بررسی اثر کلونیدین آگونیست گیرنده‌های α2- و آیدازوکسان آنتاگونیست گیرنده‌های α2- آدرنرژیک بر وابستگی به مرفین در رات

سید مجتبی بنی‌طباء[۱]، دکتر حجت ا... علائی[۲]

چکیده

سابقه و هدف: پیشنهاد شده است که سیستم اوپیوئیدی احتمالاً با سیستم آدرنرژیکی ارتباط دارد، اما تحقیقات کمتری پیرامون کاهش تمایل به اعتیاد توسط داروها صورت گرفته است. در این مطالعه اثرات مرفین با و بدون حضور کلونیدین و آیدازوکسان که به ترتیب آگونیست و آنتاگونیست رسپتورهای α2- آدرنرژیک هستند بر وابستگی به مرفین در موش صحرائی تعیین گردید.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش Experimental و روی تعداد ۳۲ موش و در ٤ گروه شاهد، مرفین، مرفین توام با کلونیدین و مرفین توام با آیدازوکسان انجام گرفت. پس از بیهوش نمودن رات‌ها با کتامین و رامپون و کانول‌گذاری در ورید وداجی با روش خودتزریقی رات‌ها را معتاد کرده و دفعات فشار دادن اهرم در طول قرار گرفتن حیوان در قفس خود تزریقی در تمام دوره اعتیاد در همه گروه‌ها ارزیابی گردید. میزان وابستگی به مرفین با آماره ANOVA مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری بین دفعات فشار دادن فعال و غیرفعال اهرم در گروه شاهد دیده نشد. (۲) در گروه‌های آزمون دفعات فشار دادن فعال اهرم به طور معنی‌داری بیش از دفعات فشار دادن اهرم به طور غیرفعال بود. هم‌چنین گروه کلونیدین بیش از گروه شاهد مرفین مصرف کرد و گروه آیدازوکسان بیش از گروه کنترل اهرم را فشار داد ($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: کلونیدین میزان وابستگی به مرفین را کاهش و آیدازوکسان این وابستگی را افزایش می‌دهد. این امکان وجود دارد که اثر تحریکی کلونیدین بر رسپتورهای α2- آدرنرژیک در هسته لوکوس سرلئوس (LC) سبب کاهش وابستگی به مرفین شده باشد. اثر مهاری آیدازوکسان بر رسپتورهای α2- آدرنرژیک سبب تحریک رهاسازی نور آدرنالین گشته و احتمالاً تمایل به مصرف مرفین را افزایش می‌دهد.

واژگان کلیدی: مرفین، اعتیاد، رسپتورهای α2- آدرنرژیک، کلونیدین، آیدازوکسان.

۱- دانشگاه علوم پزشکی کاشان ، دانشکده پزشکی

۲- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-17]

مقدمه

تداخل میانجی‌های شیمیایی در اعمال یکدیگر در ابعاد مختلف وجود دارد، به گونه‌ای که برخی از آنها علاوه بر اتصال به رسپتورهای خود می‌توانند رسپتورهای دیگر را نیز به طور نسبی اشغال نمایند. نظریاتی ارائه شده که سیستم اوپیوئیدی ارتباط نزدیکی با سیستم آدرنرژیکی در مغز دارد، به طوری که برخی از داروهای مؤثر بر سیستم آدرنرژیکی می‌توانند سبب تحریک و یا وقفه سیستم اوپیوئیدی شوند.

بر اساس گزارشات متعدد نشان داده شده است که اعتیاد در افراد مختلف ایجاد تغییرات در خلق و خو و پارامترهای خونی کرده و به طور مستقیم و غیرمستقیم با سیستم آدرنرژیک ارتباط دارد. مطالعات نشان می‌دهد نرون‌های نورآدرنرژیک هسته لوکوس سرولئوس (LC) نقش مهمی در ترک اعتیاد بازی می‌کنند. به طوری که تزریق مرفین به حیوان سبب کاهش و مهار فعالیت الکتریکی نرون‌های LC می‌شود و تزریق نالوکسان (برای ایجاد ترک اعتیاد) باعث افزایش فعالیت الکتریکی نرون‌های LC می‌شود و هم‌زمان رفتارها و علائم ترک اعتیاد ظهور پیدا می‌کند (۱).

در این رابطه مشخص شده است که در موقع ترک اعتیاد بعد از تزریق نالوکسان غلظت اسید گلوتامیک و اسید آسپارتیک در LC افزایش شدیدی پیدا می‌کند و هم‌زمان علائم ترک اعتیاد بروز می‌کند و چنانچه آنتاگونیست‌های گلوتامینرژیک را به صورت داخل بطنی یا مستقیم به درون LC تزریق کنیم از فعال شدن نرون‌های LC در موقع ترک اعتیاد جلوگیری کرده و از بروز علائم ترک اعتیاد ممانعت می‌نماید (۲ و ۳). از طرفی داروهایی که از طریق رسپتورهای اوپیوئیدی در بدن عمل می‌کنند تا حدودی رسپتورهای مربوط به سیستم‌های دیگر را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند. داروی P-chlorphenyl alanine که نوعی تخریب‌کننده سروتونین در مغز می‌باشد، ضمن کاهش شدید 5-HTP اثرات ضد دردی مرفین را نیز کم می‌کند (٤). علاوه بر این کلونیدین که یک آگونیست $\alpha 2$- آدرنرژیک می‌باشد، می‌تواند اثرات بارزی در کاهش علائم کمبود مرفین پس از مصرف طولانی به وجود آورد که این اثرات با مصرف دوزهای بالا آشکارتر می‌شود (۵). اخیراً مشخص شده است که ژن‌هایی که موجب لذت بردن از مصرف مرفین در افراد می‌شوند به طور واضح در ناحیه Septum (وابسته به سیستم لیمبیک) می‌باشند که تعداد زیادی از گیرنده‌های آدرنرژیکی نیز در این ناحیه مستقر هستند (٦). با توجه به اینکه فعالیت‌های تحقیقاتی انجام گرفته بیشتر متمرکز در درمان اعتیاد توسط داروها بوده و کمتر تحقیقاتی پیرامون کاهش تمایل به اعتیاد توسط داروها به عمل آمده است لذا، به منظور تأثیر کلونیدین آگونیست گیرنده $\alpha 2$- و آیدازوکسان آنتاگونیست گیرنده‌های $\alpha 2$- آدرنرژیک بر میزان وابستگی و تمایل به مرفین، این تحقیق روی موش‌های صحرائی نر انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

تحقیق با طراحی experimental انجام گرفت. تعداد ۳۲ موش صحرائی نر از نژاد Wistar به وزن ۱۰ ± ۲۰۰ گرم استفاده شدند. در هر گروه از ۸ رأس حیوان استفاده گردید و شرایط نگهدای آنها به صورت سیکل شبانه‌روزی با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی به همراه غذا و آب کافی، در دمای ۲ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد بود. نمونه‌گیری به روش نمونه‌برداری تصادفی ساده انجام گرفت و گروه های ٤ گانه عبارت بودند از:

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-17]

۱- گروه شاهد (Sham) تزریق نرمال‌سالین، ۲- گروه آزمون (Test 1) تزریق مرفین، ۳- گروه آزمون ۲ (Test 2) که همراه با تزریق مرفین داروی کلونیدین (0.5mg/kg i.p) نیز تزریق شد، ٤- گروه آزمون ۳ (Test 3) که همراه با تزریق مرفین، داروی آیدازوکسان (1 mg/kg ip) تزریق شد.

جراحی

تمامی حیوانات با استفاده از کتامین (۱۵۰mg) و رامپون (۰/۱mg) به صورت تزریق داخل صفاقی بیهوش شدند. بعد از تأیید بیهوشی شکاف کوچکی در ناحیه گردن ایجاد کرده و ورید وداجی سمت راست آشکار گردید. آنگاه با ایجاد شکاف کوچکی در ورید، انتهای باریک کانول لاستیکی (Ext.Dia. 2mm) در جهت قلب وارد ورید گردیده و توسط گره‌ای از نخ سیلک در ورید ثابت شد. بقیه کانول از پوست گردن عبور داده شد تا از پشت سر حیوان خارج گردد، سپس در پشت سر حیوان در خط وسط یک برش ایجاد گشته و کانول با یک گیره فلزی کوچک بر روی جمجه محکم شد. موش‌ها پس از به هوش آمدن به مدت یک هفته تحت مراقبت قرار گرفته و آماده آزمایش شدند.

روش ارزیابی میزان تمایل به مرفین

برای ارزیابی میزان تمایل به مرفین از روش خودتزریقی در یک دوره ده روزه استفاده شد. ابتدا موش‌ها به مدت ٢٤ ساعت از دریافت غذا محروم گردیدند و سپس در اطاقک مربوط قرار داده شدند. با فشار دادن یک اهرم یک پلت غذا به وزن تقریبی ٤٥ میلی‌گرم به عنوان پاداش در اختیار حیوان قرار می‌گرفت و همزمان با آن یک لامپ کوچک قرمز روشن شده و سبب تسریع در امر یادگیری می‌شد. همچنین با هر بار فشار دادن اهرم، یک پمپ پریستالتیک به کار افتاده و مقدار ۰/۰٤ میلی‌لیتر محلول مرفین سولفات با غلظت 5mg/ml در مدت ۲ ثانیه به گروه‌های آزمون و نرمال سالین در گروه شاهد به داخل کانول گردنی تزریق شد. طول دوره گرسنگی (قبل از شروع آزمایش خودتزریقی) برای مراحل بعدی به تدریج کاهش یافت تا اینکه در روز پنجم عامل گرسنگی کاملاً حذف شد. در تمام طول آزمایش از طریق رایانه تعداد دفعات فشار دادن اهرم (Lever Pressing) ثبت گشت.

روش ارزیابی میزان وابستگی

برای ارزیابی میزان وابستگی در روز دهم به تمامی حیوانات نالوکسان (2mg.kg) با حجم ۰/٤ میلی‌لیتر به صورت داخل صفاقی تزریق و علائم سندرم قطع مصرف شامل پرش (Jumping)، کشش بدن (Writhing)، تکاندن بدن (Wet dog Shaking) و اسهال (diarrhea) مشاهده گردید.

مراحل آزمایش

در روز اول موش‌ها با ٢٤ ساعت گرسنگی داخل دستگاه قرار گرفتند و به آنها اجازه داده شد تا ۱۰۰ دفعه اهرم را فشار دهند و هر بار یک پلت غذا به عنوان پاداش دریافت کنند. از روز دوم هر موش به مدت ۲ ساعت در دستگاه قرار گرفت و کانول حیوان به پمپ تزریق متصل شد. از طرفی هر روز ٦ ساعت از طول دوره گرسنگی کاهش می‌یافت. در روز دهم با تزریق نالوکسان علائم سندرم قطع مصرف مشاهده و ثبت گردید.

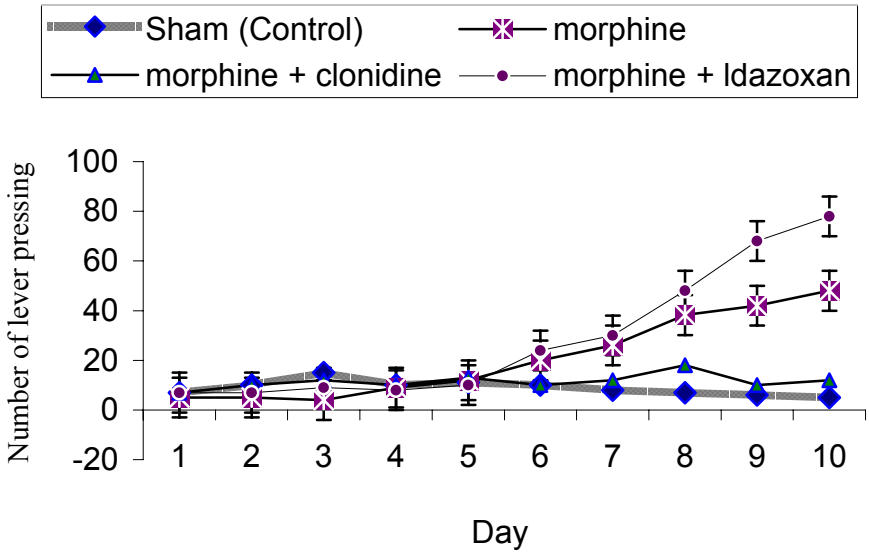
در نهایت داده‌ها با روش آماری آنالیز واریانس (ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-17]

یافته‌ها

نتایج به دست آمده در این تحقیق در نمودارهای ۱ تا ۵ و جدول شماره ۱ نشان داده شده است که همگی دال بر این است که سیستم آدرنرژیک از طریق گیرنده‌های α_2 بر میزان وابستگی و اعتیاد به مرفین اثر دارد. نمودار ۲ تا ۵ تفاوت بین دفعات فشار دادن اهرم به طور فعال (RLP= Reward Lever Pressing) و غیرفعال (NRLP= Non Reward Lever Pressing) را نشان می‌دهد. این تفاوت در گروه کنترل (نرمال سالین) معنی‌دار نبود و در سایر گروه‌ها از روز چهارم اختلاف شروع شد و به طور وابسته به زمان افزایش نشان داد. در تمام این سه گروه (مرفین، مرفین + کلونیدین و مرفین + آیدازوکسان) اختلافات روز هفتم به بعد معنی‌دار بود ($P<0.05$).

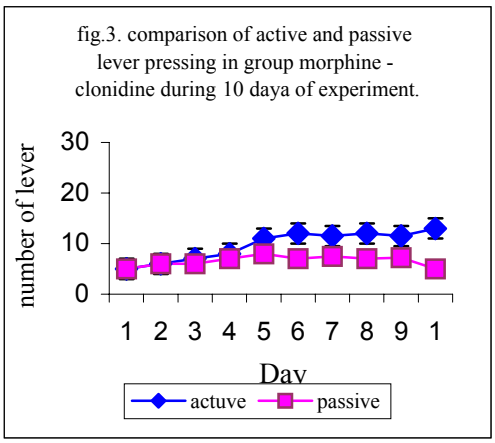
نمودار ۱ نشان می‌دهد که دفعات فشار دادن اهرم فعال در بین گروه‌ها با یکدیگر متفاوت است. در گروه سالین و گروهی که مرفین دریافت کرده‌اند اختلافات معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$) ولی با تزریق 0.5 mg/kg کلونیدین ۲۰ دقیقه قبل از دریافت مرفین در طول ۱۰ روز دفعات فشار دادن اهرم به طور فعال در مقایسه با سایر گروه ها به طور قابل قبولی کاهش داشت ($P<۰/۰۱$)، هم‌چنین نتایج ثبت شده در جدول شماره ۱ بیانگر تغییرات فاحش در تمام علائم میزان وابستگی ویژه تعداد بلند شدن روی پاها در گروه‌های آزمون ۱ تا ۳ با اختلافات معنی‌دار نسبت به گروه کنترل است. علائم قطع مصرف با تجویز کلونیدین کاهش پیدا می‌کرد در صورتی که با تجویز آیدازوکسان افزایش می‌یافت.

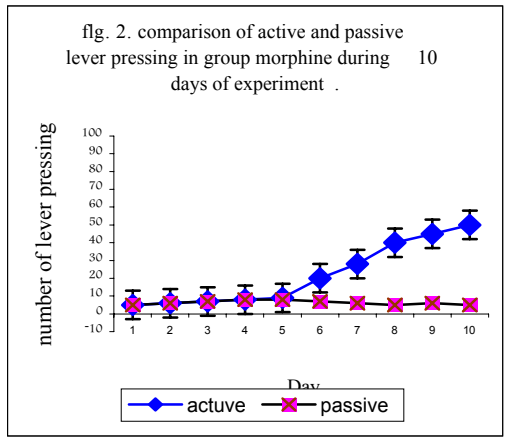


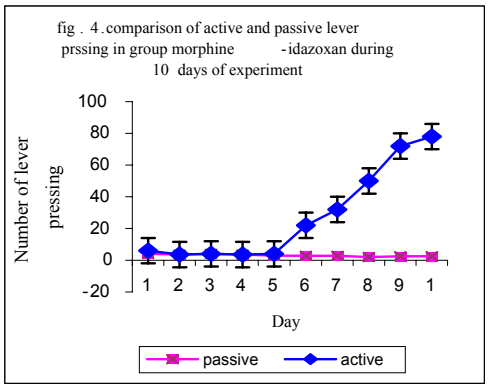
نمودار ۱ـ دفعات فشار دادن اهرم به طور فعال در گروه های مختلف آزمون و کنترل

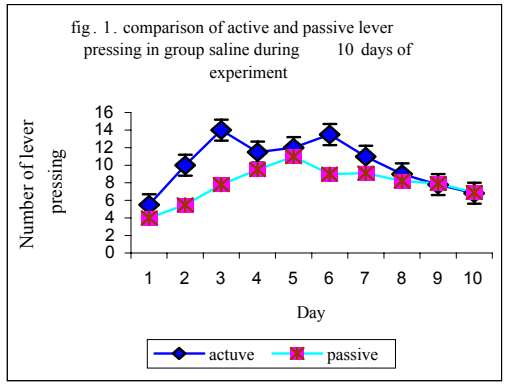
در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است که تفاوت بین گروه کنترل و گروه‌هایی که مرفین دریافت کرده‌اند قابل اهمیت می‌باشد. افزایش در تعداد فشار دادن اهرم در گروهی که قبل از دریافت مرفین آیدازوکسان دریافت کرده بودند بیشتر از سایر گروه‌ها بود. در گروه مرفین + کلونیدین از تعداد فشار دادن به اهرم کاسته شده بود. در عوض ($P<0.05$) در گروه مرفین + آیدازوکسان تعداد فشار دادن به اهرم افزایش یافته بود ($P<0.01$)

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-17]









شکل ۲ـ تعداد اهرم‌های فعال یا غیرفعال در گروه‌های آزمون و کنترل

همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود تفاوت بین گروه شاهد (شکل ۱) قابل اهمیت نیست در صورتی که در سایر گروه‌ها از روز چهارم به بعد تفاوت ظاهر شده و این اختلاف (تصاویر ٤ – ۲) به طور وابسته به زمان افزایش داشته است.

جدول ۱- فراوانی علائم سندرم قطع مصرف مرفین در روز دهم در گروه‌های کنترل و آزمون‌ها در طول نیم‌ساعت پس از تزریق نالوکسان

گروه ها / علائم سندرم قطع مصرف	بلند شدن روی پاها (میانگین تعداد ± انحراف معیار)	پرش (میانگین تعداد ± انحراف معیار)	تکان دادن (میانگین تعداد ± انحراف معیار)	اسهال
کنترل	۱۱/٤ ± ۲/٤	٤/٥ ± ۰/۳	۹/۸ ± ۰/۹	–
گروه مرفین (آزمون ۱)	* ۲۳ ± ۹/۱	* ۱۰/٥ ± ۱/۲	* ۱۹/٤ ± ۲/۲	+ + +
گروه مرفین + کلونیدین (آزمون ۲)	۱۷ ± ۳/٤	٦/۹ ± ۰/۹	۱۲/۸ ± ٥/۳	+ +
گروه مرفین + آبدازوکسان (آزمون ۳)	** ۳٤ ± ۱۰/۷	** ۱٥/٤ ± ۳/۷	** ۲۷/۸ ± ٦/۸	+ + + + +

** P<0.01 * P<0.05

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-17]

بحث

تحقیق نشان داد که تزریق کلونیدین ۲۰ دقیقه قبل از تجویز مرفین میزان وابستگی را کاهش می‌دهد و علائم قطع را بهبود می‌بخشد در صورتی که تزریق آیدازوکسان ضمن تشدید علایم قطع مدت وابستگی را کوتاه‌تر می‌کند. سایر محققین نیز گزارش کرده‌اند که کلونیدین به طور قابل ملاحظه‌ای علائم قطع را کاهش می‌دهد (۷) و در داخل هسته LC فعالیت نرون‌های آدرنرژیک را کم می‌کند. بررسی قبلی، نشان داد که تجویز وریدی هم‌زمان کلونیدین و آیدازوکسان قبل و بعد از تجویز مرفین تأثیری بر میزان وابستگی نداشته ولی علائم قطع مصرف را کاهش می‌دهد هم‌چنین گزارشات دیگر بیان داشته است که نرون‌های نورد آدرنرژیک در هسته LC تحت تأثیر انکفالین‌ها و آگونیست‌های نور ـ آدرنرژیک قرار گرفته و بر میزان وابستگی به مرفین تأثیر می‌گذارند (۹).

در رات‌های بیهوش شده با یورتان با تزریق مرفین در داخل هسته rostral ventrolateral medulla (RVLM)، که یکی از محل‌های اجتماعات نرون‌های آدرنرژیک است، فعالیت الکتریکی آنها کاهش یافت و این اثر توسط آیدازوکسان (آنتاگونیست $\alpha 2$- آدرنـرژیک) مـتوقف شد (۱۰). در صورتی که کلونیدین اثر مرفین را افزایش داد. در این تحقیق ضمن اینکه کلونیدین تعداد ضربه زدن فعال به پدال‌ها را نسبت به گروه دریافت‌کننده مرفین کاهش داد، علائم قطع مصرف را نیز کم کرد که با تجویز آیدازوکسان معکوس شد (جدول ۱). نتایج این تحقیق و سایر نتایج حاصل از محققین دیگر نشان می‌دهد که احتمالاً گیرنده‌های $\alpha 2$- آدرنرژیک در ارتباط با مصرف مواد مخدر و ایجاد لذت (euphoria) نقش مهمی را دارند. از طرف دیگر نشان داده شده است که تجویز حاد مرفین ضمن اینکه تغییراتی در سیستم داخلی اوپیوئیدها ایجاد می‌نماید در سایر سیستم‌های میانجی عصبی مثل آدرنرژیک نیز تغییراتی ایجاد می‌نماید. بر این اساس معتقدند که سیستم غیراپیوئیدی می‌تواند در ایجاد وابستگی‌ها و تحمـل نقش مـهمی داشته باشد (۱۱). هم‌چنین تداخل میانجی‌های عصبی با سیستم اوپیوئیدهای داخلی در برخی بیماری‌های عصبی نقش دارد.

از مراکز دیگری که در ایجاد اعتیاد نقش دارد prefrontal است که فیبرهای آدرنرژیک نیز در آن ناحیه انتشار پیدا کرده‌اند. تزریق مرفین به داخل این هسته نیز میل به درخواست بیشتر (Craveing) مواد را ایجاد می‌نماید، در عوض تزریق کلونیدین در این ناحیه این تمایل را کاهش می‌دهد (۸).

به طور خلاصه می‌توان اشاره کرد که ایجاد اعتیاد پس از مصرف مرفین در افراد فقط به سیستم اپیوئیدی بستگی ندارد بلکه به سیستم‌های دیگری از جمله سیستم آدرنرژیک نیز وابسته می‌باشد. داروهای آگونیستی و آنتاگونیستی $\alpha 2$- می‌توانند ضمن تغییر زمان وابستگی علائم قطع مصرف را نیز تغییر دهند به طوری که کلونیدین ضمن کاهش زمان وابستگی در علائم قطـع نیز بهبودی ایجاد می‌نماید در صـورتی که آیدازوکسان بر عکس کلونیدین عمل می‌کند. اینکه آیا رسپتورهای دیگر سیستم آدرنرژیک و هم‌چنین سیستم‌های دیگـر چه نقشی در روند اعـتیاد دارند نیاز به کارهای تحـقیقاتی بیشتری دارد.

References:

1- Shogo T, Hong Z, Seikwan O, et al. Further evidence for a role of NMDA receptors in the locus cerouleus in the expression of withdrawal syndrome from opioids. ***Nerurochem Int*** 2001; 31: 103-9.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-17]

2- Aghagannian GK. Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus ceruleus. ***Brain Res*** 1994; 634(1): 126-30.
3- Rasmussen K. Selection ANMP antagonist LY 293558 suppresses morphine withdrawal induce activation of locus ceruleus neurons and behavioral sign of morphine withdrawal. ***Neuro Psychopharmacol*** 1996; 15: 497-505.
4- Romandini S, Cervo L. Evidence that drugs increasing 5- hydroxytyptamine transmission block jumping but not wet dog shakes in morphine – abstinent rats : a comparison with clonidine. ***Brain Res*** 1984; 39: 68-70.
5- Suzuki T, Misawa M. Enhancement of morphine withdrawal signs in the rat after chronic treatment with naloxan. ***Eur J Pharmacol*** 1990; 178: 239-42.
6- Dunnet SB. The C-fos and Jun B immedial early genes (JEGS) were induced in neurons of the medialand ventral stariatam following administration of morphine. ***Nerurochem Int*** 1995; 66: 133-42.
7- Rasmussen K. The role of the locus coeruleus and N-Methyl- d-Aspartic acid (NMDA) and AMPA receptors in opiate withdrawal. ***Neruo Psychoparmacol*** 1995; 13(4).
8- Tzschentke TM. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. ***Prog Neurobiol*** 2001; 63: 241-320.
9- Van Bockstaele EJ, Chan J, Biswas A. Ultrastructural evidence for convergence of enkephalin and adrenalin – Containing axon terminals on common targets and their presynaptic associations in the rat nucleus locus coeruleus. ***Brain Res*** 1996; 718: 61-75.
10- Baraban SC, Stornetta RL, Guyenet PG. Effects of morphine and morphine withdrawal on adrenergic neurons of the rat rostral ventrolateral medule. ***Brain Res*** 1995; 676: 245-57.
11- Vaccarino AL, Kastin AJ. Endogenous opiates. ***Peptides*** 2000; 22: 2257-2328.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-17]