

Review

Pharmacological basis of opioids dependence (addiction) and its treatment

Mohammad Karami^{1*}, Ebrahim Hossini², Naghi Shahabi Majd³, Mohammad Ali Ebrahimzadeh⁴, Shahrbanu Alemy⁵

1*. Corresponding Author: Department of Toxicopharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

E-mail: toxkarami@gmail.com

2. Department of Physiology, Islamic Azad University, Sciences and Research Branch, Fars, Shiraz, Iran

3. Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

4. Department of Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

5. Department of Biology, Islamic Azad University, Gorgan Branch, Gomishan Center, Gomishan, Iran

(Received 10 May 2013 ; Accepted 17 July 2013)

Abstract

Dependence (addiction) and tolerance is acquired as a result of repeated drug use, its effects will gradually diminish and so after a while the person will tolerate toxic levels of the drug without causing discomfort.

Structure of Morphine have five rings with profile A (Aromatic), B (Cyclohexane), C (Cyclohexane), D (Piperidine) and E (Tetrahydrofuran) , all derivatives of morphine which have these cyclic structures would have addictive potential that were compatible with their analgesic effect. Thousands of years ago, opioid compounds were used for pain relief, analgesia, induction of anesthesia (Fentanyl), alternative treatments for addiction, treatment of diarrhea (Diphenoxylate), pulmonary edema and coughs (Codeine). The main side effects of these drugs are suppression of breathing and decreased response to carbon dioxide in the blood that can cause respiratory failure and subsequent death.

There are different treatments for addiction including Acupuncture therapy (electro Acupuncture), Sleep therapy, Occupational therapy, the placebo-treated through detoxification, Methadone, Buprenorphine or Alpha agonist receptor detoxification, Opioid antagonist drugs and treatment with herbal drugs.

Keywords: Morphine, Addiction, Pharmacology, Methods of Treatment

J Clin Exc 2013; 1(2): 98-114 (Persian).

مبانی فارماکولوژی وابستگی به مواد مخدر (اعتیاد) و راه‌های درمان آن

محمد کریمی^{۱*}، ابراهیم حسینی^۲، نقی شهابی مجد^۳، محمدعلی ابراهیم‌زاده^۴، شهربانو عالی^۵

چکیده

حالت وابستگی (اعتیاد) تحمل اکتسابی است که در نتیجه مصرف مکرر دارو، موجب کاسته شدن تدریجی اثرات آن می‌شود و بعد از مدتی شخص مقادیر سمی دارو را بدون بروز علائم بالینی تحمل می‌کند. ساختمان مورفین دارای پنج حلقه با مشخصات A (آروماتیک)، B (سیکلوهگزان)، C (سیکلوهگزان)، D (پیپریدین)، E (تتراهیدروفوران) می‌باشد. تمام مشتقات مورفین که دارای ساختار حلقوی فوق می‌باشند، استعداد اعتیادآور بالایی دارند که متناسب با اثرات ضد دردی آنها است. از هزاران سال قبل تاکنون از ترکیبات اوپیوئیدی برای برطرف کردن دردهای شدید، ایجاد بی‌حسی، بی‌هوشی (مانند فتانیل)، درمان‌های جایگزین در درمان معتادان، درمان اسهال (دی فنوکسیلات)، ادم ریوی و سرفه (کدئین) استفاده می‌شود. از عوارض اصلی مواد مخدر، سرکوب تنفس و کاهش حساسیت به غلظت دی‌اکسید کربن خون است که می‌تواند باعث قطع تنفس و در نتیجه مرگ گردد. روش‌های درمان معتادان متفاوت بوده که از آن جمله به درمان با روش طب سوزنی (الکترواکوپونکتور)، خواب درمانی، کاردرمانی، درمان از طریق پلاسبو، سم‌زدایی با متادون، بوپرنورفین یا آگونست‌های گیرنده آلفا، درمان با کمک آنتاگونیست‌های مواد مخدر و درمان با گیاهان دارویی می‌توان اشاره کرد.

واژه‌های کلیدی: مورفین، اعتیاد، فارماکولوژی، روش‌های درمان

مقدمه

کاسته شدن تدریجی اثرات آن می‌شود و بنابراین بعد از مدتی شخص مقادیر سمی دارو را بدون بروز ناراحتی تحمل می‌کند^(۱). اعتیاد نتیجه دخالت بسیاری از عوامل فردی و اجتماعی است. عادات و رسوم، آب و هوا، رشد فرهنگی و اقتصادی جوامع مختلف در امر گرایش به مواد مخدر دخالت دارند. اهمیت نقش افراد در

تعریف اعتیاد: مطابق تعریف سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۶ واژه مواد اعتیادآور بدین صورت تعریف می‌شود: هر ماده‌ای که وارد بدن موجود زنده می‌شود و موجب تغییر و یا تعدیل در خاصیت و عمل موجود زنده می‌گردد. حالت وابستگی (اعتیاد)، تحمل اکتسابی است که در نتیجه مصرف مکرر دارو، موجب

* نویسنده مسئول: گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

E-mail: toxkarami@gmail.com

۲. گروه فیزیولوژی، واحد تحقیقات علوم، شاخه فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

۳. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. گروه بیولوژی، واحد گمیشان، شاخه گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گمیشان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۲/۳/۲۲ تاریخ پذیرش: ۹۲/۴/۲۶

می‌شود. اغلب این افراد ۶ ماه پس از قطع مصرف دوباره به استفاده از آن روی می‌آورند (۴).

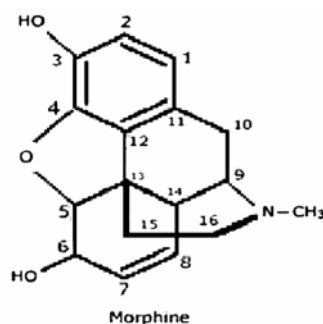
علل گرایش مجدد به دو عامل بستگی دارد:

- ۱- عوامل داخلی مانند: وضعیت روحی و جسمی
- ۲- عوامل خارجی نظیر ارتباط با دوستان و آشنایان، وضعیت اقتصادی (۵، ۶).

در مکانیسم عود، استرس‌های محیطی و داروهای محرک می‌توانند باعث فعال کردن گلو تامات (GLU) در قسمت VTA (Ventral Tagamental Area) از ناحیه پروفرون‌تال و آمیگدال شده و در نهایت باعث آزادسازی دوپامین از VTA به هسته آکومبیس NAccs (Nucleus Accumbens) شوند. ترشح دوپامین از هسته آکومبیس پدیده نهایی نورو شیمیایی به وجود آورنده عود می‌باشد (۶).

شیمی مورفین و ترکیبات شبیه مورفین

مورفین ماده اصلی شیرابه تریاک است. متوسط مورفین موجود در تریاک حدود ۱۰ درصد است. مورفین کریستالی به رنگ سفید و یا قهوه‌ای روشن بوده که از تریاک استخراج می‌شود و یا مستقیماً از ساقه خشخاش به دست می‌آید. ساختمان مورفین در شکل زیر نشان داده شده است. دارای پنج حلقه با مشخصات A (آروماتیک)، B (سیکلو هگزان)، C (سیکلو هگزان)، D (پیریدین)، E (تتراهیدروفوران) می‌باشد تمام مشتقات مورفین که دارای ساختار حلقوی زیر می‌باشند، دارای اثرات اعتیادآور بالایی بوده که متناسب با اثرات ضد دردی آنها می‌باشد (۷).



تصویر شماره ۱: ساختار حلقوی مورفین

ارتباط با فرد و محیط اجتماعی همچون فقر، محرومیت‌های اجتماعی، خستگی مفرط جسمی در اثر کار طاقت‌فرسا، نارضایتی‌های خانوادگی و شغلی و زندگی ماشینی امروزی که تاثیر بسزائی در اضطراب دارند همگی زمینه اعتیاد هستند. امروزه تعدادی از جوانان برای ارضای حس کنجکاوی به مواد مخدر روی آورده‌اند (۲).

آثار تقویت کننده‌ای که فرد را به استعمال دارو ترغیب می‌کند عبارتند از: رهایی از درد، رهایی از تشویش و ترس، کاهش احساس خستگی، القا حالات توهم‌زائی و ایجاد حالت نشنگی و نشاط روحی روانی. در زیر به دلایل اصلی اعتیاد اشاره می‌شود (۳):

۱- **علل اجتماعی:** ارتباط اجتماعی سست و ضعیف، جدایی و تنهایی، اختلالات در امور خانوادگی، متلاشی شدن کانون خانواده، اختلالات در امور جنسی و ارتباط با افراد بزه‌کار و ناباب

۲- **علل روانشناسی:** ناپایداری عاطفی - احساسی، اضطراب و بی‌قراری، بدبینی، احساس عدم توانایی در انجام وظیفه و مسئولیت‌ها، احساس عدم اعتماد به محیط و آینده و احساس عدم تأمین روانی و عاطفی

۳- **علل روانپزشکی:** بیماری‌هایی نظیر اسکیزوفرنی، اضطراب شدید، افسردگی‌های دوقطبی به خصوص فاز مانیک

۴- **علل فرهنگی و تمدن خاص ملی:** بی‌سوادی، فقدان تربیت و تعلیم صحیح و عدم آشنایی با مضرات مواد اعتیادآور

۵- **علل اقتصادی:** داشتن پول کافی برای تهیه مواد مخدر و سود سرشار از پخش و توزیع مواد

۶- **علل جسمانی:** معالجه خودسرانه درد و بیماری‌های روانی بدون مشاوره با پزشک و متخصص

۷- **علل ژنتیکی:** نقش عوامل ژنتیکی در گرایش به مواد مخدر، الکل و دیگر مواد اعتیادزا

یکی از مشکلات مهم در درمان سوء استفاده دارویی عود یا برگشت است که ۸۰ درصد افراد معتاد را شامل

قدرت ضد دردی آن از مورفین بیشتر و طول اثر آن نیز زیادتر است.

۲- فنیل پیریدین ها: از این دسته می توان به مپریدین و فنتانیل با اثر قوی و دی فنوکسیلات با اثر ضعیف اشاره کرد. تمام ترکیبات فوق آگونیست گیرنده های مو (μ) می باشند.

۳- فنیل اتانول آمین ها: متادون مثالی از این دسته است که از نظر قدرت با مورفین برابر است ولی طول اثر بیشتری نسبت به مورفین دارد. داروی دیگر این خانواده با قدرت اثر ضد دردی کمتر، پروپوکسی فن می باشد که مشتقات آن دارای خواص ضد سرفه ای نیز می باشند.

۴- مرفینان ها: لورفانول که از فرآورده های صناعی ضد درد می باشد جزء این دسته است و آگونیست گیرنده های مو می باشد بوتورفانول جزء دیگری از این دسته است ولی آگونیست گیرنده های کاپا می باشد و خواص ضد دردی آن معادل بوپرنورفین بوده ولی اثر آرامبخش بیشتری نسبت به آن دارد.

۵- بنزومورفان ها: معروف ترین عضو این دسته پنتازوسین است که آگونیست گیرنده های کاپا و آنتاگونیست ضعیف و یا آگونیست نسبی مو می باشد این دارو نیز خاصیت ضد دردی تقریباً معادل با مرفین دارد (۱۱).

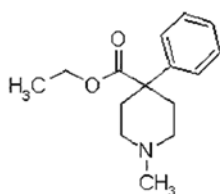
تعویض گروه ۶- هیدروکسی با ۶- متوکسی، تولید هتروکدئین با قدرتی شش برابر مورفین می کند. تعویض ۳- هیدروکسی با ۳- متوکسی، تولید کدئین با قدرتی کاهش یافته به میزان ۱۵ درصد می کند. استیلاسیون دو گروه هیدروکسی در موقعیت های سه و شش تولید ۳ و ۶- دی استیل مورفین می کند که اصطلاحاً هروئین نامیده می شود و به دلیل افزایش حلالیت آن در چربی دو تا سه برابر مورفین کارایی دارد و به سرعت از سد خونی مغزی می گذرد و وارد سیستم عصبی مرکزی می شود (۹،۸).

برداشت ۶- هیدروکسی (۶- دزکسی مورفون) فعالیت را ۱۰ برابر در سری های دی هیدرومورفینون افزایش می دهد. افزایش گروه هیدروکسی در موقعیت ۱۴- بتا، منجر به افزایش فعالیت در سری های دی هیدرومورفینون می شود. اگر موقعیت شش به وسیله متیلن جانشین شود ساختار ایجاد شده آنالوگی از مورفین با نام ۶- متیلن دی هیدرومورفین است که قدرتی ۸۰ برابر مورفین دارد. مرفینان که برای بار اول بوسیله گریو در سال ۱۹۴۶ معرفی شد با آنالوگ های مورفین شباهت دارد اما حلقه E در آن وجود ندارد. در تبائین هر دو گروه فنلی و الکی متیله شده است، اتورفین مشتق از تبائین هزار مرتبه از مورفین قوی تر است (۱۰).

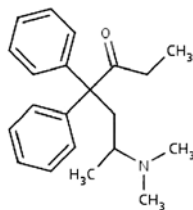
تقسیم بندی شیمیایی اوپیوئیدهای ضد درد:

- فناترن ها: که دارای ساختمان فناترن هستند و شامل گروه بزرگی از داروهای اوپیوئیدی می شوند بعضی از اعضای این خانواده دارای منبع طبیعی می باشند و برخی نظیر هروئین نیمه صناعی هستند از اعضای مهم این دسته می توان به مورفین، اکسی مرفین با قدرت بالا و کدئین با قدرت متوسط اشاره کرد.

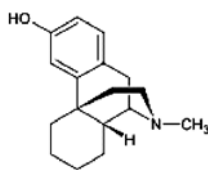
نالبوفین نیز یکی از اعضای این دسته می باشد که با گیرنده های کاپا اثر آگونیستی دارد ولی بر روی گیرنده های مو (μ) اثر آنتاگونیستی دارد. بوپرنورفین نیز بر روی گیرنده های مو (μ) اثر آگونیستی نسبی دارد و



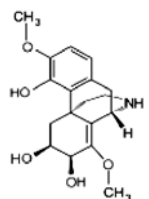
Meperidine



Methadone



Levorphanol



Pentazocine

تصویر شماره ۲: ساختار شیمیایی اوپیوئیدهای ضد درد

جدول شماره ۱: ریسک اعتیادزایی و دوز درمانی بعضی از داروهای اویوئیدی

| نام دارو | ریسک اعتیادزایی | دوز درمانی |
|----------|-----------------|--|
| کدئین | بالا | ۵-۱۵ mg هر ۴ ساعت برای درمان سرفه ۶۰-۱۵۰ mg هر ۴ ساعت برای درمان درد |
| هروئین | بالا | استفاده درمانی ندارد |
| مرفین | بالا | ۲۰-۵۰ mg هر ۴ ساعت |
| فتانیل | بالا | ۵۰-۵۰۰ µg (جراحی‌ها و بیهوشی عمومی) |
| متادون | بالا | ۱۰-۲۰ mg هر ۲/۵-۱۰ mg درمان درد ۱۰۰-۱۲۰ mg درمان اولیه برای ترک هروئین ۳۰-۴۰ mg دور نگهدارنده درمان ترک اعتیاد |

آثار مرفین و داروهای مشابه آن بر روی اعضای بدن:

I- اثرات بر روی دستگاه عصبی مرکزی:

۱- تسکین درد: تسکین درد از طریق تأثیر بر روی نخاع و یا مراکز بالاتر صورت می‌گیرد. در این قسمت گیرنده‌های اویوئیدی در انتهای اعصاب آوران باعث جلوگیری از رهایی نورترانسمیترها و ماده p می‌شوند.

۲- سرخوشی: این حالت نتیجه اثر بر هسته آکومبنس، و فعال کردن نورون‌های دوپامینرژیک و ایجاد پدیده تجدید قوا و در نهایت ایجاد حس نشنگی می‌شوند (۱۲).

۳- آرام‌بخشی: خواب آلودگی و تیرگی شعور از جمله آثار شایع این داروها است. در ضمن مرفین در دوزهای استاندارد ضد درد، طرح Rapid Eye Movement: REM و Non Rapid Eye Movement: NREM را در خواب طبیعی مختل می‌کند (۱۳).

۴- تضعیف تنفسی: همه ضد دردهای اویوئیدی به وسیله وقفه مکانیسم‌های تنفسی ساقه مغز، موجب تضعیف محسوسی در تنفس می‌شوند.

۵- مهار سرفه: یکی از آثار شناخته شده ضد دردهای اویوئیدی مهار سرفه می‌باشد که با اثر بر مراکز سرفه در بصل‌النخاع اعمال می‌شود.

۶- میوز: کلیه ضددردهای اویوئیدی از طریق تأثیر بر سیستم عصبی پاراسمپاتیک باعث کاهش قطر مردمک یا میوز می‌شوند.

۷- سختی عضلات تنه: به علت اثر این مواد در سطوحی بالاتر از نخاع صورت می‌گیرد.

۸- تهوع و استفراغ: به واسطه تحریک مراکز شیمیایی، استفراغ در ساقه مغز و تحریک بخش دهلیزی صورت می‌گیرد.

۹- دمای بدن: اویوئیدها با تأثیر بر روی هیپوتالاموس باعث کاهش دمای بدن می‌شوند (۱۳).

II آثار محیطی:

۱- دستگاه قلبی عروقی: افت فشار وضعیتی به واسطه تأثیر روی مرکز وازوموتور در بصل‌النخاع و آزادسازی هیستامین رخ می‌دهد.

۲- دستگاه گوارش: بیوست، کاهش ترشح اسید معده و کاهش حرکات معده نیز در سیستم گوارشی رخ می‌دهد.

۳- مجاری صفراوی: انقباض مجاری صفراوی و اسفنکتر اودی و برگشت ترشحات صفراوی به همراه افزایش غلظت آمیلاز و لیپاز خون صورت می‌گیرد.

۴- دستگاه ادراری تناسلی: کاهش عملکرد کلیه، کاهش GFR و اثر آنتی‌دیورتیک با اثر روی گیرنده‌های مو (µ) به دست می‌آید.

۵- رحم: افزایش زمان زایمان، از طریق مکانیسم‌های محیطی و مرکزی امکان‌پذیر است.

۶- نورواندوکراین: در اثر اعتیاد به مواد مخدر، کاهش ترشح هورمون GnRH، CRF، کاهش چرخه LH، FSH به همراه ACTH و کاهش کورتیزول و تستوسترون مشاهده شده است ولی هورمون ADH، پرولاکتین و سوماتوتروپین افزایش پیدا می‌کنند.

۷- سیستم ایمنی: فعالیت سلول‌های کشته طبیعی (NK) مهار می‌شود (۱۲، ۱۳).

خصوصیات فارماکوکینتیکی مرفین و بعضی از داروهای اویوئیدی:

دارو از طریق دستگاه گوارش، به صورت تزریق عضلانی و زیر جلدی و هم چنین از روش‌های استنشاقی

محدوده عملکردی وسیعی دارند و استفاده از آنها به شرایطی مانند تأثیر قابلیت و دوره عمل بستگی دارد. وابستگی مشکلی است که با تمام اویپوئیدهایی که عملکردهای آگونیستی دارند ممکن است اتفاق افتد. مورفین به عنوان یک مسکن عملکردهای آرام بخشی دارد و ضمن القاء خواب، اثرات دردناک را نیز کاهش دهد. این دارو به صورت دهانی تجویز می شود و اغلب برای دردهای منتشر کاربرد دارد و بر روی دردهای سوزشی تأثیری ندارد، مورفین سرفه را کاهش داده و می تواند اسهال را متوقف کند (۱۵).

آثار وابستگی به مواد مخدر

۱- اثرات جانبی: این اثرات با افزایش غلظت پلاسمایی مورفین افزایش می یابد. سرکوب تنفس و کاهش پاسخ به تولید دی اکسید کربن در خون می تواند باعث مرگ، در نتیجه قطع تنفس گردد. تهوع و استفراغ در بسیاری از بیماران دیده می شود در حالی که این اثرات با ضد تهوع ها (فنتانیل یا آنتی کولینرژیک ها) کنترل می شود، سرکوب رفلکس سرفه اجازه می دهد تا کاهش عملکردهای تنفسی ایجاد گردد. رفلکس های نخاعی با مصرف مورفین افزایش می یابد و حرکات پیچ و تابدار ممکن است رخ دهد. مورفین وابستگی ضعیفی با فعالیت تنگ کننده های برونش دارد اما انقباض برونش در بیماران آسمی که به صورت داخل وریدی مورفین دریافت می کنند زندگی را تهدید می کند و می تواند باعث آزادسازی هیستامین گردد. با مصرف مداوم مورفین یبوست اتفاق می افتد. اسپاسم عضلات صاف در مجاری صفراوی باعث دردهای قولنجی می گردد (۱۶).

۲- تحمل: از بین رفتن و یا کاهش اثرات داروی مورد سوء استفاده در اثر تجویز مکرر مواد مذکور می باشد. در این حالت فرد مصرف کننده برای به دست آوردن پاسخ اولیه باید مقادیر بیشتری از ماده مورد سوء استفاده را مصرف کند (۱۳). برخی از عملکردهای مورفین، به جز اثرات آن بر مسیر معدی-رودی و چشم

و دستگاه تنفسی جذب می شود. اویپوئیدهای لیپوفیل از راه بینی و موکوس دهانی جذب خوبی نشان می دهند. بعضی نیز جذب پوستی خوبی دارند و به راحتی مورفین از سد خونی مغزی عبور می نمایند. هروئین، متادون و کدئین به سرعت از سد خونی مغزی می گذرد. متابولسم آن به صورت کنژوگاسیون با گلوکوکورونیک اسید به نام مورفین-۶-گلوکوکورونید می باشد، که قوی تر و طولانی اثرتر از مورفین است. دفع مورفین از طریق ادرار صورت گرفته و حدود ۹۰ درصد آن در روز اول دفع می شود. سیستم های متابولیزه کننده در کبد برای کدئین، اکسی کدون و هیدروکدون، سیتوکروم P_{2D_6} می باشد (۱۳). اویپوئیدهای فینیل پی پریدنی مثل فنتانیل از طریق سیتوکروم P_{3A_4} نیز متابولیزه می شوند (۱۴).

موارد مصرف اویپوئیدها: از هزاران سال قبل

تاکنون از ترکیبات اویپوئیدی برای برطرف کردن دردهای شدید، ایجاد بی حسی و بی هوشی (مانند فنتانیل)، درمان های جایگزین در درمان معتادان، جلوگیری از اسهال (دی فنوکسیلات)، درمان ادم ریوی و جلوگیری از سرفه (کدئین) استفاده می شود (۱۵).

عملکردهای داروهای موثر بر گیرنده های اویپوئیدی

داروهای که با گیرنده های اویپوئیدی بر هم کنش دارند و به صورت آگونیست و آنتاگونیست عمل می کنند، بسته به استفاده درمانی طبقه بندی می شوند. مورفین، هروئین، پتیدین، متادون، کدئین، لورفانول، پنتازوسین و بوپرنورفین به عنوان آگونیست های اویپوئیدی به کار می روند (۱۱).

نالورفین، لوالورفان و نالوکسان به عنوان مهارکننده های گیرنده اویپوئیدی (آنتاگونیست) کاربرد دارند. هر چند ترکیبات مختلف که در بالا نام برده شده بخشی از آگونیست ها محسوب می شوند، پنتازوسین، بوپرنورفین، نالورفین و لوالورفان هم ویژگی های آگونیستی و هم آنتاگونیستی دارند. این ترکیبات

ERK-stat1/3 استروگلیا موجب افزایش تحمل به ضددردی ناشی از مورفین می‌شوند (۲۶،۲۵).

با مهار شدن پروتئین شوک گرمایی ۹۰، حساسیت آدنیلات سیکلاز (بعد از آزاد سازی طولانی مدت مورفین) کاهش می‌یابد (۲۷).

G protein-coupled receptor kinase) GRK و PkC

به‌طور نسبی تحمل ناشی از آگونیست‌های با شدت اثر پایین، متوسط و بالای اوپیوئیدی را کاهش می‌دهد (۲۸، ۲۹).

۳- سندروم محرومیت از وابستگی: نشانه‌های

قطع مصرف در افراد وابسته هنگامی که دارو یا معادل آن در دسترس نیست رخ می‌دهد، این نشانه‌ها، شامل اضطراب بی‌قراری، بی‌خوابی، تهوع و استفراغ، اسهال، کرامپ عضلات پا و شکم، تعریق، آبریزش بینی و چشم، انقباضات عضلانی غیر ارادی یا توییچ عضلانی و گاهی تشنج می‌باشد. در حالت شدید وابستگی، این نشانه‌های ترک اعتیاد ۱۰-۶ روز طول می‌کشد. شدت نشانه‌های ترک اعتیاد وابسته به درجه وابستگی است. وابستگی روانی میل فرد برای مصرف دارو است و این نوع نشانه‌های ترک اعتیاد خیلی بیشتر از وابستگی طول می‌کشد.

مکانیسم سیناپسی در عملکرد هم‌زمان رسپتورهای مو و دلتا اوپیوئیدی شامل مسیر cAMP/PKA است که با مصرف طولانی اوپیوئیدها ظرفیت و تعداد رسپتورها افزایش می‌یابد (۳۰).

بعد از مصرف طولانی مورفین، هترومرهای رسپتورهای مو و دلتای اوپیوئیدی افزایش نشان می‌دهد (۳۱). در تحمل مورفین موش صحرایی تعداد رسپتورهای کاپا اوپیوئیدی در طناب نخاعی و هسته لوكوس سرولتوس افزایش یافته ولی گانگلیون‌های ریشه پشتی نخاع کاهش می‌یابند (۳۲). تجویز دوزهای خیلی پایین نالوکسان در موش صحرایی بر اثر کاهش انتقال NMDA و مهار التهاب عصبی در طناب نخاعی

سبب تحمل می‌گردد. مکانیزم‌هایی که به‌وسیله آن تحمل اتفاق می‌افتد، شناسایی نشده‌اند در تمام موارد تحمل، دوزهای بالا پاسخ‌های مشابهی را نشان می‌دهند. تحمل متقاطع با عملکرد دیگر آگونیست‌های اوپیوئیدی رخ می‌دهد (۱۷، ۱۸).

تغییرات بسیاری به‌دنبال مصرف طولانی مدت مورفین ممکن است رخ دهد که شامل: تنظیم و تعدیل فعالیت ایزومرهای مختلف آدنیلات سیکلاز، تنظیم و تعادل میان انواع کینازها و فسفاتازها، تنظیم رسپتورهای اوپیوئیدی و تعدیل فعالیت پروتئین کیناز C در آزاد شدن اسید آمینه تحریکی نخاع ناشی از اوپیوئیدها می‌باشد (۱۹).

بسیاری از مواد، تحمل ضد دردی مورفین را مهار می‌کنند مانند آنتاگونیست‌های رسپتور ماده (NK-1)P، آنتاگونیست‌های رسپتور پپتید مربوط به ژن کالسی تونین، مهارکننده سنتز نیتریک اکساید، بلوک‌کننده کانال‌های کلسیمی، مهارکننده سیکلو اکسیژناز، آنتاگونیست‌های رقابتی و غیر رقابتی رسپتور NMDA، آنتاگونیست رسپتور AMPA (آلفا آمینو ۳ هیدروکسی ۵ متیل ۴ ایزو کسازولی پروپنوییک)، آنتی سرم ضد دینورفین و آنتاگونیست‌های رسپتور کوله سیستو کینین (۲۰).

رسپتورهای NMDA نقش مهمی در تحمل اوپیوئیدها دارند (۲۲، ۲۱). فعال شدن mGluR5، منجر به آزاد شدن کلسیم داخل سلولی و فعال شدن PKC می‌شود که مهار ضد دردی ناشی از مورفین را به‌دنبال دارد (۲۳) مشخص شده که mGluR5 در افزایش تحمل به ضد دردی مورفین بعد از مصرف طولانی مورفین مؤثرند (۱۹). تنظیم افزایشی PKC در افزایش تحمل به مورفین در موش صحرایی نیز مشاهده شده است (۲۴).

CGRP به عنوان پپتید وابسته به ژن کلسی تونین، نقش اصلی را در تنظیم مکانیسم آبشاری (Ca²⁺)/cAMP responsive element binding protein) CaMKII-CREB نورونی به عهده دارد و p38-NFKB میکروگلیا،

تحمل مورفین را کاهش می دهد (۳۳). مهار انتخابی ORL-1 ناحیه شکمی جانبی periaqueductal gray موش صحرایی توسعه و بیان تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را نیز کاهش می دهد (۳۴). KOR مهار ضد دردی تحمل به مورفین ناشی از فرمالین را دوباره از طریق مهار فعالیت Pkc برقرار می نماید (۳۵).

دوزهای بالا یا بیش از حد آگونیست های اپیوئیدی باعث سرکوب تنفس می گردند، این کار با انقباض مردمک ها ادامه می یابد و منجر به کما و نهایتاً مرگ می گردد. اگر نشانه های دوز بیش از حد اپیوئیدها سریعاً تشخیص داده شوند معمولاً می توان از مرگ ناشی از توقف تنفس جلوگیری کرد این کار با تجویز مهارکننده های گیرنده اپیوئیدی مانند نالوکسان انجام می شود. نالوکسان از عمل آگونیست های اپیوئیدی جلوگیری کرده و مولکول های آگونیست را از دسترس گیرنده های اپیوئیدی خارج می کند. این دارو به صورت داخل وریدی تجویز می شود و عملکرد تنفسی به سرعت بهبود می یابد، اگر چه دوز دارو همچنان به اندازه کافی وجود دارد، در افراد معتاد به اپیوئیدها، نالوکسان نشانه های ترک اعتیاد را تشدید می کند و سرکوب تنفس را بیش از سایر ترکیبات اصلاح می کند. دوره عمل نالوکسان کوتاه تر از بسیاری از ترکیبات اپیوئیدی است، بنابراین تجویز پی در پی آن نیاز است تا از بازگشت سرکوب تنفسی در حضور غلظت های پلاسمایی اپیوئیدها جلوگیری به عمل آید. اثرات تسکینی و دیگر عملکردهای دلخواه درمانی اپیوئیدها نیز توسط نالوکسان معکوس می شود. هر چند نالوکسان یک مهار کننده گیرنده های اپیوئیدی است، لوالورفان و نالورفان (آنتاگونیست های اپیوئیدی) برخی از عملکردهای مشابه با آگونیست های اپیوئیدی را دارند. بنابراین درحالی که از آنها در درمان دوز بیش از حد آگونیست های اپیوئیدی استفاده می شود، به طور مؤثری سرکوب تنفسی القاء شده با اپیوئیدها را آنتاگونیزه می کند. از آنجایی که این ترکیبات عملکردهای آگونیستی جزئی دارند، سرکوب تنفسی القاء شده با

اتانول یا باربیتورات ها را تشدید می کنند، بدین منظور نالوکسان جانشین مناسب تری به نظر می رسد. اپیوئیدهای دیگر متفاوت از مورفین پتانسیل های متنوع و کارایی های متفاوتی دارند بنابراین پتانسیل ایجاد وابستگی آنها نیز متفاوت است. برخی از این ترکیبات بدین منظور انتخاب می شوند (۱۱).

حلالیت در چربی هروئین (دیامورفین) بسیار بیشتر از مورفین است و به دنبال تزریق داخل وریدی، غلظت های بالای آن وارد سیستم عصبی مرکزی می شود. وابستگی به هروئین بسیار سریع تر از دیگر اپیوئیدها رخ می دهد، این دارو تنها برای تسکین درد در مراحل پایانی بیماری کاربرد دارد. متادون نیز تقریباً پتانسیلی شبیه به مورفین دارد اما دوره عمل طولانی تری دارد و کمتر از مورفین باعث سرخوشی می شود. پتانسیل وابستگی و نشانه های واپس زنی آن خیلی کمتر از مورفین است. این دارو جانشینی برای مورفین یا هروئین در طول واپس زنی این داروها در افراد معتاد محسوب می شود. پتدین هنگامی که درد خیلی شدید نیست و با کدئین بهبود نمی یابد و مورفین تجویز نمی گردد، به کار می رود، پتدین عملکرد هیپنوتیک ضعیفی دارد و به طور مؤثری سرفه را سرکوب نمی کند و کمتر باعث یبوست می شود در مواقع حاملگی ها به خاطر دوره عمل کوتاه قابل استفاده است. اگر دوز بالایی از پتدین تجویز شود، این دارو می تواند باعث سرکوب تنفسی شده و از سد جفتی عبور می کند و سیستم تنفسی نوزاد را نیز مهار نماید. از این رو همانند تمامی اپیوئیدها و آگونیست های آنان وابستگی ایجاد می کند. پتدین عملکردهای آنتی موسکارینی دارد بنابراین باعث خشکی دهان و تاری دید می شود. فتانیل مشابه پتدین است اما دوره عمل کوتاه تری دارد. در بیهوشی برای القای تسکین نورولپتیک تجویز می شود. کدئین (۳-متیل مورفین) در بدن از دی میتله شدن مورفین ساخته می شود و پتانسیل کمتری نسبت به پتدین برای تسکین درد دارد، فعالیت سرکوب تنفسی بسیار ناچیزی اعمال می کند و دوزهای مناسب آن قادر به سرکوب سرفه و کنترل اسهال هستند (۳۶).

روش‌های درمان معتادان:

بالاخره به پوست ختم می‌شوند. طب سوزنی با پیدا کردن نقاط مورد نظر بر روی پوست و تحریک آن‌ها از طریق فرو کردن سوزن در آن نقاط، در سراسر مجراهای اصلی و فرعی بدن واکنش ایجاد می‌کند. براساس نظریه قدیمی در چین هر تغییر فیزیولوژی، و پاتولوژی در بدن انسان با برخی از قسمت‌های لاله گوش در ارتباط است. بنابراین با تحریک برخی از نقاط گوش می‌توان بعضی بیماری‌ها را درمان کرد. تاکنون ۲۰۰ نقطه روی لاله گوش کشف شده که برای درمان بیماری‌های مختلف استفاده می‌شود. بر روی لاله گوش نقطه‌ای به نام ریه وجود دارد که با سوزن زدن در این نقطه و تحریک آن از طریق دستگاه اکوپونکتور واکنشی در مغز پدید خواهد آمد که در نتیجه فعالیت آن مناطقی از مغز که مسئول ترشح اندورفین هستند، به حالت طبیعی برمی‌گردند و مغز نیز می‌تواند به‌طور طبیعی مورفین مورد نیاز فرد را که بر اثر استعمال مواد مخدر کاهش یافته است دوباره ترشح کند. نتایج به دست آمده از درمان معتادان با این روش ۱۵ الی ۳۹ ماه بعد از ترک نشان می‌دهد که ۸۰ درصد آن‌ها سالم مانده‌اند (۳۸).

۲- درمان با هیپنوتیزم (خواب مصنوعی):

از نظر روانشناسی، افرادی که به اعتیاد پناه می‌برند دارای مشکلات عصبی و روانی هستند و تحمل سازش با مشکلات زندگی و انطباق خود با اجتماع را ندارند و برای فرار از فشارهای روانی زندگی به اعتیاد پناه می‌برند. از طرف دیگر در جامعه افراد زیادی دیده می‌شوند که دارای مشکلات روحی و عصبی بیشتری هستند ولی توانسته‌اند خود را با اجتماع و زندگی تطبیق دهند. در واقع علت را شاید بتوان به سیستم مصونیت و دفاع روانی افراد نسبت داد. یکی از روش‌هایی که می‌توان سیستم ایمنی و مصون‌سازی افراد را تقویت کرد هیپنوتیزم است. هیپنوتراپی می‌تواند با استفاده از تکنیک‌های تلقینی در درمان بیماری‌های عصبی و روانی به ویژه در درمان اعتیاد مؤثر باشد (۳۹).

فردی که اولین بار از ترکیبات مرفین‌دار مانند تریاک و یا هروئین استفاده می‌کند، از طریق گیرنده‌های ویژه‌ای که در بدن وجود دارند، این ترکیبات را جذب می‌کند و با توجه به مرفین یا مواد مخدر داخلی ترشح شده توسط مغز مقدار طبیعی مرفین در مغز افزایش می‌یابد. افزایش مرفین در مغز اثری آرام بخش و ضد درد دارد و شخص بعد از مصرف احساس آرامش و نشاط (نشگی) می‌کند. حال اگر شخص به مصرف ترکیبات مرفینی ادامه دهد، موجب عکس‌العمل در مغز خواهد شد. در واقع در مغز ترکیبات اوپیوئید درون‌زاد طبیعی به اندازه مورد نیاز ترشح می‌شوند. ولی با اضافه شدن مقداری اضافی از مرفین با مصرف آن توسط فرد، میزان طبیعی آن در مغز تغییر می‌کند و حالتی در فرد ایجاد می‌شود که همواره او را به مصرف مواد متمایل می‌کند. به همین دلیل برای دستیابی به اهداف درمانی بایستی به طریقی ورود مرفین اضافی به مغز را کاهش داد. با توجه به اینکه مغز انسان نیاز به اوپیوئیدهای درون‌زاد دارد و از طرفی مناطقی که مسئول ترشح آن در مغز می‌باشند از فعالیت باز می‌ایستند، در صورت عدم مصرف فرد، دچار ناراحتی‌های مختلف (سندرم ترک اعتیاد) می‌شود. بنابراین روش‌های ترک اعتیاد زمانی مؤثر خواهند بود که بتوانند فعالیت مناطقی از مغز را که مسئول ترشح اوپیوئیدهای درون‌زاد از جمله اندورفین هستند را به حالت طبیعی برگردانند تا جایی که به‌طور طبیعی مقدار اندورفین‌ها مورد نیاز مغز ترشح و تأمین شود به عبارت دیگر فرد معالجه شده و میل و علاقه‌ای نسبت به مواد مخدر نداشته باشد (۳۷).

۱- درمان با روش طب سوزنی (الکترواکوپونکتور):

طب سوزنی طب سنتی کشور چین با سابقه حدود ۵۰۰۰ سال است. اساس درمان در طب سوزنی بر مبنای نقاط و کانال‌های انرژی در بدن است. در طب سوزنی اعتقاد بر این است که کلیه ارگان‌های بدن به یکدیگر متصل و

۳- درمان به روش خواب درمانی:

در این روش با طولانی کردن مدت و دوره خوابیدن، موجب فاصله گرفتن فرد از اختلال‌ها و مشکلات روزمره می‌شوند. بدین ترتیب با استفاده از داروهای خواب‌آور گاهی اوقات مدت خواب بیمار را به ۱۵ تا ۲۰ ساعت افزایش می‌دهند و از این طریق پس از حدود ۱۵ روز اثرات درمانی بر روی فرد ظاهر می‌شود. در واقع با زیاد شدن میزان خواب، ارگانسیم‌ها فرصت پیدا می‌کنند تا خود را از جهت روانی و جسمانی بازسازی کنند (۴۰).

۴- درمان از طریق کار درمانی:

کار باعث کم شدن میزان تنش، اضطراب، افسردگی و احساس منزوی بودن در فرد می‌شود. کار همچنین باعث پرورش قابلیت‌های معتادان می‌شود و احساس مشارکت و همکاری در فرد معتاد بیشتر شده و این خود عامل مهم در ایجاد تمایل به فعالیت‌های اجتماعی است (۴۱).

۵- درمان از طریق پلاسبو:

نتایج بعضی تحقیقات گویای این است که اثرات تلقینی و اثراتی که مستقیماً با خواص دارویی مواد مخدر رابطه‌ای ندارد، بر اساس برداشت و انتظارات روانی حاصل می‌شود و بر بهبود وضعیت روانی فرد معتاد مؤثر است (۴۲).

۶- درمان از طریق سم‌زدایی (Detoxification):

سم‌زدایی عبارت است از مجموعه مراحل که جهت تخفیف دادن علائم قطع مصرف و کوشش برای برطرف کردن کامل عوامل استرس‌زا به عمل می‌آید. در این روش از داروهای نظیر متادون، آگونست‌های آلفا ۲ و بوپرنورفین سود می‌برند (۴۳).

متادون و سم‌زدایی: سم‌زدایی توسط متادون درمان بی‌خطری است و یکی از بیشترین روش‌های استفاده شده در این زمینه می‌باشد. رژیم‌های دارویی

طولانی مدت متادون با کم کردن دوز آن به صورت تدریجی و یا رژیم درمانی کوتاه مدت آن هر دو امکان پذیر است. در درمان‌های بالینی بیمارانی که روی درمان نگهدارنده متادون هستند، به روش کاهش تدریجی دوز متادون درمان می‌شوند. روش کاهش دوز بدین صورت است که ۵ میلی‌گرم هر دو هفته یک بار کاهش می‌یابد تا به صفر برسد. قوانین اداره دارو و غذای آمریکا (FDA) اجازه می‌دهد که سم‌زدایی اوپیوئیدها حتی به مدت ۶ ماه طول بکشد (۴۴).

سم‌زدایی با بوپرنورفین: سم‌زدایی توسط

بوپرنورفین اثربخشی مثبت و مؤثر این دارو را برای درمان وابستگی اوپیوئیدها نشان داده است. بوپرنورفین به همان اندازه متادون در درمان وابستگی معتادان به هروئین مؤثر است مطالعات نتیجه مثبت بوپرنورفین زیر زبانی را برای معتادان سرپایی به عنوان یک درمان نگهدارنده بیان کرده است. مطالعات همچنین نشان داده است که بوپرنورفین باعث کاهش خود تجویزی داروهای اوپیوئیدی می‌شود. تجویز بوپرنورفین با دوز ۸ میلی‌گرم تزریق زیر جلدی باعث کاهش خود تجویزی افراد هروئینی از ۹۸ درصد به ۶۹ درصد شده است (۴۵).

سم‌زدایی یا کمک آگونست‌های گیرنده آلفا - ۲ آدرنرژیک مانند کلونیدین و

لوفکسیدین (Lofexidine): امروزه این داروها به‌طور گسترده‌ای در سم‌زدایی اوپیوئیدها استفاده می‌شوند. همانطور که می‌دانیم استفاده طولانی مدت از اوپیوئیدها باعث ایجاد تحمل می‌شود. تحمل پدیده‌ای است که توسط گیرنده‌های اوپیوئید و از طریق سیستم نورآدرنرژیک واقع در سیستم عصبی خود مختار ایجاد می‌شود. در مغز سر منشاء سیستم عصبی هسته آبی یا لوکوس سرلئوس در قسمت شکمی پل مغزی می‌باشد که فعالیت‌های نورآدرنرژیک از آن سرچشمه می‌گیرند. استفاده طولانی مدت از داروهای مخدر باعث ایجاد تحمل و تحریک گیرنده‌های اوپیوئیدی در این منطقه و مهار آن

۸- درمان با گیاهان دارویی:

اگرچه استفاده از گیاهان دارویی به آغاز تمدن باز می‌گردد ولی مصرف این گیاهان در درمان اعتیاد فقط در دو دهه اخیر به ثبت رسیده است. گیاهان دارویی مواد گیاهی طبیعی هستند که بر روی بدن انسان اثرات درمانی قابل توجهی بدون اثرات جانبی و یا با اثرات جانبی ملایم و محدود اعمال می‌کنند. به‌عنوان مثال ریشه گیاه سنبل‌الطیب به‌عنوان یک آرام‌بخش قوی و مسکن طبیعی برای معتادان در طی دوران ترک اعتیاد به کار گرفته می‌شود. ترکیبات شیمیایی موجود در گیاهان از طریق سیستم‌های مختلف مغزی روی ترک اعتیاد معتادان اثر گذاشته و باعث آرام‌بخشی و تسکین آن‌ها می‌شوند از جمله این مکانیسم‌ها می‌توان به تأثیر آنها بر روی سیستم‌های گاباآرژیک (GABA) و دوپامینرژیک نام برد. از جمله گیاهانی که تحقیقات در زمینه اعتیاد بر روی آنها صورت گرفته است می‌توان جینکو بیلوبا (Ginkgo biloba) و ماتریکاریا کاموملیا (Matricaria chamomilla) را نام برد (۴۷).

یکی دیگر از این گیاهان ویتانیا سومنیفرا (Withania somnifera) می‌باشد که در موش سوری که اعتیاد به مورفین در آنها القا شده است عصاره تام این گیاه، علائم سندرم ترک اعتیاد را به‌صورت قابل توجه کاهش داده است (۴۸) و همین‌طور عصاره تام الکل ریشه گیاه ویتانیا کواگولانز (آویشک) نیز بر روی موش‌های سوری که اعتیاد توسط مورفین در آنها القا شده بود، تأثیرپذیری خوبی نشان داده و باعث کاهش سندرم قطع در حیوان گردید است (۴۹). عصاره اتانولی برگ مریم گلی‌گونه *leriiifolia* نیز تعداد پرش در سندرم قطع مورفین موش سوری کاهش داده است (۵).

می‌شود. قطع ناگهانی ماده مخدر باعث فرار از این مهار شده و باعث افزایش فعالیت عصبی و تحریک بیش‌اندازه سیستم نورآدرنرژیک شده که به این حالت طوفان آدرنرژیک می‌شود. که علائم آن شامل آبریزش بینی، ترشح اشک، لرز، سیخ شدن موها، تند شدن تنفس و ضربان قلب، اضطراب شدید و درد عضلانی می‌باشد. کلونیدین و لوفکسیدین به‌عنوان آگونیست‌های پیش‌سیناپسی آلفا-۲ آدرنرژیک عمل می‌کنند. گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنرژیک باعث مهار ترشح نوراپی نفرین از نورون‌های آدرنرژیک می‌شوند. استفاده از کلونیدین بخاطر عوارض جانبی شدید مثل کاهش فشارخون، خواب‌آلودگی و علائم روانی خاص محدود شده است. لوفکسیدین عوارض جانبی کلونیدین را ندارد و مقبولیت بیشتری دارد. استفاده از داروهای دیگر هم‌زمان با لوفکسیدین در سم‌زدایی مؤثر است. از جمله این داروها می‌توان به شل‌کننده‌های عضلانی، ضد دردهای غیر مخدر و ضد اسهال‌ها با خاصیت آنتی‌کولینرژیک اشاره کرد. تلاش‌های فراوانی برای کاهش مدت زمان ایجاد عوارض سندرم قطع به‌خصوص برای اویپوئیدها طولانی اثر مثل متادون صورت گرفته است و هم‌اکنون به این منظور ترکیبی از آگونیست‌های آلفا-۲، نالوکسان و نالتراکسون استفاده می‌شود (۶).

۷- درمان با کمک آنتاگونیست‌های مواد مخدر:

این داروها ترکیبانی هستند که مصرف آن‌ها باعث جلوگیری از اثرات دارویی مواد مخدر در بدن می‌شود و تا زمانی که ترکیبات آنتاگونیستی به مقدار کافی در بدن وجود داشته باشند اثرات مصرف مواد مخدر خنثی گشته و در نتیجه موجب ایجاد حالت نشنگی نمی‌شوند. مصرف ترکیبات آنتاگونیستی وابستگی جسمی به همراه ندارد زیرا به خودی خود اعتیادآور نیست (۴۶).

جدول شماره ۴: مقایسه میزان کارائی و عوارض جانبی روش های درمانی اعتیاد به مواد مخدر

| ردیف | نام روش درمانی | میزان کارائی یا آثار مفید | عوارض جانبی |
|------|--|--|---|
| ۱ | درمان با روش طب سوزنی (الکترواکوپونکتور) | افزایش ترشح اندورفین طبیعی | عوارض جانبی گزارش نشده |
| ۲ | درمان با هیپنوتیزم (خواب مصنوعی) | تقویت سیستم ایمنی | عوارض جانبی گزارش نشده ولی محدودیت استفاده دارد |
| ۳ | درمان به روش خواب درمانی | کاهش اختلال و مشکلات روزمره | افزایش میزان خواب آلودگی |
| ۴ | درمان از طریق کار درمانی | کاهش میزان اضطراب، افسردگی | افت فیزیکی فرد معتاد |
| ۵ | درمان از طریق پلاسیبو | بهبود وضعیت روانی | عوارض جانبی گزارش نشده |
| ۶ | درمان از طریق سم زدایی | مقابله با طوفان آدرنرژیک در محرومیت از مواد مخدر | عوارض محدودی مانند افت فشار خون، خواب آلودگی |
| ۷ | درمان با کمک آنتاگونیست های مواد مخدر | درمان بدون ایجاد وابستگی و نشنگی | بروز سندروم محرومیت (عوارض رفتاری و گوارشی) |
| ۸ | درمان با گیاهان دارویی | سازگاری بهتر فیزیولوژیکی انسانی در درمان اعتیاد | اثرات جانبی ملایم و محدود |

References

1. Miller NS, translated by: Mehran Zarghami. Addiction Psychiatry current Diagnosis and treatment. Mazandaran University of medical Sciences Press, 2002; P:22-27
2. Adib AM, Ghafghazi T. Medical pharmacology, 2nd edition. Tehran: Many publication, 2008; 343-357.
3. Available from: <http://www.aftab.ir/articles/social/psychopathology/c4c1175078498>. Accessed July 20, 2008.
4. Shelton Rounsaville BJ, Kosten TR, Williams JBW, Spitzer RL. A field trial of DSM-III-R psychoactive substance dependence disorders. AM J Psych. 1987; 144(3): 282.
5. Johnson A, Bankole B. Drug addiction and its treatment, 1st edition, Baltimor, Lippincott Raven Press, 1997. P: 1237-1246.
6. Karch S. Drug abuse hand book, 1st edition, CRC Press, 1998. P: 521-526.
7. Jonsson T, Christensen CB, Jordening H, Frolund C. The bioavailability of rectally administered morphine. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 1998; 62(4): 203-205.
8. Millan MJ. K-opioid receptors and analgesia. Trends Pharmacol. 1990; 11: 70-76.
9. Smith W. A Dictionary of Greek and Roman Biography and Mythology, ISBN 1-84511-002-1, 1st edition. London: I. B. Tauris, 2007. P: 304-309.
10. Evans WC. Trease and Evans pharmacognosy, 12th edition. London: WB Saunders Ltd, 2002; 119-159.
11. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. Science. 1973; 179(77):1011-1014.
12. Laurence B, Bruce C, Bjorn K. Godman & Gillman's, the pharmacological Basis of therapeutics. 11th edition, New York, McGraw-Hill Professional. 2006. P: 547-584.
13. Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. 8th edition. San Francisco: The McGraw-Hill companies. 2001. P: 34- 62.

14. Ferriola PC, Coy V, Middleton E. Protein kinase C inhibition by flavonoids. Kinetic mechanisms and structure-activity relationships. *Biochem Pharmacol.* 1989; 38: 245-254.
15. Fu W, Le Maitre E, Fabre V, Bernard JF, David XZ, Hokfelt T. Chemical neuroanatomy of the dorsal raphe nucleus and adjacent structures of the mouse brain. *J Comp Neurol.* 2010; 518: 3464-3494.
16. Roshanpour M, Ghasemi M, Riazi K, Rafiei-Tabatabaei N, Ghahremani MH, Dehpour AR. Tolerance to the anticonvulsant effect of morphine in mice: blockage by ultra-low dose naltrexone. *Epilepsy Res.* 2009; 83:261-4.
17. Koch T, Holtt V. Role of receptor internalization in opioid tolerance and dependence. *Pharmacol.* 2008; 117 (2): 199-206.
18. Smith HS. Combination Opioid analgesics. *Pain physician.* 2008; 11:201-214.
19. King T, Ossipov NH, Vanderah TW, Porreca F, Lai J. Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? *Neurosignals.* 2005; 14:194-205.
20. Mao J, Price DP, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: A current view of their possible interactions. *Pain.* 1995; 62:259-274.
21. Zeng J, Thomson LM, Aicher SA, Terman GW. Primary afferent NMDA receptors increase dorsal horn excitation and mediate opiate tolerance in neonatal rats. *J Neurosci.* 2006; 26:12033-12042.
22. Xu T, Jiang W, Du D, Xu Y, Hu Q, Shen Q. Role of spinal metabotropic glutamate receptor subtype 5 in the development of tolerance to morphine-induced antinociception in rat. *Neurosci Lett.* 2007; 420:155-159.
23. Hong Y, Wang D, Chabot JG, Ma W, Chen P, Quirion R. A role for protein kinase C-dependent upregulation of adrenomedullin in the development of morphine tolerance in male rats. *J Neurosci.* 2010; 30:12508-16.
24. Wang Z, Ma W, Chabot JG, Quirion R. Calcitonin gene-related peptide as a regulator of neuronal CaMKII-CREB, microglial p38-NFkB and astroglial ERK-Stat1/3 cascades mediating the development of tolerance to morphine-induced analgesia. *Pain.* 2010; 151:194-205.
25. Zhou D, Chen ML, Zhang YQ, Zhao ZQ. Involvement of spinal microglial P2X7 receptor in generation of tolerance to morphine analgesia in rats. *J Neurosci.* 2010; 30:8042-7.
26. Koshimizu TA, Tsuchiya H, Tsuda H, Fujiwara Y, Shibata K, Hirasawa A, et al. Inhibition of heat shock protein 90 attenuates adenylate cyclase sensitization after chronic morphine treatment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 392:603-7.
27. He Y, Yang C, Kirkmire CM, Wang ZJ. Regulation of opioid tolerance by let-7 family mRNA targeting the mu opioid receptor. *J Neurosci.* 2010; 30:10251-8.
28. Hull LC, Llorente J, Gabra BH, Smith FL, Kelly E, Bailey C. The effect of protein kinase C and G-protein-coupled receptor kinase inhibition on tolerance induced by mu-opioid agonists of differential efficacy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 332:1127-35.
29. Zhang Z, Pan ZZ. Synaptic mechanism for functional synergism between delta- and mu-opioid receptors. *J Neurosci.* 2010; 30(13):4735-45.
30. Gupta A, Mulder J, Gomes I, Rozenfeld R, Bushlin I, Ong E. Increased abundance of opioid heteromers after chronic morphine administration. *Sci Signal.* 2010; 3:54.
31. Li SX, Liu LJ, Jiang WG, Sun LL, Zhou SJ, Le Foll B, et al. Circadian alteration in

- neurobiology during protracted opiate withdrawal in rats. *J Neurochem.* 2010; 115:353-62.
32. Lin SL, Tsai RY, Shen CH, Lin FH, Wang JJ, Hsin ST, et al. Co-administration of ultra-low dose naloxone attenuates morphine tolerance in rats via attenuation of NMDA neurotransmission and suppression of neuroinflammation in the spinal cords. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010; 96:236-45.
 33. Scoto GM, Arico G, Iemcolo A, Ronsisvalle G, Parenti C. Selective inhibition of the NOP receptor in the ventrolateral periaqueductal gray attenuates the development and the expression of tolerance to morphine-induced antinociception in rats. *Peptides.* 2010; 31: 696-700.
 34. Fujita-Hamabe W, Nagae R, Nawa A, Harada S, Nakamoto K, Tokuyama S. Involvement of kappa opioid receptors in the formalin-induced inhibition of analgesic tolerance to morphine via suppression of conventional protein kinase C activation. *J Pharm Pharmacol.* 2010; 62(8):995-1002.
 35. Rook EJ, Van RJ, Van DB, Wim Hd, Michel JX, Huitema, AD, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High Doses of Pharmaceutically Prepared Heroin, by Intravenous or by Inhalation Route in Opioid-Dependent Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006; 98:86-96.
 36. Montazeri K, Farahnakian M, Saghaei M. The effect of acupuncture on the acute withdrawal symptoms from rapid opiate detoxification. *Acta Anaesthesiol Sin.* 2002; 40:173-7.
 37. Hartman BJ. The Use of Hypnosis in the Treatment of Drug Addiction. *J Natl Med Assoc.* 1972; 64(1):35-38.
 38. Schnoll SH, Weaver MF. Addiction and pain. *Am J Addict* 2003; 12:527-535.
 39. Polatajko H. The evolution of our occupational perspective: The journey from diversion through therapeutic use to enablement. *Can J Occup Ther.* 2001; 68(4): 203-207.
 40. Meissner K, Kohls N, Colloca L. Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications. *Phil Trans R Soc B.* 2011; 366:1783-9.
 41. Arnold-Reed DE, Hulse GK. A comparison of rapid (opioid) detoxification with clonidine-assisted detoxification for heroin-dependent persons. *J Opioid Manag.* 2005; 1(1): 17-23.
 42. Kreek MJ and Vocci FJ. History and Current Status of Opioid Maintenance Treatments. *J Subst Abuse Treat.* 2002; 23(2):93-105.
 43. Huang P, Kehner GB, Cowan A, Liu-Chen LY. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 297(2):688-95.
 44. Ramassamy Ch, Clostre F, Christen Y, Costentin J. Privement by a Ginkgo biloba extract of the dopaminergic neurotoxicity of MPTP. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42:758-789.
 45. Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid Display withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 25(2):1-8.
 46. Kulkani KS, Nianan I. Inhibition of morphin tolerance and dependency by *Withania somnifera* in mice. *J Ethnopharmacol* 1997; 57:213-217.
 47. Karami M, Gohari AR. Effects of Root Extracts of *Withania Coagulans* on Withdrawal Syndrome in Albino Mice. *Pharmaceutical Crops.* 2012; 3: 125-128.

48. Alemy Sh, Karami M, Hossini E, Ebrahimzadeh MA, Shahabi-Majd N. Antinociceptive activity and effect of methanol extract of *Salvia limbata* on withdrawal syndrome in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16: 38-42.
49. Karami M, Gohar AR, Naghshvar F, Salarnia E, Alemy Sh. Comparison effects of methanol extracts of *Salvia Macrosiphon* and *Withania Coagulans* on withdrawal syndrome in mice. *Pharmaceutical Sciences.* 2012; 18(3):183-186.
50. Karami M, Alemy Sh, Hossini E, Gohari AR, Ebrahimzadeh MA, Ehsani Vostacolae S. Comparison antinociceptive activity of the aqueous methanolic extracts of *Salvia Limbata* and *Phytolacca Americana* in mice. *Pharmacologyonline.* 2011;1: 625-631.

سوالات

۱- ترشح کدام میانجی، در پدیده نهایی نورو شیمیایی به وجود آورنده عود دخیل است؟

الف) اپی نفرین

ب) سروتونین

ج) دوپامین

د) هیستامین

۲- معروف ترین خانواده بنزومورفان ها است که آگونیست گیرنده های کاپا و آنتاگونیست ضعیف و یا آگونیست نسبی مو

می باشد؟

الف) پنتازوسین

ب) متادون

ج) مورفین

د) مپریدین

۳- در اثر ترکیبات اوپیوئیدی روی سیستم اندوکرین، ترشح کدام هورمون افزایش می یابد؟

الف) کورتیزول

ب) تستوسترون

ج) اکسی توسین

د) ADH

۴- چند درصد از مورفین از طریق ادرار دفع می شود؟

الف) ۳۰

ب) ۹۰

ج) ۵۰

د) ۱۰

۵- وابستگی به این ترکیب بسیار سریع تر از دیگر اپیوتیدها است و تنها برای تسکین درد در مراحل پایانی بیمار به کار

می‌رود؟

الف) هروئین

ب) مورفین

ج) متادون

د) نالورفان

۶- به وسیله این روش درمانی، سیستم ایمنی و مصون‌سازی افراد در مقابل اعتیاد تقویت می‌شود؟

الف) طب سوزنی

ب) پلاسبو

ج) هیپنوتیزم

د) کار درمانی

۷- یک سم‌زدایی موثر با کمک آگونسیت‌های گیرنده آلفا می‌باشد؟

الف) نالترکسون

ب) نالورفان

ج) متادون

د) کلونیدین

۸- کدام گروه داروئی زیر در جلوگیری از وابستگی داروئی به مواد مخدر موثر هستند؟

الف) شل‌کننده‌های عضلانی

ب) ضد دردهای غیر مخدر

ج) ضد اسهال‌ها

د) همه موارد

۹- ریشه گیاه زیر به عنوان یک آرام بخش قوی و به عنوان مسکن طبیعی برای معتادان در طی دوران ترک اعتیاد به کار

گرفته می شود؟

الف) جینکوبیلوبا

ب) سنبل الطیب

ج) ماتریکاریا کاموملیا

د) گل گاوزبان

۱۰- مطالعات گیاهی مورد یا موارد زیر، تاثیرات بسزائی در جلوگیری از وابستگی داروئی به مواد مخدر نشان داده است؟

الف) آویشک

ب) گل گندم

ج) مریم گلی

د) همه موارد