

بررسی اثرات ضد اضطرابی تجویز ترکیبی آلپرازولام و سیتی کولین بر رفتارهای اضطرابی به دنبال ایجاد استرس در موش

پرنیان پاکزاد^۱، دکتر سیده الهه موسوی^{۲*}، دکتر سید مهدی رضایت^۲، دکتر امیرحسین عبدالغفاری^۱

۱- دانشکده داروسازی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

سیده الهه موسوی: semousavi@sina.tums.ac.ir

چکیده

هدف: با توجه به شیوع بالای اختلالات اضطرابی در جامعه، شناسایی سیستم‌های نوروبیولوژیک و میانجی‌های عصبی مرتبط با اضطراب می‌تواند در کنترل و درمان این اختلالات، مفید واقع شود. بنزودیازپین‌هایی هم‌چون آلپرازولام به اجزای مولکولی گیرنده GABA_A درغشای عصبی در سیستم اعصاب مرکزی متصل می‌شوند و موجب تسهیل باز شدن این کانال می‌شوند و به این ترتیب موجب تقویت مهار به واسطه GABA در تمام سطوح عصبی می‌گردند. سیتی کولین یک منبع بیرونی برای سنتز استیل کولین است. بیوسنتز فسفولیپیدهای ساختاری غشاهای عصبی مثل فسفاتیدیل کولین را تحریک می‌کند، متابولیسم مغز را افزایش می‌دهد و بر سطوح انتقال دهنده‌های عصبی مختلف اثر می‌گذارد. هم‌چنین مشخص شده است، سیتی کولین رفتارهای اضطرابی را در تست Elevated plus maze (EPM) کاهش می‌دهد. هدف مطالعه حاضر بررسی مصرف هم‌زمان سیتی کولین و بنزودیازپین‌ها بر عملکردهای رفتاری در مدل اضطراب می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از تعداد ۴۲ سر موش سوری نر با وزن 52 ± 2 گرم استفاده و موش‌ها به‌طور تصادفی به ۷ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. شامل، گروه کنترل با نرمال سالیان، گروه تحت استرس به مدت ۳ روز، گروه دریافت‌کننده سیتی کولین ۲۵ mg/kg، گروه دریافت‌کننده سیتی کولین ۷۵ mg/kg، گروه دریافت‌کننده آلپرازولام ۰/۵ mg/kg، گروه دریافت‌کننده آلپرازولام ۱ mg/kg، گروه دریافت‌کننده سیتی کولین ۲۵ mg/kg و آلپرازولام ۰/۵ mg/kg به‌صورت هم‌زمان. لازم به ذکر است که در تمام گروه‌های دریافت‌کننده داروی سیتی کولین و آلپرازولام، دارو را به‌صورت داخل صفاقی و به مدت ۱۴ روز پس از استرس دریافت کردند. برای القای استرس نیز از رسترنر استفاده می‌شد. پس از ۳ روز ایجاد اضطراب، موش‌ها برای مدت ۱۴ روز به‌صورت تزریق داخل صفاقی سیتی کولین و آلپرازولام را دریافت می‌کردند. در پایان آزمایش تست‌های رفتاری EPM و OFT به‌عنوان یک مدل جهت بررسی رفتارهای اضطرابی مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر گروه دریافت‌کننده هم‌زمان سیتی کولین و آلپرازولام و گروه آلپرازولام ۱ mg/kg به ترتیب بیشترین تعداد ورود به بازوی باز (OAE) نسبت به کل ورودها داشتند. هم‌چنین زمان سپری شده در بازوی باز (OAT) در آزمون EPM در گروه دریافت‌کننده هم‌زمان سیتی کولین و آلپرازولام، گروه سیتی کولین ۲۵ mg/kg ($P < 0.0001$) و گروه آلپرازولام ۰/۵ mg/kg ($P < 0.01$) در مقایسه با گروه تحت استرس به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. تعداد عبور از مربع در آزمون OFT در گروه دریافت‌کننده هم‌زمان سیتی کولین ۲۵ mg/kg و آلپرازولام ۰/۵ mg/kg ($P < 0.05$) و گروه آلپرازولام ۱ mg/kg ($P < 0.01$) در مقایسه با گروه موش‌های تحت استرس به‌طور معنی‌داری کمتر بود.

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر گروه دریافت‌کننده هم‌زمان سیتی کولین و آلپرازولام و گروه آلپرازولام در آزمون EPM و OFT بیشترین اثر ضد اضطرابی را نشان دادند. لذا با توجه به سمیت، تحمل و وابستگی ایجاد شده توسط آلپرازولام و سمیت ناچیز سیتی کولین با تجویز هم‌زمان این دو دارو به دنبال کاهش دوز مصرفی، افزایش کارایی و کاهش عوارض جانبی ناشی از آن می‌توان از اثر هم افزایی تجویز هم‌زمان این دو دارو استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: آلپرازولام، سیتی کولین، رفتارهای ضد اضطرابی موش



Investigating the anti-anxiety effects of the combined administration of alprazolam and citicoline on anxiety behaviors following stress in mice

Parnian Pakzad¹, Dr Seyyedeh Elaheh Mousavi^{2*}, Dr Seyyed Mahdi Rezayat², Dr Amir Hossein Abdolghaffari¹

1- Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Tehran, Iran

Seyyedeh Elaheh Mousavi: semousavi@sina.tums.ac.ir

Introduction: Considering the high prevalence of anxiety disorders in society, the identification of neurobiological and neurotransmitter systems related to anxiety can be useful in controlling and treating these disorders. Benzodiazepines such as alprazolam bind to the molecular components of the GABAA receptor in the nerve membrane in the central nervous system and facilitate the opening of this channel, thereby strengthening inhibition by GABA at all nerve levels. Citicoline is an exogenous source for acetylcholine synthesis. It stimulates the biosynthesis of structural phospholipids of nerve membranes such as phosphatidyl-choline, increases brain metabolism, and affects the levels of various neurotransmitters. It has also been determined that citicoline reduces anxiety behaviors in the Elevated plus Maze (EPM) test. The aim of the present study is to investigate the simultaneous use of citicoline and benzodiazepines on behavioral functions in the anxiety model.

Methods and Materials: In this study, 42 male mice weighing 52 ± 2 grams were used and the mice were randomly divided into 7 groups of 6 each. Contains, the control group with normal saline, the group under stress for 3 days, the group receiving citicoline 25 mg/kg, the group receiving citicoline 75 mg/kg, the group receiving alprazolam 0.5 mg/kg, the group receiving alprazolam mg/kg 1 kg, the group receiving citicoline 25 mg/kg and alprazolam 0.5 mg/kg simultaneously. It should be noted that all groups receiving citicoline and alprazolam, received the drug intraperitoneally for 14 days after stress. Restraint was also used to induce stress. After 3 days of creating anxiety, rats were given intraperitoneal injections of citicoline and alprazolam for 14 days. At the end of the experiment, OFT and EPM behavioral tests were used as a model to investigate anxiety behaviors.

Results: In the present study, the group receiving citicoline and alprazolam and the alprazolam 1 mg/kg group respectively had the highest number of admissions to the open arm (OAE) compared to total admissions. Also, the time spent in the open arm (OAT) in the EPM test in the group receiving citicoline and alprazolam simultaneously, citicoline group 25 mg/kg ($P < 0.0001$) and alprazolam group (0.5 mg/kg) ($P < 0.01$) was significantly higher compared to the stressed group. The number of crossing the square in the OFT test in the group receiving citicoline 25 mg/kg and alprazolam 0.5 mg/kg ($P < 0.05$) and the alprazolam group 1 mg/kg ($P < 0.01$) Compared to the group of rats under stress, it was significantly less.

Conclusion: In the present study, the group receiving citicoline and alprazolam and the alprazolam group showed the highest anti-anxiety effect in the EPM and OFT tests. Therefore, according to the toxicity, tolerance and dependence caused by alprazolam and the slight toxicity of citicoline, with the simultaneous administration of these two drugs, the synergistic effect of the simultaneous administration of these two drugs can be used in order to reduce the dosage, increase the efficiency and reduce the side effects caused by it.

Keywords: Alprazolam, Citicoline, Anti-anxiety behaviors of mice

