



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه :

جهت دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع :

**بررسی اثر مهارکنندگان فسفو دی استراز بر بی
دردی ناشی از مرفین در موش سوری**

اساتید راهنما :

جناب آقای دکتر محمد شریف زاده

جناب آقای دکتر محمد عبداللهی

کتابخانه داروسازی
تهران

۱۳۸۶ / ۴ / ۲

نگارش :

امیر پیمان حاج رسولیها

شماره پایان نامه: ۴۶۸۲

سال تحصیلی: ۱۳۸۵-۸۶

۹۰۵۱۶

تقدیم به اساتید راهنمای بزرگوارم

و پدر و مادر ارجمندم

۹۰۵۱۹

فهرست :

خلاصه

- ۱..... فصل اول: درد.....
- ۲..... تعریف درد.....
- ۳..... راه کلاسیک درد.....
- ۶..... اشکال مختلف درد.....
- ۷..... ترانسمیترهای شیمیایی حس درد.....
- ۹..... تئوری Gate control.....
- ۱۰..... سیستم های تضعیف درد در مغز.....
- ۱۱..... بی دردی ناشی از تحریک. Stimulation- Produced Analgesia (SPA).....
- ۱۲..... فصل دوم: سیستم پیونیدی.....
- ۱۳..... اصطلاحات مربوط به اپیاتها.....
- ۱۵..... گیرنده های اپیونیدی.....
- ۱۷..... گیرنده های دلتا.....
- ۱۸..... آگونیست ها و آنتاگونیست ها.....
- ۱۸..... توزیع گیرنده دلتا.....
- ۱۹..... گیرنده های کاپا.....

- ۱۹..... آگونیسست ها و آنتاگونیسست ها.
- ۲۰..... توزیع گیرنده کاپا.....
- ۲۰..... گیرنده های مو.....
- ۲۱..... آگونیسست ها و آنتاگونیسست ها.....
- ۲۲..... توزیع گیرنده مو.....
- ۲۲..... فارماکو کینتیک اپیوئیدها.....
- ۲۴..... اثرات و موارد استفاده از مرفین.....
- ۲۵..... کاربردهای بالینی مسکن های اپیوئیدی.....
- ۲۶..... مکانیسم عمل اپیوئیدها.....
- ۲۷..... مکانیسم های ایجاد بی دردی توسط اپیوئیدها.....
- ۲۹..... فصل سوم: نقش واسطه های نوکلئوتیدی در فرایند ایجاد درد.....
- ۳۰..... پیامبرهای ثانویه درون سلولی.....
- ۳۱..... ادنوزین مونو فسفات حلقوی.....
- ۳۱..... گوانوزین مونو فسفات حلقوی.....
- ۳۱..... اعمال نوکلئوتیدهای حلقوی.....
- ۳۲..... نیتریک اکساید.....
- ۳۳..... مسیر نیتریک اکساید گوانوزین مونو فسفات حلقوی.....

فصل چهارم: فسفودی استرازاها و مهارکنندگان فسفودی استرازاها..... ۳۵

نقش واسطه های نوکلئوتیدی در فرایند ایجاد درد..... ۳۶

فسفودی استرازاها و مهارکنندگان آنها..... ۳۸

مهار فسفودی استراز..... ۴۰

فصل پنجم: مواد و روشها..... ۴۲

فصل ششم: نتایج و بحث..... ۴۸

منابع..... ۶۲

خلاصه :

ترکیبات دردزایی (hyperalgesic agents) که به عنوان محرک مستقیم گیرنده درد شناخته شده اند، شامل محصولات آراشیدونیک اسید/سیکلو اکسیژناز (نظیر پروستاگلندین های E_2 و I_2) و آمین های سمپاتومیمتیک هستند. این محرک های رسپتور درد به نوبه خود از طریق رهایش چرخه ای از سایتوکاین ها نظیر TNF_α ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ و $IL-8$ آزاد شده اثرات خود را اعمال می نمایند.

مکانیسم مولکولی ایجاد درد توسط این محرک های مستقیم به طور کامل شناسایی نشده است. شواهد تجربی نشان می دهند که تنظیم حساسیت رسپتورهای درد در نورون های حسی اولیه، احتمالاً از طریق کنترل تعادل غلظت های Ca^{2+} /cyclic AMP و cyclic GMP صورت می پذیرد. به عنوان مثال مشخص شده که رسپتورهای پروستاگلوئیدی و آدرنوسپتورها با آنزیم آدنیلات سیکلاز (مسئول سنتز cAMP) اتصال دارند. همچنین تجویز آنالوگ های پایدار cAMP و یا مهارکنندگان فسفودی استراز اثر دردزایی پروستاگلندین E_2 را تقویت نموده است.

در مطالعه حاضر اثرات بی دردی حاصل از تجویز سه دارو از خانواده مهارکنندگان فسفودی استراز (تئوفیلین، پنتوکسی فیلین و میلرینون) بررسی شده است. همچنین تاثیر تجویز همزمان این داروها با مرفین سولفات مورد مطالعه قرار گرفته است. تجویز داخل صفاقی سه مهارکننده فسفودی استراز سبب بروز پاسخ بی دردی در موشهای سوری نر گردید. تئوفیلین با دوزهای 100 mg/kg و 50 mg/kg latency در تست Tail-flick را افزایش داده و به این ترتیب سبب بروز پاسخ بی دردی در حیوان شده است. تجویز

دوزهای 4.5 mg/kg و 150 mg/kg و 100 و 50 و 25 از داروی پنتوکسی فیلین و دوزهای 4.5 mg/kg و 3 میلرینون نیز نتایج مشابهی در پی داشته است. به علاوه کلیه این دوزها اثر بی دردی دوز کوچک مرفین را بهبود بخشیده اند. در پایان یافته های این مطالعه نشان می دهد که مهارکنندگان فسفودی استراز با تغییر بالانس غلظتهای نورونی cAMP و cGMP می توانند در کنترل فرایند درد موثر باشند. این نتایج می تواند در توسعه کلاس جدیدی از داروهای مسکن موثر باشد.

فصل اول

درد

فصل اول : درد

تعریف درد

درد جزئی از یک سیستم آگاهی دهنده است که از میزبان در مقابل آسیب بافتی در شرف وقوع یا در حال پیشرفت محافظت می کند. از لحاظ کلینیکی واضح است توصیف درد یعنی تعیین محل درد، طول مدت درد، شدت و اثرات رفتاری درد، فاکتور مهمی برای تشخیص بیماری و ارزیابی درمان آن می باشد. احساس درد، واکنش های رفلکسی و یا آگاهانه ای را به دنبال دارد که سبب واکنش شخص و برطرف کردن عامل مولد درد می شود^(۱).

هدایت حس درد توسط اعصاب محیطی که از طریق نخاع با مراکز بالاتر در ارتباط هستند صورت می گیرد. پایانه های اعصاب محیطی که وظیفه ابتدایی آنها احساس و انتقال سیگنال های درد است، گیرنده های درد (nociceptor) نامیده می شوند.

انتقال سیگنال ها توسط گیرنده های درد از سلولهای عصبی محیطی که به ریشه پشتی نخاع ختم می شوند، آغاز می شود. در شاخه پشتی نخاع ارتباطاتی با فیبرهای بالارو و پایین رو من جمله راههای نخاعی- تالاموسی، نخاعی- گردنی، نخاعی- شبکه ای و نخاعی- هیپوتالاموسی برقرار می شود. سیگنال های درد در حین انتقال در ساقه مغز به سمت تالاموس که اولین سطح آگاهی از درد است، فرستاده می شوند. از آنجا بخشی از سیگنال ها به سمت شیار postcentral در قشر مغز، جایی که کیفیت و موقعیت درد شناسایی می شود، پیش می روند^(۱).

راه کلاسیک درد

سه دسته نورون، سیگنال های درد را از محیط به قشر مغز منتقل می نمایند :

نورونهای دسته اول شامل نورون هایی هستند که جسم سلولی آنها در گانگلیون شاخه پشتی واقع است و آکسون آنها در شاخ پشتی طناب نخاعی کشیده شده است. در شاخ پشتی آکسون نورون های دسته اول با نورون های دسته دوم سیناپس برقرار می کند. آکسون نورونهای دسته دوم با عبور از میان رابط قدامی نخاع از (STT) Spinothalamic tract به سمت تالاموس بالا می رود. در تالاموس این آکسون با نورون های دسته سوم سیناپس برقرار می کند که این نورون ها از میان کپسول داخلی و Corona radiata به شیار postcentral در قشر مغز می روند^(۱).

الف) فیبرهای آوران اولیه درد

آوران های اولیه به دو دسته فیبرهای میلیه A و δ و فیبرهای بدون میلین C تقسیم می شوند. گیرنده های درد سیگنال های خود را عمدتاً از طریق این آوران ها انتقال می دهند.

اکثر آوران های درد فیبرهای بدون میلین C می باشند. گیرنده های درد واقع روی فیبرهای C به نام C-polymodal nociceptor نیز نامیده می شوند که نشاندهنده حساسیت متغیر آنها به محرکهای مکانیکی، حرارتی و شیمیایی می باشد.

فیبرهای میلیه A و δ از فیبرهای بدون میلین ضخیم تر بوده، سرعت هدایت آنها

۱۲ تا ۳۰ متر بر ثانیه است و بنابراین سبب انتقال سریعتر ایمپالس ها می شوند.

فیبرهای میلینه سیگنال‌ها را از گیرنده‌های دردی که عمدتاً به محرک مکانیکی پاسخ می‌دهند (mechanoreceptor) هدایت می‌کند. در ضمن بخش کوچکی از این گیرنده‌ها به حرارت (mechano-thermal nociceptor) و یا سرما (High-threshold mechanocceptor) پاسخ می‌دهند. فیبرهای میلینه A و δ به خصوص به تحریک تیز و نقطه‌ای نظیر فرورفتن خار حساس هستند و درد سوزنی را انتقال می‌دهند. درد سوزنی به خوبی متمرکز بوده طول مدت آن کوتاه می‌باشد.

فیبرهای بدون میلین C، احساس درد کند (dull) یا سوزشی (burning) را انتقال می‌دهند. این نوع درد دارای شروع کند، ماهیت پراکنده و طول مدت نسبتاً بالا است. سرعت هدایت در این فیبرها ۰/۵ تا ۲ متر برثانیه می‌باشد. بی‌حس کننده‌های موضعی به خوبی روی درد آهسته فیبرهای بدون میلین C عمل می‌کنند^(۱).

آوران‌های حسی در شاخ پشتی نخاع، یک یا دو قطعه در Lissauer's tract بالا رفته و به ماده خاکستری شاخ پشتی ختم می‌شوند. در لامیناهای شاخ پشتی، انتهای فیبرها از هم جدا می‌شود. فیبرهای A و δ در لامینای I، V و X ختم می‌شوند و فیبرهای C از طریق لامینای V در لامینای I ختم می‌شوند^(۲).

ب) نورونهای دسته دوم

جسم سلولی این نورون‌ها دسته دوم در شاخ پشتی نخاع واقع است و آکسون آنها

به تالاموس ختم می‌شود. این نورون‌ها به سه دسته تقسیم می‌شوند:

۱- نوروں های Wide Dynamic Range (WDR)

این نوروںها در لامیناهای IV ، V ، VI (به خصوص لامینای V) یافت می شوند. نوروںهای WDR به یک تحریک ملایم پاسخ می دهند و پاسخ آنها با تشدید محرک افزایش می یابد و به فیبرهای آوران A و δ ، و C هر دو پاسخ می دهد.

۲- نوروں های Nociceptive-Specific(NS)

این نوروںها در لامینای I واقع شده اند و تنها به محرک مخرب پاسخ می دهند و می توانند بر اثر تحریک حساس شوند.

۳- نوروں های کمپلکس Complex Neurons

این نوروںها در لامیناهای VII و VIII واقع شده اند.

لازم به ذکر است که قسمت عمده نوروںهای دسته دوم را نوروںهای WDR و NS

تشکیل می دهند.

ج) نوروںهای دسته سوم

این نوروںها از تالاموس منشاء گرفته و به سمت قشر مغز پیش می روند و سبب

درک آگاهانه موقعیت و مشخصات محرک دردناک می شوند. نوروںهای دسته سوم در

درک رنج حاصل از درد و واکنش احساسی نسبت به آن دخالت دارند^(۲).

اشکال مختلف درد

۱- درد سریع **fast pain**: این درد یک احساس مشخص تیز و سوزنی بوده و تنها تا زمانی که محرک دردزای حاد وجود دارد، به طول می انجامد. آستانه این نوع درد در تمام اشخاص یکسان می باشد و با تحریک گیرنده های مکانیکی با آستانه تحریک بالا انتقال می یابد.

۲- درد آهسته **Slow pain**: یک احساس درد مقاوم و پراکنده است که حتی پس از خاتمه تحریک دردزای حاد ادامه می یابد. این درد در ارتباط با جنبه های affective-motivational درد بوده و تحمل نسبت به آن از فرد به فرد متفاوت است. گیرنده های درد polymodal تنها هنگامی که محرک دردزا به اندازه کافی قوی باشد، تحریک می شوند و این نوع درد را انتقال می دهند^(۲). تقسیم بندی دیگری نیز برای درد وجود دارد، به این ترتیب که درد به دو نوع فیزیولوژیک و پاتولوژیک دسته بندی می شود.

درد فیزیولوژیک دردی است که در شرایط عادی از محرکهای آسیب رسان و مخرب که گیرنده های با آستانه تحریک بالا را فعال می کنند، ایجاد می شود. این درد بسیار متمرکز و موضعی بوده و در صورت عدم وجود آسیب بافتی زودگذر است. نقش درد فیزیولوژیک آگاه کردن بدن از وجود خطر می باشد که به دنبال آن رفلکس های عقب کشیدن و خم کردن عضو رخ می دهد.

درد پاتولوژیک به دنبال تخریب بافت یا عصب به وجود می آید. این درد در حالت های کلینیکی از محرک های ضعیف یا غیرآسیب رسان ایجاد می شود.

از آنجایی که این درد بر اثر مکانیسم های معمول حسی پدید می آید، لذا ممکن است در غیاب یک محرک مشخص یا در پاسخ به محرک های غیرآسیب رسان، و یا به نحوی اغراق آمیز و طولانی مدت، در پاسخ به محرک های آسیب رسان تولید شود. این حالات بیانگر افزایش حساسیت سیستم حسی می باشد.

پدیده افزایش حساسیت از تغییرات در پایانه های فیبرهای آوران اولیه درد و تغییر در خصوصیات پاسخدهی نورو ن ها در نخاع ناشی می شود. این دو حالت به ترتیب به حساس شدن محیطی و حساس شدن مرکزی تعبیر می شوند^(۳).

ترانسمیترهای شیمیایی حس درد

گیرنده های مکانیکی با آستانه تحریک بالا و گیرنده های درد polymodal دارای L-گلوتامات به عنوان ترانسمیتر می باشند. به علاوه گیرنده های درد polymodal حاوی نورپپتیدهای مختلف بخصوص substance P و calcitonine gene related peptide هستند. چگونگی فعال شدن گیرنده های درد توسط محرک های مختلف کاملاً شناخته شده نیست، اما احتمالاً در برخی موارد گیرنده های درد به طور مستقیم (مثلاً از طریق تحریک مکانیکی) فعال می شوند. اگر چه تحت شرایط مشخص موادی نظیر یون های پتاسیم و هیدروژن، هیستامین، سروتونین، برادی کینین، پروستاگلاندین ها و اندوزین تری فسفات ممکن است به عنوان واسطه عمل نمایند. این مواد توسط محرک دردزا و در طول حالات التهابی دردناک نظیر آبسه و آرتریت در بافت آزاد می شوند. این مواد گیرنده های درد را

فعال و یا حساس می نمایند و به علاوه روی جریان خون موضعی اثر کرده و سبب گشادی عروق و آزادسازی بیشتر مدياتورها می شوند^(۲).

گیرنده های درد در پاسخ به محرک مخرب، می توانند ترکیبات دردزای خود رابه منظور انتقال عصبی آوران و تنظیم واکنش های موضعی نظیر التهاب و ترمیم بافتی آزاد نمایند. مواد دردزا سبب آزادسازی مدياتورهای التهابی از mast cell ها، سلولهای اندوتلیال و سایر سلولهای عصبی و غیرعصبی به اطراف می شوند. حساس شدن گیرنده های درد منجر به کاهش آستانه پاسخ به محرک های مخرب و افزایش شدت پاسخ به محرک می شود. هنگامی که آستانه تحریک انتقال درد کاهش پیدا می کند، در داخل نخاع نیز حساس شدن رخ می دهد.

نوروترنسمیترها و ترکیبات دردزا و ضد درد احتمالی عبارتند از :

سروتونین، هیستامین، برادی کینین، ماده P، استیل کولین، سوماتوستاتین، گاما آمینو بوتیریک اسید GABA، مت-انکفالین، لو-انکفالین، کوله سیستوکنین، انژیوتانسین، آدنوزین، پروستاگلندین ها، لوکوترین ها، ATP، L-گلوتامات، L-آسپاراتات و

تنوع زیاد عوامل موثر در سطوح سیناپسی و گردش خون، سبب کنترل انتقال درد می شود. این عوامل تنظیم مثبت و منفی جریان درد و یک سیستم پیچیده از سیگنال های ابتدایی آهسته و سریع را دربرمی گیرند. گیرنده های درد جلدی می توانند توسط فشار، حرارت و تحریک شیمیایی که از خارج اعمال می شود، فعال شوند. اگر چه شواهدی وجود دارد که مکانیسم های داخلی تحریک درد نیز حائز اهمیت می باشند. این مکانیسم ها