ترجمه فا
TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

مکانیزم های عصبی زمینه ساز قطع مصرف (ترک) مورفین در بیماران معتاد: یک بررسی (بازنگری)

چکیده

مورفین یکی از قوی ترین آلکالوئیدها (شبه قلیاها) در تریاک است که دارای استفاده ها و الزامات پزشکی قابل توجه است و اولین اصل (ماده) فعال خالص شده از منبع گیاهی است. مورفین معمولاً برای تسکین درد متوسط تا شدید استفاده می شود زیرا به طور مستقیم بر روی سیستم عصبی مرکزی عمل می کند؛ با این وجود، سوء استفاده مزمن از آن تحمل و وابستگی جسمی را افزایش می دهد، که معمولاً به عنوان اعتیاد به مواد مخدر شناخته می شود. سندروم قطع مصرف مرفین, علائم فیزیولوژیکی و رفتاری است که از مواجهه طولانی با مرفین ناشی می شود. اکثر نواحی مغز, در پرهیز طولانی مدت و قطع مصرف حاد مورفین, کم کار می شوند. علاوه بر این، چندین مکانیسم عصبی به احتمال زیاد به قطع مصرف مورفین کمک می نمایند. بررسی حاضر, نوشته های مربوط به مکانیزم های عصبی اساسی قطع مصرف مورفین را خلاصه می کند. با وجود این واقعیت که قطع مصرف مرفین، یک فرایند پیچیده است، نشان داده شده است که مکانیسم های عصبی, نقش کلیدی در قطع مصرف مورفین دارند.

کلمات کلیدی: وابستگی به مورفین -قطع مورفین- سندروم قطع مورفین -مکانیزم های عصبی

مقدمه

مورفین, اولین اصل (ماده) فعال خالص شده از منبع گیاهی (۱،۲) است. بررسی های رابطه فعالیت - ساختار آن, موجب کشف ۲۰۰ مشتقات مورفین (به عنوان مثال، کدئین و داروهای مرتبط) و سنتز داروهای آنتاگونیست مشتق شده از مورفین شده است (به عنوان مثال، نالوکسان، نالترکسون و نالورفین) کشف کرده است (۳). مرفین یک محصول طبیعی است، اما دارای پتانسیل بالا برای اعتیاد، تحمل، و وابستگی فیزیولوژیکی است. فرض می شود که وابستگی فیزیولوژیکی در چند ماه (۴) توسعه می یابد. گیرنده های مورفین, گیرنده های مخدر هستند و با توجه به

انتخاب خود در سنجش های اتصال و داروشناسی رده بندی می شوند (۵) مانند گیرنده های- مو (۶) و گیرنده های-دلتا (۷). علاوه بر این، از میان تمام طبقات گیرنده های مواد مخدر، انواع کاپا, پیچیده ترین هستند (۸).

مورفین به طور سنتی برای درمان درد شدید و مزمن (۹)، به عنوان مثال تخلف انفارکتوس میوکارد (MI) درد (۱۰) مورد استفاده قرار گرفته است. همچنین فعالیت تنفسی و تنفس نامنظم را از بین می برد؛ با این حال، علت اصلی مرگ در مسمومیت مورفین, رکود تنفسی (۳) است. به عنوان یک نتیجه از اتساع عروق محیطی، مقاومت محیطی ممکن است کاهش یابد. علاوه بر این، مورفین, ترشح روده را کاهش می دهد و جذب مایع روده را افزایش می دهد که یبوست (۳) را به همراه می آورد. دوزهای بالای مورفین موجب مختل شدن ضربه زدن انگشت و توانایی حفظ یک سطح ثابت پایین از نیروی ایزومتریک (کنترل مختل شده موتور (محرک)) (۱۱،۱۲) می شود. همچنین نشان داده شد که مورفین نقش بسیار مهمی در یادگیری و حافظه (۱۳) بازی می کند. یادگیری احترازی غیرفعال که به طور معمول توسط شاتل باکس (۱۴) ارزیابی می شود، توسط مورفین (۱۵) تحت تاثیر قرار می گیرد. سندروم قطع مصرف مورفین, از پاسخ سازگاری هادر سطوح مختلف با مکانیزم های مختلف ناشی می شود. اگر چه چندان شناخته شده نیست، تا کنون نشان داده شده است که چندین مکانیسم عصبی در قطع مصرف مورفین نقش دارند. این مقاله، به بررسی یافته ها در مورد پدیده ترک (قطع مصرف) و مکانیزم های موثر بر آن. می پردازد.

بازنگری نوشته ها

۱. وابستگی و تحمل (یا حدود تحمل) مورفین

وابستگی به مجموعه ای از تغییرات در هموستاز یک ارگانیسم اشاره می کند, اگر دارو متوقف شود. چندین فرضیه, مکانیسم های سهیم در توسعه تحمل مرفین (۱۶) را توضیح داده اند به عنوان مثال، محاصره عمل گلوتامات، فسفوریلاسیون و تغییرات ساختار (انطباقی) گیرنده (۱۷)، جداسازی گیرنده ها از G-پروتئین ها و حساسیت زدایی گیرنده (۱۸،۱۹) درونی سازی گیرنده μ-مخدر و / یا تنظیم ضعیف گیرنده و تنظیم بالای مسیر cAMP (۲۰).

علاوه بر این، کوله سیستوکینین (CCK) واسطه برخی مسیرهای ضد نظارتی در تحمل به مواد مخدر است. مشخص شده است که داروهای CCK-آنتاگونیست، مانند پروگلومید، موجب توسعه تحمل به مرفین (۲۱) می شوند.

۲. قطع مصرف مورفین

با وجود استفاده از مواد مخدر به صورت تفریحی (۲۲), آنها در میان مفیدترین داروها قرار دارند. سوء استفاده مزمن از این مواد مخدر منجر به تحمل و وابستگی فیزیکی به نام اعتیاد به مواد مخدر می شود. پس از مواجهه طولانی با مرفین (۲۳), سندروم ترک (قطع مصرف) به صورت علائم فیزیولوژیکی و رفتاری نیز مشخص می شود. نشان داده شد که تماس طولانی با مواد مخدر موجب مختل شدن عملکرد عصبی (۲۴) می شود. کمبود شناختی نیز حتی پس از فروکش کردن علائم جسمی قطع ناشی از اختلال در عملکرد مغز به واسطه سوء استفاده مزمن (۲۵) حاضر است. قطع ناگهانی استفاده از مورفین به سندرم ترک اولیه منجر می شود که به خودی خود منجر مرگ آور نیست, اگر چه خودکشی، حملات قلبی، سکته مغزی، تشنج های ناشی از صرع و تأثیرات کم آبی شدید ممکن است منجر به فوت شوند.

علائم قطع مصرف با توجه به اعتیاد به مرفین معمولاً در مدت زمان کوتاهی قبل از زمان دوز بعدی برنامه ریزی شده، گاهی اوقات در عرض چند ساعت (به طور معمول بین ۶-۱۲ ساعت) پس از آخرین مصرف دیده می شوند. در این راستا، افسردگی شدید و استفراغ بسیار رایج است. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب در طول دوره قطع مصرف افزایش می یابد. و همچنین اسپاسم های عضلانی، درد شدید در استخوان ها و عضلات پشت و اندام ها ظاهر می شود. یک مخدر مناسب را می توان برای معکوس نمودن علائم ترک در هر نقطه در طول این فرایند اعمال نمود. علائم ترک عمده, ۴۸ تا ۹۶ ساعت پس از آخرین دوز به اوج می رسند و پس از ۸ تا ۱۲ ساعت (۲۶) فروکش می کنند.

۲,۱. قطع مصرف مرفین و عملکرد مغز

بسیاری از مناطق مغز, کاهش عملکرد در پرهیز طولانی مدت و قطع مصرف حاد مورفین را نشان می دهند. نقصان حافظه پس از قطع مصرف مرفین به عود مواد مخدر (۲۱،۲۷) منجر می شود. فعالیت های قشر و حاشیه ای در قطع مصرف سرکوب می شوند که ممکن است به اختلال حافظه (۲۵) مربوط شود. نشان داده شد که هیپوکامپوس نقش مهمی در پردازش حافظه ایفا می کند و تراکم بالایی از گیرنده های گلوکوکورتیکوئید در این منطقه از مغز (۲۸) وجود دارد. بررسی های اخیر, سهم کورتیکوسترون و آنتاگونیست گیرنده آن را در پیشگیری از نقصان حافظه ناشی از قطع مصرف مورفین برجسته کرده اند. غلظت بالایی از کورتیکوسترون در قطع مصرف, موجب مختل شدن وظیفه شناسایی شی می شود که توسط متیرافون و میفرپیستون (30،29) معکوس می شود. جالب توجه است که یک تعامل عملکردی بین گیرنده مخدرها و گیرنده های غده ای در تعدیل فرآیندهای مرکزی (۳۱) حاضر است که می تواند به مدولاسیون حافظه (۳۲) کمک کند. قطع مصرف مورفین موجب مختل شدن فروشناندن ترس می شود که ممکن است به علت کمبود هیستامین مزمن باشد و سطح هیستامین مغز به کمبود شناختی بعد از قطع مصرف مرفین (۳۳) کمک می کند. نشان داده شد که غلظت بالای کورتیزول مغز موجب آسیب عصبی و از دست دادن حافظه (۳۴) می شود. کورتیزول, اختلال در حافظه غیر مستقیم را از طریق اسیدهای آمینه محرک به جای تاثیر مستقیم (۳۵), به همراه می آورد. بنابراین، رشد غلظت کورتیکوسترون در مغز می تواند اختلال شناختی بعد از قطع مصرف مرفین (۳۶) را توضیح دهد. علاوه بر این، شدت علائم ترک مرفین با مقدار رشد وابستگی جسمی مرتبط است. در نتیجه سطح افزایش غلظت کورتیکوسترون سرم ناشی از نالوکسان با سطح توسعه وابستگی جسمی (۳۶) در ارتباط است. پرهیز از مورفین می تواند سلول های A2 را فعال نماید، یعنی، محور عصبی آدرنرژیک در هسته دستگاه انفرادی، که پس از آن باعث تحریک گیرنده های آدرنرژیک در هسته پارا-شکمی به منظور آزادسازی هورمون آزادکننده – کورتیکوتروپین (CRH) می شود. CRH نیز در غده هیپوفیز در راه انتقال استخوان بازو برای آزادسازی هورمون آدرنوکورتیکوتروفیک (ACTH) عمل می کند که به نوبه خود موجب آزادسازی کورتیکواستروئید از قشر آدرنال (۳۷) می شود. این مورد, یافته هایی را تأیید می کند که نشان می دهند عوامل مسدودکننده آدرنرژیک مانع ترشح ACTH ناشی از قطع مصرف مرفین (۳۷) می شوند.

۲,۲. اثر کلسیم بر ترک مورفین

مسدود کننده های کانال کلسیم گروه دی هیدروپیریدینی مانند وراپامیل (۳۸)، نیفدیپین، نیترندیپین و نیمودیپین (۳۹) می توانند علائم ترک نالوکسون- ته نشین شده را مهار کند. اثرات نیمودیپین، آنتاگونیست کانال کلسیم نوع L روی افت حافظه ناشی از ترک مورفین خود به خودی در موش (۴۰) مطالعه شده است. با این حال، نشان داده شد که نیفدیپین مانع علائم ترک نالوکسون- تثبیت شده می شود، که از نظر آماری معنی دار نبود، و این تفاوت ممکن است با توجه به روش شناسی متفاوت باشد. مطالعه دیگری در موش ها که در آن نالوکسان برای ترک استفاده نشد، نشانه های مختلف ترک را نشان داد، شامل نوشتن، فش فش، اسهال، دندان قروچه، پتوز پلک، و لرزش نوع مرطوب ۱۸ ساعته پس از پایان مصرف مرفین (۴۱). نشان داده شد که هر دو مکانیزم های مرکزی و محیطی, نقش های مهمی در مهار سندرم قطع مرفین با استفاده از مسدود کننده های کانال کلسیم ایفا می نمایند؛ چنین تأثیراتی از عمل مستقل از گیرنده های مواد مخدر (۴۱) ناشی می شود. علاوه بر این، محاصره کانال های کلسیم وابسته به ولتاژ نوع-: با استفاده از مسدود کننده های کانال کلسیم موجب تضعیف سندرم قطع مرفین می شود. کانال های کلسیم وابسته به ولتاژ نوع-T, نقش حیاتی در توسعه وابستگی به مرفین و ترک (۴۲) ایفا می کند.

۲,۳. گلوکوکورتیکوئیدها و ترک مورفین

ترک مورفین می تواند (HPA) سیستم هیپوتالاموس هیپوفیز-آدرنال (۴۲) را فعال کند. گزارش شده است که کورتیکوسترون در مغز و خون, ۴ ساعت پس از آخرین دوز مورفین در موش های وابسته به مرفین (۱۹) افزایش می یابد. در نتیجه، یک افزایش در غلظت کورتیکوسترون در مغز می تواند یک توصیف قابل قبول برای اختلال شناخت ناشی از ترک مرفین (۲۹) باشد. گلوکوکورتیکوئیدها, تاثیرات ژنومی و غیر ژنومی را بر عملکرد نورون (۴۳) اعمال می کنند. نقش مهار کننده های گلوکوکورتیکوئید در سلول های عصبی (۱۹) ایجاد شده است. مصرف مزمن مورفین موجب افزایش چگالی کانال های کلسیم حساس دی هیدروپیریدینی می شود و در نتیجه آنتاگونیست های آنها می توانند علائم ترک مرفین را کاهش دهند.

۲,۴. کانابینوئید و ترک مورفین

ترک مورفین موجب فعال شدن سیستم اندوکانابینوئید می شود و به نقص های شناختی منجر می شود (۴۴،۴۵). نشان داده شده است که مصرف مزمن آگونیست های کانابینوئید به حافظه (۴۶) خدشه وارد می کند. شواهد موجود از تحقیقات متعدد نشان می دهند که فعال شدن سیستم کانابینوئید در مغز در اختلال خاطرات فضایی و کاری (۴۷،۴۸) دخیل است. سوء استفاده مورفین طولانی مدت موجب افزایش چگلالی کانابینوئید CB1 گیرنده mRNA در مناطق مغز فعال در خلال ترک مرفین (۴۹) می شود. تماس مزمن با آگونیست کانابینوئید نیز ممکن است حافظه (۵۰) را مختل کند.

گیرنده های CB1 به وابستگی جسمی کمک می کند و می تواند در طول ترک مواد مخدر (۵۱) فعال شود. SR141716، یک آنتاگونیست گیرنده کانابینوئید، و URB579، یک بازجذب مسدودکننده کانابینوئید, فرونشاندن گریز مطبوع تولید شده ترک مرفین توسط نالوکسون- تثبیت شده (۵۲) را مهار می نماید.

۲,۵. مهار کننده های آدنوزین کیناز و ترک مورفین

فعال سازی گیرنده آدنوزین از طریق درمان مهارکننده آدنوزین کیناز موجب تضعیف ترک اعتیاد می شود و می تواند در حین درمان سندروم های ترک مواد مخدر مفید باشد (۵۳).

۲,۶. مصرف همزمان نالبوفین، (کاپا-آگونیست) و مورفین

مورفین به طور گسترده ای برای درمان انواع مختلفی از درد مزمن استفاده می شود. با این وجود، توسعه تحمل و وابستگی به مرفین با استفاده مکرر یک نگرانی عمده در درمان درد است. نشان داده شد که درمان ترکیبی از نالبوفین با مرفین بر توسعه تحمل و وابستگی به مورفین تاثیر می گذارد. استفاده از نالبوفین، کاپا-آگونیست می تواند یک درمان کمکی مفید برای پیشگیری از اثرات نامطلوب ناشی از مورفین در طول مدیریت برخی از انواع درد مزمن باشد. نشان داده شد که درمان ترکیبی از مرفین و نالبوفین (۱۰: ۱) منجر به کاهش وابستگی به مرفین (۵۴) می شود. بالا رفتن اتصال [MK-801۳ [H در قشر پیشانی، شکنج دندانه، و مخچه پس از تزریق مرفین مزمن توسط مصرف همزمان نالبوفین سرکوب می شود. بالا رفتن بروز NR1 توسط مورفین, مصرف همزمان نالبوفین در

قشر موش (۵۴) را کاهش داد. این نتایج نشان می دهند که اعمال همزمان نالبوفین با مرفین در طول مدیریت درد مزمن می تواند یکی از درمان ها برای کاهش توسعه تحمل و وابستگی به مرفین (۵۴) باشد.

۲,۷. تحمل مورفین، پردردی القاء شده از ترک، و پاسخ های ایمنی التهابی ستون فقرات مرتبط با پروپنتوفیلین

فعالسازی سلول های گلیایی و افزایش بروز سیتوکین پیش التهابی در نخاع, در توسعه تحمل به مرفین، مرفین و پردردی ناشی از ترک مشارکت می نمایند. نقش پروپنتوفیلین، یک مدولاتور گلیایی، در بروز تحمل درد و پردردی ناشی از ترک در موش های درمان شده مزمن با مورفین (۵۵) بررسی شد. در نتیجه، تزریقات زیر جلدی مکرر مرفین می تواند فعالسازی گلیایی و سطوح فزاینده از سیتوکین پیش التهابی را در نخاع کمری القا کند. علاوه بر این، همبستگی زمانی بین فعال سازی گلیایی و افزایش سطح سیتوکین و بیان تحمل مورفین و پردردی وجود دارد. همچنین نشان داده شد که پروپنتوفیلین توسعه پردردی و بروز تحمل درد ستون فقرات به مورفین را کاهش می دهد. یک فعالسازی گلیایی کاهش یافته و سیتوکین های پیش التهابی در نخاع کمری L5 با مصرف پروپنتوفیلین در طول القاء تحمل به مرفین وجود داشت. این یافته ها می توانند تایید کنند که گلیای ستون فقرات و سایتوکاین های پیش التهابی در مکانیسمهای تحمل به مورفین و حساسیت مربوط به درد غیر طبیعی (۵۵) نقش دارند.

۲,۸. علائم قطع مرفین و یک آگونیست گیرنده GABAB در در هسته لوکوس سرولئوس موش ها

اسید گاما-آمینوبوتیریک (GABA) یک انتقال دهنده عصبی بازدارنده عمده در سیستم عصبی مرکزی (۵۶) است. فعال سازی مکانیسم های گیرنده اسید گاما آمینوبوتیریک B (GABA B) در لوکوس سرولئوس (LC) می تواند علائم ترک تثبیت شده استفاده از مرفین مزمن (۵۷) را کاهش دهد. اثرات تزریق داخل-LC عوامل گیرنده-تعاملی GABA B در مورد علائم ترک ناشی -نالوکسان در موش های وابسته به مرفین (۵۷) ارزیابی شده اند. آگونیست گیرنده GAB (B) ۵ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان تجویز شد. باکلوفن، که یک آگونیست گیرنده GABA B است، امواج سه بخشی (TWها) را به صورت وابسته به دوز کاهش داد، هر چند CGP35348، که یک آنتاگونیست گیرنده

(B) GABA است، در اعمال هر گونه نفوذ نا موفق بود. با این حال، تأثیرات باکلوفن، توسط CGP35348 (57) معکوس شد.

۲,۹. علائم قطع مرفین و موسیمول در هسته لوکوس سرولئوس موش ها

نشان داده شد که تأثیرات موسیمول توسط GABA B مورد ضدیت قرار می گیرد اما نه توسط آنتاگونیست های گیرنده GABA A (۵۸). اثرات تزریق داخل LC آگونیست گیرنده GABA A بر اساس علائم ترک ناشی از-نالوکسان در موشهای وابسته به مورفین ارزیابی شد و ۲۰ علائم مختلف مورد آزمایش قرار گرفت. پس از آن امتیاز ترک کامل محاسبه شد و به عنوان شاخص شدت ترک استفاده شد. آگونیست GABA A و آنتاگونیست ها, ۱۵ و ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان تزریق شدند. موسیمول، آگونیست GABA A (۲۵، ۵۰، و ۱۰۰ نانوگرم / سایت)، امتیاز ترک کامل را به شیوه ای مستقل از دوز کاهش داد؛ با این حال، بیکوکولین (۰,۳۶۷، ۳,۶۷ و ۳۶,۷ نانوگرم / سایت)، آنتاگونیستGABA A ، و CGP35348 (48.6 نانوگرم / سایت)، یک آنتاگونیست GABA B، در اعمال هر گونه نفوذ نا موفق بود. اثرات موسیمول نیز توسط CGP35348 (48.6 نانوگرم / سایت) معکوس شد اما توسط بیکوکولین (۳۶,۷ نانوگرم / سایت) (۵۸) معکوس نشد.

۲,۱۰. علائم قطع مرفین و باکلوفن آگونیست گیرنده GABA B

باکلوفن, برخی از پتانسیل ها در درمان ترک مواد مخدر را نشان می دهد و گیرنده های GABA B به احتمال زیاد در چنین ترکی (۵۹) دخیل هستند. تاثیر آگونیست گیرنده GABA B، باکلوفن بر علائم ترک ناشی از-نالوکسان در موشهای وابسته به مورفین و همچنین اصلاح توسط آنتاگونیست ، اسید ۳-aminopropylcyclohexylmethylphosphinic (CGP46381) (59) مورد ارزیابی قرار گرفت.

مرفین با استفاده از پمپ های مینی اسمزی به مدت ۷ روز برای القای وابستگی جسمی تجویز شد. در موشهای وابسته به مورفین، باکلوفن (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) حرکات کلیشه ای سر، جویدن، پچ پچ، پتوز، و از دست دادن وزن بدن، ناشی از نالوکسان (۱۰ میلی گرم در کیلوگرم-۱) کاهش یافت. CGP46381 (20 میلی گرم بر کیلوگرم)

اثرات اعمال شده توسط باکلوفن در حرکات کلیشه ای سر، پتوز، و از دست دادن وزن و نفوذ باکلوفن در جویدن را تا حدودی (۵۹) معکوس نمود.

۲,۱۱. میرایی ایبوگاین در ترک مورفین در موش ها: نقش گیرنده های گلوتامات N-متیل-داسپارتات.

ایبوگاین (IBO), یک آلکالوئید است که تاثیر مهارکننده ای را بر علائم ترک مواد مخدر اعمال می کند و فرایند پیچیده منجر به ترک مرفین شامل یک تغییر عملکردی و گذرای حساس به IBO در گیرنده گلوتامات N- متیل-D-آسپارتات (NMDA) (۶۰) می شود. گیرنده های NMDA در فیزیولوژی اعتیاد به مواد مخدر نشان داده شدند. و از اینرو IBO به عنوان یک آنتاگونیست NMDA غیررقابتی (۶۰) عمل می کند. به تازگی، اثرات IBO بر سندرم ترک ناشی-نالوکسان در موش های وابسته به مورفین، با تمرکز بر نقش گیرنده های NMDA ارزیابی شده است (۶۰). نویسندگان گزارش دادند که پریدن، که بروز رفتاری عمده ای از ترک می باشد، توسط IBO به طور چشمگیری ($P < 0.01$) (به ترتیب 40 و ۸۰ میلی گرم / کیلوگرم، ۶۴,۲٪ و ۹۶,۹٪) و MK801 (0.15 و ۰,۳۰ میلی گرم / کیلوگرم، ۶۷,۳٪ و ۹۷,۷٪) مهار شد که قبل از نالوکسان تجویز شد. تجویز همزمان دوزهای پایین تر IBO (40 میلی گرم / کیلوگرم) و MK801 (0.15 میلی گرم / کیلوگرم), ۹۴,۷٪ مهار پریدن را به همراه آورد که قابل مقایسه با تأثیر دوزهای بالاتر IBO یا MK801 بود. علاوه بر این، IBO و MK801, پریدن ناشی از NMDA (۹۹,۰٪ و ۷۱,۰٪) را به طور قابل توجهی در هنگام تجویز ۳۰ دقیقه (اما نه ۲۴ ساعت) قبل از NMDA در موش های غیرمعتاد مهار نمودند. نتایج, هیچ تفاوت معنی داری در اتصال [MK801۳ H] به غشاهای قشری حیوانات ساده، حیوانات وابسته به مورفین، و یا حیوانات وابسته به مرفین تحت درمان با IBO یا MK801 (60) را نشان ندادند.

۲,۱۲. کتورولاک مانع پردردی ناشی از ترک مکرر می شود اما تحمل به مرفین نخاعی را مهار نمی کند

نشان داده شد که ترک مکرر با پردردی همراه است، اگر چه هیچی تاثیری بر توسعه تحمل اعمال نمی کند؛ کتورولاک علیه پردردی ناشی از ترک مکرر تغییر بدون تغییر چشمگیر تحمل مورفین نخاعی (۶۱) به طور قابل توجهی محافظت به عمل می آورد.

در موش ها، اثر درمان زیر جلدی و یا داخل نخاعی کتورولاک به محض تکرا ترک, پردردی را ایجاد نمود و تحمل به مرفین نخاعی مورد آزمایش قرار گرفت. مورفین به صورت داخل نخاعی به حیوانات تزریق شدند، و نالوکسان زیر جلدی روزانه برای هدف ترک مکرر تجویز شد. مشخص شد که زمان های شروع فرار در جعبه داغ در موش های تحت تکر کاهش می یابد. با این حال، این کاهش توسط پیش درمان کتورولاک زیر جلدی عوض شد. ترک مکرر نیز در تحت تأثیر قرار دادن وسعت تحمل مورفین نخاعی ناموفق بود. تمام موش هایی که مرفین به آنها تزریق شد, تغییرات مشابهی را در پاسخ دوز خود به مرفین نخاعی، مقادیر دوز-۵۰ موثر، و نسبت های تحمل در مقایسه با گروه کنترل تجربه کردند. این تغییرات توسط کتورولاک اعمال شده به صورت زیر جلدی تحت تاثیر قرار نگرفتند. تاثیر کتورولاک بر حسب تحمل نیز با استفاده از ارائه مستقیم کتورولاک به نخاع ارزیابی شد، و نویسندگان, تغییرات مشابه در زمان تاخیر روزانه، درصد مساحت زیر منحنی و درصد تاثیرات حداکثر پاسخ ممکن در میان گروه های تحت تزریق با مرفین را صرف نظر از درمان کتورولاک داخل نخاعی گزارش دادند. جدول ۱ مکانیزم های عصبی در قطع مصرف مورفین را نشان می دهد.

جدول ۱. مشخصات مکانیزم های عصبی اصلی در ترک مرفین

۱. مسدود کننده های کانال کلسیم در گروه دی هیدروپیریدین (به عنوان مثال نیفدیپین، نیترندیپین و نیمودیپین) می توانند علائم ترک نالوکسون-تثبیت شده را مهار نمایند.
۲ افزایش غلظت کورتیکوسترون در مغز می تواند یک توضیح محتمل برای اختلال شناخت ناشی از ترک مورفین باشد.
۳ ترک مرفین منجر به فعال شدن سیستم اندوکانابینوئید و نقص های شناختی می شود
۴ فعال سازی گیرنده آدنوزین از طریق درمان مهارکننده آدنوزین کیناز موجب تضعیف ترک اعتیاد می شود.

۵ نالبوفین با مرفین, بر بروز تحمل و وابستگی به مرفین تاثیر می گذارد.
۶ فعال شدن سلول های گلیایی و افزایش بروز سیتوکین های پیش التهابی در نخاع در بروز تحمل به مرفین، مرفین و پردردی ناشی از-ترک حاضر است.
۷ فعال سازی مکانیسم های گیرنده GABA (B) در هسته لوکوس سرولئوس (LC) می تواند موجب افت علائم تثبیت شده ترک مصرف مزمن مورفین شود.
۸ تأثیرات موسیمول توسط اسید گاما آمینو بوتیریک نوع-B مورد مخالفت قرار می گیرد اما نه توسط آنتاگونیست گیرنده GABA A.
۹ باکلوفن, برخی از پتانسیل ها در درمان ترک مخدر را نشان می دهد و گیرنده های GABA B به احتمال زیاد در چنین ترکی دست دارند.
۱۰ IBO, نفوذ مهاری بر علائم ترک مواد مخدر را اعمال می کند و فرآیند پیچیده منجر به ترک مرفین شامل یک تغییر عملکرد و گذرا حساس به-IBO در گیرنده های گلوتامات NMDA می شود.
۱۱ کتورولاک مانع ترک ناشی از عود پردردی می شود، اما تحمل به مرفین نخاعی را مهار نمی کند.

نتیجه گیری

تقویت مثبت و منفی به عنوان مولفه های کلیدی در بسیاری از انواع اعتیاد به مواد مخدر, حاضر هستند. استفاده مداوم از مواد مخدر از تقویت مثبت مصرف دارو نشات می گیرد و تقویت منفی از ترک همراه با ترک مواد مخدر ناشی می شود. مکانیسم دوپامین مزوکورتیکولیمبیک، که منشا آن در منطقه تگمنتوم شکمی است و در مناطق ترمینال مانند قشر جلوی مغزی، آمیگدال و آکومبنس ظاهر می شود، یک شبکه عصبی مهم است که در آن انطباقات عصبی ناشی از مواد مخدر رخ می دهد، و به دو نوع تقویت منجر می شود. تاثیرات تقویتی سوء مصرف مواد به افزایش انتقال عصبی دوپامینرژیک (۶۲) در ACB (63) کمک می کند. اهرم فشار حیوانات به منظور حفظ نرخ

افزایش یافته DA نسبت به خود-تزریق کوکائین (۶۴) رخ می دهد. با این حال، نرخ های کاهش یافته DAبا خروج مرفین (۶۵) مرتبط است.

پرهیز از مواد مخدر منجر به قطع مصرف فیزیکی علاوه بر ترک روانی می شود. جالب توجه است که این مولفه های ترک از طریق سیستم های عصبی متمایز واسطه می شوند. نشان داده شده است که آنتاگونیست های مخدر در LC (66) و خاکستری دور قناتی (۶۷), سندرم های ترک سوماتیک قوی در حیوانات وابسته به مورفین را تثبیت می کنند؛ تزریقات به ACB چند علایم جسمانی را به طور انحصاری (۶۷) تولید می کند. در حیوانات وابسته به مورفین، تزریق مستقیم آنتاگونیست های مخدر به ACB و آمیگدال, ترک روانی را به همراه می آورد که توسط کاهش اهرم فشار دادن برای مواد غذایی (۶۸) و محل گریزی شرطی (۶۹) نشان داده می شود. با این وجود، برخی از همپوشانی ها در این سیستم های عصبی رخ می دهد. از طریق توضیح، نشان داده شد که مدیریت مستقیم آنتاگونیست های مخدر در آمیگدال حیوانات وابسته به مرفین به تعدیل ترک فیزیکی (۶۷) کمک می کند. علاوه بر این، مصرف آگونیست DA سیستمیک, بیزاری مکانی شرطی و علائم ترک فیزیکی در حیوانات وابسته به مورفین را که با نالوکسان تحت درمان قرار گرفتند کاهش می دهد؛ با این حال، افزایش فسفوریلاسیون GluR1 در ACB (70)، به طور غیر مستقیم در ACB در هر دو اجزای ترک نقش دارد.

سوء استفاده مزمن از مورفین منجر به اعتیاد به مواد مخدر می شود. طیف گسترده ای از نشانه ها می توانند پس از قطع و یا کاهش چشمگیر مرفین پس از استفاده زیاد و طولانی مدت رخ دهند. همانطور که در بالا بحث شده است، این پیشنهاد وسوسه انگیز است که مکانیسم های عصبی, نقش کلیدی را در ترک مورفین ایفا می کنند.

References

1. Luch A. Molecular and Environmental Toxicology. Berlin: Springer; 2009.
2. Poeaknapo C, Schmidt J, Brandsch M, et al. Endogenous formation of morphine in human cells. Proc Natl Acad Sci US A. 2004;101:14091-14096.
3. Gutstein H, Akil H, Lazo J, et al. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2007.
4. Way W, Field H, Schumacher M. Opiod Analgesics and Antagonists. In: Katzung B, editor. Basic and Clinical Pharmacology. New York: McGraw-Hill; 2001.
5. Martin WR, Eades C, Thompson J, et al. The effects of morphine-and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. J Pharmacol Exp Ther. 1976;197:517-532.
6. van Rijn RM, DeFriel JN, Whistler JL. Pharmacological traits of delta opioid receptors: pitfalls or opportunities? Psychopharmacology (Berl). 2013;228:1-18.
7. Giri AK, Hruby VJ. Investigational peptide and peptidomimetic μ and δ opioid receptor agonists in the relief of pain. Expert Opin Investig Drugs. 2014;23:227-241.
8. Audigier Y, Attali B, Mazarguil H, et al. Characterization of [3 H]-etorphine binding in guinea-pig striatum after blockade of mu and delta sites. Life Sci. 1982;31:1287-1290.
9. McEvoy G. Morphine Sulfate. AHFS drug information, Bethesda. American Society of Health-System Pharmacist. 2006.
10. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. Am Heart J. 2005;149:1043-1049.
11. Freye E, Latasch L. [Development of opioid tolerance--molecular mechanisms and clinical consequences]. Anasthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS. 2003;38:14-26.
12. Stein C. Opioids, sensory systems and chronic pain. Eur J Pharmacol. 2013;716:179-187.
13. Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior: 2008. Peptides. 2009;30:2432-2479.
14. Ahmadiasl N, Alipour MR, Andalib S, et al. Effect of ghee oil on blood fat profile and passive avoidance learning in male rats. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences. 2008;30:7-10.
15. Guarna M, Ghelardini C, Galeotti N, et al. Effects of endogenous morphine deprivation on memory retention of passive avoidance learning in mice. Int J Neuropsychopharmacol. 2004;7:311-319.
16. Williams JT, Ingram SL, Henderson G, et al. Regulation of μ-opioid receptors: Desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. Pharmacol Rev. 2013;65:223-254.
17. Martín F, Laorden ML, Milanés M. Morphine withdrawal regulates phosphorylation of cAMP response element binding protein (CREB) through PKC in the nucleus tractus solitarius-A2 catecholaminergic neurons. J Neurochem. 2009;110:1422-1432.
18. Laorden ML, Fuertes G, González-Cuello A, et al. Changes in catecholaminergic pathways innervating paraventricular nucleus and pituitary-adrenal axis response during morphine dependence: implication of α1-and α2-adrenoceptors. J Pharmacol Exp Ther. 2000;293:578-584.
19. Roshanpour M, Ghasemi M, Riazi K, et al. Tolerance to the anticonvulsant effect of morphine in mice: blockage by ultra-low dose naltrexone. Epilepsy Res. 2009;83:261-264.
20. Koch T, Höllt V. Role of receptor internalization in opioid tolerance and dependence. Pharmacol Ther. 2008;117:199-206.
21. Faris PL, Komisaruk BR, Watkins LR, et al. Evidence for the neuropeptide cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia. Science. 1983;219:310-312.
22. Mirzaii-Dizgah I, Ojaghi R, Sadeghipour-Roodsari HR, et al. Attenuation of morphine withdrawal signs by low level laser therapy in rats. Behav Brain Res. 2009;196:268-270.
23. Feng P, Meissler JJ, Adler MW, et al. Morphine withdrawal sensitizes mice to lipopolysaccharide: elevated TNF-α and nitric oxide with decreased IL-12. J Neuroimmunol. 2005;164:57-65.
24. Miller L. Neuropsychological assessment substance abusers: review and recommendations. J Subst Abuse Treat. 1985;2:5-17.
25. O'Brien C. Drug addiction and drug abuse. In: Brunton L, Lazo J, Parker K, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed ed. New York: McGraw-Hill;2005.
26. Dalrymple T. Romancing opiates: Pharmacological lies and the addiction bureaucracy: Encounter Books; 2006.
27. Krystal JH, Woods SW, Kosten TR, et al. Opiate dependence and withdrawal: preliminary assessment using single photon emission computerized tomography (SPECT). Am J Drug Alcohol Abuse. 1995;21:47-63.
28. Roozendaal B. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. Neurobiol Learn Mem. 2002;78:578-595.
29. Rabbani M, Hajhashemi V, Mesripour A. Increase in brain corticosterone concentration and recognition memory impairment following morphine withdrawal in mice. Stress: The International Journal on the Biology of Stress. 2009;12:451-456.
30. Mesripour A, Hajhashemi V, Rabbani M. Metyrapone and mifepristone reverse recognition memory loss induced by spontaneous morphine withdrawal in mice. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008;102:377-381.
31. Morley JE. The endocrinology of the opiates and opioid peptides. Metabolism. 1981;30:195-209.
32. McGaugh JL, Roozendaal B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. Curr Opin Neurobiol. 2002;12:205-210.
33. Gong Y-x, Shou W-t, Feng B, et al. Ameliorating effect of histamine on impairment of cued fear extinction induced by morphine withdrawal in histidine decarboxylase gene knockout mice. Acta Pharmacol Sin. 2010;31:1431-1437.
34. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry.

2000;57:925-935.
35. Reul JM. Making memories of stressful events: a journey along epigenetic, gene transcription, and signaling pathways. Front Psychiatry. 2014;5:5.
36. Ueno K, Maeda T, Kiguchi N, et al. Availability of serum corticosterone level for quantitative evaluation of morphine withdrawal in mice. Drug Discov Ther. 2011;5:71-75.
37. Varamini P, Blanchfield JT, Toth I. Endomorphin derivatives with improved pharmacological properties. Curr Med Chem. 2013;20:2741-2758.
38. Masoudian N, Masoudian N, Rashidy Pour A, et al. Evaluation Effects of Verapamil as a Calcium Channel Blocker on Acquisition, Consolidation and Retrieval of Memory in Mice. J Chemical Health Risks. 2015;5:33-40.
39. Luine V, Martinez C, Villegas M, et al. Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. Physiol Behav. 1996;59:27-32.
40. Vaseghi G, Rabbani M, Hajhashemi V. The effect of nimodipine on memory impairment during spontaneous morphine withdrawal in mice: Corticosterone interaction. Eur J Pharmacol. 2012;695:83-87.
41. Vitcheva V, Mitcheva M. Effects of nifedipine on behavioral and biochemical parameters in rats after multiple morphine administration. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2004;26:631-634.
42. Esmaeili-Mahani S, Fathi Y, Motamedi F, et al. L-type calcium channel blockade attenuates morphine withdrawal: in vivo interaction between L-type calcium channels and corticosterone. Horm Behav. 2008;53:351-357.
43. Karst H, Nair S, Velzing E, et al. Glucocorticoids alter calcium conductances and calcium channel subunit expression in basolateral amygdala neurons. Eur J Neurosci. 2002;16:1083-1089.
44. Vaseghi G, Rabbani M, Hajhashemi V. The CB1 receptor antagonist, AM281, improves recognition loss induced by naloxone in morphine withdrawal mice. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012;111:161-165.
45. Rabbani M, Vaseghi G, Hajhashemi V. AM281, Cannabinoid Antagonist/Inverse agonist, ameliorates scopolamine-induced cognitive deficit. Iran J Basic Med Sci. 2012;15:1106-1110.
46. O'Leary DS, Block RI, Koeppel JA, et al. Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. Neuropsychopharmacology. 2002;26:802-816.
47. Yamamoto T, Takada K. Role of cannabinoid receptor in the brain as it relates to drug reward. Jpn J Pharmacol. 2000;84:229-236.
48. Yamamoto T, Anggadiredja K, Hiranita T. New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: a role for the endocannabinoid-arachidonic acid pathway in drug reward and long-lasting relapse to drug taking. J Pharmacol Sci. 2004;96:382-388.
49. Maguire DR, Yang W, France CP. Interactions between μ-opioid receptor agonists and cannabinoid receptor agonists in rhesus monkeys: antinociception, drug discrimination, and drug self-administration. J Pharmacol Exp Ther. 2013;345:354-362.
50. Lopez-Moreno J, Lopez-Jimenez A, Gorriti M, et al. Functional interactions between endogenous cannabinoid and opioid systems: focus on alcohol, genetics and drug-addicted behaviors. Curr Drug Targets. 2010;11:406-428.
51. Yuan WX, Heng LJ, Ma J, et al. Increased expression of cannabinoid receptor 1 in the nucleus accumbens core in a rat model with morphine withdrawal. Brain Res. 2013;1531:102-112.
52. Manwell LA, Satvat E, Lang ST, et al. FAAH inhibitor, URB-597, promotes extinction and CB 1 antagonist, SR141716, inhibits extinction of conditioned aversion produced by naloxone-precipitated morphine withdrawal, but not extinction of conditioned preference produced by morphine in rats. Pharmacol Biochem Behav. 2009;94:154-162.
53. Kaplan GB, Coyle TS. Adenosine kinase inhibitors attenuate opiate withdrawal via adenosine receptor activation. Eur J Pharmacol. 1998;362:1-8.
54. Jang S, Kim H, Kim D, et al. Attenuation of morphine tolerance and withdrawal syndrome by coadministration of nalbuphine. Arch Pharm Res. 2006;29:677-684.
55. Raghavendra V, Tanga FY, DeLeo JA. Attenuation of morphine tolerance, withdrawal-induced hyperalgesia, and associated spinal inflammatory immune responses by propentofylline in rats. Neuropsychopharmacology. 2004;29:327-334.
56. Ayromlou H, Masoudian N, Ahmadi-Asl N, et al. Evaluation of Chronic and Acute Effects of Gabapentin on Passive Avoidance Learning Process in Mice. J Chemical Health Risks. 2014;4:33-40.
57. Riahi E, Mirzaii-Dizgah I, Karimian SM, et al. Attenuation of morphine withdrawal signs by a GABA B receptor agonist in the locus coeruleus of rats. Behav Brain Res. 2009;196:11-14.
58. Mirzaii-Dizgah I, Karimian SM, Hajimashhadi Z, et al. Attenuation of morphine withdrawal signs by muscimol in the locus coeruleus of rats. Behav Pharmacol. 2008;19:171-175.
59. Bexis S, Ong J, White J. Attenuation of morphine withdrawal signs by the GABA B receptor agonist baclofen. Life Sci. 2001;70:395-401.
60. Leal MB, Michelin K, Souza DO, et al. Ibogaine attenuation of morphine withdrawal in mice: role of glutamate N-methyl-D-aspartate receptors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27:781-785.
61. Dunbar SA, Karamian I, Zhang J. Ketorolac prevents recurrent withdrawal induced hyperalgesia but does not inhibit tolerance to spinal morphine in the rat. Eur J Pain. 2007;11:1-6.
62. Beninger RJ. The role of dopamine in locomotor activity and learning. Brain Res Rev. 1983;6:173-196.
63. Bardo MT. Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. Crit Rev Neurobiol. 1998;12:37-67.
64. Pettit HO, Justice JB. Dopamine in the nucleus accumbens during cocaine self-administration as studied by in vivo microdialysis. Pharmacol Biochem Behav. 1989;34:899-904.
65. Acquas E, Chiara G. Depression of mesolimbic dopamine transmission and sensitization to morphine during opiate abstinence. J Neurochem. 1992;58:1620-1625.
66. Aghajanian GK. Tolerance of locus coeruleus neurones to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. Nature. 1978;276:186-188.
67. Maldonado R, Stinus L, Gold L, et al. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. J Pharmacol Exp Ther. 1992;261:669-677.
68. Koob GF, Wall T, Bloom FE. Nucleus accumbens as a substrate for the aversive stimulus effects of opiate withdrawal. Psychopharmacology (Berl). 1989;98:530-534.
69. Stinus L, Le Moal M, Koob GF. Nucleus accumbens and amygdala are possible substrates for the aversive stimulus effects of opiate withdrawal. Neuroscience. 1990;37:767-773.
70. Chartoff EH, Mague SD, Barhight MF, et al. Behavioral and molecular effects of dopamine D1 receptor stimulation during naloxone-precipitated morphine withdrawal. J Neurosci. 2006;26:6450-6457.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✔ لیست مقالات ترجمه شده

✔ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✔ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی