بررسی اثر تحمل دارویی ناشی از مصرف مزمن مرفین و سالیسیلات بر شکل پذیری سیناپسی

معصومه غلامی[1*]، مهدی صادق[2]

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

چکیده

زمینه و هدف: سالیسیلات ها و اپیوئیدها کاربرد گسترده‌ای در کنترل دردهای مزمن دارند. مصرف مزمن این داروها سبب سازماندهی مجدد اعمال سیناپسی بویژه شکل پذیری سیناپسی وابسته به تجربه در مناطق مغزی می‌شود. لذا در این مطالعه اثرات مصرف مزمن سالیسیلات و مرفین بر شکل‌پذیری سیناپسی مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در این مطالعه مروری پایگاه‌های Elsevier، Scopus، Science Direct و PubMed با کلید واژه‌های سالیسیلات، مرفین، تحمل دارویی و شکل پذیری سیناپسی در بازه زمانی ۱۹۷۰- ۲۰۱۷ جستجو و در نهایت ۶۲ مقاله مرتبط وارد مطالعه شد.

نتایج: مصرف مزمن سالیسیلات همانند مرفین علاوه بر ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی و تحمل متقاطع، اثرات ماندگاری بر شبکه های نورونی هیپوکمپ می‌گذارد که به صورت تغییر تحریک پذیری سلول‌های عصبی و استعداد شکل پذیری سیناپسی ناشی از فعالیت و تجربه بروز می‌کند و نشانه هایی از آن در عملکرد هیپوکمپ از جمله در یادگیری و حافظه فضایی نیز مشاهده می‌گردد.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات مرفین و سالیسیلات ها بر سیستم عصبی و انتقال سیناپسی، تاثیرات این داروها بر پردازش اطلاعات ورودی و در نتیجه اعمال شناختی دور از ذهن نخواهد بود که نیاز به مطالعات رفتاری و الکتروفیزیولوژی بیشتر را ایجاب می‌کند.

کلید واژه‌ها: سالیسیلات، مرفین، تحمل دارویی، شکل پذیری سیناپسی

***آدرس نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران**

آدرس پست الکترونیک: *Gholamim3@thums.ac.ir*

مقدمه

مصرف گسترده فرآورده های اپیوئیدی برای کاهش درد از یک سو و بروز تحمل و وابستگی به این گروه دارویی از سوی دیگر محققان را در چند دهه گذشته به انجام پژوهش های زیادی برای شناخت اثرات ناشی از مصرف فرآورده های اپیوئیدی بر کارکردهای دستگاه عصبی و شناخت ساز و کار این پیامد ها وادار ساخته است. فرآورده های اپیوئیدی می توانند مقدار رهایش پیک های عصبی تحریکی و مهاری مغز را دگرگون سازند. دست کم بخشی از این اثرات ماندگار هستند. بنابراین نوعی شکل پذیری سیناپسی در مدارهای عصبی ایجاد می شود که مدار را از حالت طبیعی دور می کند که می تواند بر رفتار حیوان اثر نماید. بنابراین بسیاری از نشانه های ناخوشی متعاقب مصرف مزمن اپیوئید ها به دلیل دگرگون شدن کارکردهای مدار های عصبی مغز می باشد. اپیوئیدها بر کارکرد بخش های درگیر در فرآیند یادگیری، حافظه و شناخت نیز اثر می گذارد (۱، ۲). مشتقات سالیسیلات نیز به صورت مصرف طولانی مدت، تحمل دارویی به بار می آورند. اثر ضد دردی سالیسیلات بدنبال مصرف مزمن آن به شکل چشمگیری کاهش می یابد. همچنین در این شرایط به اثر ضد دردی مرفین نیز تحمل ایجاد می شود. بنابراین مصرف مزمن سالیسیلات به تحمل متقاطع به اثر ضد دردی مرفین منتهی می شود (۳). دست کم بخشی از اثرات ضد دردی سدیم سالیسیلات از طریق سیستم سیگنالینگ اپیوئیدی انجام می شود و تداخل ساز و کارهای این دو در مسیر کنترل درد مشخص شده است (۴). سالیسیلات ها و اپیوئید ها کاربرد گسترده ای در کنترل دردهای مزمن دارند. اما مصرف بالینی این داروها به علت بروز تحمل و تحمل متقاطع به اثرات ضد دردی آنها محدود می گردد که بیانگر وقوع تغییرات سازشی در مسیر کنترل درد بدنبال مصرف مزمن این دو گروه دارویی می باشد. مکانیسم دقیق تحمل متقاطع به روشنی مشخص نشده اما بخشی از آن می تواند مربوط به تداخل سازو کار های سلولی سالیسیلات ها و اپیوئید ها در سطح نورون های مسیر کنترل درد باشد (۵). سالیسیلات ها به راحتی از سد خونی مغزی عبور می کنند و می توانند بر نورون های هیپوکمپ اثر بگذارند مصرف حاد و مزمن سالیسیلات ها کارکردهای عصبی سلول‌های هیپوکمپ را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۶، ۷). هیپوکمپ در یادگیری و حافظه نقش اساسی دارد و اختلال عملکرد های عصبی آن می تواند فرآیند یادگیری و تشکیل حافظه را مختل کند. هیپوکمپ در پردازش درد و تشکیل حافظه های مربوط به درد نیز نقش دارد (۸). شکل‌پذیری سیناپسی اساس فرآیند یادگیری و حافظه محسوب می شود (۹). تقویت سیناپسی LTP به عنوان مدلی برای بررسی شکل پذیری سیناپسی وابسته به تجربه محسوب می شود. این مدل می توان برای بررسی اختلالات سیستم عصبی استفاده شوند (۱۰). اختلال عصبی در هیپوکمپ می تواند به صورت شکل پذیری های غیر طبیعی بروز کند همچنین علایم رفتاری آن به صورت اختلال در یادگیری و حافظه بروز نماید (۱۱). از این جهت باتوجه به گستردگی سیستم اپیوئیدی در دستگاه عصبی بویژه قشر قدیم و جدید مغز احتمال تاثیر سالیسیلات ها بر سیستم اپیوئیدی این بخش‌ها نیز وجود دارد. از آنجا که اپیوئیدها فرآیندهای سیناپسی هیپوکمپ را متاثر می سازند و مطالعات قبلی بیانگر تاثیر مزمن سالیسیلات بر فرآیند های سیناپسی هیپوکمپ می باشد در این مطالعه به بررسی تاثیرات تحمل دارویی بر شکل پذیری سیناپسی در نتیجه مصرف مزمن دو داروی بسیار مهم مرفین و سالیسیلات پرداخته شده است.

روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه مروری است. به منظور دستیابی به منابع مرتبط، مقالات و متون از پایگاه اطلاعاتی Elsevier، Scopus، Science Direct و PubMed با کلید واژه سالیسیلات، مرفین، تحمل دارویی، شکل پذیری سیناپسی طی سالهای ۱۹۷۰ تا ۲۰۱۷ جستجو شد و پس از بررسی عمیق تعداد ۶۲ مقاله وارد مطالعه گردید. در این مطالعه اثرات مصرف مزمن سالیسیلات و مرفین بر سیستم عصبی با بررسی شکل‌پذیری سیناپسی مورد بررسی قرار گرفت.

تحمل دارویی

تحمل دارویی نوعی سازگاری غیر عادی مغز است که به تغییرعملکردهای فیزیولوژیک مغز منجر می‌گردد. این پدیده به صورت کاهش پاسخ دهی به دارو و نیاز به افزایش میزان دارو برای بروز اثرات، نمایان می‌شود. سازوکارهای مسئول و بخش‌های درگیر در این سازگاری نامناسب مغز هنوز ناشناخته است. به نظر می‌رسد که به دنبال تحمل دارویی نوعی شکل‌پذیری سیناپسی نامناسب روی می‌دهد که ظرفیت القا LTP و LTD را در سیناپس‌های مغز تغییر می‌دهد، به عبارتی منجر به تغییرات مانا در توان شکل‌پذیری سیناپسی می‌شود که

یادگیری و حافظه را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۲، ۱۳). مطالعات قبلی نشان داده است تزریق مکرر NSAIDs نظیر Aspisol و Asalis، دو مشتق تجاری استیل سالیسیلیک اسید و سدیم سالیسیلات، متابولیت فعال آسپرین، اثر ضد دردی آنها را کاهش می‌دهد و به تحمل منجر می‌شود دراین شرایط به اثر ضد دردی مرفین نیز تحمل ایجاد می شود. تزریق نالوکسان متعاقب تحمل به سالیسیلات به بروز علائم نشانگان ترک منجر می شود که فعالیت سیستم اپیوئیدی مغز بدنبال تزریق مکرر NSAIDs را نشان می‌دهد (۳، ۱۴، ۱۵). هیپوکمپ به عنوان ساختاری است که تقویت طولانی مدت سیناپس‌های آن به عنوان یک مدل آزمایشگاهی برای مطالعه شکل‌پذیری سیناپسی در نظر گرفته می‌شود و مصرف مزمن سالیسیلات و اپیوئیدها می‌تواند به صورت شکل‌پذیری‌های غیر طبیعی بروز کند و LTP مدل آزمایشگاهی جهت بررسی اختلات عصبی در شکل پذیری سیناپسی می باشد. لذا بیشتر مطالعات هیپوکمپ را به عنوان جایگاهی مناسب جهت مطالعه تغییرات ناشی از تحمل دارویی انتخاب می‌نمایند.

تحمل متقاطع

مصرف مکرر شماری از داروها از جمله اپیوئیدها، محرک‌های روانی و الکل به تحمل منجر می شود به طوری که برای بروز اثرات روز اول دارو به مصرف مقدار بیشتری از دارو نیاز است و دلیل آن سازگاری عصبی در پاسخ به مصرف مزمن دارو می-باشد (۱۲، ۱۳). همچنین کاربرد همزمان دو دارو که گیرنده مشترک یا مسیر درون سلولی مشترکی دارند به تحمل متقاطع منجر می شود. در واقع مصرف یکی از داروها از طریق اشباع مسیر کارکرد داروی دیگر از بروز بخشی یا تمام اثرات داروی دوم جلوگیری می کند. این کاهش اثر داروی دوم در اثر مصرف مزمن داروی اول را تحمل متقاطع می نامند.اسید سالیسیلیک با نام تجاری آسپرین یکی از پرمصرف ترین داروی ضد التهاب و ضد درد غیر استروئیدی (NSAIDs) است (۱۶). سازوکار اصلی اثر ضد التهابی آسپرین مهار آنزیم cox و جلوگیری از سنتز پروستاگلاندین ها می باشد. این دارو با فعال کردن مجموعه اپیوئیدی درونزاد دستگاه اعصاب از خود اثرات ضد دردی به جا می گذارد، اثرات ضد دردی مرفین از طریق فعال کردن مسیر ضد درد پایین رو از ساقه مغزبه شاخ خلفی نخاع صورت می گیرد. بنابراین بخشی از اثرات ضد دردی NSAIDs مربوط به اثرات ضد التهابی آنها و بخشی نیز به اثر آنها بر CNS و فعال کردن مسیر نزولی ضد درد مربوط است (۴، ۱۷، ۱۸). تزریق مزمن NSAIDs به صورت سیتمیک یا داخل PAG مسیر نزولی درد را فعال می کند که بخشی از این مسیر نورون های اپیوئیدرژیک است. تزریق مکرر NSAIDs اثر ضد دردی آنها را کاهش می دهد و به تحمل منجر می شود و نسبت به اثرا ضد دردی مرفین نیز تحمل ایجاد می شود. در اثر تزریق نالوکسان علائم نشانگان ترک بروز می کند که بیانگر فعال شدن سیستم اپیوئیدی مغز بدنبال تزریق مکرر NSAIDs است. یکی از علل تحمل به اثرات ضد دردی مرفین افزایش تولید CCK است که اثرات ضد اپیوئیدی دارد و Proglumide (آنتاگونیست CCK) تحمل به مصرف مرفین را کاهش می دهد. به هر حال دلیل اصلی تحمل به مرفین تغییرات سازشی در گیرنده های آن است (۱۳).

سالیسیلات

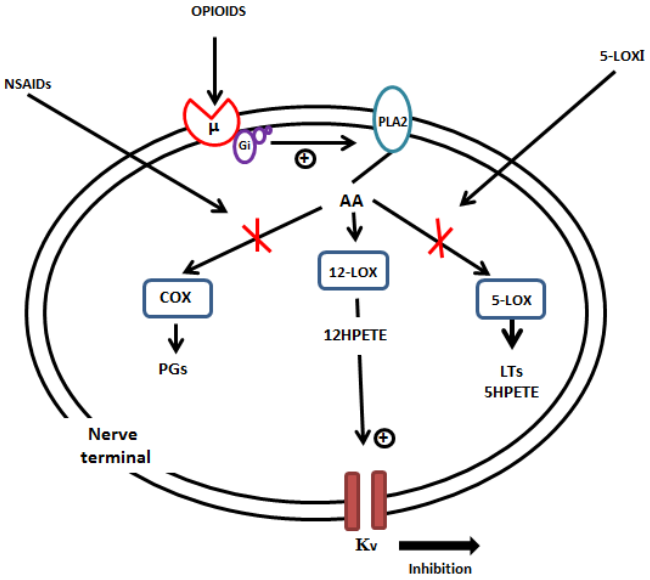
آسپیرین جزء پر مصرف ترین داروها در دنیا می باشد. در کشورهای صنعتی سالانه ۳۰ گرم به ازاء هر فرد مصرف می شود. در ایالات متحده به تنهایی، ۳۵۰۰۰ کیلوگرم آسپیرین در روز مصرف می شود (۱۹). آسپیرین بخاطر اثرات ضد پلاکتی پس از حملات قلبی (بالای ۸۵ درصد) تجویز می گردد (۲۰) که پیشگیری ثانویه نامیده می شود. همچنین با دوز کم و به صورت طولانی مدت در افراد میانسال که فاقد هر نوع سابقه بیماری قلبی عروقی هستند نیز جهت کاهش احتمال بروز سکته قلبی و مغزی به کار می رود و پیشگیری اولیه نامیده می شود. استیل سالیسیلیک اسید (آسپیرین) و سدیم سالیسیلات دو فرم دارویی مورد استفاده بالینی می باشند. این دو دارو پس از تجویز به سالیسیلات تبدیل می شوند. سالیسیلات متابولیت فعال این دارو می باشد (۲۱). آسپیرین جز داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) غیر اختصاصی است که از طریق مهار آنزیم سیکلو اکسیژناز ۱ و ۲ (cyclooxygenase 1,2; COX1 COX2) عمل می‌کند (۲۲). سیکلواکسیژناز آنزیمی است که تبدیل مرحله اول آراشیدونیک اسید را به پروستاگلاندین G2 وساطت می کند. این ترکیب بسیار ناپایدار است و به PGH2 تبدیل می شود. نهایتاً بوسیله ایزومرازهای مختلف یک دسته از پروستاگلاندین های فعال بیولوژیک(PGD2, PGE2, PGF2α و PGI2) و TXA2

تولید می‌شوند. پروستاگلاندین ها به عنوان یکی از عوامل موثر در شکل پذیری سیناپسی مطرح هستند که به صورت نوعی پیک پس نورد بر پایانه پیش سیناپسی تأثیر می گذارند. این عوامل همچنین با اثر پس سیناپسی در فرایند تقویت سیناپسی دخیل می باشند (۲۳-۳۲). COX1 در اکثر بافت ها وجود دارد و تولید آن یک فرایند مداوم است و محصول فعالیت آن در عملکرد فیزیولوژیک طبیعی نقش بازی می‌کند. COX2 به صورت مداوم در CNS (نورون ها، آستروسیت ها، میکروگلیاها و اندوتلیوم) و به وفور در هیپوکمپ و کورتکس بیان می‌شود (۳۳). COX2 مسئول تولید پاتولوژیک پروستاگلاندین ها می باشد و در پاسخ به طیف وسیعی از تحریکات است. به خاطر بیان بالای COX2 در نورون های هیپوکمپ و کورتکس که در اعمال شناختی نقش دارند پژوهشگران حدس می زنند این آنزیم در شکل پذیری نورونی نقش داشته باشد (۳۳). مطالعات نشان داده است که مهار کننده های اختصاصی COX2 و نه COX1، LTP القایی که با تحریک با فرکانس بالا (High frequency stimulation) ایجاد می‌شود در مسیر سیناپسی سلول‌هایDG-Perforant هیپوکمپ کاهش می-دهد (۲۴). این گروه دارویی به دلیل اثر ضد دردی قوی به تنهایی یا در کنار اپیوئید ها برا ی مهار دردهای متوسط و شدید کاربرد گسترده دارند (۳۴، ۳۵). با این وجود مصرف آنها با پیامد های جانبی همراه است بطوریکه مصرف مزمن سالیسیلات ها منجر به تحمل نسبت به اثر ضد دردی آنها می شود (۳، ۱۴). قابل به ذکر است که در اکثر مطالعات هم اثر تجویز طولانی مدت آسپیرین با دوزی معادل دوز مصرفی در انسان که در درازمدت به عنوان یک داروی پیشگیری کننده از بیماری قلبی عروقی استفاده می شود (۸۰ میلی گرم در روز) و هم از تجویز کوتاه مدت سالیسیلات با دوز ۳۰۰ kg/mg در موش صحرایی استفاده شد که این دوز معادل دوز ۱۰۰۰ میلی گرم در روز در انسان است که دارای اثرات ضد دردی می باشد (۳۶).

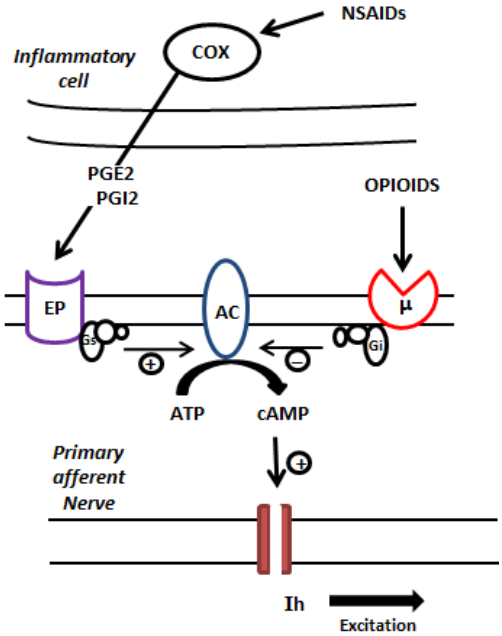
اپیوئیدها و سالیسیلات

فرآوردهای اپیوئیدی و احتمالا اگونیست های گیرنده μ مانند مورفین از پر مصرف ترین و قویترین داروهای ضد درد هستند اما به دلیل بروز تحمل دارویی در درمان دردهای شدید و مزمن باید به صورت دوزهای افزایشی بکار برده شوند (۱۲). تحمل دارویی و وابستگی فیزیکی از اثرات جانبی فرآورده های اپیوئیدی می باشد. به همین سبب تا کنون تلاش های فراوانی برای یافتن جایگزین های مناسب صورت گرفته است. از آنجایی که اثرات جانبی از راه همان گیرنده هایی که اثرات ضد دردی را ایجاد می کنند ظهور می یابد، این تلاش ها تا کنون به نتیجه منجر نشده است (۱۲، ۳۷، ۳۸). یک راهبرد، کاربرد آمیزه ای از ضد دردهای اپیوئیدی به همراه NSAIDs می باشد. در این روش اثرات ضد دردی با دوز های پایین تر اپیوئید ها به دست می آید (۳۰، ۳۴، ۳۵، ۳۹) به نظر می رسد که این دو گروه دارویی مسیر های مشترکی درون سلول دارند که به صورت هم افزایی کار می کنند. تا اثرات ضد دردی مناسب تری بروز نماید (۵، ۱۷). پدیده تحمل متقاطع وجود مسیر های یکسان و مشترک سلولی را برای اپیوئید ها و NSAIDs ها تقویت می کند. ساز و کار اصلی اثر ضد التهابی آسپرین مهار آنزیم COX و جلوگیری از سنتز پروستاگلاندین ها می‌باشد (۱۷). بخشی از اثرات ضد دردی NSAIDs مربوط به اثرات ضد التهابی آنها، بخشی نیز مربوط به اثر آنها بر CNS و فعال کردن مسیر نزولی ضد درد است. شواهد نشان می دهد که این دارو با فعال کردن مجموعه اپیوئیدی درونزاد دستگاه اعصاب اثرات ضد دردی به بار می آورند. اثرات ضد دردی مرفین از طریق فعال کردن مسیر ضد دردی پایین رو از ساقه مغز به شاخ خلفی نخاع صورت می گیرد (۴، ۵). بعلاوه تزریق مزمن NSAIDs به صورت سیتمیک یا داخل PAG مسیر نزولی ضد درد را فعال می کند که بخشی از این مسیر نورون اپیوئیدرژیک هستند (۱۴، ۱۵). مطالعات وجود مسیر های مشترک سلولی بین اپیوئیدها و سالیسیلات را تایید می کند (۴، ۵). همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است گیرنده اپیوئیدی μ از طریق فعال کردن پروتیین G مهاری، فسفولیپاز A2 را فعال و سنتز آراشیدونیک اسید در سیتوپلاسم را افزایش می دهند. آراشیدونیک اسید از طرفی سبب مهار آنزیم سیکلواکسیژناز می شود که نتیجه آن کاهش تولید پروستاگلاندین ها است و از سوی دیگر سبب افزایش فعالیت ۱۲-لیپواکسیژناز ودر نتیجه افزایش تولید هیدروکسی پروکسی ایکوساتترائنویک اسید می شود . این ماده با اثر بر کانال های پتاسیمی وابسته به ولتاژ و باز کردن آنها می تواند سلول های تحریک پذیر مانند نورون ها را مهار کند. نشان داده شده است که این اثرات میزان رهایش GABA را در نورون های مهاری

کم می کنند. اپیوئیدها از طریق کاهش رهایش GABA از نورون های مهاری مسیر نزولی کنترل درد، این مسیر نزولی رابیشتر فعال می کنند و در نتیجه دروازه ورود پیام درد در شاخ خلفی نخاع بسته می شود. یکی از سازو کارهای سلولی اثرات ضد دردی اپیوئید ها می‌تواند به این صورت باشد که سالیسیلات‌ها با مهار آنزیم های COX و 5-LPX مسیر متابولیسم آراشیدونیک اسید را به سمت مسیر 12-LOX و در نتیجه افزایش تولید 12-HPETE جابجا می کنند که نتیجه آن کاهش رهایش GABA است (۴، ۵). بدین ترتیب ساز و کار اثرات هم افزایی دو دارو را می توان توجیه کرد. سازو کار دیگر هم افزایی اثرات دو گروه دارویی، در شکل ۲ مشاهده می گردد. به طور خلاصه اپیوئید ها از طریق گیرنده μ و فعال گردن پروتیین G مهاری آدنیل سیکلاز را مهار و cAMP را در سلول کاهش می دهند. بعلاوه NSAIDs نیز می توانند با مهار COX و در نتیجه کاهش تولید پروستاگلاندین ها (PG, prostaglandine) سبب مهار اثر افزایشی PG بر سطح cAMP شود نتیجه کاهش cAMP کاهش جریان (Hyperpolarization-activated Current) است که به صورت کاهش تحریک پذیری و مهار انتقال پیام درد بروز می-کند.



شکل ۱. سازوکار پیشنهادی برای تداخل عملکرد اپیوئید ها و NSAIDs در مسیر نزولی کنترل درد (۴)



شکل ۲. سازوکار احتمالی اثرات مشترک اپیوئیدها و NSAIDs در مسیر نزولی کنترل درد (EP: رسپتور پروستاگلاندین) (۵)

اثرات اپیوئیدها بر هیپوکمپ

به علت داشتن گیرنده‌های اپیوئیدی و دریافت ورودی‌های مهم از سیستم دوپامینی ساقه مغز می توان انتظار داشت کارکردهای ساختار هیپوکمپ تحت تاثیر مرفین قرار گیرد.دوپامین میانجی مهم در حافظه و شکل پذیری سیناپسی است. مطالعات نشان داده سیستم دوپامینرژیک و اپیوئیدرژیک دارای ارتباط تنگاتنگی با هم هستند به طوری که سیستم دوپامینرژیک در ظهور علائم ترک مرفین دخیل می باشد (۴۰). اپیوئیدها در رفتار و شناخت تغییراتی ایجاد می کنند که بخشی از آنها به کارکرد هیپوکمپ در فرآیند یادگیری و حافظه بستگی دارد. کاربرد حاد و مزمن مرفین سبب بروز دگرگونی در فرآیند یادگیری و حافظه نیز می شود (۴۱). تزریق داخل بطنی مرفین برای مدت یک ساعت می تواند سبب کاهش LTP شود در صورتی که تزریق مزمن مرفین به طور معنی داری سبب تسهیل القای LTP می گردد (۴۲). وجود مرفین به مدت طولانی در پیرامون نورون ها به تغییرات سازشی در پاسخ های نورونی منجر می شود. تغییر در مدارهای شناختی مغز در اثر تغییر توانایی های سیناپسی این نواحی و در نتیجه شکل پذیری نامناسب و نابهنجار آنها به دگرگون شدن کارکرد رفتاری و شناختی این نواحی منجر می شود. هیپوکمپ یکی از نواحی مغزی در ارتباط با عملکرد حافظه و یادگیری است. این ساختار نقش اساسی در پردازش اطلاعات فضایی دارد. مصرف مزمن مورفین از راه کاهش فعالیت نورون های واسطه مهاری تحریک پذیری سلول های عصبی را افزایش می دهد (۴۳، ۴۴). مصرف اپیوئید ها بر شکل پذیری سیناپسی در نواحی گوناگون مغز از جمله هیپوکمپ اثر می گذارد (۴۵-۵۲). شواهد نشان می دهد استعداد مدارهای هیپوکمپ در القا LTP در دوره نشگانگان ترک افزایش می یابد در حالیکه در حضور مرفین چنین نیست و در مواردی کاهش آن گزارش شده است (۵۰-۵۲).

اثرات سالیسیلات بر هیپوکمپ

سالیسیلات‌ها تحریک‌پذیری سلول‌های عصبی بخش‌های مختلف مغز را افزایش می‌دهند (۵۳، ۵۴). افزایش تحریک‌پذیری سلول‌های هرمی هیپوکمپ نیز مشاهده شده است که در اثر کاهش مهار ناشی از نورون‌های واسطه در شبکه نورونی می‌باشد (۶، ۵۵). اما اثرات سالیسیلات مزمن بر کارکرد هیپوکمپ به خوبی روشن نشده است. القا LTP در ناحیه CA1 برش‌های هیپو کمپ حیوانات تحمل یافته به سدیم سالیسیلات در حضور مرفین کاهش می‌یابد. همچنین در این برش‌ها، بیان ژن گیرنده NMDA هیپوکمپ نسبت به برش‌های کنترل کاهش می‌یابد (۵۶).

نقش زیر واحدهای گیرنده NMDA در انواع شکل‌پذیری سیناپسی

در شکل‌پذیری وابسته به رسپتورهای NMDA، این رسپتورها یک جزء بسیار مهم در مکانیسم‌های دخیل در حافظه و یادگیری در هیپوکمپ می باشد. این رسپتورها می توانند در تغییرات شکل‌پذیری در دو جهت مخالف (LTP و LTD) نقش داشته باشند. مطالعات نشان می دهد که ترکیب زیر واحدهای مختلف این گیرنده سبب تفاوت در پاسخ به الگوی تحریک می شود و مطالعات نشان می‌دهد که به جهت اختلاف در کنتیک زیرواحد NR2A و NR2B رسپتور NMDA سهم هر زیر واحد در انتقال بار الکتریکی در اثر الگوهای مختلف متفاوت است. آزمایش‌ها در موش‌های جهش یافته ثابت کرده است که LTP و زدایش آن گیرنده‌های حاوی NR2A را درگیر می‌کند و LTD به گیرنده‌های حاوی NR2B وابسته است. در مطالعه ای که نقش NR2A و NR2B در LTP و در LTD هیپوکمپ موش صحرایی ۱۴ روزه بررسی شده است، مشخص گردید که در این مرحله تکامل هر دو زیر واحد NR2A و NR2B ممکن است در القای LTP درگیر باشند، اما در مرحله بلوغ NR2B در LTD نقش ایفا نمی‌کند (۵۶). گزارش دیگر LTP القا شده به صورت in vivo در CA1 را مستقل از NR2B می‌داند و نشان داده‌اند که بیان سیناپسی زیر واحد NR1 و NR2A اما نه NR2B بعد از اعمال HFS در کل هیپوکمپ افزایش می‌یابد (۵۷). مطالعه Morishita و همکاران هم عدم نیاز به NR2B و کافی بودن NR2A در القای LTD در CA1 هیپوکمپ را متذکر می‌شود (۵۸). در مطالعات دیگر که نقش NR2A و NR2B در چندین نوع شکل‌پذیری سیناپسی شامل NMDA induced LTD، LTP، NMDA induced depotentiation بررسی گردید، نتیجه گیری شده است که- گیرنده‌های NMDA حاوی NR2A و NR2B اغلب پاسخ‌های NMDA را وساطت می‌کنند و اینکه NR2A اما نه NR2B برای القای همه انواع شکل‌پذیری سیناپی مطالعه شده، ضروری است (۵۹). در بررسی نقش زیر واحدهای

NR2A و NR2B در شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکمپ در in vivo هم بر مشارکت هر دو زیر واحد در LTP و LTD تاکید می‌کند (۶۰). این اختلاف نتایج در نقش زیرواحد های گیرنده NMDA در تقویت و تضعیف طولانی مدت سیناپسی همچنان وجود داشت تا در مطالعه ای در سال ۲۰۰۵ نشان داد که جدا از اهمیت انحصاری زیر واحدهای گیرنده NMDA، شکل پذیری سیناپسی بیشتر به الگوی تحریک سیناپس وابسته است و این زیر واحدها متناسب با الگوی تحریک در تقویت یا تضعیف طولانی مدت نقش دارند (۶۱). همچنین مطالعات نشان داده است mRNA زیر واحد NR2A گیرنده NMDA در گروه تحمل یافته به سدیم سالیسیلات در حضور طولانی مدت مرفین کاهش پیدا می یابند (۷). پس می توان نتیجه گرفت شاید یکی از تغییرات پاسخ سیناپسی در نتیجه تحمل دارویی در نتیجه تغییر ساختار این گیرنده و درنتیجه تغییر پاسخ این گیرنده ها در سیناپس عصبی باشد.

نقش گیرنده NMDA در تحمل و وابستگی دارویی

یافته‌های متعدد پیشنهاد می‌کند که سیستم گلوتاماترژیک یک نقش مهم در اثرات اپیوئیدها بازی می‌کند و بویژه نقش گیرنده NMDA در تغییرات نوروپلاستیک بعد از مصرف نامتعارف اپیوئیدها اساسی است. Sepulveda نشان داد که ترک مرفین انتقال گلوتاماتی در مغز را افزایش می‌دهد. مطالعات دیگری حساسیت زیاد نورون‌های قشر مخ به گلوتامات بعد از تیمار مزمن با مرفین در موش‌های صحرایی را گزارش کرده است. گیرنده‌های NMDA به عنوان یک فاکتورمهم مسئول تحمل و وابستگی به دارو با مصرف نامتعارف شناخته شده اند. اولین بار Trujillo، Akil و Marek گزارش کردند که انفوزیون داخل بطنی MK-801 آنتاگونیست غیر رقابتی انتخابی گیرنده‌های NMDA قویا می‌تواند از تکوین تحمل و وابستگی فیزیکی به اپیوئیدها از جمله مرفین جلوگیری کند (۱۴). با توجه به نقش زیر واحدهای NMDA در انواع شکل‌پذیری سیناپسی، تحمل و وابستگی به سدیم سالیسیلات و مرفین، می‌توان تغییر ظرفیت شکل‌پذیری سیناپسی در موش‌های تحمل یافته به سدیم سالیسیلات به دلیل تغییر بیان زیر واحدهای گیرنده NMDA دانست (۵۸، ۶۲).

نتیجه‌گیری

مصرف مزمن سالیسیلات همانند مصرف مزمن مرفین علاوه بر ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی دارو و تحمل متقاطع به داروی دیگر اثرات ماندگاری بر شبکه های نورونی هیپوکمپ می گذارد که به صورت تغییر تحریک پذیری سلول های عصبی و همچنین تغییر استعداد شکل پذیری سیناپسی ناشی از فعالیت و تجربه بروز می‌کند و نشانه هایی از آن در عملکرد هیپوکمپ از جمله در یادگیری و حافظه فضایی نیز مشاهده می گردد. همچنانکه مصرف مزمن اپیوئیدها فعالیت های پایه و شکل پذیری سیناپسی را در شبکه عصبی هیپوکمپ تغییر می دهد مصرف مزمن سالیسیلات ها تا حد زیادی اثرات مشابه ایجاد می‌کند. ممکن است بخشی از این شباهت مربوط به تداخل اثرات این دو گروه دارویی بر شبکه های عصبی هیپوکمپ باشد. با توجه به مصرف فراوان آسپیرین به عنوان یک ضد درد و به خصوص مصرف دراز مدت آن در افراد میانسال به عنوان داروی ضد پلاکت در پیشگیری از بیماریهای قلبی عروقی و با توجه به نتایج حاصل از تحقیقات در مورد تأثیر این دارو بر پاسخ های سیناپسی و شکل پذیری سیناپسی در ناحیه CA1 هیپوکمپ، می‌توان نتیجه گرفت که این دارو می تواند بر سیستم عصبی، انتقال سیناپسی و پردازش اطلاعات مؤثر باشد که نیاز به مطالعات رفتاری و الکتروفیزیولوژی بیشتر را ایجاب می کند (۳۶). چرا که با توجه به نقش هیپوکمپ در پردازش اطلاعات، تغییر سطح تحریک پذیری نورون ها در نتیجه فعالیت سیستم گابائرژیک به خصوص با واسطه گیرنده های $GABA_A$، تأثیر این دارو بر پردازش اطلاعات ورودی و در نتیجه اعمال شناختی دور از ذهن نخواهد بود.

References

1. Niu L, Cao B, Zhu H, Mei B, Wang M, Yang Y, et al. Impaired in vivo synaptic plasticity in dentate gyrus and spatial memory in juvenile rats induced by prenatal morphine exposure. Hippocampus. 2009;19(7):649-57.

2. Li Z, Wu C, Pei G, Xu N. Reversal of morphine-induced memory impairment in mice by withdrawal in Morris water maze: possible involvement of cholinergic system. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2001;68(3):507-13.

3. Pernia-Andrade AJ, Tortorici V, Vanegas H. Induction of opioid tolerance by lysine-acetylsalicylate in rats. Pain. 2004;111(1-2):191-200.

4. Christie MJ, Connor M, Vaughan CW, Ingram SL, Bagley EE. Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2000;27(7):520-3.

5. Christie M, Vaughan C, Ingram S. Opioids, NSAIDs and 5-lipoxygenase inhibitors act synergistically in brain via arachidonic acid metabolism. Inflammation Research. 1999;48(1):1-4.

6. Gong N, Zhang M, Zhang X-B, Chen L, Sun G-C, Xu T-L. The aspirin metabolite salicylate enhances neuronal excitation in rat hippocampal CA1 area through reducing GABAergic inhibition. Neuropharmacology. 2008;54(2):454-63.

7. Hosseinmardi N, Azimi L, Fathollahi Y, Javan M, Naghdi N. In vivo sodium salicylate causes tolerance to acute morphine exposure and alters the ability of high frequency stimulation to induce long-term potentiation in hippocampus area CA1. European journal of pharmacology. 2011;670(2-3):487-94.

8. Liu M-G, Chen J. Roles of the hippocampal formation in pain information processing. Neuroscience bulletin. 2009;25(5):237.

9. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature. 1993;361(6407):31.

10. Morris RG, Moser E, Riedel G, Martin S, Sandin J, Day M, et al. Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2003;358(1432):773-86.

11. Barnes C. Spatial learning and memory processes: the search for their neurobiological mechanisms in the rat. Trends in neurosciences. 1988;11(4):163-9.

12. Trujillo KA. The neurobiology of opiate tolerance, dependence and sensitization: mechanisms of NMDA receptor-dependent synaptic plasticity. Neurotoxicity research. 2002;4(4):373-91.

13. Trujillo KA. Are NMDA receptors involved in opiate-induced neural and behavioral plasticity? Psychopharmacology. 2000;151(2-3):121-41.

14. Tortorici V, Aponte Y, Acevedo H, Nogueira L, Vanegas H. Tolerance to non-opioid analgesics in PAG involves unresponsiveness of medullary pain-modulating neurons in male rats. European Journal of Neuroscience. 2009;29(6):1188-96.

15. Vanegas H, Tortorici V. Opioidergic effects of nonopioid analgesics on the central nervous system. Cellular and molecular neurobiology. 2002;22(5-6):655-61.

16. Vainio H, Morgan G, Elwood P. The public health potential of aspirin. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2002;91(2):49-50.

17. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. Drugs. 1996;52(5):13-23.

18. Bovill J. Mechanisms of actions of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs. European Journal of Anaesthesiology (EJA). 1997;14:9-15.

19. Amann R, Peskar BA. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. European journal of pharmacology. 2002;447(1):1-9.

20. Gao R, Li X. Risk assessment and aspirin use in Asian and Western populations. Vascular health and risk management. 2010;6:943.

21. Gilroy DW. The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin. Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids. 2005;73(3-4):203-10.

22. Chandrasekharan N, Simmons DL. The cyclooxygenases. Genome biology. 2004;5(9):241.

23. Chen C, Bazan NG. Endogenous PGE2 regulates membrane excitability and synaptic transmission in hippocampal CA1 pyramidal

neurons. Journal of neurophysiology. 2005;93(2):929-41.

24. Chen C, Magee JC, Bazan NG. Cyclooxygenase-2 regulates prostaglandin E2 signaling in hippocampal long-term synaptic plasticity. Journal of neurophysiology. 2002;87(6):2851-7.

25. Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. Journal of Biological Chemistry. 1991;266(20):12866-72.

26. O'Banion MK, Winn VD, Young DA. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1992;89(11):4888-92.

27. Sang N, Zhang J, Marcheselli V, Bazan NG, Chen C. Postsynaptically synthesized prostaglandin E2 (PGE2) modulates hippocampal synaptic transmission via a presynaptic PGE2 EP2 receptor. Journal of Neuroscience. 2005;25(43):9858-70.

28. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacological reviews. 2004;56(3):387-437.

29. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and− 2. Journal of Biological Chemistry. 1996;271(52):33157-60.

30. Wideman GL, Keffer M, Morris E, Doyle RT, Jiang JG, Beaver WT. Analgesic efficacy of a combination of hydrocodone with ibuprofen in postoperative pain. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1999;65(1):66-76.

31. Takahashi Y, Taketani Y, Endo T, Yamamoto S, Kumegawa M. Studies on the induction of cyclooxygenase isozymes by various prostaglandins in mouse osteoblastic cell line with reference to signal transduction pathways. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism. 1994;1212(2):217-24.

32. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biology. 1971;231(25):232.

33. Yamagata K, Andreasson KI, Kaufmann WE, Barnes CA, Worley PF. Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. Neuron. 1993;11(2):371-86.

34. Pang W-w, Mok MS, Ku M-C, Huang M-H. Patient-controlled analgesia with morphine plus lysine acetyl salicylate. Anesthesia & Analgesia. 1999;89(4):995.

35. Déciga-Campos M, López UG, Reval MIDa, López-Muñoz FJ. Enhancement of antinociception by co-administration of an opioid drug (morphine) and a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) in rats. European journal of pharmacology. 2003;460(2-3):99-107.

36. Hosseinmardi N, Janahmadi M, Fathollahi Y, Motamedi F, Hooshmandi M. Aspirin changes short term synaptic plasticity in CA1 area of the rat hippocampus. Physiology and Pharmacology. 2013;17(3):298-307.

37. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. Science. 1991;251(4989):85-7.

38. Trujillo K, Akil H. Opiate tolerance and dependence: recent findings and synthesis. The New Biologist. 1991;3(10):915-23.

39. Sunshine A, Olson NZ, O'neill E, Ramos I, Doyle R. Analgesic efficacy of a hydrocodone with ibuprofen combination compared with ibuprofen alone for the treatment of acute postoperative pain. The Journal of Clinical Pharmacology. 1997;37(10):908-15.

40. Acquas E, Chiara G. Depression of mesolimbic dopamine transmission and sensitization to morphine during opiate abstinence. Journal of neurochemistry. 1992;58(5):1620-5.

41. Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J. The hippocampus book: Oxford university press. New York. 2007.

42. Ito Y, Tabata K, Makimura M, Fukuda H. Acute and chronic intracerebroventricular morphine infusions affect long-term potentiation differently in the lateral perforant path. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2001;70(2-3):353-8.

43. Swearengen E, Chavkin C. Comparison of opioid and GABA receptor control of excitability and membrane conductance in hippocampal CA1 pyramidal cells in rat. Neuropharmacology. 1989;28(7):689-97.

44. Cohen GA, Doze VA, Madison DV. Opioid inhibition of GABA release from presynaptic terminals of rat hippocampal interneurons. Neuron. 1992;9(2):325-35.

45. Lu G, Zhou Q-X, Kang S, Li Q-L, Zhao L-C, Chen J-D, et al. Chronic morphine treatment impaired hippocampal long-term potentiation and spatial memory via accumulation of extracellular adenosine acting on adenosine A1 receptors. Journal of Neuroscience. 2010;30(14):5058-70.

46. Robinson J, Deadwyler S. Morphine excitation: effects on field potentials recorded in the in vitro hippocampal slice. Neuropharmacology. 1980;19(6):507-14.

47. Corrigall WA, Linseman MA, Lucato R, Elliott M. Differential tolerance to the effects of morphine on evoked activity in the hippocampal slice. Life sciences. 1981;28(14):1613-20.

48. Linseman MA, Corrigall W. Effects of morphine on CA1 versus dentate hippocampal field potentials following systemic administration in freely-moving rats. Neuropharmacology. 1982;21(4):361-6.

49. Robinson J, Dunlap III C, Deadwyler S. Differences in opiate-induced synaptic excitability of hippocampal slices prepared from tolerant and nontolerant rats. Experimental neurology. 1982;77(3):590-8.

50. Mansouri FA, Motamedi F, Fathollahi Y. Chronic in vivo morphine administration facilitates primed-bursts-induced long-term potentiation of Schaffer collateral–CA1 synapses in hippocampal slices in vitro. Brain research. 1999;815(2):419-23.

51. Salmanzadeh F, Fathollahi Y, Semnanian S, Shafizadeh M. Long-term potentiation as an electrophysiological assay for morphine dependence and withdrawal in rats: an in vitro study. Journal of neuroscience methods. 2003;124(2):189-96.

52. Pu L, Bao G-B, Xu N-J, Ma L, Pei G. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. Journal of Neuroscience. 2002;22(5):1914-21.

53. Wang H-T, Luo B, Zhou K-Q, Xu T-L, Chen L. Sodium salicylate reduces inhibitory postsynaptic currents in neurons of rat auditory cortex. Hearing research. 2006;215(1-2):77-83.

54. Lu J, Lobarinas E, Deng A, Goodey R, Stolzberg D, Salvi RJ, et al. GABAergic neural activity involved in salicylate-induced auditory cortex gain enhancement. Neuroscience. 2011;189:187-98.

55. Gholami M, Moradpour F, Semnanian S, Naghdi N, Fathollahi Y. Chronic sodium salicylate administration enhances population spike long-term potentiation following a combination of theta frequency primed-burst stimulation and the transient application of pentylenetetrazol in rat CA1 hippocampal neurons. European journal of pharmacology. 2015;767:165-74.

56. Bartlett TE, Bannister NJ, Collett VJ, Dargan SL, Massey PV, Bortolotto ZA, et al. Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in LTP and LTD in the CA1 region of two-week old rat hippocampus. Neuropharmacology. 2007;52(1):60-70.

57. Zhong W, Dong Z, Tian M, Cao J, Xu L, Luo J. N-methyl-D-aspartate receptor-dependent long-term potentiation in CA1 region affects synaptic expression of glutamate receptor subunits and associated proteins in the whole hippocampus. Neuroscience. 2006;141(3):1399-413.

58. Morishita W, Lu W, Smith GB, Nicoll RA, Bear MF, Malenka RC. Activation of NR2B-containing NMDA receptors is not required for NMDA receptor-dependent long-term depression. Neuropharmacology. 2007;52(1):71-6.

59. Li R, Huang F-S, Abbas A-K, Wigström H. Role of NMDA receptor subtypes in different forms of NMDA-dependent synaptic plasticity. BMC neuroscience. 2007;8(1):55.

60. Fox CJ, Russell KI, Wang YT, Christie BR. Contribution of NR2A and NR2B NMDA subunits to bidirectional synaptic plasticity in the hippocampus in vivo. Hippocampus. 2006;16(11):907-15.

61. Berberich S, Punnakkal P, Jensen V, Pawlak V, Seeburg PH, Hvalby Ø, et al. Lack of NMDA receptor subtype selectivity for hippocampal long-term potentiation. Journal of Neuroscience. 2005;25(29):6907-10.

62. Erreger K, Dravid SM, Banke TG, Wyllie DJ, Traynelis SF. Subunit-specific gating controls rat NR1/NR2A and NR1/NR2B NMDA channel kinetics and synaptic signalling profiles. The Journal of physiology. 2005;563(2):345-58.

Assessing the effect of drug tolerance due to chronic administration of morphine and salicylate on synaptic plasticity

Masoumeh Gholami[1*], Mehdi Sadegh[2]

1. Neurosciences Research Center, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran
2. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

***Corresponding Address:** Basic Sciences and Neurosciences Research Center, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran
Email address: ***Gholamim3@thums.ac.ir***

Abstract

Background & Aim*:* Salicylates and opioids are widely used in chronic pain relief. Chronic use of these drugs reorganizes synaptic function, especially experience-dependent plasticity in brain regions. Therefore, in this study the effects of chronic administration of salicylate and morphine on synaptic plasticity were investigated.

Methods**:** in this review, Elsevier, Science Direct, PubMed and Google Scholar databases were searched for the following keywords: salicylate, morphine, drug tolerance, and synaptic plasticity. At the end, 62 of the obtained reports were included in the study.

Results**:** In addition to induction of tolerance to anti-nociceptive effect and cross-tolerance, chronic salicylate administration as like as morphine has long-lasting effects on hippocampal neuronal networks which are manifested as excitability of neurons and ability of activity and experience-dependent plasticity. Some of these effects can be documented in the hippocampus-related functions such as spatial learning and memory.

Conclusion**:** Considering the effects of salicylate and morphine on the nervous system and synaptic transmission, the effects of these drugs on the processing of input data and as a result on cognitive functioning would not be unlikely, thus necessitating further behavioral and electrophysiological studies.

Keywords**:** Salicylate, Morphine, Drug tolerance, Synaptic plasticity