



۲۵۹۹ع



دانشگاه علوم پزشکی تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکتری داروسازی

موضوع:

اثر سیستم آدرنرژیک بر بی‌دردی ناشی از مرفین در موشهای
سوری تولرانس یافته و intact

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر محمدرضا زرین‌دست

012898

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر محمدرضا اویسی

۳۵۹۹۴

نگارش:

مریم فیاض دستگردی

خداوندا

این تلاش کوچک را به پیشگاه با عظمتت تقدیم

می‌کنم که هرچه دارم از تو دارم و هر چه هستم

به لطف بی‌کران تو هستم

تقدیم به:

پدر مهربان و مادر فداکاره که خای پایشان
توتیای چشم من است و رنج و زحمات
بی‌پایانشان پشتوانه موفقیت من در زندگی
امیدواره با تقدیم این رساله و زدن بوسه‌ای به
دستانشان بتوانم قطره‌ای از دریای بیکران
محبت‌هایشان را پاسفگو باشم

تقدیم به:

خواهر عزیزه مهر و که همراهی و محبت
بی‌دریغش آرامش بخش لمظات دشوار زندگیم
بوده است.

تقدیم به:

استاد گرامی جناب آقای دکتر زرین دست که مرا
از چشمه بی‌پایان علم و معرفت فویش
بهره‌مند ساختند و شاگردی ایشان مایه فخر و
مباهات من است.

تقدیم به :

پدر بزرگ و مادر بزرگ مهربانم که این لحظه را
مدیون دعاها و خیرایشان هستیم

تقدیم به :

فاله عزیزم زری جان که چون مادری مهربان یار و
غمخوار من بوده است. و در طول تحصیل از
الطاف بی دریغشان بهره مند بودم.

با تشکر از هیات محترمہ قضات که قبول زحمت
فرمودند و ارزشیابی این پایان نامه را برعهده
گرفتند

با تشکر از خانم هماناز غفاری که در انجام این
پایان نامه مرا یاری دادند.

با تشکر از کلیه کارکنان بخش فارماکولوژی
دانشکده پزشکی که با راهنماییها و خدمتشان
در این راه مرا حمایت کردند.

تقدیم به :

دوستان قوبچ شیدا و آنهیتا که وجودشان در طول انجام این پایان نامه مایه دلگرمی من بود

تقدیم به :

تمامی دوستانم در ورودی ۷۲ بخصوص نسیم و عطیه به یاد روزها ساعات و دقائق زیبایی که در کنارشان بودم تقدیم به شما که دوستیتان همیشه شیرین ترین بخش فاطراتم خواهد بود.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
.....	چکیده
.....	مقدمه
۱	فصل اول: درد
۲	تعریف درد
۳	انواع درد
۳	درد تند
۳	درد کند
۴	درد nociceptive
۵	درد نوروزنیک یا نوروپاتیک
۵	فیبرهای آوران اولیه درد
۷	مسیرهای بالارو درد
۷	راه نئواسپینوتالامیک برای درد تند
۸	مسیر پالئواسپینوتالامیک برای هدایت درد کند و مزمن
۹	تئوری GATE CONTROL
۱۱	مسیرمهای پایین رو
۱۲	حساسیت شیمیایی گیرنده‌های درد
۱۳	کینین
۱۳	متابولیت و مواد آزاد شده از سلولهای فعال
۱۴	پروستاگلاندینها
۱۴	Capsacin و سایر مواد محرک
۱۵	ترانسمیترهای تنظیم کننده مسیر درد

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱۵	تاکی کینین ها
۱۶	گلو تامات
۱۶	گابا
۱۶	سروتونین
۱۶	نورآدرنالین
۱۶	آدنوزین
۱۷	پپتیدهای اپیویدی
۱۷	داروهای ضد درد
۱۷	اپوئیدها
۱۷	NSAID
۱۸	آنتاگونیست رسپتورهای برادی کینین (B2,B1)
۱۸	مهارکننده های اختصاصی آنزیم سیکلواکسیژناز (COX2)
۱۸	آنتاگونیست رسپتور نوروکینین (NK1)
۱۸	آگونیست رسپتور سوماتوستاتین
۱۹	آنتاگونیست رسپتور NMDA
۱۹	آگونیست رسپتور آدنوزین (A1)
۱۹	آگونیست آدرنورسپتور
۱۹	آگونیست رسپتور نیکوتینی
۲۰	فصل دوم: سیستم اپیویدی
۲۱	تاریخچه
۲۲	پپتیدهای آندوژن

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲۳	گیرنده‌های اپیویدی
۲۴	گیرنده‌های مو (μ)
۲۵	گیرنده‌های کاپا (κ)
۲۶	گیرنده‌های دلتا (δ)
۲۶	جنبه‌های شیمیایی
۲۷	مکانیسم عمل سلولی اپیویدها
۲۸	اثر اپیویدها بر مسیرهای درد
۳۰	فارماکوکینتیک مرفین
۳۰	جذب (Absorption)
۳۱	توزیع (Distribution)
۳۱	متابولیسم (Metabolism)
۳۱	دفع (Excretion)
۳۲	خواص فارماکولوژیکی
۳۲	۱- اثر روی سیستم اعصاب مرکزی
۳۲	آنالژزیا
۳۲	میوزیس
۳۳	تشنج
۳۳	تضعیف تنفس
۳۳	مهار سرفه
۳۳	تهوع و استفراغ
۳۴	سداسیون
۳۴	سرخوشی

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۳۴	۲- آثار محیطی.....
۳۴	سیستم قلبی عروقی.....
۳۵	دستگاه گوارش.....
۳۵	مجاری صفراوی.....
۳۵	دستگاه ادراری تناسلی.....
۳۵	تولرانس و وابستگی.....
۳۶	انواع تولرانس.....
۳۷	وابستگی فیزیکی.....
۳۷	وابستگی روانی.....
۳۸	تولرانس به اپوئیدها.....
۴۰	مکانیسم‌های دخیل در پدیده تحمل و وابستگی.....
۴۰	نقش رسپتور در تولرانس و وابستگی.....
۴۱	آداپتاسیون بعد از گیرنده.....
۴۱	تغییر در پاسخ به نوروترانسمیترها.....
۴۳	فصل سوم: سیستم آدرنرژیک.....
۴۴	تاریخچه.....
۴۵	آدرنوسپتورها.....
۴۶	تقسیم‌بندی زیرگروه‌های α_1 براساس خصوصیات فارماکولوژیکی.....
۴۷	کلونینگ مولکولی زیرگروه‌های رسپتور α_1 آدرنرژیک.....
۴۷	تقسیم‌بندی زیرگروه‌های رسپتور α_2 براساس خصوصیات فارماکولوژیکی.....
۴۸	کلونینگ مولکولی زیرگروه‌های رسپتور α_2 آدرنرژیک.....

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۴۸	مکانیسم های مولکولی عمل مقلد سمپاتیک
۴۹	مکانیسم عمل گیرنده های α_1
۵۰	مکانیسم عمل گیرنده های α_2
۵۲	مکانیسم عمل گیرنده های β
۵۳	فیزیولوژی انتقال نورآدرنژیک
۵۳	نورون نورآدرنژیک
۵۳	سنتز نورآدرنالین
۵۵	ذخیره سازی نورآدرنالین
۵۶	آزاد سازی نور آدرنالین
۵۶	تنظیم ریلیز نورآدرنالین
۵۸	برداشت کاتکول آمین
۵۸	متابولیسم کاتکول آمینها
۶۰	آثار داروهای مقلد سمپاتیک
۶۰	عضلات صاف
۶۲	پایانه های اعصاب
۶۲	قلب
۶۳	چشم
۶۳	متابولیسم
۶۴	غدد برون ریز
۶۴	سیستم اعصاب مرکزی
۶۵	آگونیست های آدرنوسپتور
۶۵	کلونیدین

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۶۶	اثرات بی‌دردی آگونیست‌های α_2 آدرنرژیک
۶۷	مکانیسم عمل α_2 آدرنرژیک در درد
۶۸	فنیل‌افرین
۶۸	آثار آنتاگونیست‌های گیرنده α
۶۸	اثرات قلبی عروقی
۶۸	آثار دیگر آنتاگونیست‌ها
۶۹	گروه‌های اصلی آنتاگونیست‌های α آدرنوسپتور
۶۹	فنوکسی‌بنزامین و فنتولامین
۷۰	پرازوسین
۷۰	یوهمبین
۷۱	تحمل به کاتکول‌آمین
۷۲	نقش کاتکول‌آمینها در تولرانس و وابستگی فیزیکی به مرفین
۷۳	فصل چهارم: مواد و روشها
۷۴	حیوانات مورد آزمایش
۷۴	داروها
۷۴	گسترش تولرانس به مرفین در موش سوری
۷۶	روش آزمایش
۷۶	تست فرمالین
۷۹	تست آماری

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۸۰	فصل پنجم: نتایج و بحث
۸۱	نتایج
۸۱	اثرات آگونیست و آنتاگونیست رسپتور α_2 آدرنرژیک بر روی بی‌دردی ناشی از مرفین (در موشهای غیر تولرانت)
۸۴	اثرات رژیمهای مختلف در القاء تولرانس به مرفین
۸۷	اثرات کلونیدین یا یوهمبین بر بروز (expression) تولرانس در موش سوری
۸۹	اثرات کلونیدین یا یوهمبین برگسترش (development) تولرانس به مرفین
۸۹	اثرات کلونیدین یا یوهمبین به تنهایی یا در ترکیب با هم در گسترش (development)
۹۳	تولرانس به رژیمهای مختلف مرفین
۹۵	بحث
۹۸	منابع