فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۹، شماره ۲، پائیز و زمستان ۸۴

کاهش وابستگی فیزیکی به مرفین توسط فیناسترایدد (مهارکننده آنزیم ۵ آلفا– ردوکتاز) در موش صحرایی نر

جواد وردی[۲و۱] و ابوالحسن احمدیانی[۲و۱]
۱– دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی.
۲– دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب.

چکیده

دو مشـکل عمده مرفین که سـبب ایجاد محدودیت‌های جدی در تجویز و مصرف آن بعنوان ضد درد گردیده، پدیده تحمل و وابسـتگی می‌باشد، که هنوز مکانیسم دقیق بروز آنها مشخص نشده است. عوامل فیزیولوژیک متعدد از جمله: سطح استروئیدهای جنسی و یا فعالیت کانالهای کلسیمی در مصرف مرفین و بخصوص در تجویز مزمن آن دستخوش تغییراتی می‌شوند. آنزیم ۵ – آلفا ردوکتاز که با تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوستون باعث کاهش سطح دی‌هیدروتستوستون می‌شود، می‌تواند توسط فیناسترایدد بطور رقابتی مهار شود. در این مطالعه از موشهای صحرایی نر از نژاد Wistar با محدوده وزنی ۲۶۰ – ۲۲۰ گرم استفاده شد که با تزریق مرفین سولفات به صورت داخل صفاقی روز اول ۲۰ mg/kg، روز دوم ۳۰ mg/kg و روز سـوم و چهارم ۴۰ mg/kg، معتاد شـدند و در روز پنجم، با تزریق نالوکسـان (۲ mg/kg) بصورت داخل صفاقی علائم سندرم قطع مصرف به مدت ۳۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که تجویز حاد فیناسترایدد در روز پنجم، با دوز ۵ mg/kg، دو بار به فاصلهٔ دو ساعت و نیز تجویز مزمن فیناسترایدد با دوز ۵ mg/kg به همراه مرفین در مدت ۴ روز سبب کاهش معنی دار بروز علائم سندرم قطع مصرف می‌گردد.

نتایج حاصل از این مطالعه پیشـنهاد می‌کند که ترکیباتی که از متابولیزه شـدن تستوسـترون بخصوص در CNS جلوگیری می‌کنند، می‌توانند باعث تعدیل علائم سندرم قطع مصرف یا ایجاد وابستگی به مرفین داشته باشند؛ به نظر می‌رسد که مرفین از طریق فعال کردن آنزیم ۵– آلفا ردوکتاز و افزایش متابولیزه شدن استروئیدهای جنسی موجب کاهش سطح تستوسترون می‌گردد و با کاهش سطح تستوسترون نقشی در ایجاد وابستگی به مرفین ایفا می‌کند.

واژه‌های کلیدی: فیناسترایدد، مرفین، وابستگی، علائم قطع مصرف.

مقدمه

مرفین قویترین داروی موجود برای تسکین درد می‌باشد و اثرات ضد دردی آن معمولاً بر اساس واکنش آن با گیرنده‌های اوپیوییدی در CNS و بافتهای محیطی توجیه می‌شـود. مصرف مکرر و طولانی مدت مرفین منجر به ایجاد تحمل و وابستگی روانی و فیزیکی گردیده که این پدیده‌ها محدودیتهای جدی در مصرف آن بوجود آورده اسـت[۱، ۲]. تلاشـهای بسـیاری در جهت شـناخت علل این دو پدیده بعمل آمده است، اما هنوز مکانیسم دقیق بروز تحمل و وابستگی به مرفین مشخص نگردیده است. از جمله این عوامل، می‌توان سطح استروئیدهای جنسی، فعالیت کانالهای کلسـیمی، CAMP، کانالهای پتاسـیمی و سیستم گلوتامینرژیک را نام برد که در مصرف مرفین بخصوص تجویز مزمن دچار تغییراتی می‌شـود [۳، ۴].

مطالعـات مختلـف نشـان داده که ترکیبـات اوپیوییـدی، آثار مهم اندوکرینی دارند. از جمله در رات‌های بالغ بتا اندورفین‌ها باعث مهار ترشح تستوسـترون بدلیل اثر مهاری آنها در سـنتز پیش‌سـازهای تستوسترون می‌گردند [۵، ۶]. در انسـان تجویز حاد مرفین باعث افزایش پرولاکتین، هورمون رشـد، TSH و ACTH می‌گردد. در حالیکه رهایش LH مهار شده و در نتیجه تستوسترون پلاسمایی کاهش می‌یابد [۷، ۸].

مـطالعـه دیـگر حـاکی از آن اسـت که نورواسـتروئیدها نقشـی در سـنـدرم قطـع مصرف ایفـا می‌کننـد. هرچند که مکانیسـم دقیق آن مشـخص نیسـت، ولـی تداخـل احتمالـی آنهـا با سیسـتم‌های نوروترانسـمیتری مطرح شده اسـت. همچنین کاهش لیگاند بایندینگ گیرنده‌هـای اوپیوییدی در غشـاء مغز رات توسـط برخـی از ترکیبات اسـتروئیدی‌پیشـنهادشـده‌اسـت[۹].

گزارشـات متعددی حاکی از آن اسـت که تجویز مرفین به صورت حـاد و مزمن باعـث کاهش تستوسـترون مغز، نخاع و سـرم می‌گردد و این امر بواسـطه افزایش متابولیسـم مغزی تستوسـترون در اثر

افزایش فعالیت آنزیم ۵- آلفا ردوکتاز مغز و نخاع صورت می‌گیرد فیناسترایدِ یک داروی مهارکننده آنزیم ۵- آلفا ردوکتاز می‌باشد و متابولیسم تستوسترون توسط پیش درمانی با آن مهار می‌شوند[۱۰،۱۱].

این آنزیم در متابولیسم نورواستروئیدهایی مانند پروژسترون و تستوسترون نقش دارد و باعث تغییر غلظت برخی از نورواستروئیدها در مغز و نخاع می‌شود. در مطالعه اثر مهار آنزیم ۵- آلفاردوکتاز توسط فیناسترایدِ بر ایجاد وابستگی فیزیکی و بروز علائم قطع مصرف مورد بررسی قرار گرفته است تا نقش احتمالی کاهش تستوسترون مغز، نخاع وسرم به دنبال مصرف مرفین در ایجاد وابستگی به آن مشخص گردد.

مواد و روشها

حیوانات:

موشهای صحرایی نر از نژاد Wistar و در محدودهٔ وزنی ۲۶۰ - ۲۲۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات از انستیتو پاستور ایران تهیه و در قفس‌های مخصوص تحت شرایط یکسان از نظر تغذیه، رطوبت، دما و نور نگهداری گردیدند.

داروها:

داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارتند از: مرفین سولفات (شرکت تمادتهران)، نالوکسان (سیگما) و فیناسترایدِ (شرکت داروسازی مهردارو)، روغن کرچک، بعنوان حلال فیناسترایدِ (شرکت داروسازی امین) و نرمال سالین، بعنوان حلال مرفین سولفات (شرکت سرم سازی ثامن مشهد).

در هرگروه آزمایشی حداقل از ده حیوان استفاده گردید. الف) ایجاد وابستگی فیزیکی به مرفین مزمن: در این گروه موشها روز اول ۲۰ mg/kg، روز دوم ۳۰ mg/kg، روز سوم و چهارم ۴۰ mg/kg بصورت تزریق داخل صفاقی مرفین دریافت کردند، سپس روز پنجم، نالوکسان با دوز ۲ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق و علائم سندرم قطع مصرف برای مدت ۳۰ دقیقه موردارزیابی‌قرارگرفت.

ب) گروه کنترل: در این گروه موشها روزاول ۲۰ mg/kg، روز دوم ۳۰ mg/kg، روز سوم و چهارم ۴۰ mg/kg بصورت تزریق داخل صفاقی مرفین دریافت کردند و در روز پنجم، روغن کرچک، دو بار به فاصله ۲ ساعت بصورت داخل صفاقی تزریق، سپس نالوکسان، ۲ ساعت بعد از آخرین تزریق روغن کرچک با دوز ۲ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق شد و علائم سندرم قطع مصرف برای مدت ۳۰ دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفت.

ج) اثر تک دوز فیناسترایدِ بر بروز علائم سندرم قطع مصرف مرفین مزمن. در این گروه موشها روز اول ۲۰ mg/kg، روز دوم ۳۰ mg/kg، روز سوم و چهارم ۴۰ mg/kg بصورت تزریق داخل صفاقی مرفین دریافت کردند، و در روز پنجم فیناسترایدِ با دوز ۵ mg/kg، دوباره به فاصلهٔ ۲ ساعت به صورت داخل صفاقی تزریق، سپس نالوکسان، ۲ ساعت بعد از آخرین تزریق فیناسترایدِ با دوز ۲ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق شد و علائم سندرم قطع مصرف برای مدت ۳۰ دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفت.

د) اثر مصرف توام فیناسترایدِ با مرفین بر ایجاد وابستگی فیزیکی به مرفین مزمن. در این گروه موشها روز اول ۲۰ mg/kg، روز دوم ۳۰ mg/kg، روز سوم و چهارم ۳۰ mg/kg بصورت تزریق داخل صفاقی مرفین دریافت کردند، و در تمامی ۴ روز با مرفین، یک دوز ۲ mg/kg فیناسترایدِ نیز به صورت داخل صفاقی تزریق گردید، سپس روز پنجم نالوکسان، ۲ ساعت بعد از آخرین تزریق فیناسترایدِ با دوز ۵ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق و علائم سندرم قطع مصرف برای مدت ۳۰ دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفت.

۴) علائم سندرم قطع مصرف که مورد ارزیابی قرار گرفت شامل: پرش (Jumping)، دل‌پیچه (writhing)، بالارفتن (climbing)، خود را تمیز کردن (Grooming)، روی دو پا ایستادن (Rearring) و جمود عضلانی (Catalepsy) می‌باشد [۱۲].

آنالیز داده‌ها: نتایج علائم سندرم قطع مصرف به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. و برای مقایسه علائم سندرم قطع مصرف از آزمون Mann - Whitney استفاده شد. $P<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

جدول ۱ اثرات تجویز حاد فیناسترایدِ را بر میانگین پرش در حیوانات معتاد نیز نشان می‌دهد. همانگونه که در جدول ۱ ملاحظه می‌شود. میانگین پرش در گروه دریافت کننده مرفین ۶/۹± ۲۷/۹۴ می‌باشد که با اختلاف $P<0/01$ بزرگتر از گروه دریافت کننده مرفین و فیناسترایدِ به صورت حاد می‌باشد. همچنین ردیف اول این جدول نشان می‌دهد که پس از تزریق نالوکسان بروز سایر علائم سندرم قطع مصرف مورد بررسی درگروه دریافت کننده مرفین با اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه دریافت کننده مرفین و فیناسترایدِ به صورت حاد بالاتر می‌باشد.

جدول ۱ بیانگر تأثیر مصرف توأم فیناسترایدِ با مرفین بر ایجاد وابستگی فیزیکی به مرفین در بروز علائم سندرم قطع مصرف در موش صحرایی نر نیز می‌باشد. همانگونه که مشاهده می‌شود تزریق مزمن فیناسترایدِ به همراه مرفین سبب کاهش معنی‌داری در ایجاد علائم سندرم قطع مصرف در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین می‌گردد. ($P<0/05$). البته همانگونه که ملاحظه می‌شود میزان جلوگیری از بروز این علائم در تجویز مزمن فیناسترایدِ تفاوت معنی‌داری‌باتجویزحادآن‌ندارد.

جدول ۱– اثرات تجویز حاد و مزمن فیناسترایدبر علائم سندرم قطع مصرف ناشی از نالوکسان در موشهای صحرایی نر.

نوع دارو	N	علائم سندرم قطع مصرف						
		تعداد پرش (Jamping)	کاهش‌وزن (گرم)	تعداددل‌پیچه (Writhing)	بالا رفتن (Climbing)	روی دو پا ایستادن (Rearring)	خود را تمیز کردن (Grooming)	جمود عضلانی (Catalepsy)
مرفین	۱۰	۲۷ /۹۴±۶ /۹	۱۰ /۶۲±۰ /۱۳	۲۰ /۹±۰ /۱۳	۳۰ /۱±۰ /۶۵	۴۰ /۲±۰ /۵۶	۳۰ /۸±۰ /۷۵	۲۰±۰ /۴۸
مرفین + روغن کرچک	۱۰	۲۶ /۸±۷ /۳	۹ /۸۳±۰ /۶۲	۱۹ /۷۲±۰ /۲۵	۲۹ /۹±۰ /۵۴	۴۰ /۴±۰ /۴۳	۳۰ /۲±۰ /۵۶	۲۰ /۴±۰ /۶۷
مرفین + فیناسترایدد (حاد)	۱۰	** ۵ /۳۳±۷ /۳	** ۱ /۷۹±۰ /۳۱	** ۳ /۴±۰ /۷۴	** ۰ /۲±۰ /۰۸	** ۰	** ۰	** ۰
مرفین + فیناسترایدد (مزمن)	۱۰	** ۴ /۶۳±۰ /۲۱	* ۰/ ۶۵±۰ /۳۶	* ۱ /۱±۰ /۱۸	** ۰ /۱۵±۰ /۰۳	** ۰	** ۰	** ۰

داده‌ها = میانگین± استاندارد، ۰/۰۵ >P * و ۰/۰۱ >P ** در مقایسه با گروه مرفین

بحث و نتیجه گیری

هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تجویز حاد و مزمن فیناسترایدد در بروز علائم سندرم قطع مصرف مرفین درموشهای صحرایی نر می‌باشد. فیناسترایدد یک داروی مهار کنندهٔ آنزیم ۵ – آلفا ردوکتاز می‌باشد. این آنزیم در متابولیسم تستوسترون نقش داشته و موجب تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون می‌گردد.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تزریق نالوکسان متعاقب تجویز مزمن مرفین، منجر به بروز کلیه علائم سندرم قطع مصرف می‌شود که روش ما، ایجاد وابستگی کرد و برای ایجاد وابستگی مناسب است. در حالیکه با تجویز فیناسترایدد به صورت حاد، برخی از علائم سندرم قطع مصرف مشاهده نشده و بروز بعضی از علائم دیگر نیز بطور معنی داری کاهش می‌یابد. بنابر این نقش آنزیم ۵ – آلفا ردوکتاز در سندرم قطع مصرف ناشی از مرفین مطرح می‌گردد و فعالیت آنزیم ۵ – آلفا ردوکتاز که به عنوان کلیدی‌ترین آنزیم در متابولیزه کردن نوروواستروئیدها مطرح است، تحت تاثیر مصرف مزمن مرفین افزایش می‌یابد. به عبارت دیگر شاید بتوان گفت که با افزایش عملکرد این آنزیم در مغز، نخاع یا بافتهای محیطی علائم سندرم قطع مصرف بروز می‌کند. از سوی دیگر تحقیقات انجام گرفته بوسیله محققین دیگر نشان داده است که در هنگام درمان مزمن با مرفین اثرات تحریکی آن بر روی پرولاکتین، هورمون رشد و TSH از بین می‌رود. درحالیکه ACTH مهار می‌شود، LH و تستوسترون پلاسمایی همچنان سرکوب شده باقی می‌ماند [۱۳و ۱۴]. همچنین مطالعات انجام گرفته توسط سایر محققان مشخص شده است که رسپتورهای اوپیوییدی نقش تعدیلی در آزاد ساختن هورمونهای جنسی و نیز گنادوتروپین‌ها دارد. تستوسترون، بایندینگ نالوکسان را کاهش می‌دهد و در محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – بیضه، تستوسترون با فیدبک منفی LH را کاهش داده، ولی LHRH را افزایش می‌دهد و LH توسط مرفین کاهش می‌یابد [۱۵ و ۱۶].

نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که در گروه دریافت کنندهٔ مرفین بعلاوه تجویز فیناسترایدد به صورت مزمن با تزریق نالوکسان بعضی از علائم سندرم قطع مصرف مشاهده نمی‌شود و میزان بروز برخی علائم دیگر نیز کاهش می‌یابد. از طرف دیگر گزارش شده است که تجویز مرفین به صورت حاد و مزمن باعث کاهش تستوسترون مغز، نخاع و سرم می‌گردد. که این امر به واسطه افزایش متابولیسم تستوسترون در اثر افزایش فعالیت آنزیم ۵ – آلفا ردوکتاز مغز و نخاع صورت می‌گیرد و این افزایش متابولیسم توسط پیش درمانی با فیناسترایدد مهار می‌گردد [۱۷ و ۱۸]. همچنین گزارش شده است که تزریق تستوسترون در موشهای معتاد به مرفین منجر به کاهش بروز علائم سندرم قطع مصرف می‌گردد [۱۹ و ۲۰].

با توجه به اینکه نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز حاد و مزمن فیناسترایدد در موشهای معتاد به مرفین می‌تواند منجر به وقفه در بروز علائم سندرم قطع مصرف گردد، همچنین به دلیل اینکه فیناسترایدد یک داروی مهارکنندهٔ آنزیم ۵– آلفا ردوکتاز می‌باشد و این آنزیم در متابولیزه کردن نوروواستروییدها نقش دارد، بنابر این می‌توان پیشنهاد نمود که فعالیت بیش از اندازهٔ این آنزیم در ایجاد و بروز وابستگی به مرفین نقش دارد و داروهایی که بتوانند موجب مهار این آنزیم گردند، خواهند توانست از بروز برخی علائم سندرم قطع مصرف جلوگیری کنند و نقشی در حلقهٔ درمانی معتادان به مرفین داشته باشند.

منابع

[1] B. Budziszewska, L., Jaworska-Feil, W., Lason., (1996). Neurosteroids and the naloxane- precipitated withd rawal syndrome in morphine- dependent mice. ***Eur Neruopsychopharmacology***, 6, 135-140.

[2] Bohn, LM., Gainetdinov, PR., Lin, ft., Lefkowitz and caron, MG., (2000). Mu- Opioid receptor desenstitzation by beta- arrestin 25 determines

morphine tolerance but not dependences. ***Nature***, 403 – 720-723.

[3] Celotti, F., Nigri- Cesi,P., Oikketic., A., (1997). Steroid Metobolism brain. 5α–Reduction and aromatization. ***Brain Res Bull***, (44), 365-375.

[4] Cheung, S., Sulinas, J., Hammer, R.P., (1995). Gonadal steroid Hormone- Dpendence of B-Endorphine- Like lmmunoreactivity in the Medica Preoptic Area of the Rat. ***Brain Res***, (675), 83-83.

[5] Cappendijk, S.L., T., devries, R., and Dzoljic, M.R., (1993). Excitatory aminoacid κ receptor antagonists and naloxane- Precipitated withdrawal syndrome in morphine- dependent mice. ***Eur Neuropsychopharmachol***, 3, 111-116.

[6] Doodipala,S., Shrinivas,K.Kulkarni,f.,(1997).Chronic neurosteroid treatment prevents the development of morphine tolerance and attenuates abstinence behavior in mice. ***Eur J Pharmachol***, 337,25.

[7] Jsw, So p., Hoskins, B., Ho, l.K., (1993). Involvment of Delta opioid Receptors In Physical Dependence on Butorphanol. ***Eur J Pharmacol***, 240 (1), 67-72

[8] Kosten By., T,A., (1994).Clonidine Attenuates conditioned Aversion produced By Naloxane precipited opiate withdrawal. ***Eur J Pharmachol***, 24,6.

[9] Louis, A.K., Way, E.,(1999). Overview of opioid tolerance and physical Dependence. In: Neurobiology of Opioids. LAL media, O.F.X and shippenbery, T.S. ***Springer Verlag Press Berlin***. PP. 444.

[10] Mayer, J.C. Pain, DD., (1995). The devlopment of morphine tolerance and dependence is associated with translocation of protein kinase C. ***Pain***, 61, 365-374.

[11] Meunier, J.C., (1992). Opioid Receptors, Tolerance and Dependence. ***Therapie***, 46,402-405.

[12] A.R. Dehpour., s.sh. Sadr, M. Nouroddini., (2002). Comparison ofsimul taneous Administrsation of Lithium with L – Name or L – arginine on Morphine withdrawal syndrome in mice. ***Hum Psycho pharmacol Chin Exp***. 15, 87-73.

[13] Mc Ewen, B.,(2001). Non genomic and genomic effects of steroid on neural activity. ***Trends pharmachol Sci***, 12, 446-448.

[14] Monnet, FP., Mahe, V., Robel, P., Baulieu.,(2003). Neurosteroids Via sigma recerptors, Modulate the norepinephrine release evoked by N methyi D aspartate in the rat hippocampus. ***Proconalt Acad Sci USA*** (92), 3774-3778.

[15] Polastron, J., Maunier, JC., Jauzac, P., (1994). Chronic morphin induces tolerance and desensitization of mu-opioid receptor but not down- Regulation in rabbit. ***Eur J Pharmachol***, 266, 139-146.

[16] paice, JA., Penn, RD., (1994). Altered sexual Function and decreased testosteron in patients receiving intraspinal opioids. ***J pain symptom manage***, (9), 126-131.

[17] Amini,H., Ahmadiani, A, Increase in testosteron metabolism in the rat centeral nervous system by formalin- Induced tonic pain. ***Pharmacol, Biochem and behavior***, 74 (2002) : 199-204.

[18] Redmond, D., Krysial, J.H., (1999) . Multiple mechanisms of withdrawal from opioid drugs, ***Annu Rev Neurosci***, 77, 443-478.

[19] Schwarz, S., Pohl, P., (1994). Steroids and opioid receptors. ***J Steroid Biochem Mol Biol***, 48, 391-402.

[20] Tao, pl., Han, Kf., wang, lue, wm., Dlde, R., Law, Py., - LOH, HH., (1998). Immunohistochemical evidence of down Regulation of mu-opioid receptor after chronic PL-017 in rats. ***Eur J Pharmachol***, 344, 137-142.

[21] Valera, S., Ballivet, M., Bertrand, D., (1992). Progestrone modulates a neuronal nicotinic acetyl choline receptor. ***Proc Nalt Sci***, (89), 9949-9953.