

دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترا

موضوع

اثر گیرنده‌های آدنوزینی بر بی‌دردی ناشی از مرفین

استاد راهنما

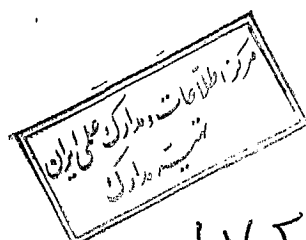
جناب آقای دکتر محمدرضا زرین دست

نگارش

شکوفه نیک‌فر

سال تحصیلی ۷۲-۱۳۷۱

شماره پایان نامه ۳۰۸۴



۱۷۲۱۴

۳۳۴

این پایان نامه را به:

روان شاد پدرم که شایسته ترین و بزرگوارترین  
راهنمایم بود

و به:

گرامی مادرم که فداکاری و مهربانیش بی حد می باشد  
تقدیم می کنم.

تقدیم به:

استاد ارجمند و فاضلم

جناب آقای دکتر زرین دست

به پاس محبت‌های بی دریغ و

رهنمون‌ها و مساعدت‌های ارزشمندشان

باتشکر از خواهرها و برادر عزیزم  
که همواره مشوق من بوده‌اند.

با تشکر از اساتید محترم  
جناب آقای دکتر رضایت  
جناب آقای دکتر حیدری  
و جناب آقای دکتر مقدم نیا

صفحه	فهرست مطالب	عنوان
۱		پیشگفتار
.....		بخش اول.....
۲		کلیات
.....		فصل اول.....
۳		مروری بر نظریات کنونی درباره درد
۳		۱-۱-۱- تعریف درد
۳		۱-۱-۲- اشکال مختلف درد
۳		۱-۱-۳- مکانیسم عصبی احساس درد
۳		۱-۱-۳-۱- اعصاب آوران درد
۵		۱-۱-۳-۲- تئوری Gate Control
۷		۱-۱-۳-۳- کنترل‌های مهارى پایین‌رو
۸		۱-۱-۴-۱- ناقلین فیبرهای آوران اولیه
۸		۱-۱-۴-۱- Substance P (SP)
۹		۱-۱-۴-۲- سایر پپتیدهای موثر در مسیر درد
۹		۱-۱-۵- سیستم مدوله کننده درد
۱۱		۱-۱-۶- مرفین و بی‌دردی
۱۱		۱-۱-۶-۱- مرفین
۱۱		۱-۱-۶-۲- اصطلاحات مربوط به اویپاتنها
۱۲		۱-۱-۶-۳- مواد شبه مرفینی در سیستم عصبی مرکزی
۱۲		۱-۱-۶-۴- مکانیسم سلولی عمل مرفین
۱۳		۱-۱-۶-۵- گیرنده‌های اویپوئیدی
۱۳		۱-۱-۶-۶- اثرات فارماکولوژیک

صفحه	فهرست مطالب	عنوان
۱۵	۱-۱-۶-۷- اثر بی‌دردی مرفین	
..... فصل دوم.....		
۱۷		آدنوزین
۱۷		۱-۲-۱- مقدمه
۱۹		۱-۲-۲- نوکلئوزیدها و نوکلئوتیدها
۲۱		۱-۲-۳- تقسیم‌بندی گیرنده $P_1$
۲۱		۱-۳-۲-۱- گیرنده‌های $R_a$ و $R_i$
۲۱		۱-۳-۲-۲- گیرنده‌های $A_1$ و $A_2$
۲۱		۱-۳-۳-۲- گیرنده $A_3$
۲۲		۱-۳-۴- زیرگروه گیرنده‌های $A_1$ و $A_2$
۲۳		۱-۲-۴- اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک
..... فصل سوم.....		
۲۴		آدنوزین و بی‌دردی
۲۴		۱-۳-۱- مقدمه
۲۴		۱-۳-۲- مشتقات آدنوزین و بی‌دردی
۲۴		۱-۳-۲-۱- فعالیت در تست‌های بی‌دردی
۲۵		۱-۳-۲-۲- محل و مکانیسم عمل
۲۵		الف) محل رسپتورها
۲۵		ب) نقش پس‌سیناپسی (Postsynaptic)
۲۷		ج) نقش پیش‌سیناپسی (Presynaptic)
۲۷		د) پیامبر ثانویه Second - messenger mediators
۲۹		۱-۳-۳-۱- ایجاد درد توسط آدنوزین

صفحه	فهرست مطالب	عنوان
۲۹	۴-۳-۱- ارزیابی آدنوزین هنگام ایجاد بی‌دردی با سایر عوامل	
۲۹	۱-۴-۳-۱- مرفین	
۳۱	۲-۴-۳-۱- (۵) هیدروکسی تریپتامین (سروتونین) 5HT	
۳۱	۳-۴-۳-۱- نورآدرنالین	
۳۲	۴-۴-۳-۱- کلسیم	
۳۲	۵-۳-۱- بی‌دردی ناشی از ارتعاش	
۳۳	۶-۳-۱- اثر آدنوزین در مکانیسم بی‌دردی Supraspinal	
۳۴	۷-۳-۱- خلاصه و نتیجه‌گیری	
	..... بخش دوم.	
۳۵	آزمایشات و نتایج	
	..... فصل اول.	
۳۶	روش کار عملی	
۳۶	۱-۱-۲- حیوان مورد آزمایش	
۳۶	۲-۱-۲- شرایط انجام آزمایش	
۳۸	۳-۱-۲- تست Tail - Flick	
۳۸	۴-۱-۲- دستگاه	
۳۸	۵-۱-۲- روش کار	
۳۹	۶-۱-۲- داروها	
۴۱	۷-۱-۲- روش آنالیز آماری	
	..... فصل دوم.	
۴۲	نتایج و بحث	
۴۲	۱-۲-۲- نتایج	



صفحه	فهرست مطالب	عنوان
۴۲	۱-۱-۲-۲- اثر مرفین بر TFL (Tail - Flick latency)	
	۲-۱-۲-۲- اثر آگونیستها و آنتاگونیست‌های آدنوزین	
۴۲	بر بی‌دردی ناشی از مرفین	
۴۷	۳-۱-۲-۲- اثر NECA و R-PIA در حضور و عدم 8PT بر TFL	
۴۷	۴-۱-۲-۲- اثر دی‌پریدامول بر بی‌دردی ناشی از مرفین	
۵۰	۲-۲-۲- بحث و نتیجه‌گیری	
۵۳		خلاصه
۵۵		مراجع

## پیشگفتار

درد احساس ناخوشایندی است که تمامی افراد در زندگی حداقل یکبار درگیر آن بوده‌اند. این پدیده اولین نشانه‌ی احساس بشر از ابتلاء به بیماری است. انسان همیشه در تلاش بوده است تا راهی برای درمان دردهای خود بیابد. پی بردن به این مطلب که درد اساساً چیست و چگونه کنترل می‌شود مسلماً به درمان آن کمک خواهد کرد.

مطالعه‌ی حاضر تلاشی است در همین جهت به امید آنکه روزی بتوان به داروهای تسکین‌دهنده‌ی دردی دست یافت که با قدرت اثر بالا و قابل مقایسه با اپیوئیدها بوده و بیمار ناچار به تحمل عوارض جانبی فراوان این دارو نباشد.

در همین زمینه سعی شده است نقش آدنوزین به عنوان یکی از نوروترانسمیترهای سیستم عصبی مرکزی و گیرنده‌های آن در بی‌دردی مورد بررسی قرارگیرد براین اساس در این پایان‌نامه نقش گیرنده‌های مختلف آدنوزینی  $A_1$  و  $A_2$  در بی‌دردی ناشی از مرفین مورد بررسی قرار گرفته است.

بخش اول  
کلیات

## فصل اول

### مروری بر نظریات کنونی دربارهٔ درد

#### ۱-۱-۱- تعریف درد

درد یکی از مکانیسم‌های دفاعی بدن است که بطور تجربی از سایر حواس مثل لمس، گرما و سرما مشخص می‌گردد. درد علامت برجسته بسیاری از بیماریها بوده بطوریکه اگر بافتی دچار آسیب شود شخص از خود واکنش نشان داده و سعی می‌کند عامل مولد درد را از میان بردارد.

درد بیشتر یک احساس درونی است، گرچه با پاسخهای فیزیولوژیک مثل رفلکس عقب کشیدن، تغییرات عروقی، فشار خون، تنفس و عرق کردن همراه می‌باشد.

#### ۱-۱-۲- اشکال مختلف درد

درد به دو نوع عمده تقسیم می‌شود: درد حاد (acute pain) و درد مزمن (chronic pain). سیر و انتقال درد به دو صورت سریع و آهسته است. درد سریع در مدت زمان ۱/۰ ثانیه پس از برخورد محرک حس می‌شود، در حالیکه درد آهسته دردی است که بعد از یک ثانیه و حتی بیشتر شروع شده و سپس به مدت چند ثانیه یا چند دقیقه ادامه می‌یابد. (1)

#### ۱-۱-۳- مکانیسم عصبی احساس درد

##### ۱-۱-۳-۱- اعصاب آوران درد

در بسیاری از موارد، تصور براین است که درد مجموعه‌ایست از فعالیت‌های الکتریکی

اعصاب آوران اولیه فیبرهای نازک (small - diameter) که شامل فیبرهای C و A $\delta$  می‌باشند. این فیبرهای عصبی در بافتهای محیطی به شاخه‌های کوچکتري تقسیم شده و هرکدام از این فیبرها می‌توانند با انواع محرکین مختلف از جمله مکانیکی، حرارتی و شیمیایی به شدت تحریک شوند. میزان تحریک هرکدام از فیبرها را در انسان میتوان ثبت کرد و اگر این تحریک به اندازه کافی باشد می‌تواند احساس درد را ایجاد کند. این اعصاب آوران به عنوان polymodal nociceptors شناخته شده‌اند و از گیرنده‌هایی که به تحریکات با آستانه پائین مثل حرارت کم و نور، حساس هستند تفکیک می‌شوند.

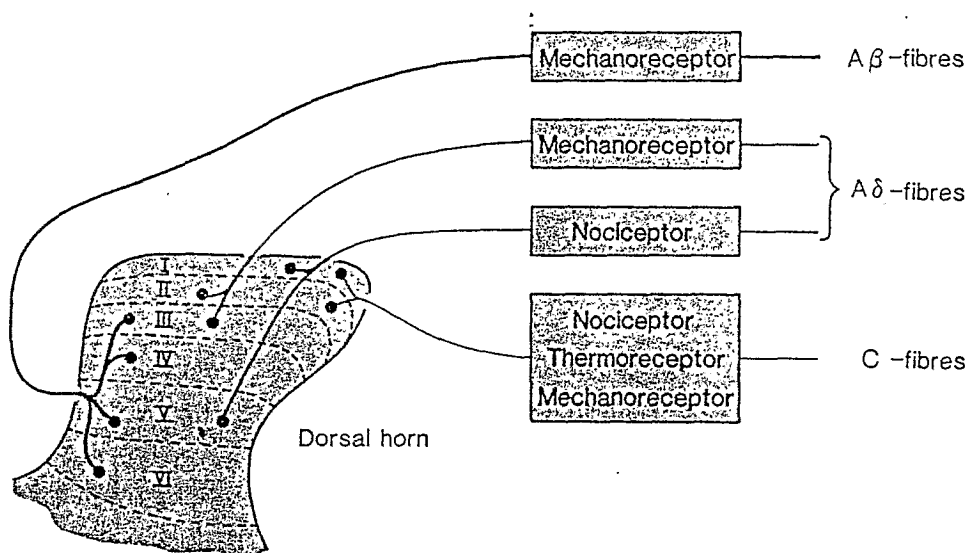
اطلاعات درد از سطح پوست توسط فیبرهای گروه A $\delta$  (فیبرهای میلین دار که بعضی از آنها غیردردی هستند و با سرعت 30-4 m/sec ایمپالس عصبی را هدایت می‌کنند) و با گروه C (فیبرهای بدون میلین که سرعت هدایتی آنها کمتر یا مساوی 2.5m / sec است) انتقال می‌یابند. تفاوتی در این دو راه دیده می‌شود. بخش وسیعی از فیبرهای C با ترمینالهای Polymodal nociceptors همراه می‌باشند. از طرفی اعصاب آوران ماهیچه‌ای و احشایی نیز باعث انتقال درد می‌گردند. در این بافتها نیز مثل فیبرهای میلین دار که به محرکین مکانیکی پاسخ می‌دهند و رشته‌های عصبی بدون میلین Polymodal nociceptors قرار دارند. تجربیات انسانی، توسط الکترودهای ثبات در سطح پوست بر روی اعصاب حسی نشان داده است که فعالیت رشته‌های عصبی A $\delta$  باعث بوجود آوردن درد سریع و حاد گشته و رشته عصبی C ایجاد درد مزمن و آهسته می‌کند.

مکانیسم ایجاد درد در انواع تحریکات هنوز مبهم است. شرایط پاتولوژیک و صدمات بافتی باعث بوجود آمدن درد می‌شوند، که دلیل آن ممکن است مستقیماً بعضی مواد شیمیایی ایجاد کننده درد باشند یا بطور غیرمستقیم این عوامل حساسیت به تحریکات درد را افزایش می‌دهند.

اجسام سلولی فیبرهای آوران ناقل درد در گانگلیون‌های رشته عصبی خلفی نخاع قرار

دارند و رشته‌های عصبی آن از طریق ریشه‌های خلفی وارد نخاع شده و در ناحیه خاکستری شاخ خلفی پایان می‌یابند. بسیاری از انتهای عصبی آوران در نواحی سطحی نخاع پایان می‌یابند، فیبرهای C و بعضی از رشته‌های عصبی A $\delta$  در لامینای I و II با اجسام سلولی سیناپس می‌دهند، در حالیکه سایر رشته‌های A $\delta$  به قسمت‌های عمیق‌تر مثل لامینای V نفوذ می‌کنند. اجسام سلولی که در لامینای I و V قرار دارند راههای اصلی نخاع به تالاموس را ایجاد می‌کنند. (شکل ۱-۱)

Fig.1-1

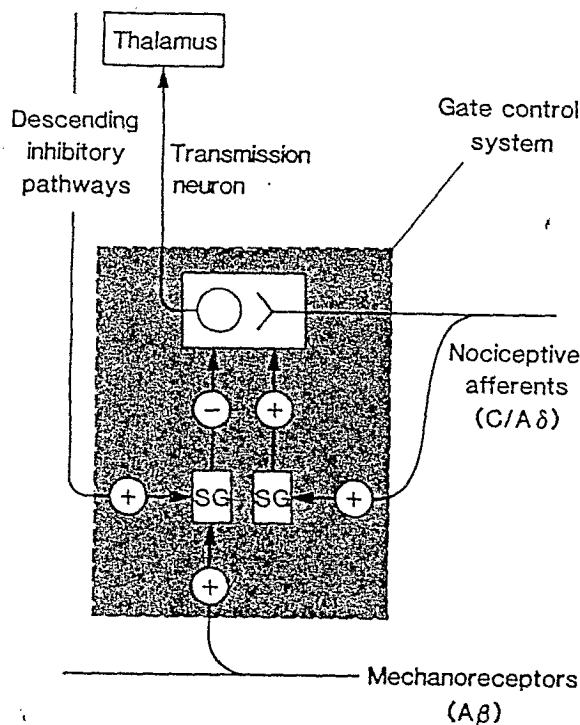


The termination of afferent fibres in the dorsal horn of the spinal cord.

### ۱-۱-۳-۲- تئوری Gate Control

لامینای II یا Substantia gelatinosa (SG) مهمترین محلی است که از نظر مکانیسم انتقال و کنترل درد مورد توجه قرار گرفته است. این قسمت دارای سلولهایی است که عمدتاً با سلولهای لامینای I و V شبکه‌ای از اتصالات بسیار کوتاه تشکیل می‌دهد. این سلولها احتمالاً نقش تنظیم‌کننده انتقال ایمپالس بین سلولهای عصبی آوران اولیه و راههای عصبی نخاعی - تالاموسی دارند.

Fig.1-2



The gate control system. This system regulates the passage of impulses from the peripheral afferent fibres to the thalamus via transmission neurons originating in the dorsal horn. Neurons in the substantia gelatinosa (SG) of the dorsal horn act to inhibit or facilitate the transmission pathway. Inhibitory interneurons are activated by descending inhibitory neurons, or by non-nociceptive afferent input. Facilitatory interneurons are activated by the nociceptive afferent fibres. This autofacilitation causes successive bursts of activity in the nonnociceptive afferents to become increasingly effective in activating transmission neurons. (Melzack & Wall, 1982)

بعضی نورونهای SG بر روی اجسام سلولی نخاعی - تالاموسی اثر تحریکی پس سیناپسی اعمال می‌کنند. در حالیکه نورونهای دیگر اثر مهاري پیش یا پس سیناپسی دارند. نورونهای مهاري می‌توانند به طور موثری انتقال درد را در اولین سیناپس این مسیر قطع کنند که این عمل تحت تئوری بنام تئوری gate control بیان می‌شود و اولین بار توسط Wall & Melzack در سال ۱۹۶۵ مطرح شده است.