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

دکتر زهرا کیاسالاری: دانشیار فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران. kiasalari@yahoo.com
***عصمت یاقوت پور:** کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران (* نویسنده مسئول). esmatyaghoutpoor@yahoo.com
دکتر محسن خلیلی: استاد فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران. najafabady@yahoo.com
سمیرا وحیدی: کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران. samiravahidi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۱/۶/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۲/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: امروزه از اپیوئیدها برای کنترل و تسکین دردهای حاد و مزمن استفاده می‌شود. اما بروز دو پدیده تحمل و وابستگی از مهم‌ترین معضلات مصرف این مواد می‌باشد. به همین دلیل در این تحقیق به بررسی اثر ترکیبی متادون و هالوپریدول بر اکتساب و بیان تحمل و وابستگی به مورفین در موش‌های سوری نر پرداخته شده است.

روش کار: در این پژوهش که یک مطالعه تجربی است ۹۸ سر موش سوری نر از نژاد NMRI انتخاب و در ۲ گروه اکتساب و بیان قرار گرفتند. هر گروه به ۷ زیر گروه شامل: کنترل، سالین (sham)، متادون، هالوپریدول، متادون + هالوپریدول، نسبت ۲ به ۱ متادون+هالوپریدول و نسبت ۱ به ۲ متادون + هالوپریدول تقسیم شد. همه موش‌ها با دریافت دوزهای افزایشی مورفین به مدت ۷ روز معتاد شدند. تمامی داروها در گروه اکتساب ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین در مدت ۷ روز و در گروه بیان ۶۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین در روز هشتم (روز تست) تزریق می‌شدند. برای بررسی تحمل در روز تست، ۳۰ دقیقه قبل و بعد از تزریق مورفین آزمون درد با آب داغ انجام می‌شد. جهت بررسی وابستگی با تزریق نالوکسان، موش‌ها به مدت ۳۰ دقیقه مشاهده رفتاری می‌شدند. سپس داده‌ها با استفاده از روش آنالیز واریانس یک طرفه به کمک نرم افزار sigma stat تحلیل شدند.

یافته‌ها: تزریق مزمن مورفین موجب القای تحمل و وابستگی در موش‌ها گردید. درصد حداکثر اثر ممکن (Maximal Possible Effect- MPE) به عنوان شاخص تحمل در ۲ گروه اکتساب و بیان در ترکیب دارویی متادون ۱ + هالوپریدول ۲ نسبت به مورفین افزایش معنی داری پیدا کرد. همچنین در بررسی وابستگی، کاهش بارز رفتارهای سندرم ترک در گروه‌های درمان ترکیبی مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: به طور کلی نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که احتمالاً ترکیب دارویی متادون و هالوپریدول، خصوصا با نسبت ۱ به ۲ در کاهش تحمل و وابستگی به مورفین از اثربخشی تک تک داروها موثرتر می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: تحمل، وابستگی، مورفین، متادون، هالوپریدول

مقدمه

در حال حاضر از اپیوئیدهایی همچون مورفین برای کنترل و تسکین دردهای شدید حاد و مزمن به طور وسیع استفاده می‌شود. مورفین با اتصال به گیرنده اپیوئیدی μ اثر ضد دردی قوی خود را اعمال می‌کند (۱). اما تجویز طولانی مدت اپیوئیدها باعث بروز تحمل و وابستگی و قطع مصرف این مواد، موجب پیدایش علائمی چون بی‌قراری، اضطراب، پرخاشگری و تحریک پذیری می‌شود که در اصطلاح این علائم را سندرم ترک (Withdrawal syndrome) می‌نامند (۲). به دلیل بروز چنین پدیده‌هایی محدودیت زیادی برای استفاده بالینی از این ترکیبات ایجاد شده است. با توجه به تحقیقات زیاد در این زمینه، هنوز مکانیسم دقیق تحمل، وابستگی و سندرم ترک مصرف اپیوئیدها به طور کامل شناخته نشده است. اما بر اساس برخی از مطالعات انجام شده از بین مکانیسم‌های درگیر در پدیده تحمل و وابستگی به ترکیبات اپیوئیدی، سیستم‌های نوروترانسمیتری مثل نیتریک اکساید (۳)، گلوتامات (۴)، دوپامین (۵) و گیرنده‌های اسیدهای آمینه تحریکی خصوصا گیرنده NMDA (۶) از جایگاه مهمی برخوردار هستند. نقش گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA در فرآیند شکل پذیری سیناپسی مرتبط با اپیوئیدها ثابت شده است (۶). بر پایه مطالعات انجام شده با فعال شدن این گیرنده‌ها ورود کلسیم به داخل سلول افزایش می‌یابد. بدیهی است که افزایش غلظت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

کلسیم درون سلولی می‌تواند سبب فعال سازی انواعی از پیامبرهای ثانویه وابسته به کلسیم و منجر به اثرات متعددی مانند تسهیل فعالیت کلسیم کالمودولین پروتئین کیناز II (CaMkII) (۷)، تنظیم فیدبک مثبت فعالیت پروتئین کیناز C (PKC) (۸)، فعال شدن نیتریک اکساید سنتتاز (NOS) و در نهایت تولید نیتریک اکساید (NO) می‌شود (۹).

NO یک تعدیل کننده عصبی است که توسط آنزیم NOS از ال-آرژنین مشتق می‌شود. آنزیم NOSتوسط کلسیم-کالمودولین پروتئین کیناز II (CaMkII) فعال می‌شود (۱۰). تحقیقات زیادی بیانگر دخالت NO در ایجاد تحمل و وابستگی به مورفین است. شواهدی نیز مبنی بر همکاری NO با سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگری از جمله سیستم گلوتاماترژیک و گیرنده NMDA جهت ایفای نقش خود وجود دارد (۱۱). همچنین تحقیقات انجام شده نشان از ارتباط دوطرفه ای میان ساخت NO و آزاد شدن دوپامین می‌دهد (۱۲و۱۳).

امروزه روش متادون درمانی (Methadone therapy) برای سم زدایی ناشی از اپیوئیدها مناسب‌ترین راه به نظر می‌رسد. متادون یک اپیوئید صناعی بی‌نظیر است که به جای مورفین نیز برای درمان دردهای شدید استفاده می‌شود (۱۴و۱۵). این دارو آگونیست گیرنده اوپیوئیدی و آنتاگونیست گیرنده NMDA است (۱۶). اما متاسفانه برخی از بیماران تحت درمان نگهدارنده با متادون دچار اختلالات روانی همچون اضطراب و افسردگی می‌شوند (۱۷) و از سوی دیگر نیز برخی از این بیماران به این روش درمانی جواب نمی‌دهند. هالوپریدول به عنوان یک داروی بوتیروفنون آنتی سایکوتیک، آنتاگونیست دوپامین بوده و عمدتا تمایل زیادی به گیرنده‌های D2 دوپامینی دارد. از این دارو برای درمان بیماری - روانی مختلف از جمله اسکیزوفرنی، مانیا و سایکوز استفاده می‌شود (۱۸). تحقیقات نشان می‌دهد که این دارو مهار کننده فعالیت CaMkII می‌باشد و به همین دلیل می‌توان از آن در کاهش تحمل و وابستگی اپیوئیدی استفاده کرد (۱۹). بر همین اساس و با توجه به افزایش مطالعات جدید در زمینه اثر داروهای ترکیبی بر انواع بیماری‌ها، در تحقیق حاضر به بررسی اثر ترکیبی متادون و هالوپریدول بر اکتساب و بیان تحمل و وابستگی به مورفین پرداخته شده است.

روش کار

حیوانات: در این پژوهش که یک مطالعه تجربی است از ۹۸ سر موش سوری نر نژاد NMRI (تهیه شده از مؤسسه رازی ایران) با محدوده وزنی ۲±۲۲ گرم مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات در قفس‌های پلکسی گلاس شفاف به صورت چهار تایی نگهداری و برای عادت کردن به محیط جدید چندین روز قبل از شروع آزمایش، به حیوان‌خانه دانشکده منتقل شدند. محل نگهداری حیوانات دارای شرایط مناسب از لحاظ دوره روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته و رطوبت ۴۰-۳۰ ٪ بود و دمای محیط آزمایشگاه و نیز دمای محل نگهداری آن‌ها ۲±۲۱ درجه سانتی-گراد تنظیم شد. همچنین حیوانات در تمامی-گروه‌ها بدون هیچ‌گونه محدودیتی به آب و غذای کافی دسترسی داشتند و هر حیوان فقط یک بار مورد آزمایش قرار گرفت. در تمام مراحل آزمایش اصول اخلاقی پژوهشی در مورد تمام حیوانات رعایت شد.

نحوه گروه بندی حیوانات: در این پژوهش ۹۸ سر موش به دو گروه اکتساب (مزمن) و بیان (حاد) تقسیم شدند. هر گروه شامل ۷ زیر گروه به قرار زیر می‌باشد:

۱- کنترل (فقط مورفین)، ۲- سالین (sham)، ۳- متادون (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)، ۴- هالوپریدول (۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)، ۵-متادون+ هالوپریدول (به ترتیب ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و ۰/۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)، ۶- متادون + هالوپریدول به نسبت ۲ به ۱ (به ترتیب ۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)، ۷- متادون + هالوپریدول به نسبت ۱ به ۲ (به ترتیب ۳/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و ۰/۲ میلی‌گرم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

به ازای هر کیلوگرم) (۱۹،۲۰).

برای بررسی اکتساب تحمل و وابستگی، به کلیه حیوانات در گروه اکتساب طی هفت روز، روزانه دو بار و در روز هشتم یک بار مورفین تزریق شد. در این گروه تمامی داروها در هر زیر گروه، ۳۰ دقیقه قبل از دریافت تمام دوزهای مورفین به آن‌ها تزریق شد. برای بررسی بیان تحمل و وابستگی، به کلیه حیوانات درگروه بیان طی هفت روز، روزانه دو بار مورفین تزریق شد و در روز هشتم ۳۰ دقیقه قبل از گرفتن آخرین دوز مورفین، یک تک دوز از داروی مورد نظر برای آن زیر گروه را دریافت نمودند.

چگونگی ایجاد تحمل و وابستگی: به منظور ایجاد تحمل و وابستگی بر اساس برنامه زیر، مورفین با دوزهای پلکانی میلی گرم بر هر کیلو وزن حیوان طی هفت روز اول روزانه دو نوبت (۸ صبح و ۴ بعدازظهر) و در روز هشتم یک نوبت (۸ صبح) به تمامی موش‌ها تزریق گردید (۲۱). روز اول: ۱۰، روز دوم: ۲۰، روز سوم و چهارم: ۴۰، روز پنجم: ۶۰، روز ششم: ۸۰، روز هفتم: ۱۰۰ و روز هشتم: ۱۰۰.

داروها: در این آزمایش داروهای مورفین سولفات (تماد- ایران)، متادون (تماد- ایران)، هالوپریدول(مینو- ایران) و نالوکسان (تولید دارو- ایران) مورد استفاده قرار گرفت. تمام تزریقات به صورت داخل صفاقی (Intra Peritoneal-IP) انجام و حجم هرتزریق ۰/۲ میلی لیتر در نظر گرفته شد.

تست تحمل درد: در این آزمایش، آستانه درد تمامی موش‌ها در روز تست در دو مرحله(۳۰ دقیقه بعد از تزریق دارو و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق مورفین) از طریق قرار دادن دُم آنها در آب داغ مورد ارزیابی قرار گرفت. نحوه انجام کار به این صورت بود که یک سانتی‌متر انتهای دم موش‌ها در آب با درجه حرارت ۰/۵±۵۶ درجه سانتی‌گراد غوطه ور و بلافاصله کرونومتر روشن می‌شد و هنگامی که حیوان با بیرون کشیدن دم خود از آب، عکس العمل نشان می‌داد کرونومتر قطع می‌گردید. در این آزمایش برای جلوگیری از هرگونه آسیب بافتی، یک زمان قطع ۱۰ ثانیه ای در نظر گرفته شد. یعنی اگر حیوانات تا ۱۰ ثانیه هیچ واکنشی نشان نمی‌دادند دم آن‌ها از آب خارج می‌شد. این تست با فواصل سه دقیقه ای در هر مرحله سه بار انجام و میانگین آن‌ها محاسبه گردید. سپس با قرار دادن میانگین‌ها در فرمول زیر، حداکثر اثر ممکن (MPE: Maximal Possible Effect) بر حسب درصد به دست آمد و داده‌های نهایی جهت انجام آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفت.

$$\%MPE = \frac{\text{تاخیر قبل از تزریق مورفین(ثانیه)} - \text{تاخیر بعد از تزریق مورفین(ثانیه)}}{\text{تاخیر قبل از تزریق مورفین(ثانیه)} - \text{زمان قطع(ثانیه)}} \times 100\%$$

روش القاءِ سندروم ترک و انواع رفتارهای مورد مطالعه: برای ایجاد علائم ترک، دو ساعت پس از تزریق آخرین دوز مورفین در روز تست، مقدار ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان به هر یک از موش‌ها در تمامی گروه‌ها تزریق شد و سپس هر حیوان به صورت جداگانه درون جعبه شفافی با ابعاد ۳۰×۲۰×۲۰ قرار می‌گرفت و علائم رفتاری حیوان در جعبه به مدت ۳۰ دقیقه مشاهده و ثبت می‌شد. موش‌ها رفتارهای متعددی در هنگام القاءِ سندروم ترک نشان می‌دهند. در این مطالعه چهار رفتار کمی شامل تعداد دفعات پریدن (Jumping)، ایستادن (rearing)، لیسیدن اندام‌های جلویی(licking) و اسهال (Diarrhea) مورد بررسی قرار گرفت. در بین این علامت‌ها، پریدن از اهمیت خاصی برخوردار است به طوری که در بسیاری از مقالات تنها به ثبت این علامت اکتفا می‌شود.

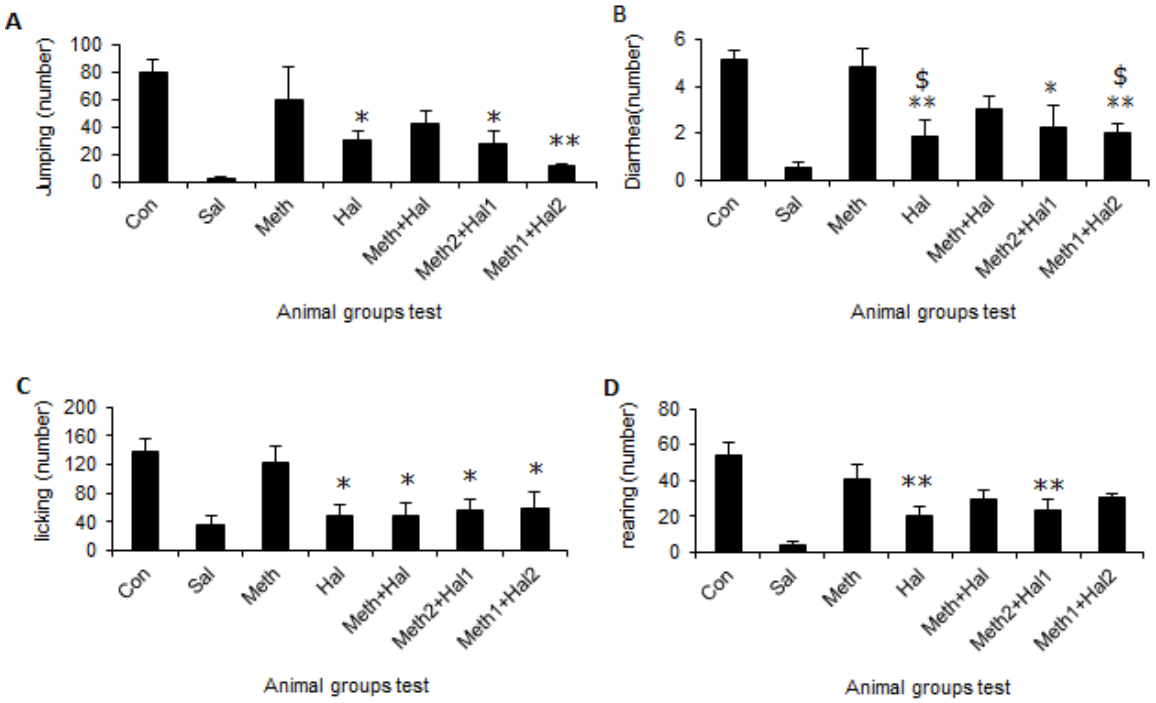
روش‌های آماری: در این مطالعه، برای آنالیز آماری از نرم افزار sigma stat نسخه ۳/۵ سال ۲۰۰۶ استفاده گردید. کلیه نتایج حاصله به صورت میانگین± انحراف معیار بیان شد. برای مقایسه آماری بین گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

تعقیبی توکی استفاده گردید و اختلاف با سطح $p<0/05$ به عنوان پاسخ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی اثر تزریق نالوکسان بر اکتساب وابستگی به مورفین در گروه‌های مورد مطالعه: همان طور که در شکل ۱ مشاهده می‌گردد، پریدن (A) به عنوان شاخص علامت سندرم ترک مورفین، در گروه‌های درمانی هالوپریدول، متادون ۲ + هالوپریدول ۱ و متادون ۱ + هالوپریدول ۲ به ترتیب با میانگین‌های ۶/۲۵ ±۳۰، ۸/۴±۲۸ و ۰/۶۴±۱۲ بروز نموده است که نسبت به گروه کنترل با میانگین ۹/۸۹±۷۹/۲۵ کاهش معنی داری داشته است (به ترتیب با احتمال $p<0/05$ و $p<0/05$ و $p<0/01$). تعداد دفعات اسهال (B) در گروه‌های درمانی هالوپریدول، متادون ۲ + هالوپریدول ۱ و متادون ۱ + هالوپریدول۲ به ترتیب با میانگین‌های ۰/۷۴±۱/۸۳، ۰/۹±۲/۲۵ و ۰/۳۶±۲ بروز نمود که نسبت به گروه کنترل با میانگین ۰/۴±۵/۱۶ کاهش معنی داری را نشان می‌دهد (به ترتیب با احتمال $p<0/01$ و $p<0/05$ و $p<0/01$). تعداد دفعات لیس زدن(C) در گروه‌های درمانی هالوپریدول، متادون ۱ + هالوپریدول ۱، متادون ۲ + هالوپریدول ۱ و متادون ۱ + هالوپریدول ۲، به ترتیب به میزان ۱۵±۴۸، ۱۶/۷۴±۴۹/۴۲، ۱۶/۴۳ ±۵۵/۱۴ و ۲۴±۵۷/۷۵ کاهش یافت که نسبت به گروه کنترل ۱۷/۷۱±۱۳۸/۲۸ به شکل بارزی معنی دار بود ($p<0/05$). تعداد دفعات ایستادن (D) در گروهای درمانی هالوپریدول و متادون ۲ + هالوپریدول ۱ با میانگین‌های ۵/۲۷±۲۰ و ۶/۹۴±۲۳ در مقایسه با گروه کنترل با میانگین ۶/۸۶±۵۴ به طور معنی داری کاهش یافته است ($p<0/01$).

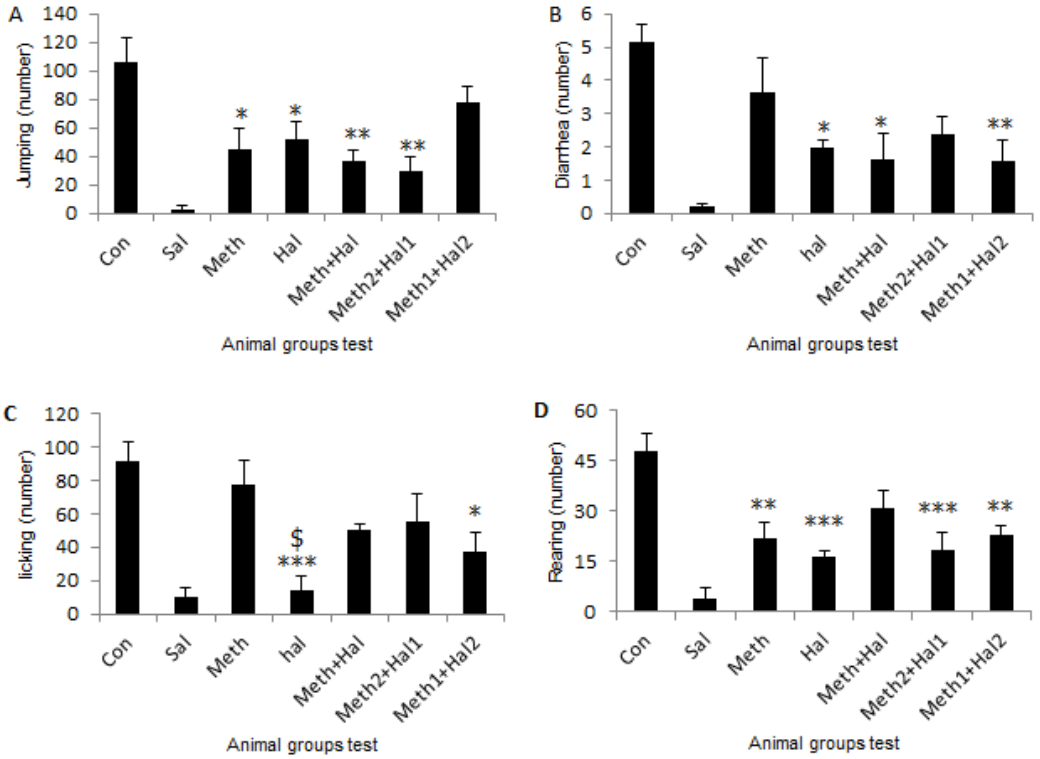


شکل ۱- اثر تزریق نالوکسان بر اکتساب وابستگی به مورفین در گروه‌های مورد مطالعه

A: پریدن، B: اسهال، C: لیس زدن، D: ایستادن. Con: کنترل، Sal: سالین، Meth: متادون، Hal: هالوپریدول. ستون‌ها نشان دهنده Mean ± SEM می‌باشد (n=۷). علامت * و ** نشانه تفاوت معنی دار با گروه مورفین می‌باشد (به ترتیب با $p<0/05$ و $p<0/01$). علامت $ نشانه تفاوت معنی دار با متادون می باشد ($p<0/05$).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

بررسی اثر تزریق نالوکسان بر بیان وابستگی به مورفین در گروه‌های مورد مطالعه: همان‌طور که در شکل ۲ ملاحظه می‌شود، پریدن(A) در گروه‌های درمانی متادون و هالوپریدول با میانگین‌های ۱۴/۸۱±۴۵ و ۱۱/۷۸±۵۲/۴ و در گروه‌های درمانی ترکیبی متادون ۱ + هالوپریدول ۱ و متادون ۲ + هالوپریدول ۱، با میانگین‌های ۷/۸۷±۳۷ و ۹/۳۷±۲۹/۷۵ در مقایسه با گروه کنترل با میانگین ۱۶/۷۶±۱۰۶ کاهش معنی‌داری را نشان داد (در گروه‌های درمانی با احتمال $p<0/05$ و در گروه‌های درمانی ترکیبی با احتمال $p<0/01$). تعداد دفعات اسهال (B) در گروه‌های درمانی هالوپریدول، متادون ۱ + هالوپریدول ۱ و متادون ۱ + هالوپریدول ۲ به ترتیب با میانگین‌های ۰/۲±۲، ۰/۸± ۱/۶ و ۰/۶۴± ۱/۵۷ کاهش یافت که نسبت به گروه کنترل با میانگین۰/۵۴± ۵/۱۶ به صورت مشخص معنی‌دار بود (به ترتیب با احتمال $p<0/05$ و $p<0/05$ و $p<0/01$). تعداد دفعات لیس زدن (C) به عنوان یکی دیگر از علائم وابستگی در گروه‌های تحت درمان با هالوپریدول و متادون ۱ + هالوپریدول ۲، با میانگین‌های ۸/۶۵±۱۴/۶۶ و ۱۱/۷۸±۳۷ در مقابل گروه کنترل با میانگین ۱۱/۹۵±۹۱/۳۳ کاهش معنی داری را نشان داد (به ترتیب با احتمال $p<0/001$ و $p<0/05$). تعداد موارد ایستادن (D) در گروه‌های درمانی متادون و متادون۱+ هالوپریدول۲ با میانگین‌های۴/۶±۲۲ و ۲/۴±۲۳ در مقایسه با گروه کنترل با میانگین ۵±۴۷/۸۳ به طور معنی داری کاهش یافت ($p<0/01$). علاوه بر این دو گروه، گروه‌های هالوپریدول و متادون۲+هالوپریدول۱ با میانگین‌های ۲/۰۷±۱۶/۱۴و ۵±۱۸/۶ نیز نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان دادند ($p<0/001$).



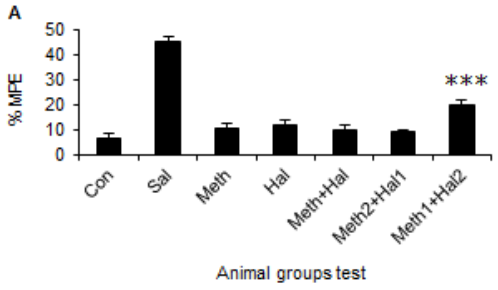
شکل ۲- اثر تزریق نالوکسان بر بیان وابستگی به مورفین در گروه‌های مورد مطالعه

A: پریدن، B: اسهال ، C: لیس زدن، D: ایستادن. Con: کنترل، Sal: سالین، Meth: متادون، Hal: هالوپریدول. ستون‌ها نشان دهنده Mean ± SEM می‌باشد (n=۷). علامت * و ** و*** نشانه تفاوت معنی دار با گروه مورفین می‌باشد (به ترتیب با $p<0/05$ و $p<0/01$ و$p<0/001$). علامت $ نشانه تفاوت معنی دار با متادون می‌باشد ($p<0/05$).

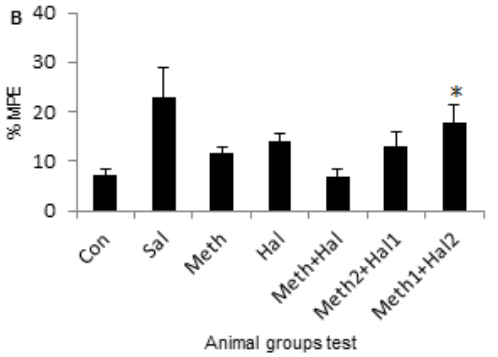
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

بررسی اثر اکتساب تحمل به مورفین در گروه‌های مورد مطالعه: همان‌طور که در شکل ۳ ملاحظه می‌گردد درصد MPE در گروه درمانی متادون ۱ + هالوپریدول ۲ با میانگین ۱۹/۴۹±۲/۳۴ نسبت به گروه کنترل با میانگین ۶/۴۴±۱/۶۷ افزایش معنی داری را نشان می‌دهد (p<۰/۰۰۱). به عبارت دیگر می‌توان گفت که گروه درمانی متادون ۱ + هالوپریدول ۲ پاسخ ضد دردی به مورفین را افزایش و در نتیجه موجب کاهش بیان تحمل شده است.

بررسی اثر بیان تحمل به مورفین در گروه‌های مورد مطالعه: همان طور که در شکل ۴ مشاهده می‌شود فقط گروه درمانی متادون ۱ + هالوپریدول ۲ با میانگین ۱۷/۹۲±۳/۳۳ نسبت به گروه کنترل با میانگین ۷/۰۵±۱/۴۹ توانسته است



شکل ۳- اثر اکتساب تحمل به مورفین در گروه‌های مورد مطالعه
Con: کنترل، Sal: سالین، Meth: متادون، Hal: هالوپریدول.
ستون‌ها نشان دهنده Mean ± SEM می‌باشد(n=۷). علامت *** نشانه تفاوت معنی دار با گروه مورفین می‌باشد (p<۰/۰۰۱).



شکل ۴- اثر بیان تحمل به مورفین در گروه‌های مورد مطالعه
Con: کنترل، Sal: سالین، Meth: متادون، Hal: هالوپریدول.
ستون‌ها نشان دهنده Mean ± SEM می‌باشد (n=۷). علامت * نشانه تفاوت معنی دار با گروه مورفین می‌باشد (p<۰/۰۵).

که درصد MPE را افزایش و میزان بیان تحمل را به شکل معنی داری کاهش بدهد (p<۰/۰۵).

بحث و نتیجه گیری

نتایج آزمایش‌های انجام شده نشان داد که تجویز مزمن مورفین به مدت ۷ روز سبب بروز تحمل به اثرات بی دردی این ماده می‌شود. از سوی دیگر نیز به دنبال قطع مصرف مورفین، علائم سندرم ترک که نشان دهنده وابستگی به این داروی مخدر است، آشکار گردید. این یافته‌ها با نتایج دیگر محققان در زمینه مصرف مزمن مورفین کاملا مطابقت داشته و تاییدی برای ادامه آزمایش‌های این مطالعه می‌باشد (۲۳-۲۱). به طور کلی نتایج این مطالعه نشان داد که در هر دو گروه اکتساب و بیان، تجویز ترکیب دارویی متادون۱ + هالوپریدول ۲ نسبت به سایر داروها می‌تواند تحمل به اثرات بی دردی مورفین را به شکل معنی داری کاهش بدهد. به عبارت دیگر می‌توان گفت که ترکیب دارویی فوق الذکر موجب افزایش پاسخ ضد دردی مورفین و در نتیجه کاهش تحمل شده است. ادامه کار در مورد نتایج وابستگی هم نشان داد که در گروه اکتساب، علی رغم گروه بیان، ترکیب دارویی یاد شده توانایی کاهش وابستگی را به میزان بارزی نسبت به سایر گروه‌ها دارد.

مطالعات متعدد نشان داده است که مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDAاز بروز تحمل و وابستگی نسبت به مورفین جلوگیری می‌کند (۲۲و۲۳). متادون آگونیست گیرنده μ و آنتاگونیست گیرنده NMDA است و به همین دلیل می‌تواند علاوه بر اثرات بی دردی، از تحمل و وابستگی به مورفین ممانعت کند (۱۶). در این زمینه تحقیقات انجام شده توسط ویستلر و همکارانش نشان داده است که در درمان دردهای مزمن، تجویز مورفین به همراه دوزهای پایینی از متادون می‌تواند موجب افزایش اثر ضددردی مورفین شود. همچنین بر اساس این تحقیقات بیمارانی که نیاز به مصرف طولانی مدت اپیوئیدها دارند، می‌توانند با استفاده ترکیبی از مورفین و متادن باعث کاهش وابستگی به این مواد شوند

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

(۱). اما نتایج حاصل از آزمایش‌های مطالعه حاضر نشان داد که تجویز متادون به صورت مزمن (اکتساب) و حاد (بیان) تحمل را کاهش می‌دهد اما این کاهش نسبت به گروه کنترل معنی دار نبود. همچنین مقایسه نتایج بررسی علائم سندرم ترک نشان داد که فقط تجویز حاد متادون توانسته است کاهش معنی داری در رفتارهای پریدن به عنوان شاخص علائم سندرم ترک و ایستادن روی دوپا نسبت به گروه کنترل ایجاد کند و در بروز دیگر علائم کاهش قابل توجهی ایجاد نکرده است. احتمالا با در نظر گرفتن این نکته که متادون خود یک داروی اپیوئید صناعی می‌باشد بتوان بروز این رفتارها را تا حدودی توجیه کرد.

نتایج این تحقیق در زمینه تجویز هالوپریدول نشان داد که مصرف این دارو به تنهایی باعث کاهش معنی دار تحمل نسبت به گروه کنترل نشد. اما در بررسی وابستگی مصرف مزمن و حاد هالوپریدول تمام علائم سندم ترک را نسبت به گروه کنترل به شکل معنی داری کاهش داد. مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که داروهای آنتی سایکوتیک توانایی کاهش تحمل و وابستگی ناشی از مصرف مزمن مورفین را دارند (۱۹). شاید دلیل وقوع چنین پدیده‌ای این باشد که بر اساس پژوهش‌های صورت گرفته در این زمینه، درمان طولانی مدت با مورفین باعث افزایش فعالیت CaMkII در بدن می‌شود. همچنین ثابت شده است که مهار نخاعی و بالای نخاعی CaMkII نه تنها باعث جلوگیری بلکه همچنین تحمل به بی دردی و وابستگی فیزیکی اپیوئیدی را در چندین مدل از جوندگان معکوس می‌کند (۲۴و۲۵). مطالعه انجام شده توسط یانگ و همکارانش نشان داده است که هالوپریدول به عنوان یک داروی آنتی سایکوتیک با مهار فعالیت CaMkII می‌تواند تحمل و وابستگی ناشی از مواد اپیوئیدی را کاهش دهد (۱۹). همچنان که قبلا ذکر شد هالوپریدول را بیشتر به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی D2 می‌شناسند. تحقیقات گذشته نشان دهنده توانایی آنتاگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی در مهار فعالیت حرکتی (۲۶)، ترجیح مکانی شرطی شده (۲۷) و خودتجویزی (۲۸) مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی می‌باشد. بنابراین مکانیسم احتمالی ذکر شده شاید توجیه کننده کاهش بروز علائم ترک مورفین طی مصرف این دارو باشد.

اما آنچه مسلم است در نتایج به دست آمده اثر ترکیبی متادون و هالوپریدول در کاهش تحمل و وابستگی به مورفین از اثربخشی تک تک داروها موثرتر بوده است. با توجه به اینکه هالوپریدول و متادون هر یک از طریق مکانیسم‌های مخصوص به خود در این پدیده عمل می‌کنند، شاید همگرایی این مکانیسم‌ها در سلول منجر به تاثیر بیشتر این کمپلکس شده است. بر اساس یافته‌های برخی از دانشمندان CaMkII می‌تواند گیرنده NMDA را فسفریله کند و این موضوع باعث افزایش فعالیت رسپتور NMDA و نفوذ کلسیم از میان کانال‌ها می‌شود. این فیدبک مثبت میان CaMkII و گیرنده‌NMDA می‌تواند به عنوان مکانیسم تقویت کننده فعالیتCaMkII و گیرنده NMDA در تحمل و وابستگی به اپیوئیدها مطرح است (۱۹). این مسئله کاهش بروز تحمل و وابستگی را در تحقیق حاضر به دنبال مهار فعالیت CaMkII توسط هالوپریدول و مهار گیرنده NMDA توسط متادون توجیه می‌کند. به هر حال نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز ترکیب دارویی متادون و هالوپریدول به صورت حاد یا مزمن باعث کاهش بیان و اکتساب تحمل و وابستگی ناشی از مصرف مورفین می‌شود. از آنجایی که امروزه متادون، داروی رایج برای درمان معتادان می‌باشد و همچنین با توجه به اثرات آنتی سایکوتیک هالوپریدول به عنوان یک داروی موثر در درمان اختلالات روانی، پیشنهاد می‌شود احتمالاً بتوان از ترکیب داروهای ذکر شده به شکل موثرتری برای پیشگیری و درمان تحمل و وابستگی به اپیوئیدهایی همچون مورفین استفاده کرد. برای این منظور تحقیقات تکمیلی لازم است که در مطالعات بعدی مد نظر خواهد بود.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

منابع

1. Whistler JL, He L. An opiate cocktail that reduces morphine tolerance and dependence. Curr Biol. 2005; 15(11):1028-33.
2. Koob GF. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. Neuropharmacology. 2009; 56:18-31.
3. Ozdemir E, Bagcivan I, Durmus N, Altun A, Gursoy S. The nitric oxide-cGMP signaling pathway plays a significant role in tolerance to the analgesic effect of morphine. Can J Physiol Pharmacol. 2011; 89(2):89-95.
4. Capone F, Adriani W, Shumilina M, Izykenova G, Granstrem O, Dambinova S, et al. Autoantibodies against opioid or glutamate receptors are associated with changes in morphine reward and physical dependence in mice. Psychopharmacology. 2008; 197(4):535-48.
5. Zarrindast MR, Dinkoub Z, Homayoun H, Bakhtiarian A, Khavandgar S. Dopamine receptor mechanism(s) and morphine tolerance in mice. J Psycho-pharmacol . 2002; 16(3):261-6.
6. Noda Y, Nabeshima T. Opiate physical dependence and N-methyl-D-aspartate receptors. Eur J Pharmacol. 2004; 500(1-3):121-8.
7. Mestek A, Hurley JH, Bye LS, Campbell AD, Chen Y, Tian M, et al. The human μ-opioid receptor: modulation of functional desensitization by calcium/ calmodulin – dependent kinase and protein kinase C. J Neurosci. 1995; 15:2396-2406.
8. Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. Brain Res Rev. 1999; 30:289-304.
9. Heinzen EL, Pollack EM. Pharmacodynamics of morphine-induced neuronal Nitric Oxide production and antinociceptive tolerance development. Brain Res. 2004;1023(2):175-84.
10. Takata T, Kimura J, Tsuchiya Y, Naito Y, Watanabe Y. Calcium/ calmodulin- dependent protein kinases as potential targets of nitric oxide. Nitric Oxide. 2011; 25(2):145-52.
11. Kiss JP, Vizi ES. Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission. Trends Neurosci. 2001; 24(4): 211-5.
12. Hong JT, Kim HC, Kim HS, Lee YM, Oh KW. The role of nitric oxide on glutaminergic modulation of dopaminergic activation. Pharmacol Res. 2005; 52(4): 298-301.
13. Hoque KE, Indorkar RP, Sammut S, West AR. Impact of dopamine-glutamate interactions on striatal neuronal nitric oxide synthase activity. Psycho-pharmacology. 2010; 207(4): 571-81.
14. Inturrisi CE. Pharmacology of methadone and its isomers. Minerva anestesiol. 2005; 71(7-8):435-7.
15. Scimeca MM, Savage SR, Portenoy R, Lowinson J. Treatment of pain in methadone- maintained patients, Mt Sinai J Med. 2000; 67(5-6):412-422.
16. Davis AM, Inturrisi CE. D-methadone blocks morphine tolerance and NMDA-induced hyperalgesia. J Pharmacol Exp Therap.1999; 289:1048-1053.
17. Callaly T, Trauer T, Munro L, Whelan G. Prevalence of psychiatric disorder in a methadone maintenance population. Aust N Z J Psychiatry. 2001; 35(5): 601-5.
18. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilmans. The Pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006; 461-92.
19. Yang C, Chen Y, Tang L, Wang ZJ. Haloperidol disrupts opioid antinociceptive tolerance and physical dependence. J Pharmacol Exp Ther. 2011; 338(1):164-72.
20. Tramullas M, Martínez-Cué C, Hurlé MA.Facilitation of avoidance behaviour in mice chronically treated with heroin or

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

methadone. Behav Brain Res. 2008; 189(2): 332-40.

21. Li T, Hou Y, Cao W, Yan CX, Chen T, Li SB. Naloxone – precipitated withdrawal enhances ERK phosphorilation in prefrontal association cortex and accumbens of morphine – dependent mice. Neurosci Let.2010; 468:348-352.

22. Mendez IA, Trujillo KA. NMDA receptor antagonists inhibit opiate antinociceptive tolerance and locomotor sensitization in rats. Psychopharmacology. 2008; 196(3):497-509.

23. Gonzalez P, Cabello P, Germany A, Norris B, Contreras E. Decrease of tolerance to, and physical dependence on morphine by glutamate receptor antagonists. Eur J Pharmacol. 1997; 332:257-262.

24. Wang ZJ, Tang L, and Xin L. Reversal of morphine antinociceptive tolerance by acute spinal inhibition of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II. Eur J Pharmacol. 2003; 465:199–200.

25. Tang L, Shukla PK, Wang LX, Wang ZJ. Reversal of morphine antinociceptive tolerance and dependence by the acute supraspinal inhibition of Ca2+/ calmodulin-dependent protein kinase II. J Pharmacol Exp Ther. 2006; 317:901–909.

26. Cook CD, Beardsley PM. The modulatory actions of dopamine D2/3 agonists and antagonists on the locomotor-activating effects of morphine and caffeine in mice. Pharmacol Biochem Behav. 2003; 75(2): 363-71.

27. Manzanedo C, Aguilar MA, Rodriguez-Arias M, Minarro J. Effects of dopamine antagonists with different receptor blockade profiles on morphine induced place preference in male mice. Behav Brain Res. 2001; 121:189–197.

28. Laviolette SR, Nader K, Van der kooy D. Motivational state determines the functional role of the mesolimbic dopamine system in the mediation of opiate reward processes. Behav Brain Res. 2002; 129:17-29.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

The combination effect of methadone and haloperidol on the acquisition and expression of morphine tolerance and dependence in male mice

Zahra Kiasalari, PhD. Associate Professor of Medical Physiology, Neurophysiology Research Center, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran. kiasalari@yahoo.com
***Esmat yaghoutpoor,** MSc. Master of Science Animal physiology, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran (*Corresponding author). esmatyaghoutpoor@yahoo.com
Mohsen Khalili, Ph.D, Professor of Medical Physiology, Department of Physiology, Neurophysiology Research Center, School of Medicine, Shahed Universit, Tehran, Iran. najafabady@yahoo.com
Samira Vahidi, MSc. Master of Science Animal physiology, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran. samiravahidi@yahoo.com

Abstract

Background: Today opioids are used to control and relieve acute and chronic pain. However, the incidence of both tolerance and dependence phenomena are the two major problems in the people who take these drugs. So, in this study the combination effect of haloperidol and methadone on the acquisition and expression of morphine dependence and tolerance have been examined.
Methods: In this experimental study ninety-eight NMRI male mice were randomly divided into acquisition and expression groups. Each group was divided into seven sub-groups: control, sham (saline), methadone, haloperidol, haloperidol + methadone, methadone + haloperidol ratio of 2 to 1 and methadone + haloperidol ratio of 1 to 2. All groups were addicted with gradually increasing doses of morphine for 7 consecutive days. All drugs, in the acquisition group were injected 30 minutes before morphine injection for 7 days and in the expression group 30 minutes before morphine injection on the 8th day (test day). Morphine tolerance was measured by tail immersion test for 30 minutes before and after administration of morphine on the test day. To assess the dependence, mice were administered with naloxone and then withdrawal behaviors were observed for 30 minutes. Then data were analyzed using one-way ANOVA by sigma stat software.
Results: Chronic morphine injections induced tolerance and dependence in mice. Percentage of Maximal Possible Effect (MPE) as a tolerance index was significantly increased in acquisition and expression groups which received drugs combination methadone 1 + haloperidol 2 as compared to control groups. About the dependence, the marked decrease was shown in withdrawal behaviors in the combination therapy groups.
Conclusions: However, our results have shown that probably methadone and haloperidol combination treatment, especially in the ratio of 1 to 2 could reduce tolerance and dependence more than single drug treatment animal groups.

Keywords: Tolerance, Dependence, Morphine, Methadone, Haloperidol.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]