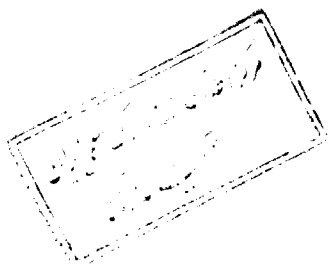


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
 الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي أَنْزَلَ عَلَىكَ آيَاتِهِ  
 وَيُخَوِّضُكَ فِيهَا وَلَقَدْ أَنْزَلْنَاكَ  
 بِاللَّيْلِ الْقُرْآنَ لِتَشْكُرَ  
 إِلَّا تَتَذَكَّرَ إِلَّا نُنزِّلْكَ آيَاتٍ  
 كَالسَّحَابِ الْمَدِينَةِ  
 فَخَرُّوا سُجَّدًا وَسَبِّحُوا  
 بِحَمْدِ رَبِّكَ نهارًا  
 وَلا تَمُوتُوا وَآنتُمْ  
 لَا تَعْلَمُونَ  
 وَتَسْبِّحُهَا بِاللَّيْلِ وَالنَّهَارِ  
 وَالسَّجْدِ وَالْقُعُودِ  
 أَلَمْ يَجْعَلْ لَكُمْ آيَاتٍ  
 وَلَقَدْ أَنْزَلْنَاكَ  
 بِاللَّيْلِ الْقُرْآنَ



۱۳۸۰ / ۴ / ۳۰



دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع

بررسی مکانیسم اثر ایمنی پرامین بر بروز (EXPRESSION) سندرم قطع  
وروند (DEVELOPMENT) ایجاد وابستگی به مرفین در موش سوری

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر محمدرضا زرین دست

012525

نگارش:

آناهیتا ترکمان بوترابی

شماره پایان نامه: ۴۱۸۰

سال تحصیلی: ۸۰-۱۳۷۹

۳۵۷۲۰

## پروردگارم

هزاران بار شکر گویمت  
به پاس لطف و مهربانیت

**نقدیم به**

**دو فرشته زندگیم  
پدرم و مادرم**

**که چراغ پرفروغ مهر را جاودانه در دلم افروختند**

**جناب آقای دکتر زرین دست**

پیشکش است این پایان نامه بحضورتان  
که مصداق هدیه موریست به ساحت سلیمان  
و بدان خاطر که محضرتان نه تنها علم،  
که چگونه زیبا زیستن را آموختم

**تقدیم به**

**یگانه دوست و یاور زندگیم  
مائدانای عزیزم**

## تقدیم به

روح پاک پدر بزرگم دکتر ناصر فریور

که تا بود آموزگارم بود و تا هستم یاد  
و خاطره اش جاودانه در ذهنم باقی خواهد ماند.

## در آخر تقدیم به

تمامی کسانی که ردای خدمت به بشریت را  
برتن دارند.



## با تشکر از

دوستان خوبم مریم و مهرو

که وجودشان در طول انجام این پایان نامه

مایه دلگرمی من بود

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	خلاصه
	مقدمه
	فصل اول: سیستم اپیوئیدی
۱	تاریخچه
۱	پپتیدهای اپیوئیدی اندوژن
۲	گیرنده های اپیوئیدی
۵	داروهای شبه مرفینی
۵	آنالوگ های مرفین:
۵	ساختمان شیمیایی مرفین
۷	آنتاگونیست های اپیوئیدی
۷	فعالیت آنتاگونیست
۷	اثرات آنتاگونیست ها در وابستگی فیزیکی
۸	تولرانس و وابستگی فیزیکی
۸	جذب، سرنوشت و دفع
۹	سندرم قطع اپیوئیدها
۱۱	مکانیسم مولکولی اعتیاد
۱۳	مکانیسم مولکولی تحمل، وابستگی، سندرم قطع اپیوئیدها
۱۴	فعالیت حاد اپیوئیدها در LC
۱۵	اثر مزمن اپیوئیدها در LC
۱۶	مدارکی مستدل برای نقش سیستم cAMP در اعتیاد به اپیوئیدها در LC

فصل دوم: سیستم آدرنرژیک

۱۸	تاریخچه
۱۹	سنتز نورآدرنالین
۲۲	ذخیره و ترشح نوراپی نفرین و اپی نفرین
۲۳	تنظیم آزادسازی نورآدرنالین
۲۵	متابولیسم کاتکولامینها
۲۶	رسپتورهای آدرنرژیک
۲۶	رسپتورهای $\alpha$ آدرنرژیک:
۲۷	رسپتورهای $\alpha_1$ آدرنرژیک:
۲۸	رسپتورهای $\alpha_2$ آدرنرژیک:
۲۸	رسپتورهای $\beta$ آدرنرژیک:
۲۹	رسپتورهای $\beta_1$ و $\beta_2$ آدرنرژیک:
۳۰	رسپتورهای $\beta_3$ آدرنرژیک:
۳۱	داروهای مؤثر بر آدرنوسپتورها
۳۲	آنتاگونیستهای آدرنورسپتور
۳۳	فنیل افرین (آگونیست $\alpha_1$ آدرنورسپتور)
۳۳	کلونیدین (آگونیست $\alpha_2$ آدرنورسپتور)
۳۴	پرازوسین (آنتاگونیست $\alpha_1$ آدرنورسپتور)
۳۵	یوهمبین (آنتاگونیست $\alpha_2$ آدرنورسپتور)

فصل سوم: داروهای ضدافسردگی

۳۶	انواع داروهای ضدافسردگی
۳۷	تاریخچه

## فهرست مطالب

عنوان ..... صفحه

۳۸	.....	خصوصیات فارماکولوژیکی
۳۸	.....	سیستم اعصاب مرکزی
۳۹	.....	اثر خواب آوری
۳۹	.....	اثر روی آمینهای مغز
۴۰	.....	سیستم عصبی اتونومیک
۴۱	.....	سیستم قلبی - عروقی
۴۲	.....	جذب، توزیع و دفع
۴۴	.....	تولرانس و وابستگی فیزیکی
۴۵	.....	واکنشهای سمی و عوارض جانبی
۴۶	.....	تداخل با سایر داروها
۴۷	.....	استفاده‌های بالینی

### فصل چهارم: مواد و روشها

۵۰	.....	حیوان مورد آزمایش
۵۰	.....	ایجاد اعتیاد در موشهای سوری
۵۱	.....	پرش ناشی از نالوکسان
۵۱	.....	داروها
۵۲	.....	دریافت دارو
۵۳	.....	تجزیه و تحلیل آماری

### فصل پنجم: نتایج و بحث

۵۴	.....	نتایج
۵۴	.....	اثر ایمنی پرامین بر بروز پرش ناشی از نالوکسان در موش های وابسته به مرفین
۵۶	.....	اثر ایمنی پرامین بر روند پرش ناشی از نالوکسان در موشهای وابسته به مرفین
۶۵	.....	بحث
۶۹	.....	منابع

## خلاصه

در این مطالعه، اثر ایمی پرامین و سیستم آدرنرژیک بر پرش ناشی از نالوکسان در موشهای سوری معتاد مورد بررسی قرار گرفت.

در اولین سری آزمایشات داروها قبل از تزریق نالوکسان، به منظور اثر آن در بروز (Expression) علائم قطع بررسی شد. تجویز ایمی پرامین در دوزهای بین ۶۰-۱۰۰ mg/kg قبل از تزریق نالوکسان تعداد پرش‌ها را در موش سوری زیاد کرد.

تزریق اگونیست گیرنده  $\alpha_2$  (کلونیدین با دوز ۰/۱ mg/kg) یا اگونیست گیرنده  $\alpha_1$  (فنیل افرین با دوز ۴ mg/kg) تنها یا به همراه تجویز با ایمی پرامین پرش ناشی از نالوکسان را تغییر ندادند. در صورتیکه آنتاگونیست گیرنده  $\alpha_2$  (یوهمبین با دوز ۴ mg/kg) به تنهایی تعداد پرش‌ها را زیاد کرده، ولی اثر ایمی پرامین را کم کرد.

آنتاگونیست گیرنده  $\alpha_1$  (پرازوسین ۱ mg/kg) نیز اثری نشان نداد.

در سری دوم آزمایشات داروها به تنهایی یا همراه با ایمی پرامین در روند (Development) ایجاد اعتیاد بکار برده شدند. ایمی پرامین (۴۰-۱۰۰ mg/kg) روند ایجاد وابستگی به مرفین را زیاد کرد. در نتیجه پرش ناشی از نالوکسان زیاد شد. هم یوهمبین و هم پرازوسین اثر ایمی پرامین را کاهش دادند. کلونیدین اثری بر پاسخ ایمی پرامین نداشت. فنیل افرین وقتی همراه ایمی پرامین تزریق می‌شد، باعث مرگ حیوانات می‌شد.

از این مشاهدات اینطور نتیجه گرفته می‌شود که مکانیسم‌های  $\alpha$  آدرنرژیک در بروز و روند سندرم قطع ناشی از نالوکسان در موش سوری نقش دارند.

لغات کلیدی: آدرنورسپتور، نالوکسان، مرفین، ایمی پرامین، پرش

## مقدمه

یک عامل مهم محدود کننده مصرف بالینی اپیوئیدها ترس از اعتیاد دارویی و ترغیب شخص به مصرف دوباره آنهاست (۲ و ۱). تغییراتی در سیستم های کاتکول آمینی، سروتونرژیک، کولی نرژیک، گابائترژیک یا انتقال پپتیدریک در مورد مصرف مزمن اپیوئیدها گزارش شده است.

به نظر می رسد که کاتکول آمین های مرکزی نقش مهمی در بروز علائم سماتیک سندرم قطع اپیوئیدها داشته باشند (۳).

یکی از مهمترین مناطق آناتومیکی که نقش مهمی در بروز علائم قطع دارند، لوکوس سرولئوس است که غنی از رسپتورهای اپیوئیدی و  $\alpha_2$  آدرنرژیک است (۴ و ۵ و ۶). فعالیت نورو ن های نورآدرنرژیک در لوکوس سرولئوس توسط اپیوئیدها مهار می شود (۷) و توقف ناگهانی اپیوئیدها باعث افزایش فعالیت لوکوس سرولئوس در حیوانات وابسته می شود (۷).

مکانیسم های  $\alpha_1$  آدرنورسپتوری نیز در بروز سندرم قطع دخیل دانسته شده اند (۳). ضدافسردگی های سه حلقه ای مثل ایمی پرامین بازجذب نورآدرنالین و سروتونین را مهار می کنند (۸)، بنابراین سطوح مونو آمین ها افزایش می یابد.

در مطالعه اخیر اثر ایمی پرامین و سیستم  $\alpha$  آدرنرژیک بر بروز و روند اعتیاد به مزفین در موش سوری مورد بررسی قرار گرفت.

# فصل اول

## سیستم اپیوئیڈی