

کاهش وابستگی فیزیکی به مرفین توسط فیناستراید (مهارکننده آنزیم ۵ آلفا- ردوکتاز) در موش صحرایی نر

جواد وردی^{۱*} و ابوالحسن احمدیانی^{۲*}

۱- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی.
۲- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب.

چکیده

دو مشکل عمده مرفین که سبب ایجاد محدودیت‌های جدی در تجویز و مصرف آن بعنوان ضد درد گردیده، پدیده تحمل و وابستگی می‌باشد، که هنوز مکانیسم دقیق بروز آنها مشخص نشده است. عوامل فیزیولوژیک متعدد از جمله: سطح استروئیدهای جنسی و یا فعالیت کانالهای کلسیمی در مصرف مرفین و بخصوص در تجویز مزمن آن دستخوش تغییراتی می‌شوند. آنزیم ۵- آلفا ردوکتاز که با تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوستون باعث کاهش سطح دی‌هیدروتستوستون می‌شود، می‌تواند توسط فیناستراید بطور رقابتی مهار شود. در این مطالعه از موشهای صحرایی نر از نژاد Wistar با محدوده وزنی ۲۶۰ - ۲۲۰ گرم استفاده شد که با تزریق مرفین سولفات به صورت داخل صفاقی روز اول ۲۰ mg/kg، روز دوم ۳۰ mg/kg و روز سوم و چهارم ۴۰ mg/kg، معناد شدند و در روز پنجم، با تزریق نالوکسان (۲ mg/kg) بصورت داخل صفاقی علائم سندرم قطع مصرف به مدت ۳۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که تجویز حاد فیناستراید در روز پنجم، با دوز ۵ mg/kg، دو بار به فاصله دو ساعت و نیز تجویز مزمن فیناستراید با دوز ۵ mg/kg به همراه مرفین در مدت ۴ روز سبب کاهش معنی دار بروز علائم سندرم قطع مصرف می‌گردد.

نتایج حاصل از این مطالعه پیشنهاد می‌کند که ترکیباتی که از متابولیسم شدن تستوسترون بخصوص در CNS جلوگیری می‌کنند، می‌توانند باعث تعدیل علائم سندرم قطع مصرف یا ایجاد وابستگی به مرفین داشته باشند؛ به نظر می‌رسد که مرفین از طریق فعال کردن آنزیم ۵- آلفا ردوکتاز و افزایش متابولیسم شدن استروئیدهای جنسی موجب کاهش سطح تستوسترون می‌گردد و با کاهش سطح تستوسترون نقشی در ایجاد وابستگی به مرفین ایفا می‌کند.

واژه‌های کلیدی: فیناستراید، مرفین، وابستگی، علائم قطع مصرف.

مقدمه

اندوکورینی دارند. از جمله در رات‌های بالغ بتا اندورفین‌ها باعث مهار ترشح تستوسترون بدلیل اثر مهاری آنها در سنتز پیش‌سازهای تستوسترون می‌گردند [۵، ۶]. در انسان تجویز حاد مرفین باعث افزایش پرولاکتین، هورمون رشد، TSH و ACTH می‌گردد. در حالیکه رهایش LH مهار شده و در نتیجه تستوسترون پلاسمایی کاهش می‌یابد [۷، ۸]. مطالعه دیگر حاکی از آن است که نورواستروئیدها نقشی در سندرم قطع مصرف ایفا می‌کنند. هرچند که مکانیسم دقیق آن مشخص نیست، ولی تداخل احتمالی آنها با سیستم‌های نوروترانسمیتری مطرح شده است. همچنین کاهش لیگاند بایندینگ گیرنده‌های اوبیویدی در غشاء مغز رات توسط برخی از ترکیبات استروئیدی پیشنهاد شده است [۹].

گزارشات متعددی حاکی از آن است که تجویز مرفین به صورت حاد و مزمن باعث کاهش تستوسترون مغز، نخاع و سرم می‌گردد و این امر بواسطه افزایش متابولیسم مغزی تستوسترون در اثر

مرفین قویترین داروی موجود برای تسکین درد می‌باشد و اثرات ضد دردی آن معمولاً بر اساس واکنش آن با گیرنده‌های اوبیویدی در CNS و بافتهای محیطی توجیه می‌شود. مصرف مکرر و طولانی مدت مرفین منجر به ایجاد تحمل و وابستگی روانی و فیزیکی گردیده که این پدیده‌ها محدودیت‌های جدی در مصرف آن بوجود آورده است [۱، ۲]. تلاشهای بسیاری در جهت شناخت علل این دو پدیده بعمل آمده است، اما هنوز مکانیسم دقیق بروز تحمل و وابستگی به مرفین مشخص نگردیده است. از جمله این عوامل، می‌توان سطح استروئیدهای جنسی، فعالیت کانالهای کلسیمی، CAMP، کانالهای پتاسیمی و سیستم گلوتامینرژیک را نام برد که در مصرف مرفین بخصوص تجویز مزمن دچار تغییراتی می‌شود [۳، ۴].

مطالعات مختلف نشان داده که ترکیبات اوبیویدی، آثار مهم