



Dual effect of topiramate on the expression of tolerance to analgesic effects of morphine in mice

Mina Ranjbaran¹, Shohreh Javadzadeh², Maryam Khosravi², Hassan Ghoshooni³, Seyedeh Maedeh Fatemi¹,
Jamal Shams⁴, Hedayat Sahraei^{1*}

1. Neuroscience Research Center, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2. Dept. of Biology, School of Science, AZAD Islamic University, Tehran north Branch, Tehran, Iran

3. Dept. of Physiology and Biophysics, School of Medicine, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4. Dept. of Psychiatry, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 16 July 2013

Accepted: 16 Nov 2013

Abstract

Introduction: Topiramate is an anti-convulsant drug, which produces its effects via glutamate metabotropic receptors inhibition and/or GABA receptor excitation. In the present study, attempts were made to investigate the effects of topiramate on the tolerance to morphine-induced analgesia activity in male NMRI mice (20-30 g).

Methods: Hot plate method was chosen for the study. First of all the analgesic effects of morphine and topiramate on mice were investigated. Then, the animals became tolerant to morphine (50 mg/kg; twice daily for three consecutive days). Different doses of topiramate were administered to the animals 30 min before each morphine (50 mg/kg) injections (acquisition) during tolerance development or on the test day, 30 min before the experiment.

Results: Subcutaneous morphine injection (10 mg/kg) induced analgesia. However, intraperitoneal administration of topiramate (0.5, 2.5 and 5 mg/kg) had no effect. In addition, topiramate (0.5, 2.5 and 5 mg/kg) did not affect morphine-induced analgesia. Administration of a single daily dose of morphine (50 mg/kg; twice daily) for 3 days, induced tolerance. Injections of topiramate (0.5 and 2.5 mg/kg) had no effects on the acquisition of morphine tolerance. However, topiramate (0.5 and 2.5 mg/kg) enhanced the expression of morphine tolerance. The drug reduced the expression of morphine tolerance at the dose of 5 mg/kg.

Conclusion: Topiramate showed a biphasic effect on the expression of tolerance to morphine-induced analgesia in lower and higher doses which may be due to glutamate and/or GABAergic mechanisms.

Key words: Analgesia, Morphine, Topiramate, Tolerance, Mice

* Corresponding author e-mail: h.sahraei@bmsu.ac.ir
Available online at: www.phypha.ir/ppj

اثر دوگانه توپیرامات بر بیان تحمل به اثرات ضدردی مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی

مینا رنجبران^۱، شهره جوادزاده^۲، مریم خسروی^۲، حسن قشونی^۳، سیده مائده فاطمی^۱، جمال شمس^۴، هدایت صحرايي^{۱*}
 ۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران
 ۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران
 ۳. گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران
 ۴. گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
 دریافت: ۲۵ تیر ۹۲ پذیرش: ۲۵ آبان ۹۲

چکیده

مقدمه: توپیرامات یک داروی ضدصرع است که اثر خود را از طریق مهار گیرنده‌های متابوتروپیکی گلوتاماتی و یا تحریک گیرنده‌های گابا اعمال می‌کند. در مطالعه حاضر کوشش شده است که تأثیر توپیرامات بر کسب و بیان تحمل به اثرات ضدردی مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI (۳۰-۲۰ گرم) بررسی شود.
روش‌ها: از روش صفحه داغ استفاده شد. ابتدا اثر ضدردی مورفین و توپیرامات در القاء بیدردی بررسی شد. سپس حیوانات با دریافت مورفین (۵۰ mg/kg)، دوبار در روز/سه روز) نسبت به آن تحمل پیدا کردند. دوزهای مختلف توپیرامات (۳۰ دقیقه قبل از تجویز مورفین در روزهای القاء تحمل (کسب) و یا در روز تست ۳۰ دقیقه قبل از شروع تست (بیان) به حیوانات تجویز شد.
یافته‌ها: تجویز مورفین (۱۰ mg/kg) بصورت زیر جلدی باعث القاء بی‌دردی در حیوانات شد. ولی تجویز داخل صفاقی توپیرامات (۰/۵، ۲/۵ و ۵) اثری نداشت. تجویز توپیرامات نتوانست اثر مورفین را در القاء بی‌دردی مهار کند. تزریق مورفین (۵۰ mg/kg)، دوبار در روز/سه روز) موجب القاء تحمل به اثرات ضدردی آن شد. تجویز توپیرامات (۰/۵ و ۲/۵) نتوانست کسب تحمل به مورفین را خنثی سازد. تجویز توپیرامات (۰/۵ و ۲/۵) نتوانست بیان تحمل به مورفین را تقویت نماید. تجویز دوز ۵ mg/kg توپیرامات سبب کاهش بیان تحمل به مورفین شد.
نتیجه گیری: توپیرامات اثر دوگانه ای را بر بیان تحمل به مورفین در دوز کم و زیاد از خود نشان می‌دهد که ممکن است از طریق مکانیسم‌های گلوتاماتی و/یا گابائریژیک باشد.

واژه‌های کلیدی: بی‌دردی، مورفین، توپیرامات، تحمل، موش کوچک آزمایشگاهی

مقدمه

کودکان کاربرد بالینی دارد [۶، ۹، ۱۳]. این دارو همچنین در درمان سردردهای میگرنی و غیر میگرنی مؤثر بوده [۳، ۲۳] و محققین حتی برای آن اثرات کاهش وزن نیز در نظر گرفته‌اند [۲]. تصور می‌شود که توپیرامات اثرات خود را از طریق فعال سازی گیرنده‌های گابا-آ [۲۳]، گابا-ب [۱۷] و همچنین مهار گیرنده‌های متابوتروپیکی گلوتاماتی [۸] انجام می‌دهد. کاهش جریان یونی کلسیمی و سدیمی [۲۵] نیز از اثرات دیگری

توپیرامات یک داروی ضد صرع است که در درمان انواع متفاوت صرع از جمله صرع عمومی، صرع کانونی و صرع

h.sahraei@bmsu.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

بیوستنز اوپیوئیدهای درونزاد مانند پرو-داینورفین و اندورفین و پرو-انکفالین [۱۸]، غیر حساس شدن گیرنده های گلوتاماتی ایونوتروپیکی (NMDA و AMPA/Kinase) (۵)، افزایش کارائی گیرنده های متابوتروپیکی گلوتاماتی و غیر حساس شدن گیرنده های دوپامینی [۲۰]، کاهش بیوستنز دوپامین و گلوتامات [۱۹، ۲۰]، افزایش فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز، و در نتیجه افزایش مقدار آدنوزین منو فسفات حلقوی [۲۰] و افزایش نفوذ پذیری غشاء به یون سدیم [۲۸] نیز از عواقب بروز تحمل به مورفین در مغز است. با این همه بایستی اشاره شود که تحمل به همه اثرات مورفین ایجاد نمی شود و به همین دلیل با افزایش دوز مورفین خطر بروز عواقبی چون وقفه تنفسی و به دنبال آن مرگ برای مصرف کننده همواره وجود دارد. به همین دلیل یافتن راههایی که بتواند تحمل به مورفین را کاهش داده و بی‌دردی آن را افزایش دهد از مهمترین اهداف برنامه‌های تحقیقاتی در این زمینه است. این تحقیق برای پاسخگویی به این سؤال که آیا توپیرامات می‌تواند بر القاء و بیان تحمل به اثرات ضد درد مورفین مؤثر باشد؟ طراحی و اجرا شده است.

مواد و روش ها

در این تحقیق از موشهای کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI تهیه شده از انستیتو پاستور ایران با میانگین وزنی ۳۰-۲۰ گرم استفاده شد (در مجموع ۱۶۸ سر در کل آزمایشها). حیوانات در محل نگهداری حیوانات در آزمایشگاههای علوم پایه اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) و در قفسهای ۸ تایی با دوره شبانه روزی طبیعی و در دمای ۲۲-۲۴°C، با آب و غذای کافی نگهداری می شدند. در هر سری آزمایش ۸ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت.

برای بررسی درد در حیوانات از روش صفحه داغ (Hot Plate) استفاده شد. در این روش از یک Heater استفاده می شود که با یک پیچ تنظیم، درجه حرارت آن در ۴۵ درجه سانتیگراد ثابت می ماند (دستگاه Hot Plate Model M13 ساخت شرکت پارس آزما، اصفهان، ایران). در این روش ابتدا دمای صفحه در ۴۵ درجه سانتی گراد تنظیم شده و سپس حیوان بر روی آن قرار می گرفت. مدت زمانی که طول

است که برای توپیرامات پیشنهاد شده است. از سوی دیگر، در تحقیقات مختلف تأثیر توپیرامات در درمان اعتیاد به داروهای اعتیادآور مختلف مورد بررسی کلینیکی قرار گرفته است. در همین زمینه اثر توپیرامات در کاهش تمایل به مصرف الکل به اثبات رسیده است [۱۴]. همچنین از این دارو در کاهش عوارض ناشی از قطع مصرف نیکوتین نیز استفاده کرده اند [۲۴]. در مورد کوکائین نیز گزارشهای بسیار زیادی وجود دارند که از تأثیر توپیرامات بر کاهش تمایل به مصرف کوکائین حکایت دارند [۴، ۱۶، ۲۷]. تأثیر توپیرامات بر کاهش سرخوشی ناشی از آمفتامینها هم مورد تأکید است [۱۵]. یک تحقیق موردی توسط آخوندزاده و همکاران نشان می دهد که توپیرامات توانسته است ولع مصرف اکستازی را نیز کاهش دهد [۱]. در مورد تأثیر توپیرامات بر تحمل به مورفین تحقیقات زیادی صورت نگرفته است اما تصور می شود که توپیرامات در کاهش عوارض فیزیکی ترک اوپیوئیدها مؤثر است [۲۹]. لازم به ذکر است که اثر توپیرامات بر حساسیت دارویی و ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش کوچک آزمایشگاهی قبلاً توسط این گروه مورد بررسی قرار گرفته است [۵، ۱۲].

بروز تحمل به اثرات ضد درد مورفین از مهمترین دلایل محدودیت مصرف طولانی مدت آن است. از نظر بالینی تحمل به حالتی اطلاق می شود که دوز مؤثر مورفین در طی دوران درمان کارائی خود را در القاء بی‌دردی از دست داده و نیاز به دوزهای بالاتر دارو بوجود آید [۱۱]. تحقیقات گسترده‌ای از چندین ده سال پیش به منظور یافتن راه حل‌هایی برای کاهش تحمل به مورفین انجام شده است و اکنون از نظر سلولی-مولکولی و نیز از نظر ساختاری، عملکرد مورفین در القاء تحمل بخوبی شناخته شده است [۱۸، ۱۹، ۲۶، ۲۸]. بر این اساس، از نظر ساختاری، در هنگام بروز تحمل به مورفین تغییرات وسیع سلولی و مولکولی در نواحی مختلف دستگاه عصبی به وقوع می پیوندد. از مهمترین این تغییرات می توان به کاهش اندازه و تعداد سیناپسهای دوپامینی [۲۱]، اوپیوئیدی [۲۶]، و گلوتاماتی [۱۹]، و نیز تغییر شکل نورون‌ها و کاهش نوروفیلان‌های درون آنها اشاره کرد [۲۰]. از نظر سلولی نیز غیر حساس شدن و یا تنظیم کاهشی تعداد گیرنده‌های اوپیوئیدی در مناطق مختلف دستگاه عصبی [۲۸]، افزایش

(۹ صبح و ۱۶ عصر). در روز چهارم وجود تحمل با تزریق دوز مؤثر مورفین (۱۰ mg/kg) بررسی شد. گروه کنترل در روزهای القاء تحمل، به جای مورفین سالیین دریافت کردند. نتایج در نمودار ۴ آمده است.

بررسی اثر توپیرامات بر کسب تحمل به اثرات

ضد دردی مورفین: سه گروه از حیوانات در سه روز متوالی و در هر روز دو نوبت دوز ۵۰ mg/kg مورفین را بصورت زیر جلدی دریافت کردند. در هر نوبت ۳۰ دقیقه قبل از دریافت مورفین، به حیوانات یکی از دوزهای توپیرامات (۰/۵، ۲/۵ و ۵) بصورت داخل صفاقی تجویز شد. در روز چهارم وجود تحمل با تزریق دوز مؤثر مورفین (۱۰ mg/kg) بررسی می شد. گروه کنترل به جای توپیرامات، سالیین دریافت کردند (نمودار ۵).

بررسی اثر توپیرامات بر بیان تحمل به اثرات

ضد دردی مورفین: سه گروه دیگر از حیوانات در سه روز متوالی و در هر روز دو نوبت دوز ۵۰ mg/kg مورفین را بصورت زیر جلدی دریافت کردند. در روز چهارم، ابتدا به حیوانات یکی از دوزهای توپیرامات (۰/۵، ۲/۵ و ۵) بصورت داخل صفاقی تجویز شد و ۳۰ دقیقه بعد مورفین (۱۰ mg/kg) تجویز شد و در نهایت تست بی دردی انجام شد. گروه کنترل به جای توپیرامات، سالیین دریافت کردند. (نمودار ۶).

اطلاعات بدست آمده بصورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد (SEM \pm Mean) زمان بلند کردن پا از روی صفحه بیان شدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون t-test غیر مزدوج (Un-paired t-test) و یا آنالیز واریانس یک طرفه و بدنبال آن تست توکی استفاده شد. $P < 0/05$ مرز معنی دار بودن اطلاعات در نظر گرفته شد.

یافته ها

القاء بی دردی توسط مورفین در موشهای

کوچک آزمایشگاهی نر: برای بررسی اثر مورفین بر القاء بی دردی در موشهای کوچک آزمایشگاهی، حیوانات به چهار گروه تقسیم شدند. یک گروه سالیین (به روش ذکر شده در قسمت روشها) دریافت کرد و سه گروه دیگر دوزهای مختلف

می کشید تا حیوان اندام انتهائی خود را از سطح صفحه جدا کند اندازه گیری شده و این عمل برای هر حیوان در طی یک زمان ۳۰ دقیقه ای سه بار تکرار شده و میانگین این سه بار به عنوان پاسخ حیوان ثبت می شد. چنانچه پس از ۲۰ ثانیه حیوان پای خود را از سطح صفحه بلند نمی کرد، حیوان بصورت دستی از سطح دستگاه برداشته می شد تا آسیب بافتی در حیوان ایجاد نشود (Cut-off time). اطراف صفحه دستگاه یک استوانه شیشه ای مدور به قطر ۲۵ سانتی متر قرار داشت [۹].

در این تحقیق، مورفین سولفات (تماد-ایران) و توپیرامات هیدروکلراید (سیگما-آمریکا) مورد استفاده قرار گرفت. داروها در سالیین استریل حل شده و به حجم ۱۰ ml/kg بصورت زیر جلدی (مورفین) و یا داخل صفاقی (توپیرامات) به حیوانات تزریق شدند. گروه های کنترل در هر قسمت سالیین به حجم ۱۰ ml/kg بصورت داخل صفاقی و یا زیر جلدی دریافت کردند. تزریق زیر جلدی در ناحیه پشت سر و گردن انجام شد. برای القاء تحمل، در سه روز متوالی و در هر روز دو نوبت به حیوانات دوز ۵۰ mg/kg مورفین بصورت زیر جلدی تزریق شد (۹ صبح و ۱۶ عصر). در روز چهارم وجود تحمل با تزریق دوز مؤثر مورفین (۱۰ mg/kg) بررسی می شد.

گروه بندی حیوانات به شرح ذیل بود:

بررسی اثر مورفین و توپیرامات در القاء بی

دردی: سه گروه از حیوانات سه دوز مورفین (۱، ۵ و ۱۰ mg/kg) و سه گروه دیگر دوزهای متفاوتی از توپیرامات (۰/۵، ۲/۵ و ۵) را دریافت کردند. ۳۰ دقیقه بعد این حیوانات برای بررسی بی دردی بر روی صفحه داغ قرار گرفتند. گروه کنترل سالیین (۱۰ ml/kg) دریافت کردند. نتایج در نمودارهای ۱ و ۲ آمده است.

بررسی اثر توپیرامات بر بی دردی ناشی از

مورفین: سه گروه از حیوانات ابتدا مقادیر متفاوت توپیرامات (۰/۵، ۲/۵ و ۵) و ۳۰ دقیقه بعد، مورفین (۱۰ mg/kg) دریافت کرده و ۳۰ دقیقه بعد به منظور بررسی میزان بی دردی آزمایش شدند نتایج در نمودار ۳ آمده است.

بررسی القاء تحمل به اثرات بی دردی مورفین:

یک گروه از حیوانات در سه روز متوالی و در هر روز دو نوبت دوز ۵۰ mg/kg مورفین را بصورت زیر جلدی دریافت کردند

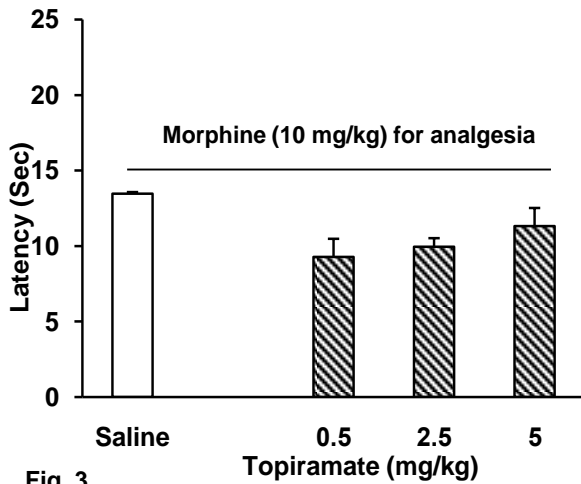


Fig. 3

شکل ۳- تاثیر توپیرامات بر بی‌دردی ناشی از مورفین. تجویز توپیرامات نتوانست اثرات بی‌دردی مورفین را در این حیوانات تحت تاثیر قرار دهد. اطلاعات میانگین \pm انحراف استاندارد زمان بلند کردن اندام عقبی در پاسخ به محرک دردزا برای ۸ سر حیوان می‌باشد.

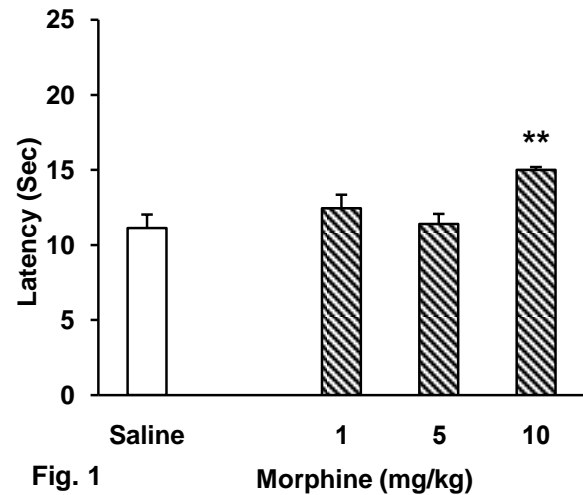


Fig. 1

شکل ۱- القاء بی‌دردی توسط مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی. اطلاعات میانگین \pm انحراف استاندارد زمان بلند کردن اندام عقبی در پاسخ به محرک دردزا برای ۸ سر حیوان می‌باشد. $P < 0.01$ و $P < 0.05$ * اختلاف نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

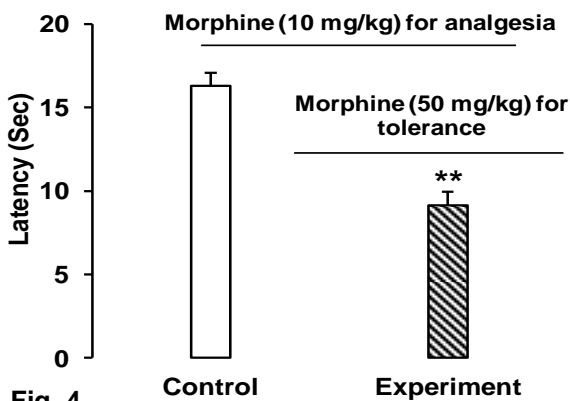


Fig. 4

شکل ۴- القاء تحمل به اثرات بی‌دردی مورفین. حیوانات گروه تحمل یافته بی‌دردی را در حضور دوز مؤثر مورفین از خود نشان نداده‌اند. اطلاعات میانگین \pm انحراف استاندارد زمان بلند کردن اندام عقبی در پاسخ به محرک دردزا برای ۸ سر حیوان می‌باشد. $P < 0.001$ ***، اختلاف نسبت به گروه کنترل مورفین می‌باشد.

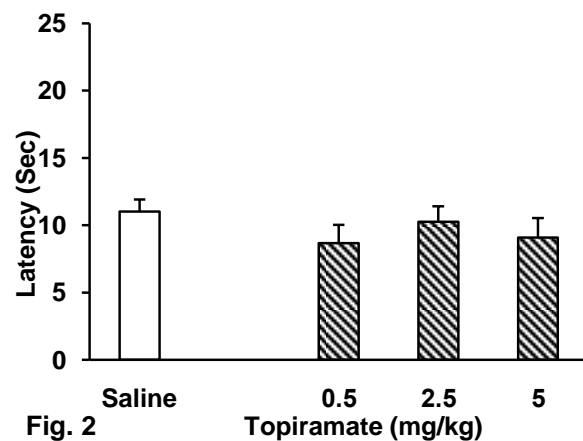


Fig. 2

شکل ۲- تاثیر تجویز توپیرامات بر بی‌دردی در موشهای کوچک آزمایشگاهی. همچنانکه در نمودار مشخص است، تجویز توپیرامات باعث کاهش بی‌دردی در حیوانات نشد. اطلاعات میانگین \pm انحراف استاندارد زمان بلند کردن اندام عقبی در پاسخ به محرک دردزا برای ۸ سر حیوان می‌باشد.

بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که تجویز دوزهای مختلف توپیرامات (۰/۵، ۲/۵ و ۵) به همان روشی که برای مورفین ذکر شد، باعث بی‌دردی در حیوانات نشد. $[F(3, 20) = 1/6, P < 0/1]$ (نمودار ۲).

بررسی اثر توپیرامات بر بی‌دردی ناشی از

مورفین: در این بخش از آزمایشها چهار گروه از حیوانات ابتدا سالین (۱۰ ml/kg) و یا دوزهای مختلف توپیرامات (۰/۵، ۲/۵ و ۵) را دریافت کردند. ۳۰ دقیقه بعد این حیوانات مورفین (۱۰ mg/kg) دریافت کرده و برای بررسی بی‌

مورفین (۱، ۵ و ۱۰) را به منظور القاء بی‌دردی دریافت کردند. تجویز مورفین در دوز ۱۰ mg/kg سبب افزایش بی‌دردی در حیوانات گردید $[P < 0/007, F(4, 18) = 5/4]$ و $[F(3, 20) = 1]$ (نمودار ۱) اما در دوزهای ۱ و ۵ اثری نداشت. چون دوز ۱۰ mg/kg مورفین بیشترین پاسخ را القاء کرد، در قسمت بعدی آزمایش از این دوز به عنوان دوز مؤثر استفاده گردید.

اثر توپیرامات بر بی‌دردی در موشها: در دور دوم

آزمایشها اثر توپیرامات در القاء بی‌دردی در حیوانات مورد

مورفین (۱۰ mg/kg) تجویز و بی‌دردی در آنها بررسی شد. گروه کنترل بجای مورفین (۵۰ mg/kg دوبار در روز) روزهای القاء تحمل، سالیین (۱۰ ml/kg) دریافت کردند. آزمون t نشان داد که تجویز مورفین در سه روز متوالی توانسته است که سبب القاء تحمل به اثرات بی‌دردی مورفین در حیوانات شود به نحوی که دوز مؤثر مورفین در حیوانات تحمل یافته نتوانست بی‌دردی زیادی را در حیوانات القاء نماید [two-tailed t-test: $t_{11}=5/4$, $P<0/001$] (نمودار ۴).

بررسی اثر توپیرامات بر کسب تحمل به اثرات

بی‌دردی مورفین: در این سری از آزمایش‌ها از چهار گروه حیوان استفاده شد. سه گروه از حیوانات در طی دوران القاء تحمل، ۳۰ دقیقه قبل از تجویز مورفین (۵۰ mg/kg)، یکی از سه دوز توپیرامات (۰/۵ mg/kg، ۲/۵ و ۵) را دریافت کردند. گروه چهارم سالیین دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز توپیرامات اثر مورفین را در القاء تحمل در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر تحت تأثیر قرار نمی‌دهد [F(۷ و ۵۶)=۰/۸۷، $P<0/21$].

بررسی اثر توپیرامات بر بیان تحمل به اثرات

بی‌دردی مورفین: در این سری از آزمایش‌ها نیز از چهار گروه حیوان استفاده شد. سه گروه از حیوانات در دوران القاء تحمل، مورفین (۵۰ mg/kg) دریافت کردند. در روز تست، ابتدا حیوانات یکی از سه دوز توپیرامات (۰/۵ mg/kg، ۲/۵ و ۵) را دریافت کرده و ۳۰ دقیقه بعد مورفین (۱۰ mg/kg) را دریافت کرده و سپس تست شدند. گروه چهارم سالیین دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز توپیرامات باعث افزایش بیان تحمل به اثرات بی‌دردی مورفین در دوزهای کم و کاهش بیان به اثرات بی‌دردی مورفین در دوز زیاد شده است [F(۷ و ۵۶)=۹/۴، $P<0/001$] (نمودار ۶).

بحث

در این تحقیق اثر یکی از داروهای ضد صرع بر یکی از مهمترین عارضه‌های مصرف مزمن مورفین یعنی تحمل به اثرات ضد درد آن بررسی شد. نتایج ما نشان دادند که توپیرامات به تنهایی اثرات ضد درد از خود نشان نمی‌دهد. با توجه به اینکه تاکنون اثر ضد درد این دارو گزارش نشده

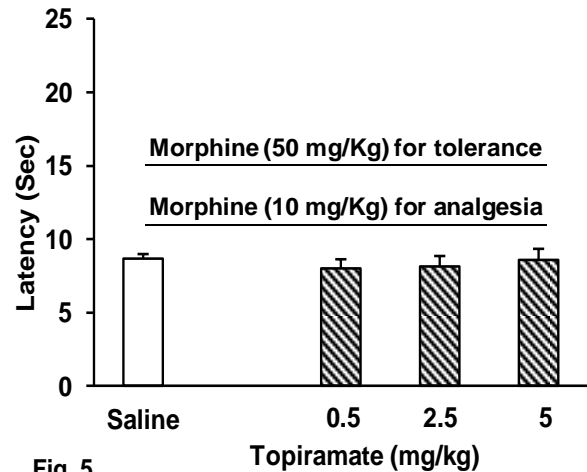


Fig. 5

شکل ۵- اثر توپیرامات بر کسب تحمل به بی‌دردی ناشی از مورفین. تجویز توپیرامات نتوانست تحمل به اثرات بی‌دردی مورفین را در حیوانات تحمل یافته به مورفین تقویت یا مهار کند. اطلاعات میانگین \pm انحراف استاندارد زمان بلند کردن اندام عقبی در پاسخ به محرک دردزا برای ۸ سر حیوان می باشد.

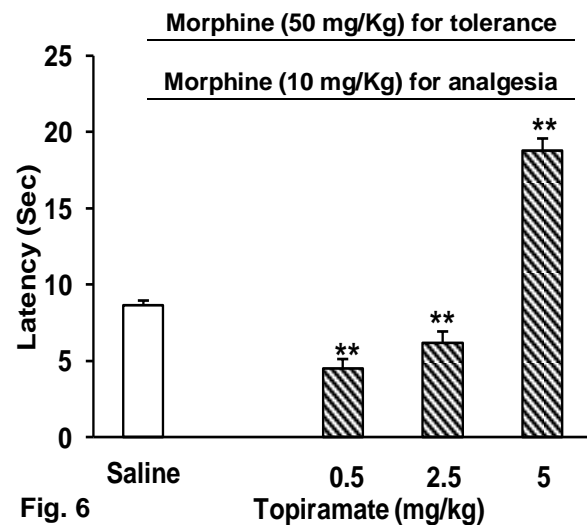


Fig. 6

شکل ۶- اثر توپیرامات بر بیان تحمل به بی‌دردی ناشی از مورفین. تجویز توپیرامات نتوانست تحمل به اثرات بی‌دردی مورفین را در حیوانات تحمل یافته به مورفین بصورت وابسته به دوز به ترتیب تقویت و مهار کند. اطلاعات میانگین \pm انحراف استاندارد زمان بلند کردن اندام عقبی در پاسخ به محرک دردزا برای ۸ سر حیوان می باشد. $P<0.01$ ** اختلاف نسبت به گروه کنترل مورفین می‌باشد.

دردی تست شدند. آزمایش ما نشان داد که توپیرامات اثری بر بی‌دردی ناشی از مورفین ندارد. [F(۳ و ۲۰)=۱، $P<0/2$] (نمودار ۳).

بررسی اثر دوز مؤثر مورفین در حیوانات تحمل

یافته به مورفین: در این قسمت از تحقیقات، به یک گروه از حیوانات مورفین (۵۰ mg/kg دوبار در روز) برای سه روز متوالی تزریق شد. سپس در روز چهارم آزمایش‌ها، به حیوانات

است، به نظر نمی‌رسد که این نتیجه دور از ذهن باشد. همچنین، تجویز توپیرامات نتوانست اثر ضد دردی مورفین را تحت تاثیر قرار دهد که نشان دهنده عدم تداخل توپیرامات با مورفین در القاء بی دردی است. از سوی دیگر، تجویز توپیرامات نتوانست با اثرات مورفین در بیان تحمل تداخل نماید ولی بر کسب تحمل به مورفین بی‌اثر بود. با توجه به این نتایج به نظر می‌رسد که توپیرامات با اثرات ضد دردی مورفین تداخل کمتری از سایر اثرات آن بخصوص اثرات سرخوشی‌آور آن دارد. هرچند نتایج این تحقیق اهمیت کمی را برای تحریک هم‌زمان گیرنده‌های گابائترژیک و نیز مهار گیرنده‌های متابوتروپیکی گلوتاماتی را در مهار اثرات مورفین نشان داد، اما این امر اهمیت این گیرنده‌ها را در تداخل با اثرات مورفین زیر سؤال نمی‌برد.

نتایج تحقیق ما در قسمت اول نشان داد که تجویز مورفین باعث بروز بی‌دردی در حیوانات می‌شود. این بی‌دردی در دوز ۱۰ mg/kg مورفین از نظر آماری کاملاً معنی‌دار بود. القاء بی‌دردی توسط مورفین از زمانهای بسیار دور شناخته شده است و تقریباً از یک قرن گذشته از این دارو برای القاء بی‌دردی در بیمارستان استفاده می‌شود [۱۱، ۱۸]. اینکه چرا در دوز کم مورفین این پاسخ القاء نشد شاید به دلیل روش مطالعه (صفحه داغ) باشد. به هر حال، در اینکه مورفین توانائی القاء بی‌دردی را دارد بین محققین هیچ اختلاف نظری وجود ندارد اما در اینکه شروع بی‌دردی در چه دوزی از دارو می‌باشد، محققان نظر ثابتی ندارند و روش مطالعه، حالت روحی فرد و نحوه تجویز دارو را از جمله عوامل مؤثر در این امر می‌دانند [۱۱]. در تحقیقات گسترده‌ای که در زمینه بررسی نحوه اثر مورفین از نظر سلولی-مولکولی انجام شده است، القاء بی‌دردی توسط مورفین را به اثر این دارو بر گیرنده‌های مو اوپیوئیدی در دستگاه عصبی مرکزی نسبت می‌دهند. از سوی دیگر از نظر آناتومیکی، محل اثر مورفین را در نخاع و مناطق فوق نخاعی می‌دانند [۱۱].

از سوی دیگر، تجویز حاد توپیرامات باعث القاء بی‌دردی در حیوانات نشد. به گفته دیگر، نتایج ما نشان می‌دهند که مهار گیرنده‌های گلوتاماتی و تحریک گیرنده‌های گابائترژیک (بصورت توأمان) منجر به القاء بی‌دردی در حیوانات نمی‌گردد. در یک تحقیق دیگر، محققان دریافتند که تجویز توپیرامات بر

هیچکدام از دو فاز اصلی تست فرمالین اثری ندارد و به همین دلیل، بر خلاف اکثر داروهای ضد صرع رایج، اثر ضد دردی برای آن قائل نشده‌اند [۲۲]. تحقیقات بیشتری در این زمینه و با سایر روش‌های آزمایشی مانند روش پس کشیدن دم لازم است تا توانائی واقعی توپیرامات در این زمینه بررسی شود. توپیرامات توانائی تحریک گیرنده‌های گابا-آ و گابا-ب را دارد [۱۷، ۲۳]. در تحقیقات قبلی، تحریک گیرنده‌های گابا-ب توانسته است بی‌دردی در موش‌های کوچک آزمایشگاهی به روش پس کشیدن دم القاء کند [۷]. هر چند آگونست گیرنده‌های گابا-آ در این زمینه ناموفق بوده است [۷]. به هر حال با این پیش‌زمینه انتظار این بود که تا حدودی این دارو در القاء بی‌دردی مؤثر باشد اما نتایج حاصل نشان دادند که بی‌دردی توسط توپیرامات القاء نمی‌شود.

جالب آن بود که تجویز توپیرامات قبل از مورفین نتوانست اثر بی‌دردی مورفین را تقویت یا مهار نماید. در تحقیقات قبلی توپیرامات نتوانسته بود اثر مورفین را در القاء ترجیح مکان شرطی شده مهار نماید [۵]. به نظر می‌رسد که با توجه به مکان اثر مورفین برای القاء بی‌دردی (نخاع و ساقه مغز) و القاء ترجیح مکان شرطی شده (نواحی زیر قشری مانند هسته آکومبانس و هیپوکمپ)، شاید درگیری گیرنده‌های متفاوت در کار مورفین در این مناطق منجر به بروز اثرات متفاوت شده باشد. این گفته با توجه به تأثیر توپیرامات در کاهش پرش ناشی از تجویز نالوکسان در موش‌های کوچک وابسته به مورفین [۱۰] بیشتر بایستی مورد دقت قرار گیرد.

در ادامه تحقیق، تجویز مزمن مورفین باعث القاء تحمل به اثرات بی‌دردی این دارو شد به نحوی که تجویز دوز مؤثر مورفین در این حیوانات باعث بروز بی‌دردی نشد. تحمل به اثرات مختلف مورفین از عوارضی است که کاهش آن پیوسته مد نظر محققان بوده است و در این زمینه تحقیقات گسترده‌ای انجام یافته است [برای مرور مراجعه شود به: ۱۱]. همانگونه که در مقدمه گفته شد، بروز تحمل به اثرات بی‌دردی مورفین از گذشته‌های دور شناخته شده است و امروز مکانیسم‌های سلولی-مولکولی آن نیز تا حدودی آشکار شده است. نتایج ما با نتایج قبلی محققان در این زمینه همخوانی دارد [۳، ۴، ۶، ۹، ۱۳، ۱، ۲۱، ۲۳]. تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که تعداد گیرنده‌های پس سیناپسی اوپیوئیدی [۱۱، ۱۸، ۲۶، ۲۸] و نیز

گابائترژیک افزایش یافته و این افزایش تون مهارى باعث کاهش اثرات مورفین بر نورون‌های مختلف شده و به همین دلیل، فعالیت این نورون‌ها احتمالاً کاهش نمی‌یابد. به این ترتیب، اثربخشی مورفین باقی مانده و مهار حالت تحمل به مورفین در حیوانات بوجود می‌آید. از سوی دیگر، مهار گیرنده‌های گلوتاماتی نیز به کاهش تحمل به مورفین منجر می‌شود. در این زمینه، تحقیقات قبلی نشان دهنده تداخل وسیع گلوتامات و مورفین در این مورد است [برای مطالعه بیشتر رجوع شود به: ۷]. به این ترتیب به نظر می‌رسد که با توجه به مکانیسم اثر توپیرامات در تحریک گیرنده‌های گابائترژیک و مهار گیرنده‌های گلوتاماتی، توپیرامات بایستی توانائی ذاتی در مهار کسب تحمل به مورفین را داشته باشد. همچنین، توپیرامات باعث مهار جریان‌های یونی مربوط به سدیم و کلسیم در غشاء نورون‌ها می‌شود [۲۵] این امر با توجه به اینکه القاء تحمل به مورفین با افزایش جریان یونی سدیم همراه است [۲۱، ۲۸] می‌تواند مفید باشد. اما بر خلاف انتظار این عملکرد از توپیرامات دیده نشد. هرچند در کارهای قبلی اثربخشی توپیرامات در مهار حساسیت به مورفین [۵]، مهار پرش ناشی از تجویز نالوکسان در موش‌های وابسته به مورفین [۱۱] و نیز ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین به اثبات رسیده است [۱۲]. بنابراین، بایستی اظهار داشت که توپیرامات توانائی مهار اثرات سرخوشی‌آور و وابستگی به مورفین را دارد ولی بر برخی دیگر از خواص مورفین مانند بروز تحمل به بی‌دردی بی‌تا است.

در بخش دیگری از این تحقیق، تجویز توپیرامات باعث تقویت بیان تحمل در دوزهای کم و مهار بیان در دوز زیاد گردید. این اثر وابسته به دوز بود. با توجه به اینکه تجویز توپیرامات به تنهائی اثری را در مهار درد از خود نشان نداد و نیز توپیرامات بر بی‌دردی ناشی از مورفین بی‌اثر بود و همچنین اثری را کسب تحمل به مورفین نشان نداد، این یافته بیشتر حائز اهمیت است. این امر نشان دهنده این موضوع می‌تواند باشد که مکانیسم‌های عصبی درگیر در مراحل کسب و بیان تحمل به اثرات بی‌دردی مورفین با هم تفاوت دارند. با توجه به اینکه تا کنون تحقیقی در مورد بیان تحمل به مورفین انجام نشده است، دقیقاً نمی‌توان بیان کرد که توپیرامات با اثر بر کدام نقطه مغز و یا چه گیرنده‌های اثر خود

حساسیت این گیرنده‌ها [۱۹] پس از تجویز مکرر مورفین کاهش می‌یابد. بعلاوه، غلظت آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) به دنبال تجویز مکرر مورفین در نقاط مختلف مغز افزایش می‌یابد [۲۱] که این امر به دلیل فعالیت زیاد آنزیم آدنیلات سیکلاز می‌باشد. همچنین، کارائی پروتئین‌های اوبیوئیدی دورن زاد مانند انکفالین‌ها نیز در هنگام بروز تحمل به مورفین کاهش می‌یابد [۱۸]. از سوی دیگر، تحقیقات نشان داده‌اند که مهار گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتاماتی (NMDA و AMPA) به مهار تحمل به مورفین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی منجر می‌شود [۲، ۳]. در نهایت، مهار گیرنده‌های دوپامینی [۹، ۱۳] و نیز مهار آنزیم نیتریک اکساید سنتاز [۲۳] نیز می‌تواند به مهار تحمل به مورفین منجر شود. به این ترتیب مشخص می‌شود که مکانیسم‌های نوروترانسمیتری متعددی در بروز تحمل به مورفین دخالت دارند که این مکانیسم‌ها ممکن است در نتایج بدست آمده در این آزمایش نیز دخیل باشند.

تجویز دوزهای مختلف توپیرامات قبل از تجویز مورفین در روزهای القاء تحمل، اثری را بر کسب تحمل به مورفین در حیوانات نداشت. مهمترین علت بروز تحمل به اثرات ضد دردی مورفین، فرار سیستم آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) درون سلولی (در نقاط مختلف مغز) از تحریک تونیک القاء شده به وسیله مورفین می‌باشد. تحقیقات نشان داده‌اند که در هنگام تجویز حاد، مورفین با تحریک گیرنده‌های مو و دلتای اوبیوئیدی موجود بر روی نورون‌های مختلف باعث کاهش تولید cAMP در این سلول‌ها می‌شود [۲۱]. در هنگام تجویز مزمن دوزهای بالای مورفین، گیرنده‌های اوبیوئیدی دستخوش تغییرات فراوانی می‌شوند که به کاهش اثربخشی آنها منجر می‌شود. مهمترین این تغییرات فسفریلاسیون گیرنده و در نتیجه کاهش توانائی اتصال به مورفین، افزایش تنظیم کاهشی گیرنده‌ها و کاهش قدرت اتصال گیرنده به پروتئین جی مهارى می‌باشد [۲۸]. این کاهش به معنای کاهش اثربخشی مورفین در سلول‌های هدف است. به بیان دیگر، در هنگام بروز تحمل، تجویز مورفین نمی‌تواند به مهار نورون‌های هدف منجر می‌شود. حال اگر قبل از هر بار تجویز مورفین گیرنده‌های گابا-آ و گابا-ب (مهار تولید cAMP) را تحریک کنیم، می‌توان انتظار داشت که تون مهارى

سپاسگزاری

این کار با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) انجام شد. محققان بدینوسیله از حمایت مرکز مذکور کمال تشکر را دارند.

را القاء کرده است. به همین دلیل این بخش از کار نیاز به بررسی بیشتر دارد.

در خاتمه به نظر می‌رسد که توپیرامات با مهار گیرنده‌های گلوتاماتی یا تحریک گیرنده‌های گابائریژیک و یا مهار جریان‌های یونی باعث مهار و تقویت بیان (حداقل در یک دوز) تحمل به اثرات بی‌دردی مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی می‌شود.

References

- [1] Akhondzadeh S, Hampa AD, Topiramate prevents ecstasy consumption: a case report. *Fundam Clin Pharmacol* 19 (2005) 601-602.
- [2] Astrup A, Caterson I, Zelissen P, Guy-Grand B, Carruba M, Levy B, Sun X, Fitchet M, Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obes Res* 12 (2004) 1658-1669.
- [3] Capobianco DJ, Dodick DW, Diagnosis and treatment of cluster headache. *Semin Neurol* 26 (2006) 242-259.
- [4] Cubells JF, Topiramate for cocaine dependence. *Curr Psychiatry Rep* 8 (2006) 130-131.
- [5] Farokhi F, Pournaghash Tehrani SS, Sahraei H, Bakhtiarian A, Ghoshooni H, Fatemi SM, Shams J, The effects of topiramate on the acquisition and expression of morphine-induced place conditioning and behavioral sensitization in mice. *Physiol Pharmacol* 11 (2007) 19-29.
- [6] Glauser TA, Topiramate. *Epilepsia* 40 (1999) 71-80.
- [7] Goudet C, Magnaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau RW, Pin JP, Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res Rev* 60 (2009) 43-56.
- [8] Gryder DG, Rogawski MA, Selective antagonism of GluR5 Kainate-receptor-mediated synaptic currents by topiramate in rat basolateral amygdala neurons. *J Neurosci* 23 (2003) 7069-7074.
- [9] Guerrini R, Parmeggiani L, Topiramate and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 7 (2006) 811-823.
- [10] Hajhashemi V, Abed-Natanzi M, Effect of five common anticonvulsant drugs on naloxone-precipitated morphine withdrawal in mice. *Res Pharm Sci* 6 (2011) 57-62.
- [11] Harrison LM, Kastin AJ, Zadina JE, Opiate tolerance and dependence: receptors, G-proteins, and antiopeptides. *Peptides* 19 (1998) 1603-1630.
- [12] Hooshmandi Z, Sahraei H, Ghoshooni H, Fatemi SM, Shams J, The effects of topiramate on the acquisition and expression of morphine-induced place conditioning in morphine-sensitized mice. *Kowsar Medical Journal* 11 (2006) 315-324.
- [13] Jette NJ, Marson AG, Hutton JL, Topiramate add-on for drug resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2002) CD001417.
- [14] Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 361 (2003) 1677-1685.
- [15] Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, Wells LT, Wallace CL, Dawes MA, Liu L, Wang XQ, Effects of acute topiramate dosing on methamphetamine-induced subjective mood. *Int J Neuropsychopharmacol* 1 (2006) 85-98.
- [16] Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, O'Brien CP, A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 75 (2004) 233-240.
- [17] Kim DS, Kwak SE, Kim JE, Won MH, Choi HC, Song HK, Kim YI, Choi SY, Kang TC, The effect of topiramate on GABA(B) receptor, vesicular GABA transporter and paired-pulse inhibition in the gerbil hippocampus. *Neurosci Res* 53 (2005) 413-420.
- [18] Law PY, Loh HH, Wei LN, Insights into the receptor transcription and signaling: implications in opioid tolerance and dependence. *Neuropharmacology* 47 (2004) 300-311.
- [19] Martin G, Ahmed SH, Blank T, Spiess J, Koob GF,

- Siggins GR, Chronic morphine treatment alters NMDA receptor-mediated synaptic transmission in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 19 (1999) 9081-9089.
- [20] Nestler EJ, Molecular mechanisms of drug addiction. *J Neurosci* 12 (1992) 2439-2450.
- [21] Sanchez-Del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA, New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 9 (2006) 294-298.
- [22] Shannon HE, Eberle EL, Peters SC, Comparison of the effects of anticonvulsant drugs with diverse mechanisms of action in the formalin test in rats. *Neuropharmacology* 48 (2005) 1012-1020.
- [23] Simeone TA, Wilcox KS, White HS, Subunit selectivity of topiramate modulation of heteromeric GABA(A) receptors. *Neuropharmacology* 50 (2006) 845-857.
- [24] Sofuoglu M, Poling J, Mouratidis M, Kosten T, Effects of topiramate in combination with intravenous nicotine in overnight abstinent smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 184 (2006) 645-651.
- Taverna S, Sancini G, Mantegazza M, Franceschetti S, Avanzini G, Inhibition of transient and persistent Na⁺ current fractions by the new anticonvulsant topiramate. *J Pharmacol Exp Ther* 288 (1999) 960-968.
- [25] Timár J, Gyarmati Z, Furst J, The development of tolerance to locomotor effects of morphine and the effect of various opioid receptor antagonists in rats chronically treated with morphine. *Brain Res Bull* 64 (2005) 417-424.
- [26] Vocci FJ, Elkashef A, Pharmacotherapy and other treatments for cocaine abuse and dependence. *Curr Opin Psychiatry* 18 (2005) 265-270.
- [27] Williams JT, Christie MJ, Manzoni O, Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev* 81 (2001) 299-343.
- [28] Zullino DF, Krenz S, Zimmerman G, Miozzari A, Rajeswaran R, Kolly S, Khazaal Y, Topiramate in opiate withdrawal- comparison with clonidine and with carbamazepine/mianserin. *Subst Abus* 25 (2004) 27-33.