مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۷، خرداد ۱۳۹۷، ۲۴۰-۲۲۵

ارزیابی اثر دولوکستین بر علائم وابستگی به مورفین و تحمل به اثرات ضددردی آن در موش سوری

غلامرضا کریمی[۱]، حسین قاسم زاده[۲]، محدثه سادات علوی[۳]، علی روحبخش[۴]

دریافت مقاله: ۹۶/۸/۲۳ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۶/۱۱/۱ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۶/۱۲/۲۷ پذیرش مقاله: ۹۷/۲/۱

چکیده

زمینه و هدف: علی‌رغم اثرات ضد درد مورفین، مصرف مزمن آن باعث ایجاد تحمل و وابستگی می‌شود و دولوکستین می‌تواند میزان وابستگی و تحمل را تغییر دهد. این مطالعه با هدف بررسی اثر دولوکستین بر علائم وابستگی به مورفین و تحمل به اثرات ضددردی آن در موش سوری انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر، موش های سوری نر به صورت تصادفی در ۳۷ گروه ۸ تایی قرار گرفتند. تعداد پرش و میزان مواد دفعی حیوانات، حین سندرم محرومیت از مورفین (تجویز نالوکسان)، در دو فاکتور ایجاد (دولوکستین±مورفین) و بیان (تجویز دولوکستین قبل از سندرم محرومیت) در دوزهای۱۰ ، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دولوکستین ارزیابی شد. همچنین از جعبه باز و آزمون پرش دم، به ترتیب برای بررسی اثر دولوکستین بر فعالیت حرکتی و تحمل به اثر ضددرد مورفین استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Dunnett استفاده شد.

یافته‌ها: دولوکستین با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، میزان پرش و فعالیت حرکتی حیوان را کاهش داد ($P<۰/۰۵$) و دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در آزمون بیان، وابستگی تعداد پرش و میزان دفع را کاهش داد ($P<۰/۰۵$). تک دوز این دارو نیز در جعبه باز، فعالیت حرکتی حیوان را کاهش داد ($P<۰/۰۱$) و دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تنها بر میزان دفع در آزمون ایجاد وابستگی مؤثر بود ($P<۰/۰۰۱$). به‌علاوه دولوکستین نتوانست بر ایجاد تحمل به اثرات ضد درد مورفین اثر گذارد.

نتیجه‌گیری: دولوکستین در آزمون بیان وابستگی، علائم سندرم محرومیت را مهار کرد، اما این دارو نتوانست تحمل به اثر ضددرد مورفین را مهار کند.

واژه‌های کلیدی: دولوکستین، مورفین، نالوکسان، سندرم ترک مواد، درد، تحمل دارویی، وابستگی

۱- استاد سم‌شناسی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده فناوری‌های نوین دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲- دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳- دانشجوی دکتری فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۴- دانشیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده فناوری‌های نوین دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
تلفن: ۰۵۱-۳۱۸۰۱۱۸۰، دورنگار: ۰۵۱-۳۸۸۲۳۲۵۱، پست الکترونیکی: roohbakhsha@mums.ac.ir

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

مقدمه

هر چند یکی از بهترین و مؤثرترین داروهای اپیوئیدی که امروزه به منظور کنترل دردهای متوسط تا شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد مورفین است، اما مصرف طولانی مدت اپیوئیدها منجر به وابستگی به این ترکیبات می‌شود. با قطع مصرف اپیوئید علائم سندرم محرومیت شامل اضطراب، لرز، دردهای عضلانی، تحریک پذیری عصبی و حتی تشنج ایجاد می‌شود [۱]. متأسفانه بروز سریع دو پدیده تحمل و وابستگی نسبت به اثرات مورفین و سایر اپیوئیدها، مهم ترین عامل محدود کننده مصرف این داروهاست. مطالعات زیادی تاکنون به بررسی مکانیسم‌های دخیل در وابستگی به اپیوئیدها پرداخته اند. از جمله این مکانیسم ها تغییر در سطح مونوآمین‌ها مثل سروتونین، نوراپی نفرین و دوپامین می‌باشد [۴-۲]. به نظر می‌رسد کاتکول آمین‌های مرکزی، نقش مهمی در علائم حرکتی سندرم محرومیت داشته باشند [۵]. یکی از مناطق ساختاری مغز که در بروز علائم محرومیت به اپیوئیدها دخیل است، لوکوس سرولئوس می‌باشد. در این ناحیه گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک و گیرنده‌های اپیوئیدی وجود دارند [۶]. مطالعات نشان می‌دهد اپیوئیدها باعث کاهش فعالیت نورون‌های آدرنرژیک در لوکوس سرولئوس می‌شوند و هم‌چنین شواهدی از فعالیت بیش از حد این ناحیه در سندرم محرومیت وجود دارد [۷]. بنابراین افزایش سطح مونوآمین‌ها منجر به تغییر در وابستگی به اپیوئیدها می‌شود. یکی از راه‌های افزایش سطح مونوآمین‌ها استفاده از مهارکنندگان بازجذب این ترکیبات است [۸]. ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای شناخته شده‌ترین ترکیبات مهارکننده بازجذب مونوآمین‌ها می‌باشند که برای درمان افسردگی استفاده می‌شوند. دسته دیگر از این ترکیبات، مهارکنندگان اختصاصی بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین هستند که نسبت به گروه قبلی کارایی مشابه و عوارض و سمیت کمتری دارند [۹]. دولوکستین یک مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین است که در ابتدا برای درمان افسردگی و سپس استفاده از آن در اختلالات اضطرابی، نوروپاتی دیابتی و بی اختیاری ادراری در زنان تأیید شد [۹]. در سال ۲۰۱۱ سازمان غذا و دارو آمریکا استفاده از این دارو را نیز در درمان دردهای مزمن عضلانی- اسکلتی از جمله دردهای استئوآرتریت و دردهای مزمن کمر تأیید کرده است [۹]. به نظر می‌رسد مکانیسم اصلی مسئول اثرات ضد درد و ضد اضطراب این ترکیب، مهار بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین باشد [۸]. دولوکستین در مقایسه با ترکیب دیگر هم خانواده خود، ونلافاکسین به ترتیب ۱۰۶ و ۳۳۱ برابر قدرت بیشتری در مهار بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین دارد [۸]. با توجه به این که ونلافاکسین اثرات مناسبی در کاهش علائم وابستگی به مورفین داشته است [۱۰] و نظر به قدرت بیشتر دولوکستین در مقایسه با ونلافاکسین [۸] و عوارض کمتر آن [۱۱]، و عدم بررسی اثر این دارو بر ایجاد وابستگی و تحمل به اثرات ضددردی مخدرها، تصمیم گرفتیم تا در این مطالعه اثر دولوکستین بر علائم وابستگی به مورفین و تحمل به اثرات ضددردی آن در موش سوری نر را بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی که در آزمایشگاه تحقیقاتی گروه فارماکودینامی و سم شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد در سال ۱۳۹۴ صورت گرفت، ۲۵۹ موش سوری سفید جنس نر نژاد Balb/C تولید شده در دانشکده داروسازی با محدوده وزنی ۲۵ تا ۳۵ گرم و سن ۵-۴ هفته مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

قفس‌های جداگانه (۳۷ گروه ۷ تایی) در دمای ۲۵-۲۱ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰-۴۰ درصد و در یک چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه‌داری شدند. غذا و آب به حد کافی در دسترس آنها بود. کلیه آزمایشات بین ساعت ۸ الی ۱۶ انجام گرفت. موش‌ها به صورت تصادفی در گروه‌های مختلف ۷ تایی مورد بررسی قرار گرفتند [۱۲].

مواد مورد استفاده در این مطالعه، مورفین سولفات (شرکت داروپخش، ایران)، دولوکستین (شرکت Euroasian Chemicals، هندوستان)، نالوکسان هیدروکلراید (شرکت کاسپین تأمین، ایران)، پودر کلونیدین (شرکت Unichem، هندوستان) بودند. برای تهیه غلظت‌های مختلف از مواد از سرم نرمال سالین تزریقی (۰/۹٪) (شرکت داروپخش، ایران) استفاده شد. مورفین به صورت زیرجلدی، دولوکستین و نالوکسان به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند.

در این مطالعه اثر دولوکستین بر تحمل و وابستگی فیزیکی به دو صورت اثر بر ایجاد و بیان ارزیابی شد. به این معنی که برای ارزیابی اثر بر بیان، تک دوز داروی دولوکستین فقط در روز تست تزریق می‌شد، در حالی که در روش ارزیابی بر ایجاد، داروی دولوکستین همراه با هر تزریق مورفین تزریق می‌شد. طبیعتاً با توجه به تفاوت تعداد تزریق‌ها و زمان آن، داروها با توجه به مکانیسم اثرشان، اثراتی بعضاً متفاوت در این دو روش ایجاد می‌کنند. روش ایجاد، شبیه به حالتی است که فرد دارویی را در طی روند پیشرفت اعتیاد به مخدرها مصرف می‌کند. در این حالت، می‌توان میانجی‌های عصبی دخیل در بروز وابستگی را شناسایی کرد [۱۳]. روش بروز برای ارزیابی اثر داروها بر علائم ترک استفاده می‌شود [۱۳].

کلیه موش‌های سوری به روش زیر و در طی ۴ روز به مورفین وابسته شدند: در سه روز اول در ساعات ۸ و ۱۲ مقدار ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و در ساعت ۱۶ مقدار ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن مورفین به صورت زیرجلدی به موش‌ها تزریق گردید. مقدار بیشتر در سومین تزریق، به منظور به حداقل رساندن هرگونه سندرم محرومیت در طی شب در نظر گرفته شد. در روز چهارم، مقدار ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین در ساعت ۸ صبح تزریق شد و ۹۰ دقیقه بعد از آن، برای ایجاد سندرم محرومیت، نالوکسان به صورت داخل صفاقی با مقدار ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد [۱۴]. بلافاصله پس از تزریق نالوکسان، موش‌ها درون استوانه‌های شفاف (قطر ۲۵ سانتی متر و ارتفاع ۴۰ سانتی متر) قرار داده شدند و در طی ۳۰ دقیقه تعداد پرش آنها ثبت گردید و میزان فضولات آنها جمع آوری شد [۱۵]. میزان فضولات بر اساس تفاوت وزن کاغذ جاذب زیر موش‌ها، قبل و بعد از آزمایش، محاسبه گردید [۱۶].

برای ارزیابی اثر احتمالی دولوکستین بر فعالیت حرکتی، از آزمون جعبه باز به مدت ۱۵ دقیقه استفاده شد. این آزمون جهت ارزیابی اثر احتمالی داروها بر فعالیت حرکتی حیوان استفاده می‌شود. در این آزمون حیوان در وسط محفظه‌ای با ابعاد ۱۰۰ در ۱۰۰ سانتی‌متر و به ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر قرار گرفت. داخل محفظه هیچ علامتی وجود نداشته و رنگ داخل محفظه مشکی می‌باشد. در مدتی که موش در محفظه قرار گرفته است، توسط برنامه نرم افزاری MazeRouter نسخه ۳ فاصله پیموده شده و سرعت موش پایش شد. از این تست برای ارزیابی اثر ناخواسته داروها بر فعالیت حرکتی و قدرت عضلانی و نیز اثرات خواب آور احتمالی استفاده

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

می‌شود. به کمک این تست از صحت نتایج آزمایشات دیگر مطمئن می‌شویم [۱۶].

برای ایجاد تحمل به مورفین، به مدت ۳ روز، در ساعات ۸ و ۱۲ مقدار ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و در ساعت ۱۶ مقدار ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین به صورت زیرجلدی به موش‌ها تزریق گردید. در روز چهارم دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از مورفین تزریق شد. بعد از ۲۴ ساعت (روز پنجم)، اثر ضد دردی دوز ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین به روش پرش دم به مدت ۶۰ دقیقه (هر ۱۵ دقیقه) ارزیابی گردید [۱۷].

در آزمون پرش دم، میزان تحمل درد ناشی از حرارت وارده بر دم حیوان بررسی می‌گردد. حیوان پس از گذشت ۳۰ دقیقه از دریافت مورفین یا حامل، حیوان روی دستگاه Tail flick (ساخت شرکت Ugo basil ایتالیا و مدل ۳۷۳۶۰) قرار گرفته و حرارت تنظیم شده بر دم آن وارد شد. مدت زمانی که موش می‌تواند درد ناشی از حرارت را تحمل کند و دمش را تکان ندهد، توسط دستگاه به صورت دقیق محاسبه گردید [۱۸]. در صورتی که حیوان هیچ واکنشی به حرارت نشان نداد، در ثانیه دهم حرارت قطع می‌شد.

برای ارزیابی اثر دولوکستین بر ایجاد وابستگی به مورفین، ۳۰ دقیقه قبل از هر نوبت تزریق مورفین، به روشی که توضیح داده شد، مقادیر ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دولوکستین [۱۹] به صورت داخل صفاقی به چهار گروه از موش‌ها تزریق گردید. به یک گروه از موش‌ها نیز به عنوان کنترل، ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم، نرمال سالین تزریق شد.

برای ارزیابی اثر دولوکستین بر بیان وابستگی به مورفین، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان در روز چهارم، مقادیر ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دولوکستین به صورت داخل صفاقی به چهار گروه از موش‌ها تزریق شد. به یک گروه از موش‌ها به عنوان کنترل منفی، ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم نرمال سالین و به گروه دیگر به عنوان کنترل مثبت، کلونیدین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد [۲۰].

برای بررسی اثر دولوکستین بر فعالیت حرکتی حیوان، تک دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دولوکستین به حیوان تزریق شد و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق، فعالیت حرکتی حیوان (مسافت پیموده شده و سرعت حیوان) اندازه گیری و با گروه کنترل که تک دوز ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم نرمال سالین را دریافت کردند، مقایسه شد [۲۱].

برای بررسی اثر دولوکستین بر آستانه درد، تک دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دولوکستین به صورت داخل صفاقی به حیوان تزریق شد و بعد از گذشت ۳۰ دقیقه به کمک آزمون پرش دم، به مدت ۶۰ دقیقه (هر ۱۵ دقیقه یک بار) میزان واکنش حیوان به درد بررسی شد [۱۸].

برای بررسی اثر دولوکستین بر ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی مورفین، ۳۰ دقیقه قبل از هر تزریق مورفین به روشی که توضیح داده شد، بالاترین دوز بی اثر دولوکستین بر درد که محدودیت حرکتی ایجاد نمی‌کند (دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، به صورت داخل صفاقی به یک گروه از موش‌ها تزریق شد. در روز پنجم و بعد از گذشت ۳۰ دقیقه از آخرین تزریق مورفین با دوز ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، به مدت ۶۰ دقیقه (هر ۱۵ دقیقه یک بار) آزمون پرش دم روی حیوانات انجام شد [۱۸].

برای بررسی اثر دولوکستین بر بیان تحمل به اثرات ضد دردی مورفین، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین ۶

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

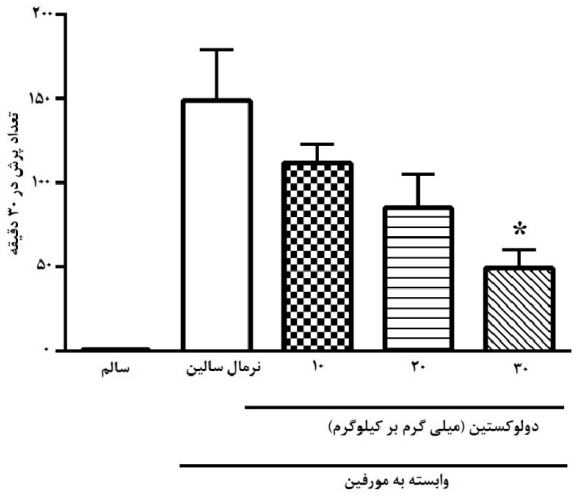
[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز پنجم، بالاترین دوز بی اثر دولوکستین بر آستانه درد (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق شد. سپس به مدت ۶۰ دقیقه (هر ۱۵ دقیقه یک بار) آزمون پرش دم بر روی حیوانات انجام شد [۱۸].

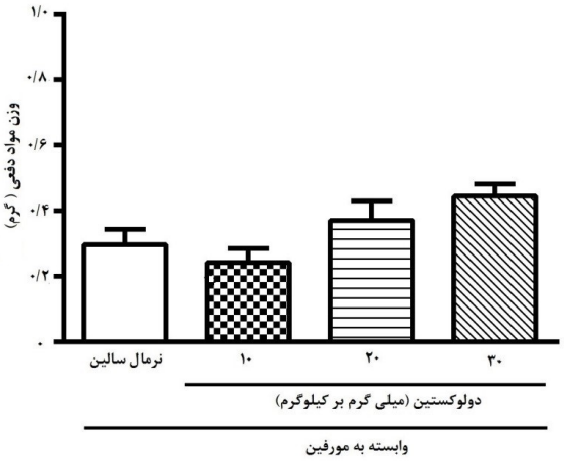
به دلیل توزیع نرمال داده‌ها که با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov مشخص شد (P>۰/۰۵)، داده‌ها از طریق آنالیز واریانس یک طرفه به کمک نرم افزار GraphPad Prism نسخه شش مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و در صورت معنی‌دار بودن نتایج، از تست تعقیبی Dunnett استفاده شد. P<۰/۰۵ بین گروه‌های مورد آزمون از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده است.

نتایج

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق دولوکستین به همراه مورفین، باعث کاهش تعداد پرش‌های موش‌های وابسته به مورفین در مقایسه با موش‌هایی که مورفین و نرمال سالین دریافت کرده بودند، گردید. آزمون Dunnett نشان داد که کاهش پرش‌ها در مقایسه با گروه نرمال سالین در دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دولوکستین رخ داده است (P< ۰/۰۱). اگرچه که هیچ کدام از دوزهای دولوکستین نتوانستند تأثیر معنی‌داری بر میزان دفع حیوانات داشته باشند (P> ۰/۰۵). نتایج در نمودارهای ۱ و ۲ ارائه شده‌اند.



نمودار۱- اثر دولوکستین بر ایجاد وابستگی به مورفین (تعداد پرش) در موش سوری نر. نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده است. (*):۰/۰۱ > P در مقایسه با گروه نرمال سالین + مورفین است. تعداد در هر گروه ۷ سر می‌باشد.

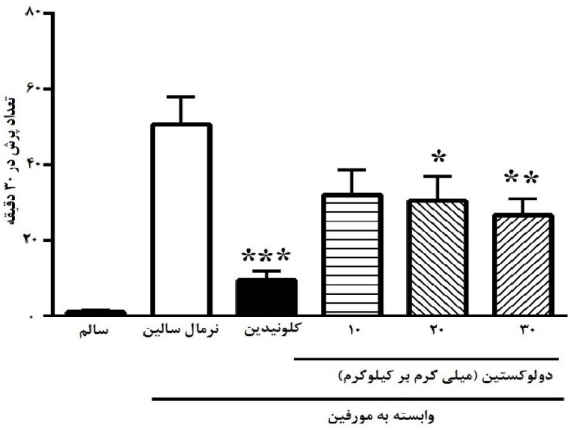


نمودار۲- اثر دولوکستین بر ایجاد وابستگی به مورفین (میزان دفع) در موش سوری نر. نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده‌است. تعداد در هر گروه ۷ سر می‌باشد.

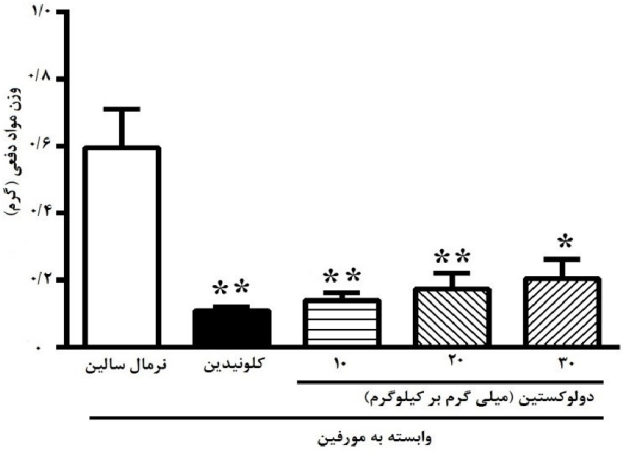
در ادامه، تزریق دولوکستین ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان در روز چهارم پروتکل وابستگی به مورفین، باعث کاهش تعداد پرش‌های موش‌های وابسته به مورفین و کاهش میزان دفع در مقایسه با موش‌هایی که مورفین و نرمال سالین دریافت کرده بودند، گردید. آزمون Dunnett نشان داد که کاهش پرش‌ها در دوزهای ۲۰ و ۳۰

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

میلی‌گرم بر کیلوگرم دولوکستین (به ترتیب P<۰/۰۵ و P<۰/۰۱) بود. میزان دفع در تمام دوزهای دولوکستین کاهش یافت (P<۰/۰۱). به همین ترتیب، تزریق کلونیدین به جای نالوکسان در گروه کنترل مثبت، اثر مهاری قوی بر تعداد پرش‌ها و کاهش دفع نشان داد (P<۰/۰۰۱). نتایج در نمودارهای ۳ و ۴ ارائه شده‌اند.

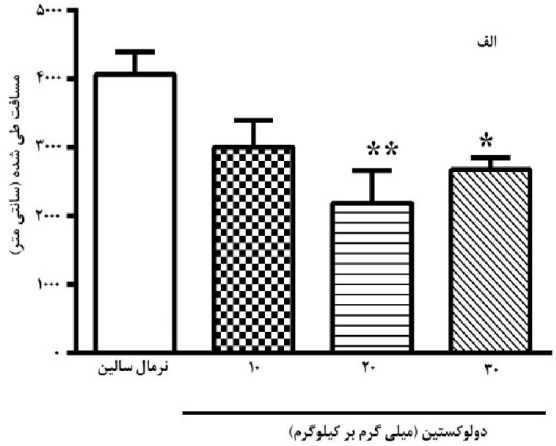


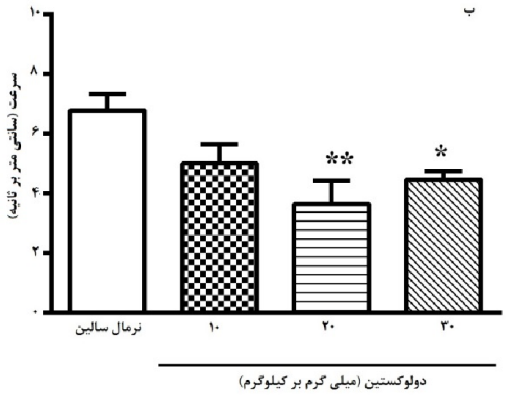
نمودار ۳- اثر دولوکستین بر بروز علائم وابستگی به مورفین (تعداد پرش) در موش سوری نر. نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده‌است. (*) P < ۰/۰۵، **: P<۰/۰۱ و ***: P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه نرمال سالین + مورفین است. تعداد در هر گروه ۷ سر می‌باشد.



نمودار ۴- اثر دولوکستین بر بروز وابستگی به مورفین (میزان دفع) در موش سوری نر. نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده است. *: P<۰/۰۱ و **: P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه نرمال سالین + مورفین است. تعداد در هر گروه ۷ سر می‌باشد.

بخش دیگری از مطالعه نشان داد که تزریق تک دوز دولوکستین به تنهایی می‌تواند میزان مسافت طی شده توسط موش‌ها در دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم (P<۰/۰۱) و دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم (P<۰/۰۵) و سرعت آن‌ها را در دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (P<۰/۰۱) و دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (P<۰/۰۵) در آزمون جعبه باز، کاهش دهد. آزمون Dunnett نشان داد که این کاهش به صورت معنی‌دار در مقادیر ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دولوکستین رخ داده است. نتایج در نمودارهای ۵ الف و ب ارائه شده‌اند.



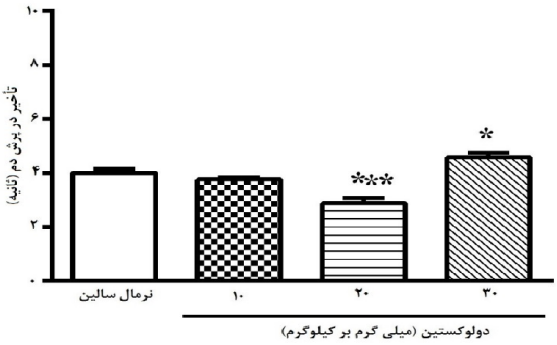


نمودار ۵- اثر دولوکستین به تنهایی و در دوزهای مختلف بر مسافت طی شده (الف) و سرعت (ب) حیوانات در آزمون جعبه باز در موش سوری نر. نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده است. (*): P<۰/۰۵ و (**):P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه نرمال سالین + مورفین است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

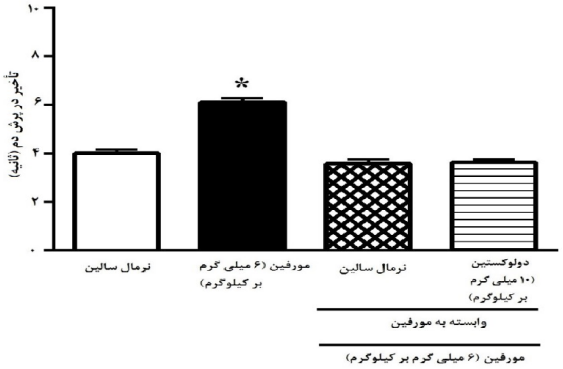
[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

نتایج نشان داد که تزریق دولوکستین به تنهایی بر آستانه درد مؤثر است. آزمون Dunnett نشان داد دولوکستین به صورت تک دوز، در دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم درد زا بوده است (P< ۰/۰۵). هم‌چنین دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دولوکستین در اثری معکوس، میزان درد را در حیوان کاهش می‌دهد (P< ۰/۰۰۱). در سایر دوزها نیز تغییر معناداری در آستانه درد در حیوانات مشاهده نشده است. نتایج در نمودار ۶ ارائه شده است.



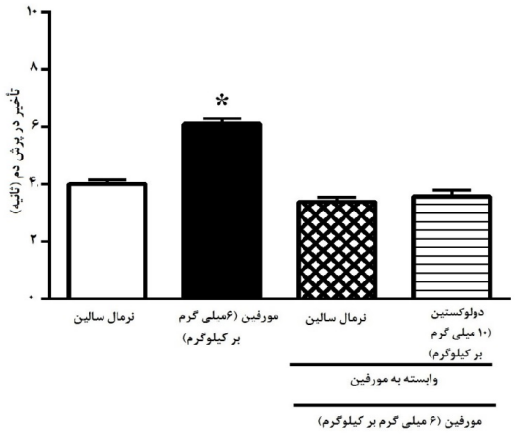
نمودار ۶- اثر دوزهای مختلف دولوکستین بر آستانه درد به وسیله آزمون پرش دم در موش سوری نر. نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده است. (*): P < ۰/۰۵ و (***):۰/۰۰۱ >P در مقایسه با گروه نرمال سالین + مورفین است.

برای بررسی اثر دولوکستین بر ایجاد تحمل به اثرات ضد درد مورفین، ابتدا اثر تک دوز ۶ میلی گرم بر کیلوگرم از مورفین بر آستانه درد بررسی شد. این دوز اثر ضددردی قابل توجهی ایجاد کرد (P< ۰/۰۰۱). با توجه به این که دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دولوکستین به تنهایی تأثیری بر آستانه درد نداشت، از همین دوز دارو برای ارزیابی تداخل آن با مورفین استفاده شد. طبق نمودار ۷، دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دولوکستین نتوانست با تجویز هم زمان مورفین، در موش سوری تحمل به مورفین را کاهش دهد.



نمودار ۷- اثر دولوکستین بر ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی مورفین به وسیله آزمون پرش دم در موش سوری نر. نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده است. (*):۰/۰۰۱>P در مقایسه با گروه نرمال سالین است.

برای بررسی اثر دولوکستین بر بیان تحمل به اثرات ضددرد مورفین، ابتدا تک دوز ۶ میلی گرم بر کیلوگرم از مورفین بر آستانه درد بررسی شد. این دوز اثر ضددردی قابل توجهی ایجاد کرد (P< ۰/۰۰۱). دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دولوکستین بر طبق نمودار ۸ نیز نتوانست در تجویز تک دوز و در روز آخر پروتکل ایجاد تحمل به مورفین، در موش سوری تحمل به اثرات ضددرد مورفین را کاهش دهد.



نمودار۸- اثر دولوکستین بر بیان تحمل به اثرات ضد دردی مورفین به وسیله آزمون پرش دم در موش سوری نر. نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده است. (*):۰/۰۰۱>P در مقایسه با گروه نرمال سالین است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

بحث

دولوکستین با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم توانست به طور معنی داری تعداد پرش حیوان را در پروتکل‌های ایجاد و بیان، کاهش دهد. از آن جایی که فعالیت حرکتی دوز یاد شده در آزمون جعبه باز (نمودار ۵) کاهش یافته است، نمی‌توان با قطعیت کاهش تعداد پرش در آزمون‌های مرتبط با ایجاد و بیان وابستگی به مورفین را به نفع اثرات دارو بر سندرم محرومیت دانست. هم‌چنین، از آن جا که تعداد دفعات تجویزی دولوکستین در آزمون‌های ایجاد (به مدت سه روز و قبل از هر تزریق مورفین) و بیان (تک دوز دولوکستین قبل از آخرین دوز مورفین) وابستگی به مورفین با یکدیگر تفاوت داشته است، بایستی نتایج حاصل از پرش در دو آزمون را با علائم دیگر سندرم محرومیت تأیید نمود. در بررسی نمودار ۱، مشخص شد که این دوز به احتمال بسیار زیاد در آزمون ایجاد سندرم محرومیت، مؤثر نبوده است (عدم تفاوت معنادار میزان مواد دفع شده در مقایسه با گروه کنترل) و موفقیت آن در کاهش علامت تعداد پرش در حین ایجاد سندرم ترک با چالشی جدی روبرو است. این در حالی است که در نمودار ۳، دارو در دوزهای ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن مؤثر مشاهده می‌شود. دلیل این امر، به احتمال زیاد، مربوط به تعداد بیشتر دفعات تجویز در آزمون ایجاد وابستگی به مورفین (مجموعاً ۹ تزریق در سه روز) نسبت به آزمون بیان وابستگی به مورفین (یک دوز) می‌باشد. دولوکستین، در پروتکل ایجاد وابستگی به مورفین و در دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، علاوه بر این که در آزمون جعبه باز (نمودار ۵)، محدودیت حرکتی برای موش ایجاد کرده است، اما باز هم نتوانسته در نمودارهای پرش و میزان مواد دفع شده اختلاف معناداری ایجاد کند و تقریباً با قطعیت می‌توان از عدم اثر بخشی بر ایجاد وابستگی به مورفین در این دوز سخن گفت. البته این دوز، همانند دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم، در پروتکل بروز به طور معناداری توانست تعداد پرش و میزان مواد دفعی حیوان را در بیان علائم سندرم ترک کاهش دهد. این یافته به معنی آن است که دولوکستین در این دوز، احتمالاً، داروی مؤثری در پیش گیری از بیان علائم سندرم محرومیت می‌باشد.

سنتز سروتونین و نوراپی نفرین در مغز توسط دو گیرنده پیش سیناپسی آنها تنظیم می‌شوند [۲۲]. با فعال شدن گیرنده‌های μ، ترشح نوراپی‌نفرین کم می‌شود [۲۳]. از طرف دیگر بعد از تزریق نالوکسان در بدن، سیستم آدرنرژیک فعال می‌شود [۲۴]، در حالی که فعالیت سیستم سروتونینی کاهش می‌یابد [۲۲]. هم-چنین، تزریق مزمن مورفین باعث کاهش ترشح سروتونین و تنظیم بیان کاهشی گیرنده‌های α_2 می‌گردد [۲۶-۲۵]. بنابراین در تجویز حاد دولوکستین می‌توان انتظار داشت میزان سروتونین و نور اپی نفرین در مغز بالاتر رفته و موجب ایجاد اثراتی مشابه داروهای سروتونینی دیگر شود [۲۷]. در لوکوس سرولئوس، به عنوان یکی از مراکز مهم مغزی در کنترل درد، تحمل و وابستگی به اپیوئیدها، تعداد زیادی گیرنده‌های مو اوپیوئیدی، α_2 و α_1 آدرنرژیک وجود دارد [۲۸]. این ناحیه نقش مهمی در تنظیم فعالیت سیستم آدرنرژیک محیطی و مرکزی دارا می‌باشد. از طرفی، کنترل بسیاری از علائم سندرم ترک مخدرها توسط سیستم سمپاتیک صورت می‌گیرد [۲۹]. از این رو، دولوکستین احتمالاً با افزایش نوراپی‌نفرین و تشدید اثر آن بر گیرنده‌های α_2 این بخش، توانسته است در کنترل علائم سندرم ترک مؤثر باشد. در همین راستا اخیراً گزارش شده است که دولوکستین قادر به ایجاد اثرات ضددردی بارز در سطح نخاع بود و این اثر را از طریق

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

تحریک گیرنده های α_2 آدرنرژیک ایجاد کرد [۳۰]. البته مطالعه جدید دیگری این اثر دولوکستین را به مهار ناقل-های سروتونین در انتهای اعصاب مرتبط دانسته است [۳۱]. در راستای یافته‌های مطالعه حاضر، گزارش شده است که تزریق دولوکستین با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم قادر به مهار بیان علائم وابستگی به مورفین بود [۳۲]. نتایج آزمون حاضر توسط مطالعات مشابه نیز تأیید می‌شود. به عنوان مثال داروهای هم خانواده دولوکستین نظیر ونلافاکسین و میرتازاپین در مصرف حاد توانسته‌اند در صورت تجویز تک دوز، علائم سندرم محرومیت را کاهش دهند که احتمال می‌رود افزایش میزان سروتونین در مغز علت بروز این پدیده باشد. [۳۶-۳۳]. هم‌چنین داروهای دیگری همانند مطالعه دولوکستین، در مصرف هم‌زمان و مزمن، نتایجی عکس مصرف حاد دارو در وابستگی و تحمل به مورفین دارند که از آن جمله می‌توان به ایمی‌پرامین [۳۷]، آمی‌تریپتیلین، مکلوبماید، ربوکستین [۳۸]، سرترالین [۳۹]، کلومیپرامین و دزی پرامین [۴۰] اشاره نمود، که مصرف مزمن آنها موجب تقویت اثرات اپیوئیدها در مسیر ایجاد وابستگی به مورفین و به دنبال آن افزایش شدت سندرم محرومیت شد [۳]. لذا علت کاهش اثربخشی دولوکستین در تجویز طولانی‌تر می‌تواند به دلیل افزایش تدریجی گیرنده‌های اوپیوئیدی باشد. مطالعات دیگری نیز نتایج اثرات داروهای مؤثر بر سروتونین را ضد و نقیض گزارش کرده اند. به عنوان مثال، سیتالوپرام، مهارکننده بازجذب سروتونین، نتوانسته اثرات ضد دردی از خود نشان دهد [۴۱] و این در حالی است که در مطالعه Abbasi Maleki و همکاران این دارو توانسته برخی علائم سندرم محرومیت را کاهش دهد [۴۲]. هم‌چنین در مطالعه‌ای گزارش شد که اندانسترون (آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونین) به صورت وابسته به دوز و معنی‌داری سبب مهار اسهال در موش‌های وابسته به مورفین می‌شود [۴۳]، اما Pinelli و همکاران در مطالعه‌ای گزارش کردند که این دارو علی‌رغم کاهش شدت سندرم محرومیت، نتوانسته میزان ترشح بزاق و ادرار را تغییر دهد [۴۴]. به هرحال کاهش سطح اپیوئیدهای درون‌زا در مغز، تنظیم بیان کاهشی گیرنده‌های آدرنرژیک و سروتونرژیک و تنظیم متابولیسم اپیوئیدها، می‌تواند منجر به کاهش اثربخشی مورفین در تجویز هم‌زمان و مزمن داروهای ضدافسردگی باشد [۴۶، ۴۵، ۴۰]. لازم به ذکر است که داروهای مؤثر بر بروز وابستگی، قابلیت استفاده در کاهش علائم سندرم ترک را دارا می‌باشند [۴۷]. شبیه این وضعیت در مورد تحمل به اثرات ضددردی مخدرها نیز وجود دارد. بر این اساس، با توجه به نقش دولوکستین بر میانجی‌های عصبی سروتونین و نوراپی نفرین، نقش این میانجی‌ها در بروز وابستگی مجددا تأیید می‌شود [۴۹-۴۸]. در بخش دیگری از مطالعه به ارزیابی اثر دولوکستین بر تحمل به اثرات ضددردی مورفین پرداخته شد. نتایج نشان داد که این دارو در دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر کاهش درد و در دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر دردزایی ایجاد کرده است. از آن جایی که در روش پرش دم، فعالیت نخاع در پردازش سیگنال درد بسیار مهم است، احتمالاً آگونیست‌های سروتونین از طریق اثر بر نخاع شوکی هر دو اثر دردزایی و ضددردی را ایجاد می‌نمایند [۵۳-۵۰]. با توجه به بی‌اثر بودن دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دولوکستین بر آستانه درد، از این دوز دارو برای ارزیابی تداخل احتمالی آن با مورفین استفاده شد، که دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نتوانست اثرات معنی داری در کاهش ایجاد و بیان تحمل به اثرات ضد دردی مورفین ایجاد کند. نتایج نشان داد که تجویز این دوز از

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

دولوکستین تأثیری معنی‌داری بر بروز تحمل به مورفین نداشت. تحمل به اثرات ضددردی مورفین یکی از مهم-ترین چالش‌های استفاده از این ترکیب در بالین است. مطالعات گذشته نشان می‌دهند که تجویز مزمن مورفین، فعالیت گابا را در سیستم عصبی افزایش داده و فعالیت سروتونرژیکی را در هسته رافه خلفی کاهش می‌دهد [۲۷]. از طرفی، تحریک مستقیم گیرنده‌های سروتونین در هسته رافه خلفی، ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را به تأخیر می‌اندازد [۵۴]. در همین راستا، برخی از مطالعات گیرنده‌های سروتونینی را در کنترل درد ناشی از محرک‌های مکانیکی و حرارتی درد نیز دخیل دانسته‌اند [۵۶-۵۵]. لذا به نظر می‌رسد سیستم سروتونرژیک نقش مهمی در بروز تحمل به اثرات ضددردی مورفین دارد. به علاوه گزارش شده است که فعال‌سازی پروتئین کیناز C فقط در روند وابستگی نقش دارد و تأثیری بر تحمل ندارد. لذا می‌توان پیشنهاد داد که دولوکستین با تأثیر غیر مستقیم بر پروتئین کیناز C روند وابستگی و نه تحمل را مختل کرده است [۱۳]. بررسی دوزهای بالاتر دولوکستین برای یافتن دوزی که اثرات کاهنده تحمل به مورفین آن بر مکانیسم‌های افزاینده تحمل برتری دارند، پیشنهاد نمی‌شود چرا که با توجه به اثرات کاهنده درد در دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و اثرات دردزایی دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، دقت بررسی‌ها کاهش می‌یابد و امکان تفکیک اثر خالص مورفین و دولوکستین از جمع آن‌ها به راحتی مقدور نیست.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد دولوکستین در کاهش علائم سندرم ترک در ایجاد وابستگی به مورفین در موش‌های سوری نر نمی‌تواند مؤثر باشد. با این حال این دارو در آزمون بیان وابستگی توانست علائم سندرم محرومیت را کاهش دهد. از طرفی این دارو نتوانست تأثیری بر ایجاد و بیان تحمل به اثرات ضددردی مورفین داشته باشد. بر این اساس، به مطالعات بیشتری برای ارزیابی دقیق‌تر امکان استفاده از این دارو برای کاهش علائم سندرم ترک در بالین نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه دکتری عمومی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد استخراج و با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری این دانشگاه (شماره ۹۲۱۴۵۵) انجام شده است.

References

[1] Cooper ZD, Johnson KW, Pavlicova M, Glass A, Vosburg SK, Sullivan MA, et al. The effects of ibudilast, a glial activation inhibitor, on opioid withdrawal symptoms in opioid-dependent volunteers. *Addict Biol* 2016; 21(4): 895-903.

[2] Zarrindast MR, Sajedian M, Rezayat M, Ghazi-Khansari M. Effects of 5-HT receptor antagonists on morphine-induced tolerance in mice. *Eur J Pharmacol* 1995; 273(3): 203-7.

[3] Zarrindast MR, Torkaman-Boutorabi A. Effects of imipramine on the expression and

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

development of morphine dependence in mice. *Eur J Pharmacol* 2003; 473(1): 19-25.

[4] Zarrindast MR, Habibi M, Borzabadi S, Fazli-Tabaei S, Hossein Yahyavi S, Rostamin P. The effects of dopamine receptor agents on naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice .*Eur J Pharmacol* 2002; 451(3): 287-93.

[5] Maldonado R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21(1): 91-104.

[6] Maldonado R, Stinus L, Gold LH, Koob GF. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261(2): 669-77.

[7] Aghajanian GK. Tolerance of locus coeruleus neurones to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature* 1978; 276(5684): 186-8.

[8] Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(6): 871-80.

[9] Bitter I, Filipovits D, Czobor P. Adverse reactions to duloxetine in depression. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10(6): 839-50.

[10] Lu L ,Su WJ, Yue W, Ge X, Su F, Pei G, et al. Attenuation of morphine dependence and withdrawal in rats by venlafaxine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor. *Life Sci* 2001; 69(1): 37-46.

[11] Dhillon S. Duloxetine: a review of its use in the management of major depressive disorder in older adults. *Drugs Aging* 2013; 30(1): 59-79.

[12] Pourtaqi N, Imenshahidi M, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Effect of linalool on the acquisition and reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Avicenna J Phytomed* 2017; 7(3): 242-9.

[13] Aley KO, Levine JD. Different mechanisms mediate development and expression of tolerance and dependence for peripheral mu-opioid antinociception in rat. *J Neurosci* 1997; 17(20): 8018-23.

[14] Wu X, Pang G, Zhang YM, Li G, Xu S, Dong L, et al. Activation of serotonin 5-HT(2C) receptor suppresses behavioral sensitization and naloxone-precipitated withdrawal symptoms in

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

heroin-treated mice. *Neurosci Lett* 2015; 607: 23-8.

[15] Zarrindast MR, Farzin D. Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. *Eur J Pharmacol* 1996; 298(1): 1-6.

[16] Alavi MS, Hosseinzadeh H, Shamsizadeh A, Roohbakhsh A. The effect of O-1602, an atypical cannabinoid, on morphine-induced conditioned place preference and physical dependence. *Pharmacol Rep* 2016; 68(3): 592-7.

[17] Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Masoudi A, Moghimi M, Mahboobifard F. Attenuation of morphine tolerance and dependence by thymoquinone in mice. *Avicenna J Phytomed* 2016; 6(1): 55-66.

[18] Hasanein P, Parviz M, Keshavarz M, Roohbakhsh A. URB597, an inhibitor of fatty acid amide hydrolase, reduces hyperalgesia in diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87(6): 432-9.

[19] Jones CK, Peters SC, Shannon HE. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor, in inflammatory and acute pain models in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312(2): 726-32.

[20] Ozdogan UK, Lahdesmaki J, Scheinin M. Influence of prazosin and clonidine on morphine analgesia, tolerance and withdrawal in mice. *Eur J Pharmacol* 2003; 460(2-3): 127-34.

[21] Seibenhener ML, Wooten MC. Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *J Vis Exp* 2015; (96): e52434.

[22] Sastre-Coll A, Esteban S, Garcia-Sevilla JA. Supersensitivity of 5-HT1A autoreceptors and alpha2-adrenoceptors regulating monoamine synthesis in the brain of morphine-dependent rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002; 365(3): 210-9.

[23] Schoffelmeer AN, Putters J, Mulder AH . Activation of presynaptic α2-adrenoceptors attenuates the inhibitory effect of μ-opioid receptor agonists on noradrenaline release from brain slices. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1986; 333(4): 377-80.

[24] Silverstone PH, Done C, Sharp T. In vivo monoamine release during naloxone-precipitated morphine withdrawal. *Neuroreport* 1993; 4(8): 1043-5.

[25] Tao R, Auerbach SB. GABAergic and glutamatergic afferents in the dorsal raphe nucleus mediate morphine-induced increases in serotonin efflux in the rat central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303(2): 704-10.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

[26] Tao R, Ma Z, Auerbach SB. Alteration in regulation of serotonin release in rat dorsal raphe nucleus after prolonged exposure to morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286(1): 481-8.

[27] Jolas T, Nestler EJ, Aghajanian GK. Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an up-regulation of the cyclic AMP pathway. *Neuroscience* 2000; 95(2): 433-43.

[28] Aghajanian G. Central noradrenergic neurons: a locus for the functional interplay between alpha-2 adrenoceptors and opiate receptors. *The Journal of clinical psychiatry* 1982; 43(6 Pt 2): 20-4.

[29] Maldonado R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 1997; 21(1): 91-104.

[30] Ito S, Suto T, Saito S, Obata H. Repeated Administration of Duloxetine Suppresses Neuropathic Pain by Accumulating Effects of Noradrenaline in the Spinal Cord. *Anesth Analg* 2018; 126(1): 298-307.

[31] Murai N, Fushiki H, Honda S, Murakami Y, Iwashita A, Irie M, et al. Relationship between serotonin transporter occupancies and analgesic effects of AS1069562, the (+)-isomer of indeloxazine, and duloxetine in reserpine-induced myalgia rats. *Neuroscience* 2015; 289: 262-9.

[32] Charkhpour M, Jafari RM, Ghavimi H, Ghanbarzadeh S, Parvizpur A. Duloxetine attenuated morphine withdrawal syndrome in the rat. *Drug Res (Stuttg)* 2014; 64(8): 393-8.

[33] Fadaei-Kenarsary M, Farbood Y, Taghi Mansouri SM, Fathi Moghaddam H. Effects of Venlafaxine & Methadone Alone and in Combination with Spontaneous Morphine withdrawal Syndrome & Pain Sensation in Rats. *Basic Clin Neurosci* 2015; 6(1): 21-8.

[34] Kang L, Wang D, Li B, Hu M, Zhang P, Li J. Mirtazapine, a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, attenuates morphine dependence and withdrawal in Sprague-Dawley rats. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008; 34(5): 541-52.

[35] Motaghinejad M, Ebrahimzadeh A ,Shabab B. Preventive effect of central administration of venlafaxine on morphine physical dependence, nociception, and blood cortisol level in rat. *Int J Prev Med* 2014; 5(11): 1422-31.

[36] Sikka P, Kaushik S, Kumar G, Kapoor S, Bindra VK, Saxena KK. Study of antinociceptive activity of SSRI (fluoxetine and

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

escitalopram) and atypical antidepressants (venlafaxine and mirtazepine) and their interaction with morphine and naloxone in mice. *J Pharm Bioallied Sci* 2011; 3(3): 412-6.

[37] Baraldi M, Poggioli R, Santi M, Vergoni AV, Bertolini A. Antidepressants and opiates interactions: pharmacological and biochemical evidences. *Pharmacol Res Commun* 1983; 15(9): 843-57.

[38] Cegielska-Perun K, Bujalska-Zadrozny M, Gasinska E, Makulska-Nowak HE. Enhancement of antinociceptive effect of morphine by antidepressants in diabetic neuropathic pain model. *Pharmacol Rep* 2014; 66(2): 228-34.

[39] Pakulska W. Influence of sertraline on the antinociceptive effect of morphine, metamizol and indomethacin in mice. *Acta Pol Pharm* 2006; 61(2): 157-63.

[40] Kellstein DE, Malseed RT, Goldstein FJ. Opioid-monoamine interactions in spinal antinociception: evidence for serotonin but not norepinephrine reciprocity. *Pain* 1988; 34(1): 85-92.

[41] Pettersen VL, Zapata-Sudo G, Raimundo JM , Trachez MM, Sudo RT. The synergistic interaction between morphine and maprotiline after intrathecal injection in rats. *Anesth Analg* 2009; 109(4): 1312-7.

[42] Abbasi Maleki S, Mosavi SZ, Rahbari Farzoo M, Khayatnouri MH. Evaluation of the effect of citalopram on morphine withdrawal signs in male mice. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2012; 11(5): 427-36.

[43] Veeranjaneyulu A, Sridhar N, Babu R, Gupta C, Malavika R, Shobana S. Morphine Withdrawal□induced Diarrhoea and Acetic Acid□induced Abdominal Constriction: Animal Models for the Evaluation of 5□HT3 Ligands in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Pharmacy and Pharmacology Communications* 2000; 6(11): 513-6.

[44] Pinelli A, Trivulzio S, Tomasoni L. Effects of ondansetron administration on opioid withdrawal syndrome observed in rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 340(2-3): 111-9.

[45] Reisine T, Soubrie P. Loss of rat cerebral cortical opiate receptors following chronic desimipramine treatment. *Eur J Pharmacol* 1982; 77(1): 39-44.

[46] Stengaard-Pedersen K, Schou M .Opioid receptors in the brain of the rat following chronic treatment with desipramine and electroconvulsive shock. *Neuropharmacology* 1986; 25(12): 1365-71.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

[47] Popik P, Kozela E, Wrobel M, Wozniak KM, Slusher BS. Morphine tolerance and reward but not expression of morphine dependence are inhibited by the selective glutamate carboxypeptidase II (GCP II, NAALADase) inhibitor, 2-PMPA. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(3): 457-67.

[48] Zhang Y, Qu H, Zhou Y, Wang Y, Zhang D, Yang X, et al. The involvement of norepinephrine in pain modulation in the nucleus accumbens of morphine-dependent rats. *Neurosci Lett* 2015; 585: 6-11.

[49] Pang G, Wu X, Tao X, Mao R, Liu X, Zhang YM, et al. Blockade of Serotonin 5-HT2A Receptors Suppresses Behavioral Sensitization and Naloxone-Precipitated Withdrawal Symptoms in Morphine-Treated Mice. *Front Pharmacol* 2016; 7: 514.

[50] Ozdemir E, Gursoy S, Bagcivan I. The effects of serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors and serotonin receptor agonist on morphine analgesia and tolerance in rats. *J Physiol Sci* 2012; 62(4): 317-23.

[51] Bardin L, Colpaert FC. Role of spinal 5-HT(1A) receptors in morphine analgesia and tolerance in rats. *Eur J Pain* 2004; 8(3): 253-61.

[52] Colpaert FC, Tarayre JP, Koek W, Pauwels PJ, Bardin L, Xu XJ, et al. Large-amplitude 5-HT1A receptor activation: a new mechanism of profound, central analgesia. *Neuropharmacology* 2002; 43(6): 945-58.

[53] Deseure K, Koek W, Adriaensen H, Colpaert FC. Continuous administration of the 5-hydroxytryptamine1A agonist-3) chloro-4-fluoro-phenyl)-[4-fluoro-4-{[(5-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methyl} piperidin-1-yl]-methadone (F 13640) attenuates allodynia-like behavior in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003; 306(2): 505-14.

[54] Nayebi AR, Charkhpour M. Role of 5-HT(1A) and 5-HT(2) receptors of dorsal and median raphe nucleus in tolerance to morphine analgesia in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 83(2): 203-7.

[55] Sommer C. Serotonin in pain and analgesia: actions in the periphery. *Mol Neurobiol* 2004; 30(2): 117-25.

[56] Mochizucki D. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19 Suppl 1: S15-9.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]

Evaluating the Effect of Duloxetine on Morphine-Induced Dependence and Tolerance to Its Analgesic Effects in Mice

G. Karimi[1], H. Ghasemzadeh[2], M.S. Alavi[3], A. Roohbakhsh[4]

Received: 14/11/2017 Sent for Revision: 21/01/2018 Received Revised Manuscript: 18/03/2018 Accepted: 21/04/2018

Background and Objectives: Despite the analgesic effects of morphine, its chronic use leads to tolerance and dependence, and duloxetine can change the rate of dependence and tolerance. This study aimed to investigate the effect of duloxetine on morphine-induced dependence and tolerance to its analgesic effects in mice.

Materials and Methods: In the present experimental study, male mice were randomly put in 37 groups of 8. Jumping and diarrhea of the animals, at the time of withdrawal syndrome (naloxone prescription), was evaluated in two development (duloxetine±morphine) and expression (duloxetine prescription before withdrawal syndrome) factors at the 10, 20, and 30 mg/kg/bw doses of duloxetine. Moreover, open field and tail-flick test were utilized to examine the duloxetine effect on locomotor activity and tolerance to the analgesic effects of morphine, respectively. The data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) and Dunnett's post hoc test.

Results: Duloxetine at the dose of 30 mg/kg/bw decreased jumping and locomotor activity of the animal ($p<0.05$), and the dose of 20 mg/kg/bw reduced both jumping and diarrhea ($p<0.05$) in the expression of dependence test. At the same dose, it also reduced the animal's locomotor activity ($p<0.01$) in the open field. Duloxetine at the dose of 10 mg/kg/bw was just effective in diarrhea in the development of dependence test ($p<0.001$). Moreover, duloxetine did not exhibit any effect on development of tolerance to analgesic effects of morphine.

Conclusion: Duloxetine reduced withdrawal signs in the expression of dependence test, but it did not have any effect on tolerance to analgesic effects of morphine.

Key words: Duloxetine, Morphine, Naloxone, Substance withdrawal syndrome, Pain, Drug tolerance, Dependence

Funding: This study was funded by a grant (no. 921455) from the Research Council of Mashhad University of Medical Sciences.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Mashhad University of Medical Sciences approved the study (code: 921455).

How to cite this article: Karimi G, Ghasemzadeh H, Alavi M.S, Roohbakhsh A. Evaluating the Effect of Duloxetine on Morphine-Induced Dependence and Tolerance to Its Analgesic Effects in Mice. *Univ Med Sci* 2018; 17 (3): 225-40. [Farsi]

1- Prof. of Toxicology and Pharmacology, Pharmaceutical Research Center, Institute of Pharmaceutical Technology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, ORCID: 0000-0002-1273-5448
2- Pharmacy Student, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, , ORCID: 0000-0003-1685-8178
3- PhD Student of Pharmacology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, ORCID: 0000-0002-5225-8535
4 Associate Prof. of Pharmacology, Pharmaceutical Research Center, Institute of Pharmaceutical Technology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, ORCID: 0000-0001-5032-4263
(Corresponding Author), Tel: (051) 31801180, Fax:(051) 38823251, E-mail: roohbakhsha@mums.ac.ir

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-17]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.3.6.9]