. GABA (B) receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug Alcohol Depend.* 2002 Feb 1; 65(3):209-20.
- 10- Beozertseva SV, Andreev BV. The effects of GABA positive agents on the formation of morphine dependence and on the manifestations of withdrawal syndrome. *ESKP Klin Farmakol.* 2000; 63: 19-23.
- 11- Hyman SE, Malenka RC, et al. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annual review of neuroscience.* 2006; 29: 565-598.
- 12- Myrick H, Henderson S, Brady KT, Malcome R, Measom M. Divalproex loading in the treatment of cocaine dependence. *J Psychoactive Drugs.* 2001; 33 (3): 283-287.
- 13- Borowicz KK, Swiader M, Drelewska E, Czuczwar SJ. Interactions between riluzole and conventional antiepileptic drugs - a comparison of results obtained in the subthreshold method and isobolographic analysis. *J Neural Transm.* 2004; 111: 1511-1522.
- 14- Habibi B, Hassanzadeh K. Evaluation of Effects of Dextrometorphan and Midazolam on Morphine-Induced Tolerance and Dependence in Mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2008; 4(4): 253-260.
- 15- Li T, Hou Y, Cao W, Yan CX, Chen T, Li SB. Naloxone - precipitated withdrawal enhances ERK phosphorylation in prefrontal association cortex and accumbens of morphine - dependent mice. *Neurosci Let.* 2010; 468: 348-352.
- 16- Cappendijk SLT, Vries RD, Dzoljic MR. Excitatory amino acid receptor antagonists and naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-dependent mice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1993; 3(2):111-116.
- 17- Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I, Nakanishi S. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. *Proc Natl Acad Sci.* 2003; 100(10): 6169-6173.
- 18- Dobashi T, Tanabe S, Jin H, Nishino T, Aoe T. Valproate attenuates the development of morphine antinociceptive tolerance. *Neurosci Let.* 2010; 485: 125-128.
- 19- Ginawi OT, Al-Shabanah OA, Al-Matroudi AM, El-Hadiyah TMH. Effect of valproic acid on food intake and nociception in morphine-dependent mice. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2006; 14: 3-4.
- 20- Vion-Dury J, Cupo A, Jarry T. Analgesic properties of valproic acid might be related to activation of pro-enkephalin system in rat brain. *Brain Res.* 1987; 408: 243-6.
- 21- Tao R, Auerbach SB. GABAergic and glutamatergic afferents in the dorsal raphe nucleus mediate morphine-induced increases in serotonin efflux in the rat central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 303: 704-10.
- 22- Baf MH, Subhah MN, Lakshmana Km, Rao BS. Sodium valproate induces alterations in monoamine levels in different regions of the rat brain. *Neurochem Int.* 1994; 24: 67-72.
- 23- Nestler EJ. Under siege: the brain opiate. *Neuron.* 1996; 16: 897-900.
- 24- Yu Y, Zhang L, Yin XX, Sun H, Uhl GR, Wang JB.  $\mu$  Opioid receptor phosphorylation, desensitization, and ligand efficacy. *J Biol Chem.* 1997; 272: 28869-28874.
- 25- Liu JG, Liao XP, Gong ZH, Qin BY. The difference between methadone and morphine in regulation of  $\delta$ -opioid receptors underlies the antagonistic effect of methadone on morphine-mediated cellular actions. *Eur J Pharmacol.* 1999; 373: 233-239.
- 26- Mu P, Yu LC. Valproic acid sodium inhibits the morphine-induced conditioned place preference in the central nervous system of rats. *Neurosci Let.* 2007; 426: 135-138.