

اثر داروی ترکیبی متادون و والپروات بر اضطراب و افسردگی

ناشی از ترک مرفین در موش‌های سوری نر

سمیرا وحیدی*^۱، دکتر محسن خلیلی^۲، دکتر زهرا کیاسالاری^۳، عصمت یاقوت پور^۱

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران.

۲- استاد، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران. استاد، مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی ایرانی، تهران.

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران. دانشیار، مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی ایرانی، تهران.

چکیده

زمینه و هدف: بیماران وابسته به اپیوئیدها پس از قطع، حالات ناخوشایندی نظیر اضطراب و افسردگی را تجربه می‌کنند. این مطالعه به منظور تعیین اثر تجویز داروی ترکیبی متادون و والپروات بر اضطراب و افسردگی ناشی از ترک مرفین در موش‌های سوری نر انجام شد. **روش بررسی:** در این مطالعه تجربی ۹۸ سر موش سوری نر انتخاب و در دو دسته تجویز حاد و مزمن قرار گرفتند. هر دسته به ۷ گروه ۷تایی شامل نرمال سالین (شم)، مرفین سولفات (کنترل)، متادون (۱۰ mg/kg/bw)، والپروات (۱۵۰ mg/kg/bw)، والپروات+متادون به ترتیب با نسبت‌های ۱ به ۱، ۲ به ۱ و ۲ به ۱ تقسیم شدند. به جز موش‌های گروه سالین بقیه گروه‌ها دوزهای افزایشی مرفین را به مدت ۸ روز پیاپی دریافت کردند. در مرحله تجویز مزمن، گروه‌های درمانی ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مرفین، طی ۸ روز تیمار شدند و در مرحله تجویز حاد، تیمار گروه‌ها فقط در روز آزمایش (روز ۸) انجام شد. به منظور بررسی اضطراب و افسردگی ۲ ساعت بعد از تزریق نالوکسان، مشاهده رفتاری در تست‌های مازبه‌علاوه‌ای مرتفع، معلق ماندن و جعبه باز انجام گردید.

یافته‌ها: در مرحله تجویز مزمن داروها، در تست مازبه‌علاوه‌ای مرتفع گروه درمانی ترکیبی والپروات+متادون ۱ منجر به افزایش معنی‌داری در درصد ورود به بازوی باز (۵۳/۸۶±۱/۹) و درصد زمان حضور در بازوی باز (۵۸/۵۸±۴/۱۵) نسبت به گروه مرفین با میانگین درصد ورود (۲۸/۱۲±۲/۰۳) و درصد زمان حضور (۱۷/۸۸±۱/۷۷) شد. در تست جعبه باز نیز در گروه‌های درمانی ترکیبی متادون+والپروات (۲۷±۲)، والپروات+متادون ۲ (۲۶±۲) و والپروات+متادون ۱ (۲۳±۳) نسبت به گروه مرفین (۷±۳) افزایش آماری معنی‌داری در نسبت تعداد ورود به مرکز به مدت زمان حضور در مربع مرکزی مشاهده شد ($P < 0/05$) که نشان‌دهنده کاهش اضطراب در گروه‌های مذکور بود. در تست معلق ماندن نیز مدت زمان بی‌حرکتی به‌عنوان شاخص افسردگی، در گروه درمانی والپروات+متادون ۱ کاهش آماری معنی‌داری یافت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: ترکیب دو داروی والپروات و متادون، به خصوص با نسبت ۲ به ۱ دارای اثربخشی بیشتری نسبت به تجویز داروها به تنهایی در کاهش اضطراب و افسردگی ناشی از ترک مرفین بود.

کلید واژه‌ها: اضطراب، افسردگی، متادون، والپروات، موش سوری

* نویسنده مسؤول: سمیرا وحیدی، پست الکترونیکی samiravahidi@yahoo.com

نشانی: تهران، بلوار کشاورز، خیابان عبدالله زاده (دهکده سابق)، دانشگاه شاهد، دانشکده پزشکی، تلفن ۶۶۶۱۹۵۶۸-۰۲۱، شماره ۶۶۶۸۹۹۳
وصول مقاله: ۹۲/۲/۱۷، اصلاح نهایی: ۹۳/۲/۳، پذیرش مقاله: ۹۳/۲/۱۰

مقدمه

شیوع بالای اعتیاد به اپیوئیدها از جمله مواردی است که توجه به درمان معتادان را ضروری می‌کند. به دلیل بروز اثرات گوناگون پس از مصرف اپیوئیدها، ترک اعتیاد به این مواد نیز با مشکلات زیادی همراه است. بیماران وابسته به مواد پس از قطع، حالات ناخوشایندی نظیر اضطراب و افسردگی را تجربه می‌کنند (۱). اضطراب می‌تواند در حین مصرف مواد و یا ترک آن رخ دهد. این

امر به‌عنوان مانعی برای انجام رفتارهای مؤثر برای مبارزه با اعتیاد و یا بهره‌گیری از منابع مقابله‌ای موجود در سوء مصرف کنندگان مواد محسوب می‌شود (۲). به‌دنبال تجویز مزمن مرفین به خصوص در زمان قطع مرفین، عامل آزاد کننده کورتیکوتروپین در آمیگدال به‌طور قوی فعال شده و ممکن است مسؤول اضطراب وابسته به سندرم قطع باشد (۳). از آنجا که امروزه روش متادون‌درمانی برای سم‌زدایی ناشی از اپیوئیدها مناسب‌ترین راه به نظر می‌رسد؛ اما

نالوکسان (تولید دارو، ایران) و پودر والپروات سدیم (سیگما، آمریکا) مورد استفاده قرار گرفتند. همه داروها در نرمال سالین ۰/۹ درصد حل شدند. تمام تزریقات به صورت داخل صفاقی انجام شد و حجم هر تزریق به ازای هر ۱۰ گرم وزن موش ۰/۱ میلی‌لیتر در نظر گرفته شد.

گروه‌های مورد مطالعه: حیوانات در دو دسته تجویز حاد و مزمن تقسیم‌بندی شدند و هر دسته به صورت تصادفی در ۷ گروه ۷ تایی شامل گروه اول: نرمال سالین (شم)؛ گروه دوم: مرفین سولفات (کنترل)؛ گروه سوم: متادون (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)؛ گروه چهارم: والپروات (۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)؛ گروه پنجم: والپروات + متادون به نسبت ۱ به ۱؛ گروه ششم: والپروات + متادون به نسبت ۱ به ۲ و گروه هفتم: والپروات + متادون به نسبت ۲ به ۱ قرار گرفتند.

روش ایجاد اعتیاد به مرفین سولفات: برای ایجاد اعتیاد در موش‌های گروه دوم تا هفتم دوزهای افزایشی مرفین برحسب میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان به مدت ۷ روز پیاپی به صورت دوبار در روز (صبح و عصر) تزریق شد. به طوری که روز اول ۱۰ mg/kg، روز دوم ۲۰ mg/kg، روز سوم و چهارم ۴۰ mg/kg، روز پنجم ۶۰ mg/kg، روز ششم ۸۰ mg/kg و روز هفتم ۱۰۰ mg/kg تزریق گردید. در روز هشتم (روز آزمایش) فقط یک دوز ۱۰۰ mg/kg مرفین به تمامی گروه‌ها در نوبت صبح تزریق شد (۱۴). درمان‌ها در دسته تجویز حاد فقط در روز آزمایش و نیم ساعت قبل از مصرف مرفین تجویز شدند؛ اما در مرحله تجویز مزمن درمان‌ها به‌همراه مرفین به مدت ۷ روز پیاپی به صورت دوبار در روز (صبح و عصر) تجویز شدند.

مدل‌های تجربی سنجش اضطراب و افسردگی: به‌منظور بررسی اضطراب و افسردگی ناشی از ترک مرفین، نالوکسان با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. برای این منظور ۲ ساعت بعد از تجویز نالوکسان و ایجاد علائم ترک، حیوانات تحت سنجش اضطراب و افسردگی توسط سه آزمون ماز به‌علاوه‌ای مرتفع، معلق ماندن و جعبه باز قرار گرفتند.

مازبه علاوه‌ای مرتفع: برای ارزیابی میزان اضطراب از دستگاه مازبه‌علاوه‌ای شکل مرتفع که یک مدل استاندارد در ارزیابی سطح اضطراب در جوندگان است؛ استفاده شد. این دستگاه از چوب ساخته شده و شامل دو بازوی باز (هر یک ۴۵×۵ سانتی‌متر) و دو بازوی بسته (هر یک ۴۰×۵×۴۵ سانتی‌متر) و یک کفه مرکزی (۵×۵ سانتی‌متر) است. به‌طوری که بازوهای باز روبروی هم و بازوهای بسته هم روبروی یکدیگر قرار دارند و حدود ۴۵ سانتی‌متر از کف اطاق بالاتر قرار دارد. این مدل تجربی سنجش اضطراب غیرشرطی بوده و نیازی به آموزش و یادگیری حیوان ندارد (۱۵).

متاسفانه برخی از بیماران تحت درمان نگهدارنده با متادون دچار اختلالات روانی همچون اضطراب و افسردگی می‌شوند (۴). همچنین خشونت و تحریک‌پذیری از خصوصیات شایع افراد وابسته به مواد است (۵). بین اضطراب و اختلال در فعالیت سیستم‌های نوروترانسمیتری ارتباط وجود دارد و داروهای مؤثر بر این سیستم‌ها بر اضطراب اثرگذارند (۶). مکانیسم‌های گابانرژیک در کمپلکس قاعده‌ای - جانبی میانجی‌گر اضطراب بوده و کاهش عمل گابا باعث ایجاد ترس و گسترش اضطراب می‌شود (۷). از آنجا که بیش از ۹۰ درصد سنتر گابا در مغز توسط آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز صورت می‌گیرد؛ در موش‌هایی که فاقد ژن سازنده این آنزیم هستند؛ سطح اضطراب بالا است (۸). همچنین مهار کننده‌های گابا ترانس آمیناز مانند ویکابترین باعث کاهش اضطراب در تست مازبه‌علاوه‌ای مرتفع می‌شوند و این اثر توسط افزایش سطح گابا ایجاد می‌شود (۹). از طرفی داروی والپروات به‌عنوان محرک آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز و مهار کننده گابا ترانس آمیناز می‌تواند منجر به کاهش اضطراب شود (۱۰). همچنین اثر آنتی دوپامینرژیک اسیداسکوریک بر مهار نشانه‌های سندرم محرومیت القا شده توسط نالوکسون در مدل حیوانی از طریق مکانیسم‌های گیرنده‌ای D1 مرکزی دوپامینی گزارش شده است (۱۱).

مطالعه انواع روش‌های درمانی برای اثربخشی آنها و پیدا کردن مناسب‌ترین روش برای یک فرد وابسته به مواد یکی از فعالیت‌های لازم در این زمینه است. از آنجا که متادون به‌عنوان داروی رایج درمان اعتیاد خود می‌تواند منجر به ایجاد اضطراب و افسردگی در زمان قطع شود (۴)؛ در صورتی که روش‌های درمانی به کار رفته بتواند در کاهش یا مهار حالات اضطراب و افسردگی نیز مؤثر باشند؛ انگیزه فرد معتاد برای پیگیری درمان تقویت خواهد شد. امروزه برای درمان بیماری‌های مختلف از ترکیبات دارویی برای درمان بهتر و مؤثرتر استفاده می‌گردد (۱۲ و ۱۳). این مطالعه به منظور تعیین اثر تجویز داروی ترکیبی متادون و والپروات بر اضطراب و افسردگی ناشی از ترک مرفین در موش‌های سوری انجام شد.

روش بررسی

حیوانات: در این مطالعه تجربی از ۹۸ سر موش سوری نر بالغ نژاد NMRI با میانگین وزنی 23 ± 2 گرم طی سال ۱۳۹۱ استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۷ تایی با دوره شبانه روزی طبیعی و در دمای ۲۲-۲۴ درجه سانتی‌گراد با دسترسی آزاد به آب و غذای آماده (به صورت پلت) نگهداری شدند. کلیه اصول اخلاقی کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی مطابق با مصوبه کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شاهد رعایت گردید.

مواد: پودر مرفین سولفات و پودر متادون (تماد، ایران) و آمپول

گردید. اندازه‌گیری مدت زمان عدم تحرک به‌عنوان رفتار افسردگی تفسیر شد. لازم به ذکر است تنها زمانی که موش در حالت آویزان کاملاً بی‌حرکت بود؛ به‌عنوان ملاک بی‌حرکتی در نظر گرفته شد (۱۹ و ۱۸).

روش‌های آماری: برای آنالیز آماری از نرم‌افزار sigma stat نسخه ۳/۵ استفاده شد. نتایج حاصله به‌صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. مقایسه آماری بین گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی انجام شد. اختلاف با سطح کمتر از ۰/۰۵ به عنوان حداقل پاسخ معنی‌دار در نظر گرفته شد. آنالیز داده‌های غیرپارامتریک به‌وسیله آزمون کروسکال-والیس و آزمون تعقیبی مربوطه انجام گردید.

یافته‌ها

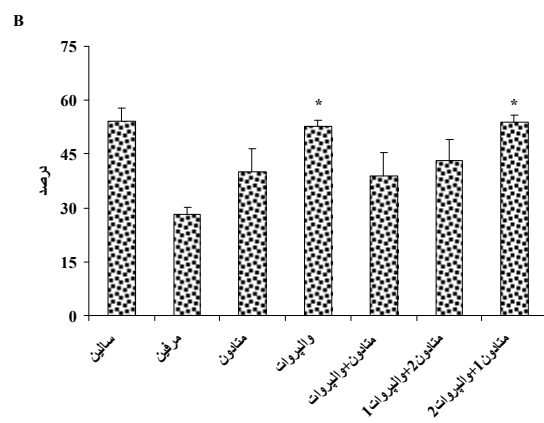
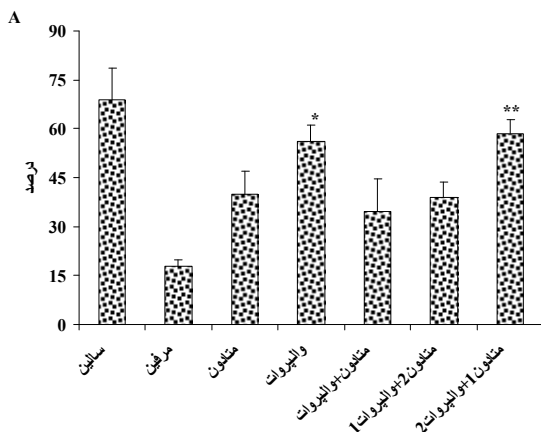
تجویز مزمن والپروات و متادون منجر به افزایش آماری معنی‌دار در درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان حضور در بازوی باز در گروه والپروات به تنهایی به ترتیب با میانگین $52/71 \pm 1/58$ و $56/2 \pm 4/93$ و در گروه درمانی والپروات ۲+متادون ۱ به ترتیب با میانگین $53/86 \pm 1/9$ و $58/58 \pm 4/15$ نسبت به گروه مرفین با میانگین درصد ورود $28/12 \pm 2/03$ و درصد زمان حضور $17/88 \pm 1/77$ شد ($P < 0/01$) (شکل یک). در مرحله تجویز داروها به صورت حاد (شکل ۲) نیز تنها گروه ترکیبی والپروات ۲+متادون ۱ توانست درصد ورود به بازوی باز ($46/81 \pm 4$) و درصد زمان حضور در بازوی باز ($46/14 \pm 6/26$) را نسبت به گروه مرفین افزایش دهد که نشان‌دهنده کاهش اضطراب در گروه مذکور است.

اثر تجویز مزمن و حاد والپروات و متادون بر میزان اضطراب ناشی از ترک مرفین در تست میدان باز در شکل ۳ آمده است. در مرحله تجویز مزمن داروها (شکل ۳، A) در گروه‌های درمانی متادون ۱+والپروات، والپروات ۱+متادون ۲ و والپروات ۲+متادون ۱ به ترتیب با میانگین 27 ± 2 ، 26 ± 2 و 23 ± 3 نسبت به گروه مرفین با میانگین 7 ± 3 افزایش آماری معنی‌داری در نسبت تعداد ورود به

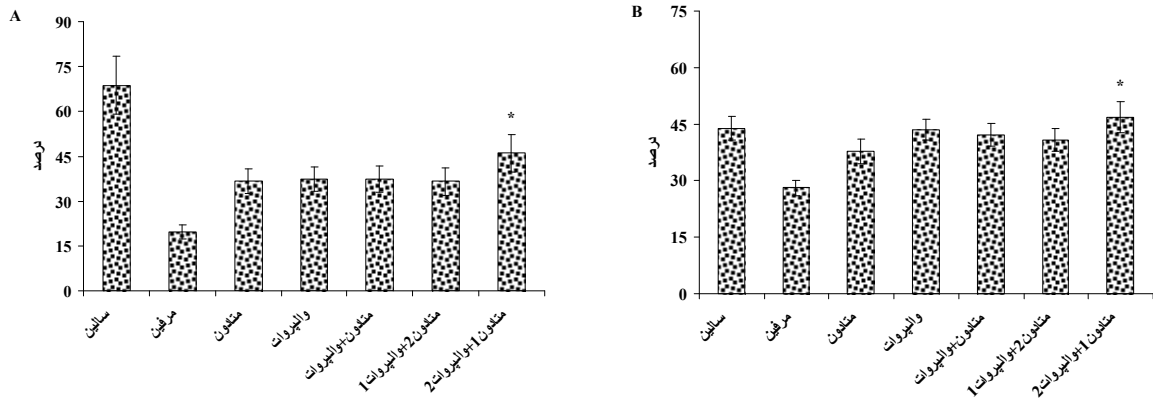
هر حیوان به تنهایی در مرکز ماز به صورتی گذاشته شد که صورت حیوان به سمت بازوی باز بود و ۵ دقیقه در ماز به صورت آزاد حرکت نمود. طی مدت ۵ دقیقه تمام حرکات حیوان در ماز مشاهده شد و تعداد دفعات داخل شدن حیوان به بازوهای باز و بازوهای بسته و مجموع زمان صرف شده در بازوهای باز و بازوهای بسته محاسبه گردید. عبور چهار دست و پای حیوان از خط ورودی بازوها، ورود محسوب گردید. درصد دفعات ورود به بازوی باز از طریق تقسیم تعداد ورود به بازوی باز بر مجموع تعداد ورود به بازوی باز و بسته ضرب در عدد ۱۰۰ محاسبه شد. همچنین درصد زمان حضور در بازوی باز که ملاک اضطراب است؛ از طریق تقسیم مدت زمان حضور در بازوی باز بر مجموع زمان صرف شده در بازوی باز و بسته ضرب در عدد ۱۰۰ محاسبه گردید. افزایش معنی‌دار این دو متغیر نشان‌دهنده کاهش اضطراب در این تست است (۱۵).

میدان باز: میدان باز از یک جعبه (به رنگ سفید) به ابعاد $72 \times 72 \times 72$ سانتی‌متر ساخته شده است. یک مربع مرکزی در وسط میدان باز برای اندازه‌گیری اکتشاف و اضطراب کشیده شده است (۱۶). درصد تعداد ورود به مرکز مربع و مدت زمان صرف شده در میدان مرکزی به عنوان نمادی از اکتشاف و اضطراب است. افزایش تعداد ورود تقسیم بر مدت زمان صرف شده نشان‌دهنده افزایش رفتار اکتشافی و کاهش سطح اضطراب است (۱۷).

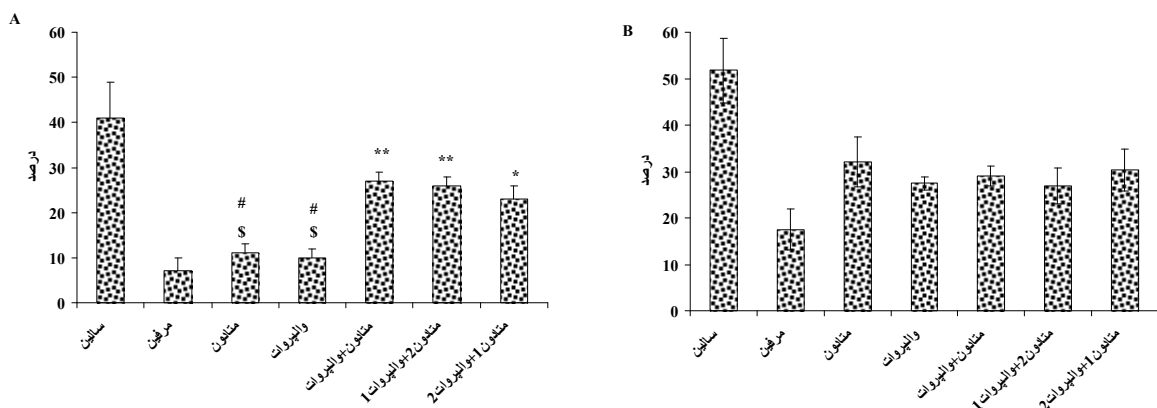
معلق ماندن: برای انجام آزمون معلق ماندن حیوان در ارتفاع ۳۰ سانتی‌متری به صورت معلق قرار گرفت و از طریق چسباندن یک سانتی‌متر انتهای دم موش تثبیت گردید. سپس آزمون با یک فعالیت حرکتی شدید موش آغاز شد. به دنبال آن موش که از دم آویخته شده بود؛ کاملاً بی‌حرکت، غیرفعال و بدون عکس‌العمل گردید. زمان بی‌حرکتی با کرونومتر به مدت ۴ دقیقه اندازه‌گیری شد. کل زمان آزمون معلق ماندن ۶ دقیقه بود و زمان‌هایی که حیوان هیچ حرکت و عکس‌العملی از خود نشان نداد؛ اندازه‌گیری و ثبت



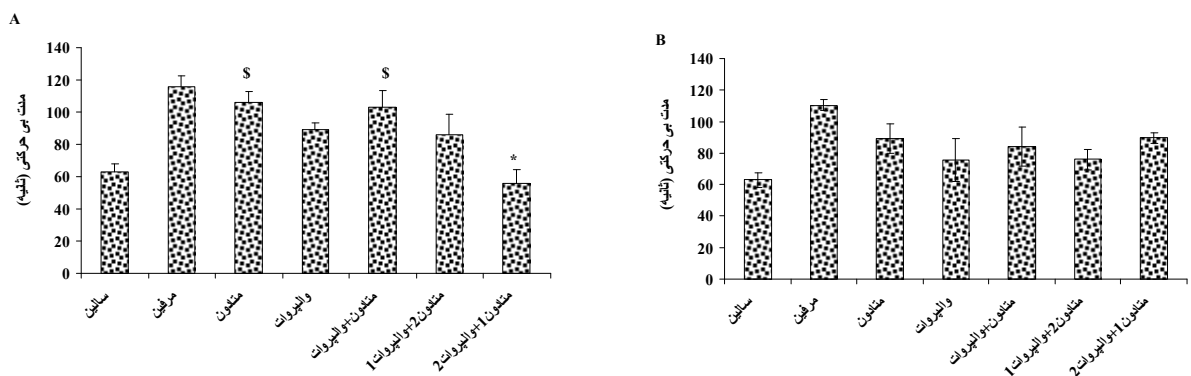
نمودار ۱: اثر تجویز مزمن والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان اضطراب ناشی از ترک مرفین در تست ماز به‌علاوه‌ای مرتفع ($n=7$) (A) درصد زمان حضور در بازوی باز، (B) درصد دفعات ورود به بازوی باز، $P < 0/01$ و $P < 0/001$ در مقایسه با گروه مرفین



نمودار ۲: اثر تجویز حاد والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان اضطراب ناشی از ترک مرفین در تست ماز به علاوه‌ای مرتفع ($n=7$) (A) درصد زمان حضور در بازوی باز، (B) درصد دفعات ورود به بازوی باز، * $P<0/01$ در مقایسه با گروه مرفین



نمودار ۳: اثر والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان اضطراب ناشی از ترک مرفین در تست میدان باز ($n=7$) (A) اثر تجویز مزمن داروها، (B) اثر تجویز حاد داروها، * $P<0/01$ و * $P<0/05$ در مقایسه با گروه مرفین $\$P<0/01$ در مقایسه با گروه متادون+والپروات ۱، # $P<0/05$ در مقایسه با گروه متادون+۲ والپروات ۱



نمودار ۴: اثر والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان اضطراب ناشی از ترک مرفین در تست معلق ماندن ($n=7$) (A) اثر تجویز مزمن داروها، (B) اثر تجویز حاد داروها، * $P<0/01$ در مقایسه با گروه مرفین، $\$P<0/01$ در مقایسه با گروه متادون+۱ والپروات ۲

به تنهایی بهتر اثر نمود.

اثر تجویز مزمن و حاد والپروات و متادون بر میزان افسردگی ناشی از ترک مرفین در تست معلق ماندن در شکل ۴ آمده است. تجویز مزمن گروه درمانی والپروات ۲+متادون ۱ مدت زمان بی‌حرکتی را با میانگین $55/88 \pm 8/53$ نسبت به گروه مرفین

مرکز به مدت زمان حضور در مربع مرکزی مشاهده شد ($P<0/05$) که نشان‌دهنده کاهش اضطراب در گروه‌های مذکور است.

تجویز حاد گروه‌های درمانی (شکل ۳، B) هیچ تفاوت آماری معنی‌داری را نسبت به گروه مرفین نشان نداد. در مرحله تجویز مزمن، اثر ترکیبی متادون و والپروات از اثر والپروات و متادون

(۸). مهارکننده‌های گابا ترانس آمیناز مانند ویگابترین باعث کاهش اضطراب در تست مازبه علاوای مرتفع می‌شوند و این اثر توسط افزایش سطح گابا ایجاد می‌گردد (۹). از طرفی داروی والپروات به‌عنوان محرک آنزیم گلو تامیک اسید دکربوکسیلاز و مهارکننده گابا ترانس آمیناز می‌تواند منجر به کاهش اضطراب شود (۱۰). با این حال، همان‌طور که این ترکیب به‌عنوان تعدیل‌کننده انواع مکانیسم‌های غیر گابانرژیک شناخته شده است؛ اقدام ضد اضطرابی آن را نمی‌توان به سادگی منعکس کننده افزایش سیناپسی گابا تصور نمود. ممکن است مکانیسم‌های دیگری نیز که در آنها سیستم گابانرژیک به‌طور غیرمستقیم بر اضطراب اثر دارد؛ در این امر دخالت داشته باشند. به‌عنوان مثال می‌توان به سیستم مونو آمینرژیک اشاره کرد. زیرا نورون‌های گابانرژیک روی نورون‌های نورآدرنژیک در لوکوس سرولئوس و روی نورون‌های سروتونرژیک در رافه پستی خاتمه می‌یابند که هر دو در زمان تحریک، تولید واکنش‌های شدید اضطراب‌زا می‌کنند و مهار این سیستم از طریق انتقال گابانرژیک منجر به کاهش اضطراب می‌شود (۲۳). از سوی دیگر بلوک تحریک گلو تامات می‌تواند اثرات ضد اضطرابی داشته باشد. در حقیقت به‌کارگیری آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA و غیر NMDA به درون بخش‌های قاعده‌ای- جانبی آمیگدال باعث کاهش اضطراب در حیوانات آزمایشگاهی می‌گردد (۲۴). متادون نیز می‌تواند از طریق بلوک گیرنده‌های NMDA گلو تاماتی اثرات ضد اضطرابی نشان دهد (۲۵). همچنین کاربامازپین و والپروات به‌طور قابل توجهی غلظت منیزیم داخل رهایش گلو تامات پس سیناپسی می‌شود و نیز تا حدی کانال کلسیم مزدوج با گیرنده NMDA را مسدود می‌کند که از این طریق فعالیت گیرنده NMDA پیش سیناپسی را کاهش می‌دهد و در نتیجه اثر آنتی‌مانیک دارند (۲۶).

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ترکیب دو داروی والپروات و متادون، به خصوص با نسبت ۲ به ۱ احتمالاً در کاهش اضطراب و افسردگی ناشی از ترک مرفین دارای اثربخشی بیشتری نسبت به تجویز داروها به تنهایی است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم سمیرا وحیدی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی جانوری از دانشکده علوم دانشگاه شاهد بود. بدین وسیله از گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، سپاسگزاری می‌گردد.

۱۱۵/۹۱±۶/۲۸ به‌طور معنی‌داری کاهش داد ($P < 0.001$) که نشان‌دهنده کاهش افسردگی در گروه مذکور است. همچنین این گروه درمانی نسبت به گروه متادون به‌تنهایی دارای اثربخشی بیشتری بود. تجویز حاد گروه‌های درمانی (شکل ۴، B) هیچ تفاوت آماری معنی‌داری را نسبت به گروه مرفین نشان نداد.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که موش‌های وابسته به مرفین پس از دریافت نالوکسان به منظور ایجاد ترک فارماکولوژیک با جستجوی کمتری در داخل بازوی باز مازا اثرات شبه‌اضطرابی را در مازبه علاوای مرتفع نشان دادند. در تست میدان باز نیز در گروه مرفین تعداد ورود به خانه مرکزی کاهش و مدت زمان بی‌حرکتی در تست معلق مانند افزایش یافت که ممکن است وابسته به خصوصیات اضطراب‌زایی پس از قطع مصرف مزمن مرفین باشد. مصرف آنتاگونیست‌های اپیوئیدی مانند نالتروکسان و نالوکسان سبب افزایش اضطراب در مدل‌های آزمایشگاهی می‌گردد (۲۰). نتایج مطالعه ما نشان داد که در مرحله تجویز مزمن داروها، در هر دو تست مازبه علاوای مرتفع و جعبه باز، گروه‌های درمانی ترکیبی در کاهش اضطراب مؤثرتر از گروه‌های متادون و والپروات به تنهایی عمل نمودند. این مشاهده حتی در مرحله تجویز حاد داروها برای گروه ترکیبی والپروات ۲ + متادون ۱ نیز صادق بود. در تست معلق مانند نیز مدت زمان بی‌حرکتی به‌عنوان شاخصی از افسردگی در حیوانات گروه درمانی ترکیبی والپروات ۲ + متادون ۱ کاهش معنی‌داری یافت. در مطالعه حاجی‌زاده مقدم و همکاران نیز آگونیست گیرنده گابا A (موسیمول) اثرات ضد اضطرابی داشت و نتیجه‌گیری شد مکانیسم‌های گابانرژیک در کمپلکس قاعده‌ای- جانبی میانجی‌گر اضطراب هستند و کاهش عمل گابا باعث ایجاد ترس و گسترش اضطراب می‌شود (۷). از طرفی نشان داده شده است که تزریق محیطی بیکوکولین (آنتاگونیست گابا A) بر اضطراب اثری ندارد؛ هرچند تزریق آن به داخل ناحیه تگمنتوم شکمی باعث فعال شدن نورون‌های دوپامینی مزولیمبیک شده و در گربه‌ها ایجاد ترس غیرشرطی می‌نماید (۲۱). از این رو احتمالاً گیرنده‌های گابا موجود در ناحیه تگمنتوم شکمی محل مناسبی برای عملکرد داروهای ضد اضطراب و اضطراب‌آور است که با کانال‌های کلری گیرنده گابا A در ارتباط هستند (۲۲). از آن‌جا که بیش از ۹۰ درصد سنتز گابا در مغز توسط آنزیم گلو تامیک اسید دکربوکسیلاز صورت می‌گیرد؛ در موش‌هایی که فاقد ژن سازنده این آنزیم هستند؛ سطح اضطراب بالا بوده و پاسخ به داروهای بنزودیازپینی و پنتوباریتال‌ها مختل می‌شود. زیرا این داروها با اثر بر گیرنده‌های گابا A موجب تسهیل انتقال عصبی گابانرژیک می‌شوند

References

- Nunes EV, Sullivan MA, Levin FR. Treatment of depression in patients with opiate dependence. *Biol Psychiatry*. 2004 Nov; 56(10):793-802.
- Dolan SL, Martin RA, Rohsenow DJ. Self-efficacy for cocaine abstinence: pretreatment correlates and relationship to outcomes. *Addict Behav*. 2008 May;33(5):675-88.
- Logrip ML, Koob GF, Zorrilla EP. Role of corticotropin-releasing factor in drug addiction: potential for pharmacological intervention. *CNS Drugs*. 2011 Apr;25(4):271-87.
- Callaly T, Trauer T, Munro L, Whelan G. Prevalence of psychiatric disorder in a methadone maintenance population. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001 Oct;35(5):601-5.
- Brady KT, Myrick H, Henderson S, Coffey SF. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. *Drug Alcohol Depend*. 2002 Aug;67(3):323-30.
- Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol*. 2003 Jun;70(2):83-244.
- Hajizadeh Moghaddam A, Hosseini RS, Roohbakhsh A. Anxiogenic effect of CCK8s in the ventral hippocampus of rats: possible involvement of GABA(A) receptors. *Pharmacol Rep*. 2012;64(1):45-53.
- Sangha S, Narayanan RT, Bergado-Acosta JR, Stork O, Seidenbecher T, Pape HC. Deficiency of the 65 kDa isoform of glutamic acid decarboxylase impairs extinction of cued but not contextual fear memory. *J Neurosci*. 2009 Dec;29(50):15713-20.
- Lang AP, de Angelis L. Experimental anxiety and antiepileptics: the effects of valproate and vigabatrin in the mirrored chamber test. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003 May;25(4):265-71.
- Dalvi A, Rodgers RJ. Anxiolytic effects of valproate and diazepam in mice are differentially sensitive to picrotoxin antagonism. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001 Jan;68(1):23-32.
- Farzin D, Arjmand A, Aghabarari F. [Modification of naloxone-induced withdrawal signs by ascorbic acid in morphine-dependent guinea-pigs]. *J Gorgan Uni Med Sci*. 2006; 8(3):8-15. [Article in Persian]
- Borowicz KK, Rwiader 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 Dec;111(12):1511-22.
- Habibi Asl 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): 253-60.
- Li T, Hou Y, Cao W, Yan CX, Chen T, Li SB. Naloxone-precipitated withdrawal enhances ERK phosphorylation in prefrontal association cortex and accumbens nucleus of morphine-dependent mice. *Neurosci Lett*. 2010 Jan;468(3):348-52.
- Llano López LH, Caif F, García S, Fraile M, Landa AI, Baiardi G, et al. Anxiolytic-like effect of losartan injected into amygdala of the acutely stressed rats. *Pharmacol Rep*. 2012;64(1):54-63.
- Davies KG, Ekpennyong C, Green O, Antai A, Osim E. Locomotor and Exploratory Behaviour in Mice treated with Oral Artesunate. *British Journal of Science (BJS)*. 2013 Jan; 8(1): 47-57.
- Podhorna J, Brown RE. Strain differences in activity and emotionality do not account for differences in learning and memory performance between C57BL/6 and DBA/2 mice. *Genes Brain Behav*. 2002 May;1(2):96-110.
- Barbier E, Wang JB. Anti-depressant and anxiolytic like behaviors in PKCI/HINT1 knockout mice associated with elevated plasma corticosterone level. *BMC Neuroscience*. 2009; 10:132.
- Holmes A, Yang RJ, Murphy DL, Crawley JN. Evaluation of antidepressant-related behavioral responses in mice lacking the serotonin transporter. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Dec; 27(6):914-23.
- Zarrindast MR, Rostami P, Zarei M, Roohbakhsh A. Intracerebroventricular effects of histaminergic agents on morphine-induced anxiolysis in the elevated plus-maze in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005 Nov;97(5):276-81.
- Pezze MA, Feldon J. Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Prog Neurobiol*. 2004 Dec;74(5):301-20.
- Frye CA, Paris JJ. Infusions of bicuculline to the ventral tegmental area attenuates sexual, exploratory, and anti-anxiety behavior of proestrous rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009 Oct; 93(4):474-81.
- Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P. Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation. *J Psychiatry Neurosci*. 2009 Jul; 34(4):272-80.
- Barkus C, McHugh SB, Sprengel R, Seeburg PH, Rawlins JN, Bannerman DM. Hippocampal NMDA receptors and anxiety: at the interface between cognition and emotion. *Eur J Pharmacol*. 2010 Jan;626(1):49-56.
- Lingford-Hughes A, Nutt D. Neurobiology of addiction and implications for treatment. *Br J Psychiatry*. 2003 Feb;182:97-100.
- Nechifor M. Interactions between magnesium and psychotropic drugs. *Magnes Res*. 2008 Jun;21(2):97-100.

Original Paper

Effect of methadone and valproate combination on morphine withdrawal-induced anxiety and depression in male mice

Vahidi S (M.Sc)^{*1}, Khalili M (Ph.D)², Kiasalari Z (Ph.D)³, Yaghoutpoor E (M.Sc)¹

¹M.Sc in Animal Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahed University, Tehran, Iran. ²Professor, Neurophysiology Research Center, Shahed University & Iranian Traditional Medicine Clinical Trial Research Center, Tehran, Iran. ³Associate Professor, Neurophysiology Research Center, Shahed University & Iranian Traditional Medicine Clinical Trial Research Center, Tehran, Iran.

Abstract

Background and Objective: Anxiety and depression are experienced following addicted patients drug withdrawal. This study was done to determine the effect of methadone and valproate combination on morphine withdrawal-induced anxiety and depression in male mice.

Methods: In this experimental study, ninety-eight male mice were allocated into acute and chronic categories. Animals in acute chronic categories allocated into seven groups including: saline, morphine, methadone (10 mg/kg/bw), valproate (150 mg/kg/bw), three groups of valproate+methadone, in of ratio 1:1, 2:1 and 1:2. Animals were received escalating dose of morphine for 8 consecutive days except saline group. In chronic group, drugs were injected for 30 minutes before morphine administration, while in acute group; the drugs were used only at day 8. Anxiety and depression due to naloxone injection (5 mg/kg/bw) was investigated by elevated plus-maze, tail-suspension and open field tests.

Results: In the chronic group, valproate + methadone (2:1) combination therapy showed a significant increase in the percentage of open arm entries (53.86 ± 1.9) and percentage of time spent in the open arm (58.58 ± 4.15) compared to the morphine group, with a percentage of entering (28.12 ± 2.03) and percentage of time (17.88 ± 1.77) ($P < 0.05$). In open field test, the ratio of the number to the duration of time spent in the central square, in the combination therapy groups of methadone+valproate (27 ± 2), valproate+methadone (1:2) and valproate+methadone (2:1) were significantly increased in compare to the morphine group ($P < 0.05$). In tail-suspension test, duration of immobility as an indicator of depression, in the treatment group of valproate+methadone (2:1) was significantly reduced ($P < 0.05$).

Conclusion: Valproate and methadone combination therapy particularly in ratio of 2:1 can reduce morphine withdrawal-induced anxiety and depression in animal model.

Keywords: Anxiety, Depression, Methadone, Valproate, Mice

* Corresponding Author: Vahidi S (M.Sc), E-mail: samiravahidi@yahoo.com

Received 7 May 2013

Revised 23 Apr 2014

Accepted 30 Apr 2014