فصل ۱

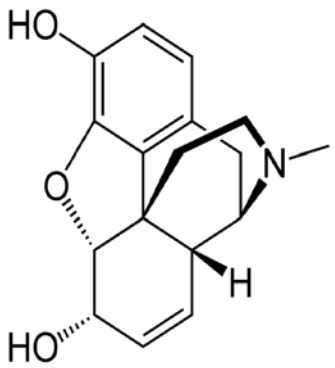
مقدمه

۱ ۱ -اپیوئید

شواهد رفتاری نشان می دهد که اعتیاد به مواد اپیوئیدی یک پدیده پیچیده و وابسته به عوامل اجتماعی و بیولوژیکی متعدد است (Wang et al.,2001) . همچنین، یادگیری و حافظه نقش مهمی را در افزایش تحمل و وابستگی ایفاء می کند (Fan et al.,1999; Lu et al.,2000).

۱ ۱ ۱ -تاریخچه

مرفین که نمونه بارز آگونیست های اپیوئید است از دیرباز به عنوان برطرف کننده درد شدید با تاثیر گذاری قابل توجه شناخته شده است .خشخاش منبع تریاک خام است که در سال ۱۸۰۳ میلادی Serturner آلکالوئید خالص مرفین را ازآن جدا کرد و آن را Morpheus که خدای رویای یونانی است نامید . با برش دادن خشخاش ماده سفیدی از آن خارج می گردد که تبدیل به صمغ قهوه ای می شودکه همان تریاک خام است. تریاک حاوی چندین آلکالوئید است که اصلی ترین آنها مرفین می باشد که با غلظتی حدود ۱۰درصد در آن وجود دارد . Nepenethe (کلمه ای یونانی به معنی رها از غم) که در ادیسه از آن یاد شده شاید حاوی تریاک بوده است (Katzung,2004).



شکل ۱-۱- ساختمان شیمیایی مرفین (IUPAC)

۱ ـ ۱ ـ ۱ ـ ۱ ـ پپتید های اپیوئیدی درونزاد[1]

آلکالوئیدهای اپیوئید (مثلا مرفین)، بی دردی را از طریق تاثیر بر نواحی از مغز که دارای پپتیدهایی با ویژگی های فارماکولوژیک شبه اپیوئید هستند، تولید می کنند . عبارت عامی که درحال حاضر برای این مواد به کار می رود، پپتید های اپیوئید درونزاد است که جایگزین عبارت قبلی - اندورفین – شده است (Katzung,2004). سه پروتئین پیش ساز پپتید های اپیوئیدی، شامل ۳ دسته اصلی زیر هستند:

۱- پرو اپیو ملانوکورتین[2]

۲- پرو انکفالین[3]

۳- پرو دینورفین[4]

پپتیدهای نهایی که از این پیش سازها ساخته می شوند شامل چند دسته اصلی زیر می باشند:

-بتااندورفین[5] با تمایل بسیار زیاد به گیرنده های میو، دلتا وکاپا.

-مت و لو- انکفالین[6] با تمایل حدودا ۲۰ برابر بیشتر به گیرنده دلتا نسبت به گیرنده میو.

-دینورفین ها[7] با تمایل زیاد به گیرنده های کاپا.

-نئواندورفین ها[8]

-نوسی سپتین[9] یا ارفانین FQ[10] (Kieffer,2002).

---

[1]- Endogenus
[2]- Proopiomelanocortin
[3]- Proenkephalin
[4]- Prodinorphine
[5]- β-endorphin
[6]- met and leu-enkephalin
[7]- Dynorphins
[8]- Neo-endorphins
[9]- Nociceptin
[10] -Orphanine

همه پپتیدهای اپیوئیدی دارای یک توالی N- ترمینال (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Leu) می باشند که آن برای فعالیت گیرنده های اپیوئیدی ضروری است (Akil et al.,1997).

اندورفین‌ها:

ماده ای با توالی ۳۱ آمینواسیدی که از عصاره هیپوفیز جدا شد و آن را بتا- اندورفین نامیدند (Patton et al.,1994). این ماده از نظر اثربخشی هزار بار قویتر از مرفین و پیش ساز آن، پرو اپیو ملانوکورتین می باشد. بتا- اندورفین ضد درد و از بین برنده لنفوسیت ها است (Corbett et al.,2006).

انکفالین ها:

انکفالین یک پنتاپپتید درگیر در تنظیم عمل ضد درد در بدن می با شد (Marcotte et al.,2004). در سال ۱۹۷۵ دو شکل از انکفالین ها کشف شد: لوسین [1] و متیونین [2]. لوسین و متیونین هر دو از ژن پرو انکفالین ساخته می شوند و توالی آمینو اسیدی آن ها به ترتیب ذیل می باشد.

Thy-Gly-Gly-Phe-Leu (Leu-enkephalin)

Thy-Gly-Gly-Phe-Met (Met-enkephalin) (Noda et al.,1982).

مت انکفالین توسط دو ژن انکفالین و اندورفین (POMC gene)[3] و لو- انکفالین توسط دو ژن انکفالین و دینورفین کد می شود (Rapaka,1986).

دینورفین ها:

دینورفین ها دسته ای از پپتید های اپیوئیدی هستند که از پروتئین پرو دینورفین ساخته می شوند و شامل دینورفین A و B و آلفا/بتا نئو دینورفین می باشند (Day et al.,1998). دینورفین در بسیاری از نواحی مغزی مانند هیپوتالاموس، هیپوکامپ و طناب نخاعی تولید می شود و بسته به اینکه در کجا تولید می شود،

[1] -Leucine
[2] - Methionine
[3] -Pro-opiomelanocortin

اعمال فیزیولوژیکی متفاوتی را انجام می دهد. مطالعات نشان داده است که دینورفین نقش یک نورومدولاتور را در پاسخ درد به عهده دارد (Han,1984).

اندو مرفین ها:

تترا پپتید هایی با تمایل بسیار زیاد به گیرنده اپیوئیدی میو و شامل اندومرفین ۱و۲ می باشند. اندومرفین ۱، در هسته دسته منزوی[1]، هسته پری ونتریکولار و هسته پشتی میانی هیپوتالاموس وجود دارد. گفته می شود که اندومرفین ۱ احتمالا در تنظیم رفتار های هیجانی و نیز آرامش نقش دارد (Greco,2008).

نوسیسپتین:

نوسیسپتین یا ارفانین FQ، یک نوروپپتید ۱۷ آمینواسیدی و لیگاند درونزاد گیرنده نوسیسپتین (NOP,ORL1) می با شد. آن از پروتئین پری پرو نوسیسپتین[2] مشتق شده است (Ashitaka,1998). نوسیسپتین یک پپتید اپیوئیدی است ولی بر گیرنده های اپیوئیدی اثر نمی کند و اعمالش توسط نالوکسون ممانعت می شود. همچنین یک ضد درد بسیار قوی است و در سطح وسیعی در سیستم اعصاب مرکزی توزیع شده است. نوسیسپتین در نواحی مغزی مانند هیپوتالاموس، ساقه مغز، مغز جلویی و نیز شاخ پشتی و شکمی طناب نخاعی وجود دارد (Mollereau,1996).

۱ ۱ ۲ ۱ - متابولیسم اپیوئیدها

اپیوئیدها عمدتا به متابولیت های قطبی (بیشترگلوکورونیدها) تبدیل می شوند که به آسانی ازکلیه ها قابل دفع می باشند. مرفین که حاوی گروههای هیدروکسیل آزاد است، به طور عمده به مرفین- ۳-گلوکورونید (M3G) کاتژوگه می شود که ترکیبی با خواص تحریک اعصاب می باشد. به علاوه، تقریبا ۱۰درصد از مرفین، به مرفین-۶-گلوکورونید (M6G) متابولیزه می شود که یک متابولیت فعال با قدرت ضد درد بیشتر نسبت به مرفین است (Katzung,2004).

---

[1]- Solitary tract nucleus
[2]- Prepronociceptin

۱ ۱ ۳ - عملکرد کلی اپیوئیدها در نرون ها

اپیوئیدها دو اثر ثابت بر روی نرون ها دارند: کانالهای کلسیمی دریچه دار حساس به ولتاژ موجود بر روی پایانه های عصبی پیش سیناپسی را بسته و آزادسازی ناقل را کاهش می دهند و از طریق باز کردن کانال های پتاسیم موجب هایپرپلاریزه شدن و مهارنرون های پس سیناپسی می گردند. آگونیست های اپیوئیدی اثر خود را با اتصال به گیرنده های اختصاصی جفت شده با پروتئین G اعمال می کنند که این گیرنده ها در مناطقی از مغز و نخاع و بافت های دیگرشناسایی شده اند (Katzung,2004).

۱ ۲ - اثرات مرفین

۱ ۲ ۱ - اثر بر دستگاه عصبی مرکزی

آثار اصلی اپیوئیدها از جمله مرفین، با تمایل برای اتصال به گیرنده های μ (میو) در دستگاه عصبی مرکزی ظاهر می شوند. مهمترین این اثرات شامل بی دردی، سرخوشی، آرامبخشی وخواب آلودگی، تضعیف تنفس (به واسطه ایجاد وقفه در مکانیسم های تنفسی ساقه مغز)، مهار سرفه، سختی عضلات تنه، تهوع و استفراغ می باشد و با مصرف مجدد، نسبت به بسیاری از این علائم تحمل به وجود می آید (Katzung,2004).

۱ ۲ ۲ - اثر بر دستگاه محیطی

کاهش حرکات و ترشحات معده، کاهش امواج پریستالتیک روده و در نتیجه یبوست، کاهش عملکرد کلیه ها، تغییر عملکرد سیستم ایمنی، خارش و تعریق از نتایج اثر اپیوئیدها بر سیستم محیطی می باشد.
(Katzung,2004).

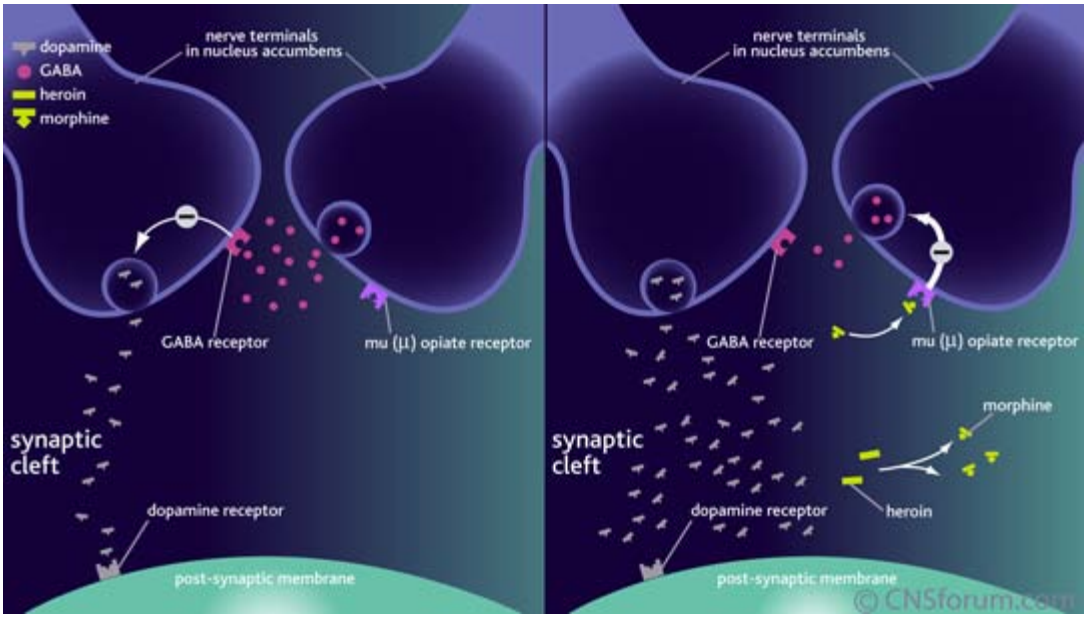
۱ ۲ ۳ - مکانیسم عمل مرفین و گیرنده های اپیوئیدی

به نظر می رسد مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک که از ناحیه تگمنتوم به هسته آکومبنس امتداد می یابد برای شروع وابستگی فیزیولوژیکی به اپیوئیدها ضروری باشد (Manzanedo,2001). اکثر داروهایی که مورد سوء مصرف واقع می شوند (داروهای اعتیاد آور)، شلیک نرونی دوپامینرژیک را در مغز میانی و رهایش

دوپامین را در هسته آکومبنس افزایش می دهند (Di Chiara,1988). تخریب سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک باعث مهار پاداش دارویی می شود (Spanagel,1999; Shippenberg et al.,1993; Bechara et al.,1998) مرفین فعالیت دوپامین را در هسته اکومبنس و ناحیه تگمنتوم شکمی (مسیر پاداش مغز) تنظیم می کند. آن به عنوان یک آگونیست قوی بر گیرنده اپیوئیدی μ اثر گذاشته و با اتصال به این گیرنده، موجب مهار رهایش GABA از پایانه عصبی می شود و بنابراین اثر مهاری GABA را بر نرون های دوپامینرژیک کاهش می دهد. فعالیت بیش از حد نرون های دوپامینرژیک و رهایش دوپامین به داخل فضای سیناپسی موجب تقویت فعالیت غشاء پس سیناپسی می گردد و با ادامه فعالیت مسیر دوپامینرژیک پاداش، منتهی به احساس سرخوشی ناشی از مصرف مرفین می شود. مرفین به عنوان یک آگونیست، بر گیرنده های κ وδ اثر ضعیفی دارد و فعالیت این گیرنده ها بر فعال شدن مسیر دوپامینرژیک اثر کمی دارد (Katzung,2001). تحریک گیرنده های نیکوتینی مرکزی به ویژه گیرنده های موجود در VTA، رهایش دوپامین را در هسته آکومبنس افزایش می دهد و اثرات پاداشی مرفین را تقویت می کند (Zarrindast et al.,2005).

بدیهی است که اپیات ها بیش از یک محل اثر برای عمل پاداش دارند که از میان آنها می توان به ناحیه تگمنتوم شکمی (Tsuji et al.,1996; Olmstead and Franklin,1997)، هسته آکومبنس (Laviolette et al.,2002) ، هیپوکامپ (Corrigall and Linseman,1988)، آمیگدال (Kelsy and Amold,1994)، ناحیه خاکستری اطراف قنات مغزی (Motta and Brandao,1993)، قشر پیش پیشانی میانی و هیپوتالاموس جانبی (McBride et al.,1999) اشاره کرد.

شکل ۱-۲ مکانیسم عمل مرفین را نشان می دهد.



شکل ۱-۲- مکانیسم عمل مرفین (Katzung,2001).

۱ ۳ - گیرنده های اپیوئیدی

۱ ۳ ۱ - گیرنده های اپیوئیدی و پاداش

گیرنده های اپیوئیدی و لیگاندهای پپتیدی درون زاد بسیار زیاد در سراسر دستگاه عصبی مرکزی (CNS) و بافت های محیطی (PNS) توزیع شده اند. این توزیع وسیع مربوط به نقش مهمی استکه سیستم اپیوئیدی در کنترل عده ای از پاسخ های فیزیولوژیک شامل بی دردی، رفتار هیجانی، یادگیری، حافظه و تنظیم مدارهای پاداش بازی می کند (Bodnar,2008).

وجود گیرنده های غشایی داروهای اپیاتی در مغز اولین بار در سال ۱۹۷۳ توسط سه گروه تحقیقاتی مستقل نشان داده شد (Pert and Snyder,1973; Simon et al.,1973 and Terenius,1973).

شناسایی مولکولی انواع گیرنده های اپیوئیدی به سال ۱۹۹۰ بر می گردد. بعدها با تشخیص سایت های متفاوت اتصال اپیوئیدی در این گیرنده ها، به این نتیجه رسیدند که گیرنده های اپیوئیدی، مشابه هم (homogenous) نیستند (Lord et al.,1977 and Martin et al.,1976).

گیرنده های اپیوئیدی متعلق به فرا خانواده گیرنده های Seven Transmembrain Domain هستند (هفت بار عرض غشاء را طی می کنند) و اثرات سلولی خود را از طریق مزدوج شدن با پروتئین های متصل شونده به گوانوزین تری فسفات (GTP) حساس به توکسین (Gi/Go) اعمال می کنند (Law et al.,2000). در سطح مولکولی، گیرنده های اپیوئیدی خانواده ای از پروتئین ها را تشکیل می دهند که از نظر فیزیکی با پروتئین های G جفت می شوند و از طریق همین تعامل بر روی باز و بسته شدن کانال های یونی اثر می کنند، جابجایی یون کلسیم داخل سلولی را تنظیم می کنند و فسفریلاسیون پروتئین را تغییر می دهند. G- پروتئین مزدوج شده به گیرنده، دارای سه زیر واحد α، β و λ و یک جایگاه متصل شونده به گوانوزین تری فسفات (GTP) می‌باشد (Katzung,2004).

۱ ۳ ۴ - مکانیسم عمل گیرنده های اپیوئیدی

در هنگام اتصال لیگاند به گیرنده اپیوئیدی، زیر واحد α از دو زیر واحد β و γ جدا شده و گوانوزین تری فسفات به زیر واحد α می‌چسبد. زیر واحد α می‌تواند آنزیم آدنیلات سیکلاز را فعال نموده و از ATP، cAMP بسازد. cAMP (آدنوزین منوفسفات حلقوی) در انتقال بسیاری از سیگنال‌های سلولی نقش دارد (Katzung,2004). با افزایش cAMP، پروتئین کایناز A فعال شده و آن موجب فسفریلاسیون پروتئین متصل شونده به عامل پاسخ به آدنوزین منو فسفات حلقوی به نام CREB[1] می شود که در اصل، این جریان منجر به افزایش تحمل و وابستگی اپیوئیدی می‌گردد (Wang et al,2009).

۱ ۳ ۴ ۱ - CREB

یک فاکتور رونویسی زیپ شونده به لوسین است که قادر به فعال کردن رونویسی بسیاری از ژنهای دارای توالی CRE (در پروموتورشان) می باشد. این فاکتور با فسفریله شدن در موقعیت سرین ۱۳۳ و در پاسخ به بسیاری از سیگنال های خارج سلولی مثل نوروتروفین ها و نوروترانسمیترها فعال شده و بیان ژنهای دخیل در بقاء نرونی، تغییر شکل پذیری سیناپسی، تشکیل و تقویت حافظه را تنظیم می کند. CREB و NO

[1] - cAMP response element binding protein

نقش اساسی در بقاء نرون ایفاء می کنند. در واقع، NO این عمل خود را به واسطه تنظیم فعالیت رونویسی CREB انجام می دهد. فعالیت CREB ممکن است در نتیجه فعال شدن مسیر cGMP/PKG وابسته به NO و یا در نتیجه فعالیت کایناز وابسته به کمپلکس کلسیم-کالمودولین (ناشی از رهایش کلسیم از ذخایر حساس به ریانودین) باشد (Antonio,2008).

۱ ۳ ۳ - انواع گیرنده های اپیوئیدی

سیستم اپیوئیدی دارای ۳ گیرنده اصلی μ (میو)، κ (کاپا) و δ (دلتا) می باشد که این گیرنده ها توسط پپتیدهای اپیوئیدی درون زاد فعال می شوند و دارای زیر گونه هایی شامل κ_3، κ_2 ، κ_1 - δ_2 ، δ_1 - μ_2 ، μ_1 می باشند. (Dhawan et al.,1996). گیرنده های اپیوئیدی دیگری نیز شناخته شده اند مانند zeta که توسط مت- انکفالین فعال شده و به عنوان گیرنده فاکتور رشد عمل می کند (Zagon et al.,2002) و epsilon که دارای عمل ضد درد بوده و لیگاند آن بتا- اندورفین می باشد (Wüster et al.,1979). ORL_1 (گیرنده نوسیسپتین) و گیرنده سیگما نیز جزو گیرنده های اپیوئیدی می باشند (Corbett et al.,2006).

الف- گیرنده اپیوئیدی μ (میو):

دسته‌ای از گیرنده های اپیوئیدی که تمایل بسیار زیادی به انکفالین‌ها و بتا – اندورفین‌ها و تمایل کمتری به دینورفین‌ها دارند. آگونیست پروتوتایپ این گیرنده، مرفین می‌باشد در واقع گیرنده میو، از میان آگونیست‌ها، مرفین را برای اتصال ترجیح می‌دهد و همینطور اپیات‌های دیگری را مثل هروئین که بعداً به مرفین متابولیزه خواهند شد (Zhorov,2000). فعالیت گیرنده میو بواسطه اتصال به آگونیستی مانند مرفین باعث ایجاد علائمی می‌گردد. این علائم شامل: بی‌دردی، تسکین، اندکی کاهش فشار خون، خارش، تهوع و استفراغ، سرخوشی، کاهش تنفس، کوچک شدن مردمک و نیز کاهش حرکت لوله گوارش منجر به یبوست می‌باشد(Zhorov,2000). مکان این رسپتورها در مناطقی از مغز شامل کورتکس (لامینای ۳و۴)،

تالاموس، اجسام مخطط، ماده خاکستری اطراف قنات مغزی و همچنین در ماده ژلاتینی طناب نخاعی می‌باشد (Corbett et al.,2006).

ب- گیرنده اپیوئیدی κ (کاپا):

این گیرنده به اپیوئیدهای پپتیدی مثل دینورفین متصل می‌شود. فعالیت این گیرنده وابسته و همراه با پروتئین G از نوع مهاری (Gi) است و بنابراین می‌تواند فعالیت آنزیم فسفو دی استراز را افزایش دهد. در نتیجه، فسفو دی استراز موجب شکستن آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) شده و یک اثر مهاری را در نرون‌ها شکل می‌دهد. مکان این گیرنده در نواحی از مغز مانند هیپوتالاموس [1]، ماده خاکستری اطراف قنات مغزی[2]، کلاستروم[3] و نیز ماده ژلاتینی طناب نخاعی[4] شناسایی شده است (Corbett et al.,2006).

ج- گیرنده اپیوئیدی سیگما:

اتصال اپیوئیدها به گیرنده سیگما، موجب بروز اثرات هالوسینوژنیک[5] و یا توهم زایی وگاهی تشنج و پرش‌های پارادوکسیکال[6] که در حالت اُور دوز اپیوئیدی اتفاق می افتد، می شود. اما از آنجائی که این گیرنده ها نمی‌توانند بوسیله پپتیدهای اپیوئیدی درون زاد فعال شوند، از نظر عملکرد و توالی ژنی کاملاً از سایر گیرنده های اپیوئیدی متفاوتند. بنابراین معمولاً با سایر گیرنده های اپیوئیدی تقسیم‌بندی نمی‌شوند (Corbett et al.,2006).

د- گیرنده اپیوئیدی δ (دلتا):

انکفالین‌ها به عنوان لیگاند درونزاد این گیرنده ها محسوب شده و اتصال آنها به گیرنده های دلتا می‌تواند موجب بی‌حسی، البته کمتر از اثر گیرنده های میو گردد. مکان این گیرنده در هسته های پل مغزی

---

[1] - Hypotalamus
[2] - Periaquedutal gray
[3] - Clastrum
[4] - Substantia gelatinaosa
[5] - Hallucinogenic
[6] - Paradoxicall

(Olfactory cortex) کورتکس بویایی ، (Amygdala) هسته بادامی , (Pontine nuclei)

وکورتکس نواحی عمقی مغز (Deep cortex) شناسایی شده است (Corbett et al.,2006).

ه- گیرنده ORL_1:

مکان این گیرنده در نواحی از مغز مانند کورتکس، آمیگدال، هیپوکامپ، هیپوتالاموس و طناب نخاعی شناسایی شده است. فعالیت این گیرنده موجب اضطراب، افسردگی، میل و اشتیاق و افزایش تحمل به آگونیست های گیرنده μ می شود.

از بین گیرنده های اپیوئیدی، گیرنده μ (میو) و سپس گیرنده δ (دلتا) بیشترین نقش را در افزایش وابستگی و تحمل اپیوئیدی بازی می کنند (Corbett et al.,2006).

۱ ۳ ۴ - مکانیسم های تنظیم کننده مسیر پاداش به وسیله گیرنده های سیستم اپیوئیدی درونزاد و گیرنده های دیگر

تحقیقات نشان داده است که تعدادی از گیرنده ها، مسیرهای عصبی و نواحی مجزای سیستم عصبی مرکزی در مکانیسم های پاداش مغز درگیرند (McBride et al.,1999). اثرات پاداشی اپیات ها مانند مرفین و هروئین از طریق گیرنده های اپیوئیدی μ موجود بر غشاء نرون های حد واسط GABAergic مغز میانی تظاهر می کند و دوپامین خارج سلولی نقش تحریک را در این جریان به عهده دارد (Johnson,1992). فعالیت گیرنده های μ مزدوج شده با G_{α} پروتئین مهاری[1]، باعث مهار بازدارندگی گاباارژیک بر نرون های دوپامینی مغز میانی شده و از این طریق سرعت تحریک و نیز مقدار رهایش دوپامین را در هسته آکومبنس افزایش می دهد (Bozarth,1987). گیرنده های اپیوئیدی و لیگاندهایشان علاوه بر فرآیندهای پاداش در تنظیم اثرات نوروشیمیایی و رفتاری داروهای مخدر نقش مهمی را بازی می کنند. این گیرنده ها در ناحیه تگمنتوم شکمی، هسته آکومبنس، هیپوتالاموس، قشر پیش پیشانی و extended amygdale وجود دارند (Delfs et al.,1994 and Mansour et al.,1995) . نرون های حدواسط انکفالینرژیک در ناحیه

[1]- Gαi

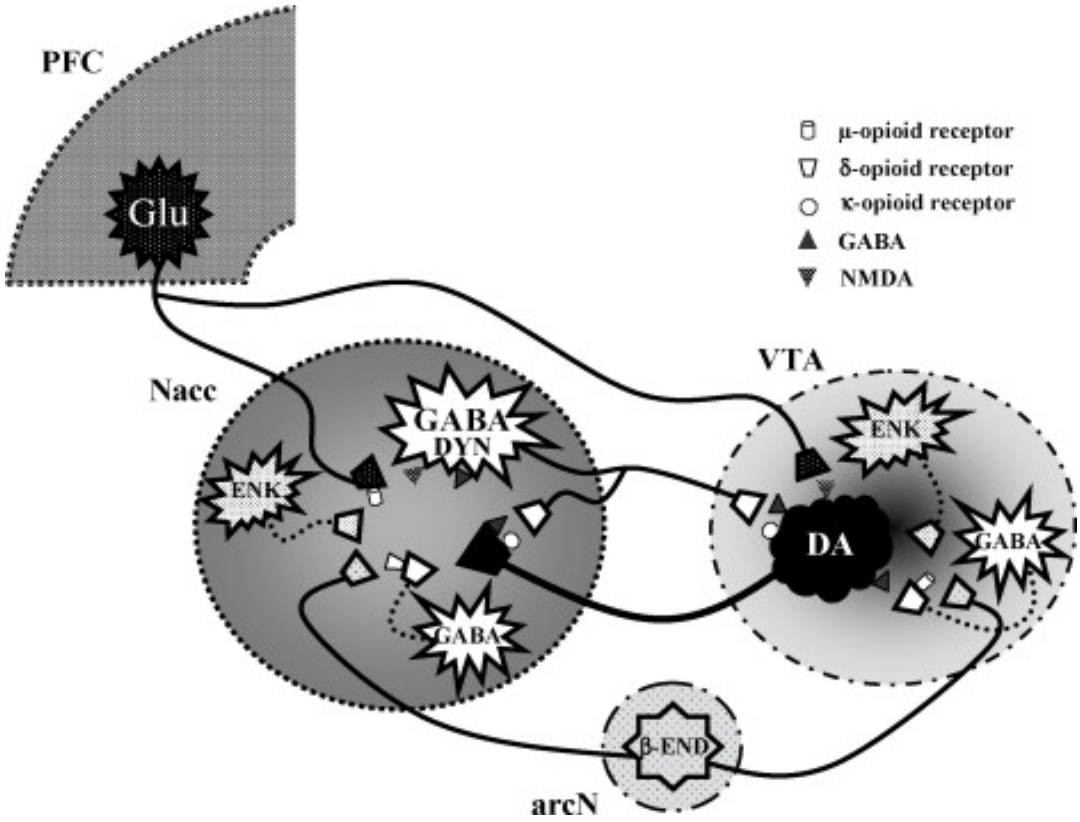
تگمنتوم شکمی و هسته آکومبنس وجود دارند. رهایش انکفالین درونزاد در VTA احتمالا با اثر بر گیرنده های اپیوئیدی μ واقع در نرون های حدواسط گاباارژیک پیش سیناپسی، نوروترانسمیتر گابا را مهار و به این طریق رهایش دوپامین را در هسته آکومبنس تسهیل می کند (Trigo et al.,2009) . انکفالین رهایش دوپامین را ، احتمالا با فعال نمودن گیرنده های μ وδ در در هسته آکومبنس موجب می شود. بتا- اندورفین در ناحیه تگمنتوم شکمی و هسته آکومبنس از نرون های هسته قوسی (arcN)[1]، هیپوتالاموس، احتمالا با فعال نمودن گیرنده μ موجب رهایش دوپامین می شود. گیرنده های κ با لیگاند خود – دینورفین – در ناحیه تگمنتوم شکمی و هسته آکومبنس بسیار فراوانند. فعالیت این گیرنده ممکن است فیدبکی در مقابل مقادیر زیاد رهایش دوپامین ناشی از مصرف داروهای مخدر و بر خلاف عمل داروهای موثر بر مسیر پاداش باشد (Trigo et al.,2009).

تاثیر اپیوئید ها بر سیستم گاباارژیک در هسته آکومبنس و ناحیه تگمنتوم شکمی بسیار قابل اهمیت است (Xi ZX and Stein,2002). به این ترتیب که اپیوئیدها اینترنرون های گاباارژیک VTA را مهار کرده و رهایش GABA را از پایانه هایشان کاهش می دهند که این امر منجر به حذف اثر نافی GABA بر نرون های دوپامینی و تحریک این نرون ها در VTA و در نتیجه، افزایش دوپامین در NAc می شود (Xi ZX and Stein,1998). اثرات مهاری GABA در مغز، به واسطه دو دسته گیرنده $GABA_B$ و $GABA_{A/C}$اعمال می شود. دسته اول سرعت بیشتری در کار خود دارند (Couve et al.,2000; Li et al.,2004). گیرنده های نوع $GABA_B$ فرآیندهای حافظه را در الگوهای یادگیری تنظیم می کنند (Castellano et al.,1989) . مطالعات نشان داده است که فرآیند پاداش اپیوئیدی، به ویژه از طریق گیرنده های نوع $GABA_A$ تنظیم می شود (Laviolette and Kooy,2001). Xi و Stein در سال ۱۹۹۸ نشان دادند که فعالیت گیرنده های $GABA_A$ که هم بر روی غشاء نرون های دوپامینرژیک و هم اینترنرون های گاباارژیک VTA یافت می شوند، اثرات مخالفی (مهار مستقیم و در صورت حذف اثر نافی

[1] - Arcuate nucleus

آنها، تحریک غیرمستقیم) بر رهایش دوپامین مزولیمبیک نشان می دهند. همچنین، بین اپیوئیدها و سیستم کولینرژیک تداخل عمل وجود دارد (Walker et al.,1991; Sharif and el-Kadi,1996; Li et al.,2001). رهایش استیل کولین سیناپسی در VTA، اثر تحریکی بر فعالیت نرون های دوپامینی دارد (Greba et al.,2000). گیرنده های μ و δ که در پایانه های کولینرژیک مستقرند، معمولا توسط سیستم اپیوئیدی مهار می شوند (Heijna et al.,1990). Decker و Mc Gaugh در سال ۱۹۹۱ نشان دادند که مرفین، موجب مهار فعالیت کولینرژیک می گردد. رهایش استیل کولین سیناپسی (Ach) در VTA ، یک اثر تحریکی بر فعالیت نرونی دوپامین دارد (Greba et al.,2000; Calabresi et al.,1989).

شکل۱-۳ مسیر پاداش و گیرنده های اپیوئیدی موثر در این مسیر را نشان می دهد.



شکل ۱-۳- گیرنده های اپیوئیدی در مسیر پاداش (Trigo et al., 2009) .

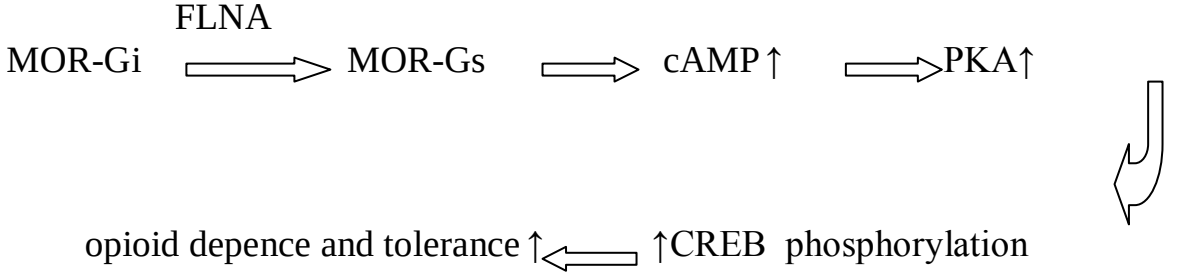
PFC: قشر پیش پیشانی، VTA: ناحیه تگمنتوم شکمی، Nacc: هسته آکومبنس، arcN: هسته قوسی

DA: دوپامین، Glu: گلوتامات، β-END: بتا اندورفین، ENK: انکفالین، DYN: دینورفین(Trigo et al.,2009).

۱ ۴ ۵ - سیگنالینگ تحریکی گیرنده اپیوئیدی میو

شکل۱-۴ ، سیگنالینگ تحریکی گیرنده میو را نشان می دهد. با اتصال اپیوئید به گیرنده میو (MOR) ، زیر واحد α در G- پروتئین مزدوج شده به گیرنده، از دو زیر واحد β و γ جدا شده و در نتیجه موجب فعال شدن آنزیم آدنیلات سیکلاز (AC) و به دنبال آن، ساخت آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) از آدنوزین تری فسفات (ATP) می‌شود. اتفاقی که در ابتدای این سیگنالینگ می‌افتد سوئیچ یا جابجایی G پروتئین تحریکی و مهاری است. در ابتدا، G پروتئین مهاری (Gi) به MOR متصل می‌شود. اما برای

راه‌اندازی سیگنالینگ تحریکی، Gi باید جای خود را به Cs (G پروتئین تحریکی) بدهد. این سوئیچ انجام نخواهد شد مگر بواسطه فیلامین A (FLNA). گیرنده میو تمایل زیادی برای اتصال به فیلامین A (قطعه پنتاپپتیدی آن) دارد و بنابراین به محض اتصال گیرنده میو به قطعه پنتاپپتیدی فیلامین A ، این فرصت برای Gi پیش می‌آید تا از گیرنده میو جدا شده و Gs جایگزین آن گردد. بنابراین سیگنالینگ تحریکی بواسطه اتصال گیرنده میو به G پروتئین تحریکی راه می‌افتد (Wang et al.,2009).



شکل ۱-۴- طرحی از سیگنالینگ تحریکی گیرنده میو.

FLNA

فیلامین A، یک پروتئین ساختمانی است که می‌تواند به اکتین متصل شده و موجب حرکت سلولی گردد. همچنین می‌تواند به واسطه برهم کنش‌هایی که با انواع رسپتورها و مولکول‌های سیگنالینگ انجام می‌دهد، فرآیند سیگنالینگ سلولی را تنظیم کند. Onoprishvili اولین کسی بود که واکنش متقابل بین FLNA و MOR را ارائه داد و نشان داد که اتصال FLNA به MOR موجب حساسیت زدایی و فرو تنظیمی[1] گیرنده میو می‌گردد (Wang et al.,2009).

۱ ۴ - تحمل و وابستگی اپیوئیدی

تجویز مکرر دوزهای درمانی مرفین یا مشتقات آن باعث می گردد که این مخدرها تدریجا اثرشان را در همان دوز مصرفی از دست بدهند. این پدیده، تحمل و وابستگی (Tolerance) نام دارد. در این حالت برای به

[1] - Downregulation

دست آوردن پاسخ اولیه، مقادیر بیشتری از دارو باید تجویز شود. وابستگی دارویی به اپیوئیدها با یک سندرم ترک یا پرهیز نسبتا اختصاصی، مشخص می شود (Katzung,2004). وابستگی در ۲ مرحله اتفاق می افتد:

۱ -وابستگی روانی - پیدایش حالت نشاط، بی تفاوتی نسبت به محرک ها و آرامش ناشی از مصرف اپیوئیدها حرص و ولع روحی افراد را نسبت به مصرف این داروها برمی انگیزد و با ادامه مصرف، وابستگی فیزیکی ایجاد می شود.

۲ -وابستگی فیزیکی - پیدایش وابستگی فیزیکی نسبت به اپیوئید های نوع μ پس از تجویز مکرر آن یک ملازم همیشگی تحمل به این داروها می باشد. قطع ناگهانی مصرف این داروها ، موجب بروز یک سندرم ترک یا پرهیز مشخص می گردد که انعکاسی از واکنش اغراقی بدن برای رهایی از اثرات فارماکولوژیک حاد اپیوئیدها می باشد. علائم و نشانه های این سندرم عبارتند از: آبریزش بینی، ترشح اشک، خمیازه، لرز، راست شدن موها، تند شدن تنفس، افزایش دمای بدن، دردهای عضلانی، اسهال و استفراغ، اضطراب و پرخاشگری. در مورد مرفین، نشانه ها ۱۰-۶ ساعت پس از آخرین دوز دارو آغاز می شود، درعرض ۴۸-۳۶ ساعت به اوج خود می رسد و سپس به تدریج کاهش می یابد و معمولا در طی ۵ روز اکثر آثار اعتیاد از بین می رود. تزریق نالوکسون به افرادی که وابستگی فیزیکی به اپیوئیدها دارند موجب آغاز علائم سندرم ترک می شود که در عرض ۲۰-۱۰ دقیقه، شدت علائم به حداکثر می رسد و پس از یک ساعت فروکش می کند (Katzung,2004).

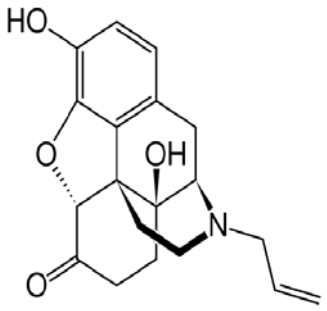
۱ ۵ - نالوکسون

نالوکسون دارویی است که برای درمان مصرف مقدار بیش از حد اپیوئیدی استفاده می‌شود. (اور دوز مرفین و یا هروئین). نالوکسون بویژه برای جبران کاهش علائم حیات مربوط به سیستم عصبی مرکزی و سیستم تنفسی کاربرد دارد. اسامی تجاری نالوکسون شامل: نارکان[1]، نالون[2]، نارکانتی[3] و گاهی اوقات به طور نادرست،

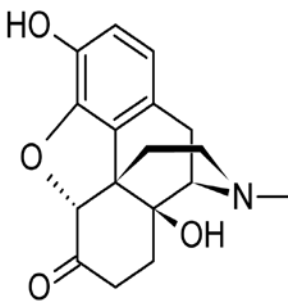
[1] - Narcan
[2] - Nalone
[3] - Narcanti

نالترکسیت[1] نامیده می‌شود که آن ممکن است با نالتروکسون[2] اشتباه شود. در حالی که نالتروکسون از لحاظ کیفی اثرات متفاوتی با نالوکسون دارد و بیشتر برای درمان وابستگی کاربرد دارد تا درمان اور دوز اپیوئیدی.

نالوکسون از تبائین سنتز می‌شود و ساختمان شیمیائی نالوکسون به ساختمان شیمیایی اکسی مورفون شباهت دارد. تنها تفاوت آن این است که در نالوکسون یک گروه آلیل (allyl) به جای گروه متیل روی اتم نیتروژن (در اکسی مورفون) قرار می‌گیرد. نام نالوکسون از N-allyl و Oxymorphone مشتق شده است (Rx List).



شکل ۱-۵- نالوکسون (IUPAK)



شکل ۱-۶- تبائین (IUPAK)

شرح داروئی نالوکسون:

نالوکسون به صورت نالوکسون هیدروکلراید تهیه می‌شود. در واقع آن به صورت یک پودر سفید رنگ است که در آب، اسیدهای ضعیف، آلکالی‌های قوی و در الکل، محلول است ولی در اتر و کلروفرم نامحلول است و به صورت آمپول‌های یک میلی‌لیتری و با pH =۳-۴/۵ تهیه می‌گردد. هر ml برای تزریق، دارای ۰/۴ میلی‌گرم نالوکسون هیدروکلراید، ۸/۶ میلی‌گرم سدیم کلراید، ۱/۸ میلی‌گرم متیل پارابن و ۰/۲ میلی‌گرم پروپیل پارابن در آب می‌باشد. نالوکسون می‌تواند به شکل‌های داخل رگی، عضلانی، زیر جلدی و حتی به صورت اسپری بینی تجویز گردد. جدول ۱-۲ اطلاعات داروئی نالوکسون را نشان می دهد (Rx List).

[1] - Naltrexate
[2] - Nalteroxone

۱ ۵ ۱ - اثرات جانبی نالوکسون:

این اثرات شامل: ضعف و ناتوانی، سردی، سردرد، التهاب، درد، دردشکمی، دردپشت، گشادی عروق، اسهال، حالت تهوع و استفراغ، بی‌خوابی و تعریق و نیز سندرمی به نام سندرم ترک می باشد. نالوکسون بواسطه تمایل (affinity) بسیار زیاد برای اتصال به گیرنده های μ سیستم عصبی مرکزی و سپس مسدود کردن این گیرنده ها، می‌تواند بلافاصله نشانه‌های ترک را بروز دهد (Rx List).

آزمایشات نشان داده است که دوزهای کم نالوکسون قادرند فقط پاسخ شرطی معکوس را شکل دهند که به آن جزء منفی هیجانی[1] ترک می‌گویند. در مقایسه، دوزهای بالاتر نالوکسون قادرند علائم ترک را کامل کنند و نشانه‌های جسمی[2] را بروز دهند (Frenois et al.,2002). مطابق با یافته های قبلی، فعالیت نرون‌های هسته مرکزی آمیگدال، در ترک القاء شده با نالوکسون (پاسخ شرطی معکوس) افزایش می‌یابد. در واقع مصرف گلوگر مغزی در این نرون‌ها افزایش یافته و بیان شدیدی از C-Fos mRNA در آن‌ها صورت می‌گیرد. C-Fos یک فاکتور رونویسی و مارکری برای فعالیت نرونی می‌باشد. مطالعات نشان داده است که ترک اپیوئیدی، بیان پروتئین C-Fos را در نواحی از مغز که در وابستگی روانی و فیزیکی نقش دارند افزایش می دهد (Hamlin et al.,2004). مطالعات نشان داده است که ساختارهای مختلف مغز در پاسخ به نالوکسون، متفاوت عمل می‌کنند. بر این اساس نواحی مختلف مغز را به دو دسته تقسیم می‌کنند:

۱ - Less sensitive: نواحی از مغز که حساسیت کمتری به نالوکسون دارند . این نواحی شامل: هسته‌های دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک، نواحی حرکتی اجسام مخطط مغز، هیپوتالاموس و ناحیه خاکستری دور قنات مغزی می باشد (Frenois et al.,2002).

۲ - High sensitive: نواحی از مغز که حساسیت بیشتری به نالوکسون دارند. این نواحی شامل: ، هسته های جانبی سپتوم، هسته های مرکزی وقاعده ای کناری آمیگدال و ناحیه CA1 هیپوکامپ می‌باشد. نتایج

[1] - Emotional negative component
[2] - Somatic syndrome

نشان داد که نواحی ذکر شده می‌توانند بویژه جزء منفی هیجانی سندرم ترک را تنظیم کنند (Frenois et al.,2002).

مطالعات الکتروفیزیولوژی که در این رابطه انجام شد نشان داد که تزریق دوز بسیار کم آنتاگونیست‌هایی مانند نالوکسون، سیگنالینگ تحریکی گیرنده های اپیوئیدی را متوقف کرده و مانع افزایش تحمل و وابستگی به اپیوئیدها می‌شود. به همین دلیل است که در کلینیک‌ها و در بیمارانی که بدلیل داشتن درد زیاد اپیوئید تراپی می‌شوند، همزمان با تزریق اپیوئید، از دوز کم نالوکسون استفاده می‌شود تا هم عمل ضد درد اپیوئیدها تقویت شود و هم از افزایش تحمل و وابستگی بیمار جلوگیری گردد (Wang et al.,2009).

۱ ۵ ۴ - مکانیسم عمل نالوکسون:

نکته جالبی که در مورد نالوکسون وجود دارد این است که تیمار همزمان مرفین و دوز بسیار پائین نالوکسون، تحمل و وابستگی اپیوئیدی را بواسطه جلوگیری از تغییرات سیگنالینگ تحریکی اپیوئیدها کاهش می‌دهد. این اثر مهاری در نالوکسون بواسطه تمایل بسیار بالای آن در واکنش با گیرنده μ ایجاد می‌گردد (Wang et al.,2009). نالوکسون بواسطه تمایل بسیار بالا به فیلامین A، به آن متصل شده و مانع از بر همکنش میورسپتور و فیلامین A می‌شود. بنابراین سوئیچ Gi به Gs انجام نمی‌شود زیرا اتصال فیلامین A به میورسپتور امکان تعویض G- پروتئین مهاری را با G – پروتئین تحریکی مهیا می کند. بنابراین، فعالیت cAMP و در ادامه PKA کاهش یافته ، فسفریلاسیون CREB انجام نشده و در نتیجه منجر به کاهش تحمل و وابستگی اپیوئیدی می‌گردد. بنابراین، تخریب برهمکنش فیلامین A و میورسپتور از طریق اتصال نالوکسون به فیلامین A، در واقع مانع جابجایی وسوئیچ تزویج Gs – پروتئین در میورسپتور القاء شده با مرفین می‌گردد و این عمل، هم موجب اثر مهاری برتزویج Gs پروتئین با میورسپتور و هم باعث کاهش مقدار cAMP می‌شود (Wang et al.,2009).

شکل ۱-۷ مکانیسم عمل نالوکسون و چگونگی اثر مهاری آن بر سیگنالینگ تحریکی اپیوئیدی را نشان می دهد.