

دانشگاه محقق اردبیلی

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

عنوان پایان نامه: بررسی تاثیر مصرف همزمان فلودیپین با آگونیست گیرنده های A_1 آدنوزینی و یا آنتاگونیست گیرنده های A_{2a} آدنوزینی بر سندرم قطع

اساتید راهنما:

دکتر لطفعلی معصومی

دکتر گیسو محدث

استاد مشاور:

دکتر ناصر احمدی اصل

توسط:

پریسا خلیلی

شهریور ماه ۱۳۸۸

نام خانوادگی دانشجو : خلیلی	نام: پریسا
عنوان پایان نامه: بررسی تاثیر همزمان فلودیپین با آگونیست گیرنده های A_1 آدنوزینی و یا آنتاگونیست گیرنده های $A_2 a$ آدنوزینی بر سندرم قطع	
اساتید راهنما: دکتر لطفعلی معصومی مقدم و دکتر گیسو محدث استاد مشاور: دکتر ناصر احمدی اصل	
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد	رشته: زیست شناسی
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد	گرایش: علوم جانوری
دانشگاه: محقق اردبیلی	دانشکده: علوم
تاریخ فارغ التحصیلی: ۸۸/۶/۱۸	تعداد صفحه: ۷۰
کلید واژه ها: سندرم قطع مرفین، مسدود کننده های کانال کلسیمی، آدنوزین، اسهال، پرش	
<p>چکیده: تاثیر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های آدنوزینی و آنتاگونیست کانالهای کلسیمی در کاهش علائم سندرم قطع مرفین در موشهای سوری بررسی شد. CCPA آگونیست گیرنده های A_1 آدنوزینی ($0.5mg/kg$) و SCH58261 آنتاگونیست گیرنده های آدنوزینی ($1 mg/kg$) و فلودیپین و آنتاگونیست کانالهای کلسیمی با دوزهای ($2.5, 10.5 mg/kg$) مورد استفاده قرار گرفتند. CCPA و SCH58261 بطور معنی داری تعداد پرش را کاهش دادند. همچنین CCPA میزان اسهال را نیز کاهش داد اما SCH58261 در کاهش میزان اسهال موثر نبود. فلودیپین تعداد پرش و میزان اسهال را کاهش داد. تاثیر دوز $5 mg/kg$ در کاهش علائم سندرم قطع معنی دار بود. مصرف همزمان فلودیپین با CCPA یا SCH58261 نیز باعث کاهش معنی دار تعداد پرش و میزان اسهال گردید. نتایج ما نشان داد که آدنوزین از طریق گیرنده های A_1 و گیرنده های $A_2 a$ اثرات خود را بر علائم سندرم قطع اعمال می کند. مسدود کننده کانالهای کلسیمی نیز بروز رفتارهای قطع مرفین را کاهش دادند. فلودیپین همراه با CCPA و SCH58261 توانست علائم سندرم قطع را کاهش دهد.</p>	

فهرست مطالب :

عنوان :	صفحه
فصل اول : کلیات	
۱-۱- ضرورت تحقیق	۱
۲-۱- تاریخچه مواد اپیوئیدی	۱
۳-۱- سیستم اپیوئیدی بدن	۲
۱-۳-۱- گیرنده های اپیوئیدی	۳
۲-۳-۱- فارماکوکینتیک اپیوئیدها	۳
۳-۳-۱- شیمی مرفین و داروهای مشابه مرفین	۴
۴-۳-۱- مکانیسم مولکولی اثر اپیوئیدها	۵
۵-۳-۱- اثرات فیزیولوژیک اپیوئیدها	۵
۶-۳-۱- اثرات مرکزی مصرف اپیوئیدها	۶
۷-۳-۱- اثرات محیطی مصرف اپیوئیدها	۷
۸-۳-۱- کاربردهای درمانی مرفین	۸
۹-۳-۱- تحمل و وابستگی به اپیوئیدها	۸
۱۰-۳-۱- سایر علل تحمل به اپیوئیدها	۱۰
۱۱-۳-۱- وابستگی به اپیوئیدها	۱۰
۱۲-۳-۱- اعتیاد و وابستگی به اپیوئیدها	۱۰
۱۳-۳-۱- اثرات مصرف مزمن اپیوئیدها	۱۱
۱-۴-۱- خواص فارماکولوژیکی آنتاگونیست های اپیوئیدی	۱۲
۲-۴-۱- اثرات آنتاگونیست اپیوئیدها در صورت وابستگی به اپیوئیدها	۱۳
۳-۴-۱- جذب، توزیع و دفع آنتاگونیست های اپیوئیدی	۱۳

..... ۱۳	۵-۱- سندرم قطع مرفین
..... ۱۴	۱-۵-۱- برخی از علل ایجاد علائم سندرم قطع مرفین
..... ۱۵	۶-۱- روش القای وابستگی فیزیکی در حیوانات
..... ۱۶	۷-۱- آدنوزین
..... ۱۷	۱-۷-۱- سنتز و متابولیسم آدنوزین
..... ۱۸	۲-۷-۱- فارماکوکینتیک آدنوزین
..... ۱۸	۳-۷-۱- گیرنده های آنوزینی
..... ۱۹	۴-۷-۱- توزیع مرکزی گیرنده های آدنوزینی
..... ۱۹	۵-۷-۱- نقش گیرنده های آدنوزینی در سیستم عصبی مرکزی
..... ۲۰	۶-۷-۱- توزیع محیطی گیرنده های آدنوزینی
..... ۲۰	۷-۷-۱- نقش گیرنده های آدنوزینی در بافتهای محیطی
..... ۲۳	۸-۱- کلسیم
..... ۲۳	۱-۸-۱- اهمیت یون کلسیم در اعمال فیزیولوژیک
..... ۲۴	۲-۸-۱- کانالهای کلسیمی

فصل دوم: مواد و روش کار

..... ۳۳	۱-۲- مواد و وسایل
..... ۳۴	۲-۲- روش کار
..... ۳۴	۱-۲-۲- حیوانات مورد آزمایش
..... ۳۵	۴-۲-۲- روش ایجاد وابستگی به مرفین
..... ۳۶	۵-۲-۲- روش ایجاد سندرم قطع مرفین
..... ۳۶	۶-۲-۲- روش بررسی علائم سندرم قطع مرفین

۷-۲-۲- آزمایشات انجام شده

۳۶

فصل سوم: نتایج

۱-۳- نتایج حاصل از آزمایش ۱

۳۸

۱-۱-۳- بررسی اثر آگونیست گیرنده A_1 آدنوزین (CCPA) یا آنتاگونیست گیرنده های A_{2a}

۳۸

(SCH58261) بر پرش حاصل از سندرم قطع مرفین

۳-۱-۲- بررسی اثر آگونیست گیرنده A_1 آدنوزین (CCPA) یا آنتاگونیست گیرنده های A_{2a} آدنوزینی

۳۹

(SCH58261) بر اسهال حاصل از سندرم قطع مرفین

۴۱

۲-۳- نتایج حاصل از آزمایش ۲

۱-۲-۳- بررسی اثر مصرف دوزهای مختلف فلودیپین بر پرش ایجاد شده توسط نالوکسان در

۴۱

موشهای وابسته به مرفین

۲-۲-۳- بررسی اثر مصرف دوزهای مختلف فلودیپین بر اسهال ایجاد شده توسط نالوکسان در موشهای

۴۲

وابسته به مرفین

۴۳

۳-۳- نتایج حاصل از آزمایش ۳

۲-۳-۳- بررسی تاثیر مصرف همزمان فلودیپین و آنتاگونیست گیرنده A_{2a} آدنوزینی (SCH58261) بر

۴۴

اسهال ایجاد شده توسط نالوکسان در موش های وابسته به مرفین

۳-۳-۳- بررسی تاثیر مصرف همزمان فلودیپین و آگونیست گیرنده A_1 آدنوزینی (CCPA) بر پرش

۴۵

ایجاد شده توسط نالوکسان در موش های وابسته به مرفین

۳-۳-۵- بررسی تاثیر مصرف همزمان فلودیپین و آگونیست گیرنده A_1 آدنوزین (CCPA) و

۴۶

آنتاگونیست گیرنده A_{2a} آدنوزین (SCH58261) بر تعداد پرش ایجاد شده توسط نالوکسان در موش

۴۶

های وابسته به مرفین

۳-۳-۶- بررسی تاثیر مصرف همزمان فلودیپین و آگونیسست گیرنده A_1 آدنوزین (CCPA) و

آنتاگونیسست گیرنده A_{1a} آدنوزین (SCH58261) بر میزان اسهال ایجاد شده توسط نالوکسان در موش

های وابسته به مرفین

.....۴۷.....

فصل چهارم: بحث

۴-۱- تاثیر مصرف آگونیسست و آنتاگونیسست گیرنده های آدنوزینی بر علائم سندرم قطع مرفین ...۴۹...

.....۵۲..... ۴-۲- تاثیر مصرف فلودیپین بر علائم سندرم قطع مرفین

۴-۳- تاثیر مصرف همزمان آگونیسست و آنتاگونیسست گیرنده های آدنوزینی و فلودیپین بر علائم سندرم

قطع مرفین

.....۵۳.....

۴-۴- تاثیر مصرف همزمان فلودیپین با آگونیسست و آنتاگونیسست گیرنده های آدنوزینی بر علائم سندرم

قطع مرفین

.....۵۴.....

نتیجه گیری

.....۵۶.....

پیشنهادات

.....۵۷.....

منابع :

.....۵۸.....

فهرست اشکال

۹	جدول شماره ۱.....
۴۰	شکل ۱-۱-۳.....
۴۲	شکل ۲-۱-۳.....
۴۳	شکل ۱-۲-۳.....
۴۴	شکل ۲-۲-۳.....
۴۵	شکل ۱-۳-۳.....
۴۶	شکل ۲-۳-۳.....
۴۷	شکل ۳-۳-۳.....
۴۸	شکل ۴-۳-۳.....
۴۹	شکل ۵-۳-۳.....
۵۰	شکل ۶-۳-۳.....

فصل اول : کلیات

۱-۱- ضرورت تحقیق

اعتیاد به مواد مخدر از چنان ابعاد وسیع آسیمی برخوردار است که بی اغراق می توان از آن به عنوان هیولای بزرگ زندگی بشری نام برد. متلاشی شدن شخصیت فردی، نابودی نهاد خانواده، افزایش انواع دیگر آسیب ها و جرایم اجتماعی، کاهش بازدهی کاری و شغلی، افزودن بر افراد بی کار و سربار جامعه، اشغال تخت های بیمارستانی، کاهش نرخ بهداشت عمومی و دهها عارضه دیگر همگی وابستگی تام به میزان معتادان یک جامعه دارد. پدیده اعتیاد به مواد مخدر و توجه به آن به عنوان یک معضل اجتماعی تقریباً پدیده نوظهوری است که از عمر آن شاید بیش از صد و پنجاه سال نمی گذرد. البته مصرف مواد مخدر و حتی عادت و نیز استعمال تفننی بدان، تاریخی طولانی دارد. لیکن از قرن نوزدهم به بعد است که به سبب تأثیر فراوان بر جنبه های متفاوت زندگی اجتماعی انسان ها، توجه بسیاری را به خود جلب کرده است. بنابراین یافتن راههایی برای درمان افراد وابسته به مواد مخدر یکی از دغدغه های اصلی جوامع بشری به شمار می رود.

۱-۲- تاریخچه مواد اپیوئیدی

هرچند اثرات فیزیولوژیکی تریاک ممکن است در تمدن سامری شناخته شده باشد اما اولین نوشته ها مربوط به Theopharastus در قرن سوم قبل میلادی می باشد. کلمه opium از نام یونانی عصاره مشتق شده است زیرا دارو از عصاره خشخاش *Papaver somniferun (Pappy)* گرفته می شود. در قرن دوم Dioscoride اولین کسی بود که تریاک و موارد مصرف آنرا کاملاً توضیح داد. او دستوری برای تهیه محصولی داده بود که diascodion نامیده میشد و منشاء اولیه شربت Poppies میباشد. در

قرن پانزدهم Paracolsus از مرفین استفاده فراوانی می کرد و به آن گوهر فناپذیری "stone of immortality" نام داده بود. در قرن هفده میلادی Sydenham تریاک را با ارزشترین هدیه خدا به انسان نامیده بود. در قرن هفده و هیجده میلادی کوششهایی جهت جدا کردن ماده اصلی که فعالیت تریاک بر اساس آن بود صورت گرفت. محصولاتی که ادعا می شد این ماده اساسی را دارند در طب با نام *Magisterium opii* وارد شدند در حالیکه در حقیقت عصاره تریاک بودند. اولین کسی که سعی کرد پودر کریستالی از تریاک بدست آورد فردی بنام *Bucholz* بود. در سال ۱۸۰۰ تعدادی از داروسازان سعی کردند که این ماده اصلی را جدا کنند و در سال ۱۸۰۶ یک داروساز بنام *Fredric William* از آلمان با جدا کردن یک ماده کریستالی قلیایی که در تریاک وجود دارد در ترکیب با یک اسید مخصوص شرح داد. این داروساز در سال ۱۸۱۷ نتایج خود را منتشر نمود که در آن نام ماده مذکور را مرفین گذاشته بود و بعنوان (*Vegetable alkali*) از آن یاد کرده بود. مرفین از کلمه *Morpheus* (خدای رویای یونانی) گرفته شده است. پس از کشف مرفین سایر آلکالوئیدهای تریاک نیز شناخته شدند و پس از بررسی، روابط ساختمانی مشتقات آنها نیز ساخته شد و با تغییرات ساختمانی، آنتاگونیست این مواد نیز سنتز گردید. اولین بار *Opiate* برای مشخص کردن داروهایی که از تریاک مشتق می شوند مانند مرفین، کدئین و بسیاری از مشتقات نیمه صنعتی مرفین استفاده شد. پس از گسترش مشتقات صنعتی مشابه مرفین، کلمه *opioid* برای اطلاق به تمام داروهای صنعتی و نیمه صنعتی که مشابه مرفین عمل می کنند بکار برده شد، در بعضی موارد *opiate* و *opioid* نیز بکار برده می شوند. اخیراً اپیوئیدها برای اطلاق به آنتاگونیست های داروهای مشابه مرفین هم بکار برده می شوند (۱).

۱-۳- سیستم اپیویدی بدن

آلکالوئیدهای اپیویدی (مثلاً مرفین)، بی دردی را از طریق تاثیر بر مناطقی از مغز که دارای پپتیدهایی با ویژگی های فارماکولوژیک شبه اپیویدی هستند، ایجاد می کنند. عبارت عامی که در حال حاضر برای این مواد درونزا به کار می رود، پپتیدهای درونزا است که جایگزین عبارت قبلی - اندروفین

- شده است. سه خانواده از پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌شناسایی شده‌اند که عبارتند از انکفالین، اندروفین و دینورفین. هر خانواده به ترتیب از یک پروتیین پیش‌ساز مجزا شامل پره‌پرو اپیوملاوکورتین (POMC)، پره‌پرو انکفالین و پره‌پرو دی‌نورفین که هر کدام توسط ژنهای مستقلی کد می‌شوند، به وجود می‌آیند. همه پپتیدهای اوپیوئیدی دارای یک توالی آمینواسیدی مشترک Tyr-Gly-Gly-Phe در قسمت N-ترمینال خود هستند. این موتیف توسط توالی C-ترمینال که معمولاً بین پنج تا سی و یک آمینواسید را دارا است دنبال می‌شود. بتا اندروفین، پپتید اوپیوئیدی اصلی مشتق شده از پروتیین پیش‌ساز پره‌پرو اپیوملاوکورتین می‌باشد. این پروتیین پیش‌ساز علاوه بر بتا اندروفین چند پروتیین غیر اوپیوئیدی به نام‌های آدرنو کورتیکوتروپین (ACTH)، هورمون محرک ملانوسیت (α -MSH) و بتا لیپوتروفین (b -LPH) را نیز کد می‌کند. پروانکفالین نیز حاوی چندین نسخه از مت-انکفالین و یک نسخه از لو-انکفالین است. پرو دینورفین حاوی سه پروتیین با طولهای متفاوت است و همه این سه پروتیین با توالی یکسانی شروع می‌شوند و دینورفین A، دینورفین B و نیو دینورفین نامیده می‌شوند. به تازگی پپتید اوپیوئیدی جدیدی شناسایی شده است که دارای یک توالی هومولوگ با دی‌نورفین A می‌باشد و nociceptin یا اورفین FQ نامیده می‌شود (۴).

۱-۳-۱- گیرنده‌های اوپیوئیدی

سه دسته اصلی از گیرنده‌های اوپیوئیدی در مناطق مختلف دستگاه عصبی و در بافتهای دیگر شناسایی شده‌اند. دسته‌های اصلی گیرنده‌ها عبارتند از: گیرنده‌های مو (μ)، دلتا (δ)، کاپا (k)، سیگما (α) (۶۰). داروهای اوپیوئیدی، آگونیست‌های کامل، آگونیست‌های نسبی و آنتاگونیست‌ها را در بر می‌گیرند. مرفین یک آگونیست کامل برای گیرنده مو (μ)، گیرنده اصلی ضد درد می‌باشد. در مقابل، کدئین یک آگونیست نسبی (یا ضعیف) گیرنده مو است (۳۲).

۱-۳-۲- فارماکوکیتیک اوپیوئیدها

الف) جذب

بیشتر ضد دردهای اوپیوئیدی از طریق زیر جلدی، داخل عضلانی یا دهان جذب می شوند. اگر چه جذب از دستگاه گوارش سریع است بعضی اوپیوئیدهایی که از این راه مصرف می شوند (مانند مرفین)، در معرض متابولیسم گذر اول کبدی قرار می گیرند. در چنین مواردی دوز خوراکی لازم برای یک اثر درمانی مطلوب ممکن است خیلی بیشتر از دوز لازم از راه تزریق باشد چون متابولیسم در عبور اول در اشخاص مختلف به طور قابل ملاحظه ای متفاوت است. پیشگویی دوز خوراکی موثر یک دارو در بیمار خاص ممکن است دشوار باشد.

ب) توزیع

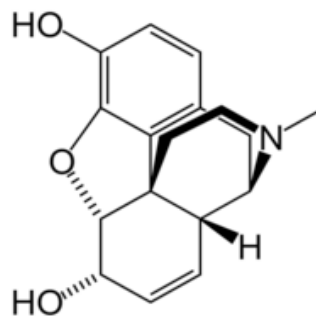
برداشت اوپیوئیدها به وسیله اعضا و بافت های مختلف، تابع عوامل فیزیولوژیک و شیمیایی می باشد. اگر چه همه اوپیوئیدها با پروتئین های پلاسما به درجات مختلف پیوند می شوند، ولی خیلی زود خون را ترک کرده و با غلظت های بالا در بافت هایی با خون رسانی زیاد مانند مغز، ریه ها، کلیه ها و طحال جایگزین می شوند.

ج) متابولیسم

اوپیوئیدها عمدتاً به متابولیت های قطبی (بیشتر گلوکوکورونیدها) تبدیل می شوند (۳).

۱-۳-۳- شیمی مرفین و داروهای مشابه مرفین

اساس ساختمان مرفین توسط **Robinson** و **Gulland** در سال ۱۶۲۵ پیشنهاد شد. اگر چه مرفین در آزمایشگاه به سختی سنتز میگردد، بسیاری از مشتقات نیمه صنعتی مرفین به سهولت از تغییر و تبدیل مولکول مرفین تهیه می شوند.



شکل ۱-۱

کدیئن همان متیل مرفین می باشد که در آن متیل جانشین هیدروژن در گروه هیدروکسیل می گردد. در تیاین هر دو گروه هیدروکسیل متیله شده و دو باند مضاعف بین کربن های ۶، ۷ و نیز ۸، ۱۴ وجود دارد. تیاین تا حدودی فعالیت آنالژزیک دارد و با دوزهای نسبتاً پایین سبب بروز حملات تشنجی میگردد (۱۹).

۱-۳-۴- مکانیسم مولکولی اثر اپیوئیدها

در سطح ملکولی 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 این تعامل بر باز و بسته شدن کانال های یونی تاثیر می گذارند. جابجایی کلسیم داخل سلولی را تنظیم می کنند و فسفوریلاسیون پروتئین را تغییر می دهند. اپیوئیدها کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ را که بر روی پایانه های عصبی پیش سیناپسی قرار گرفته اند، می بندند و بدین ترتیب آزاد سازی ناقل را کاهش می دهند. همچنین از طریق باز کردن کانال های پتاسیمی موجب مهار نورون های پس سیناپسی می شوند. مهار پیش سیناپسی (کاهش آزاد سازی ناقل) آزاد سازی تعداد زیادی از ناقلین عصبی از جمله گلوتامات که اسید آمینه تحریکی اصلی آزاد شده از پایانه های عصبی حس درد است و همچنین استیل کولین، نوراپی نفرین، سروتونین، ماده P نشان داده شده است (۶۰).

۱-۳-۵- اثرات فیزیولوژیک اپیوئیدها

گیرنده مو (آگونیست مرفین) که در ساقه مغز و تلاموس میانی قرار دارند در بی حسی فوق نخاعی، آرامبخشی، مهار تنفس، کند شدن عبور GI، تغییر آزادسازی هورمون و ناقل عصبی و وابستگی فیزیکی دخالت دارد. این گیرنده به دو زیر گروه تقسیم می شود: μ_1 , μ_2 . زیر گروه μ_1 مسئول بی دردی، افوری و آرامش است. در حالیکه زیر گروه μ_2 مسئول تضعیف تنفس، خارش، بی اشتهایی، آزاد شدن هورمون پرولاکتین، سرخوشی و وابستگی است. گیرنده دلتا (آگونیست کتوسیکلازوسین) که در سیستم لیمبیک، ساقه مغز، دیانسفال و طناب نخاعی قرار گرفته در بی حسی نخاعی، سرخوشی، دیس فوری، تضعیف تنفس، تغییر آزادسازی هورمون و ناقل عصبی و وابستگی شرکت می کند. گیرنده کاپا

(آگونیسیت: دلتا - آلانین - دلتا - لوسین - انکفالین) بطور گسترده ای در مغز پراکنده است و در بی حسی نخاعی و فوق نخاعی، کند شدن عبور **GI** و آثار سایکوتومیم تحریک دخیل است. گیرنده سیگما (آگونیسیت **N-allylnormetazocine**) این گیرنده در اثرات دیس فوری، سایکومیمیتیک و افسردگی ناشی از استرس دخالت دارد (۷۱).

۱-۳-۶- اثرات مرکزی مصرف اپیوئیدها

مرفین دارای تاثیر بر روی سیستم عصبی مرکزی و بافت های محیطی است. اپیوئیدها با تاثیر بر روی سیستم اعصاب مرکزی باعث بی دردی، افوری، دیس فوری، خواب آوری، تضعیف مرکز تنفس، تضعیف آزاد کردن کورتیکوتروپین و هورمون گنادوتروپین، آزاد کردن **ADH**، تنگ شدن مردمک چشم، تهوع و استفراغ (با طریق تحریک **CTZ** (Chemo Receptor trigger Zone) اعمال میشود) می شوند. آثار اصلی ضد درد های اپیوئیدی با تمایل به اتصال به گیرنده های مو در دستگاه عصبی مرکزی ظاهر می شود. درد به طور مشخص از دو جزء حسی و عاطفی تشکیل شده است که اپیوئیدها هر دو جزء آن را می توانند تحت تاثیر قرار دهند. با توجه به این مطلب که مکانیسم های عصبی بی دردی شامل دو جزء اثر نخاعی و فوق نخاعی است این مواد بر هر دو جزء درد اثر می گذارند. هر سه گیرنده اصلی با غلظت های زیاد در شاخ خلفی نخاع قرار دارند. این گیرنده ها در نورون های مسئول انتقال درد در نخاع و نیز در رشته های اولیه آوران وجود دارند. آگونیسیت های اپیوئیدی، آزاد سازی ناقل های تحریکی را از رشته های آوران اولیه مهار می کنند در نتیجه اپیوئیدها نورون مسئول انتقال درد در شاخ خلفی نخاع را مستقیماً مهار می کنند. بنابراین، اثر ضد درد پرقدرتی را مستقیماً بر نخاع اعمال می کنند که این تاثیر را اثر نخاعی می نامند. نقاط اتصال اپیوئیدها در مسیرهای نزولی تنظیم کننده درد از اهمیت ویژه ای برخوردار است. از جمله این مسیرها بخش فوقانی شکمی بصل النخاع، لوکوس سرولوئوس و ناحیه خاکستری پیرامون قناتی در مغز میانی است. در این محل ها اپیوئیدها مستقیماً نورونها را مهار می کنند که نشان دهنده تاثیر این داروها بر قسمت فوق نخاعی سیستم عصبی است (۳۲). آگونیسیت های اپیوئیدی، بی دردی را با اتصال به گیرنده های اختصاصی

جفت شده با پروتئین G ایجاد می کنند، این گیرنده ها عمدتاً در مناطقی از مغز و نخاع که درگیر انتقال و تنظیم درد هستند، قرار دارند (۷۱).

۱-۳-۷- اثرات محیطی مصرف اپیوئیدها

اپیوئیدها تاثیرات متفاوتی بر روی ارگانهای محیطی مختلف از جمله دستگاه گوارش، رحم، مجاری صفراوی، دستگاه آندوکراین، دستگاه ایمنی، دستگاه ادراری و پوست هستند (۳۲). در مورد نقش اپیوئیدها در بی دردی در بافتهای محیطی مطالعات گسترده ای صورت گرفته است. از جمله اینکه لکوسیت ها با ترشح اپیوئیدها در محل عفونت باعث بی دردی می شوند به این صورت که گلبول های سفید، POMC (پیش ساز اپیوئیدی) را در داخل شبکه آندوپلاسمی خود سنتز کرده و سپس کلیه فرایندهای پردازشی مربوط به تولید اپیوئیدها را بطور مستقلی انجام می دهند (۳۱).

اپیوئیدها با اثر بر گیرنده های موضعی در سیستم عصبی روده ای و CNS موجب کندی حرکات روده و معده گردیده و با کاهش دادن ترشحات دستگاه گوارش باعث یبوست می شوند. در مجاری صفراوی نیز با منقبض کردن عضلات صاف این مجاری باعث کولیک صفراوی می شوند. عملکرد کلیه توسط اپیوئیدها کاهش می یابد که احتمالاً در انسان این اثر بیشتر مربوط به کاهش گردش خون کلیوی است. اپیوئیدها می توانند فشار خون سیستمیک و GFR را کاهش دهند هم چنین این مواد در انسان یک اثر آنتی دیورتیک دارند و آزاد شدن هورمون آنتی دیورتیک، پرولاکتین و سوماتوتروپین را تحریک می کنند اما آزاد شدن هورمون لوتئینی را مهار می کنند. این اثرات نشان می دهد که پپتیدهای اپیوئید درونزا - از طریق تاثیر بر هیپوتالاموس - نقش تنظیم کننده در این سیستم ها ایفا می کنند. ضد دردهای اپیوئیدی زمان زایمان را با کاهش دادن تونوس رحم، طولانی تر می کنند. دوزهای درمانی این پپتیدها موجب برافروختگی و گرمی پوست به همراه تعریق و خارش می شوند که ممکن است ناشی از انبساط CNS و آزاد شدن محیطی هیستامین باشند (۳۲). محققین اعتقاد دارند که عفونت های حاد به طور مستقیم با استفاده مزمن از داروهای مخدر مرتبط نیستند در حالیکه مشاهدات کلینیکی نشان می دهد که بیماری های مزمن از جمله عفونتهای طولانی مدت در میان افراد وابسته به مرفین شایع تر است. هم

چنین ثابت شده است که بسیاری از مواد افیونی نظیر ماری جوانا، کوکائین و مرفین پاسخ های ایمنی را تحت تاثیر قرار داده و موجب سرکوب پاسخ های ایمنی شده، مقاومت میزبان را در برابر میکروبهها کاهش می دهند (۱۵). تاثیر مواد مذکور در سیستم ایمنی ممکن است از طریق تاثیر مستقیم این داروها بر سیستم ایمنی ناشی شود یا به طور مستقیم از طریق فعال شدن گیرنده هایی که در انواع سلول های ایمنی وجود دارند، ایجاد شوند. زیرا اوپیوئیدها با گیرنده هایی که با پروتیین های G جفت می شوند (که علاوه بر CNS در سیستم ایمنی نیز وجود دارند)، اتصال برقرار می کنند (۳۷). این مواد عملکرد دستگاه ایمنی را نیز از طریق تاثیر بر تکثیر لنفوسیت ها، تولید آنتی بادی و کموتاکسی تغییر می دهند. معمولاً اوپیوئیدها موجب مهار فعالیت سیتولیتیک سلول های NK و پاسخ های تکثیری لنفوسیت ها به مواد میتوژن می شوند (۴۵).

۱-۳-۸- کاربردهای درمانی مرفین

مرفین در پزشکی جهت از بین بردن دردهای احشایی، دردهایی که در اثر ضربه بوجود می آید، اضطراب در اختلالات جدی و خطرناک مانند شوک و یا حمله قلبی، کنترل اسهال، از بین بردن دیس پنه در نارسای بطن چپ و ادم ریوی، از بین بردن و یا کاهش اضطراب در شخص مشرف به موت و نظایر آن مورد استفاده قرار می گیرد (۳۲).

۱-۳-۹- تحمل و وابستگی به اوپیوئیدها

آثار مستقیم ضد درد های اوپیوئیدی شامل بیوست، تهوع، استفراغ و تضعیف تنفسی است که علاوه بر آن موجب عوارض تحمل و وابستگی نیز می گردد. تجویز مکرر دوزهای مرفین (معروف ترین آگونیست اوپیوئیدی) یا مشتقات آن باعث می گردد که این مخدرها تدریجاً اثرشان را از دست بدهند، این پدیده را تحمل (Tolerance) می گویند.

جدول شماره ۱-۱- پیدایش تحمل نسبت به اویپوئیدها از دیدگاه کلینیکی

تحمل جزئی	تحمل متوسط	تحمل بالا
میوز	برادی کاردی	بی دردی
تشنج		سرخوشی ، دیس فوری
یبوست		تیرگی شعور
		مهار سرفه
		تهوع و استفراغ
		آنتی دیورز
		آرامبخشی
		تضعیف تنفس

پیدایش تحمل نسبت به اویپوئیدها پدیده بسیار مهمی است. از لحاظ کلینیکی بسیاری از بیماران برای درمان و کنترل درد به دوزهای فزاینده ای از اویپوئیدها نیاز دارند تا بی دردی ایجاد شده را در وضعیت مناسبی حفظ کنند. مصرف کنندگان مزمن اویپوئیدها نیز اغلب به دوزهای فزاینده ای از دارو نیاز دارند تا علایم سندرم قطع اتفاق نیفتد. بسیاری از فرایندهایی که تحمل به اویپوئیدها را در بدن باعث می شوند مربوط به سیستم اویپوئیدی است. مطالعات اخیرا نشان می دهند که نسبت به بی دردی ایجادشده توسط مرفین از طریق گیرنده های مو در مقایسه با اویپوئیدهای دیگر تحمل بیشتری ایجاد می شود. این گفته به این دلیل پیشنهاد می شود که مرفین به طور موثر باعث انتقال گیرنده های مو از غشای پلاسمایی سلول که گیرنده در آن بیان شده نمی شود. به دنبال اتصال آگونیست گیرنده مو مثل (DAMGO) به آنها، گیرنده ها پیام هایی از طریق فعال شدن پروتئین های هترومر **G** از خانواده **Gi/Go**، می فرستند. وقتی گیرنده مو به طور مستمر در تماس با آگونیست قرار می گیرد سریعاً توسط کیناز گیرنده متصل به پروتئین **G (GRK)** فسفوریله شده و بدنبال فسفوریله شدن، پروتئین ارستین به گیرنده متصل می شود. در مرحله بعد، کمپلکس گیرنده - ارستین به پروتئین کاترین متصل می شود. به دنبال این اتصال این کمپلکس به داخل سلول کشیده شده و عمل آندوسیتوز انجام می گیرد. در اندوزوم های اولیه، DAMGO از بقیه کمپلکس جدا می شود، گیرنده دفسفریله می شود و سپس به سرعت به سطح سلول

بر می گردد و دوباره قادر به سیگنال دهی می شود. بنابراین تا زمانی که گیرنده به GRK و یا ارستین متصل است، قادر به اتصال به پروتئین های G نمی باشد. مرفین در انترنالیزه کردن گیرنده های مو در مقایسه با سایر اوپیوئیدها ضعیف است، چون نمی تواند فسفریله شدن گیرنده های مو را توسط GRK ها تحریک کند، به دنبال این نقص اتصال ارستین و سایر پروتئین ها نیز غیر ممکن خواهد بود. در تایید مطالب بالا ذکر این مطلب قابل توجه است که افزایش بیان پروتئین های GRK و ارستین باعث افزایش انترنالیزه شدن گیرنده ها توسط مرفین می شود (۷۱).

۱-۳-۱۰- سایر علل تحمل به اوپیوئیدها

تحقیقات اخیر بیان می کنند که گیرنده دلتا نقش مهمی در حفظ تحمل دارد. اخیرا ثابت شده است که کمپلکس کانال یونی خاص (NMDA) دارای نقش اساسی در ایجاد و حفظ تحمل است (32).

۱-۳-۱۱- وابستگی به اوپیوئیدها

پیدایش وابستگی فیزیکی نسبت به اوپیوئیدهای نوع مو پس از تجویز مکرر آن ، یک امر معمولی تحمل به این داروها می باشد. پیدایش حالت نشاط، بی تفاوتی نسبت به محرکها و آرامبخشی ناشی از مصرف

اوپیوئیدها خصوصا در مصرف از راه وریدی، حرص و ولع روحی بعضی افراد را نسبت به مصرف این داروها بر می انگیزد. علاوه بر این، شخص معتاد آثار شکمی را توصیف می کند که به یک اثر ارگاسم شدید جنسی تشبیه شده است. این عوامل مجموعا اولین انگیزه های پیدایش وابستگی فیزیکی اعتیاد عنوان شده اند (۳۲).

۱-۳-۱۲- اعتیاد و وابستگی به اوپیوئیدها

استفاده مکرر از داروهای مذکور، سبب تغییرات سازشی گسترده در مغز می گردد. در نتیجه فرد اراده خود را در مصرف داروی مورد نظر از دست می دهد، که از آن به عنوان علامت مخصوص اعتیاد نام می برند. تحقیقات اخیر نشان می دهد که وابستگی و اعتیاد از نظر ادراکی و مکانیکی از هم جدا هستند. در حال حاضر وابستگی فیزیکی دلالت بر "وابستگی" دارد در حالیکه از وابستگی روانی به عنوان

"اعتیاد" نام می برند. بنابراین اعتیاد ، مصرف بدون اراده دارو همراه با عواقب منفی است که گهگاه به علت نیاز شدید به مصرف دارو و در پاسخ به شرایط زمینه ای رخ می دهد. در حالیکه وابستگی فقط با مصرف مزمن دارو

رخ می دهد. اعتیاد فرایند پیچیده ای است که تغییرات سازشی را در مناطق خاصی از مغز ایجاد می کند (32).

۱-۳-۱۳- اثرات مصرف مزمن اپیوئیدها

استفاده مکرر از داروی اعتیاد آور در سیستم های مختلف بدن ، تغییراتی را بوجود می آورد . تغییراتی را در آزاد شدن نوروترانسمیترها و فعالیت آنزیم ها باعث می شود. از جمله آنزیم هایی که دچار تغییرات سازشی در عملکرد می شوند عبارتند از پروتئین کیناز A، اکسید نیتریک سنتاز، سوپر اکسید دیس موتاز، آدنیلات سیکلاز و سوکسینات دهیدروژناز (۳۹).

در دوره مصرف مزمن مرفین ، مقدار هورمون های T_3 , T_4 کاهش می یابد ولی میزان هورمون TSH بدون تغییر باقی می ماند. تحقیقات نشان می دهد که مرفین تلفیات خود را از طریق عواملی در خارج از محور هیپوتالاموس - هیپوفیز اعمال می کند و با توجه به افزایش معنی دار T_3UP در دوره مصرف مزمن مرفین احتمال افزایش ساخت پروتئین های متصل شونده به هورمون های تیروئیدی بالا رفته و به این ترتیب می توان کاهش هورمون های تیروئیدی را طی مصرف طولانی مدت مرفین توجیه کرد (۲).

تمام داروهای اعتیادآور به شدت مقدار دوپامین را در برجستگی مزولیمبیک افزایش می دهند. این حقیقت نشان می دهد که مقادیر بالای دوپامین شاید منشاء تغییرات سازشی باشد که زمینه ساز وابستگی به اعتیاد است. سیستم دوپامینی لیمبیک ، هدف اصلی داروهای اعتیاد آور می باشد. این سیستم از منطقه شکمی ناحیه و نترتگمتال (VTA) سرچشمه می گیرد. منطقه مذکور ساختمان کوچکی در نوک ساقه مغز است که به طرف هسته اکومبنس و آمیگدال ها و قشر پره فرونتال برجسته شده است. ناحیه

ونترو تگممتال حاوی نورون های دوپامینرژیک و گابائیژیک می باشد. اویپوئیدها از طریق مهار بازجذب دوپامین وهم چنین مهار نورونهای گابائیژیک باعث افزایش دوپامین می شوند (۸۲).

۱-۴- آنتاگونیستهای اویپوئیدها

تغییرات کوچک در ساختمان اپیوئیدها می تواند یک آگونیست را تبدیل به آنتاگونیست یک یا چند گیرنده اویپوئیدی بکند. مثلا جایگزینی یک گروه آلیل یا متیل سیکلو پروپیل به جای گروه -N متیل در اویپوئیدها، مرفین را به نالورفین تبدیل می کند، لورفانول را به لوالورفان مبل می سازد و اکسی مورفون را به نالوکسان یا نالتروکسان تغییر دهد. در بعضی موارد ماده حاصله اثر آنتاگونیستی روی یک گیرنده داشته و روی سایر گیرنده ها اثر آگونیستی دارد.

۱-۴-۱- خواص فارماکولوژیکی آنتاگونیست های اویپوئیدی

اعمال فارماکولوژیکی آنتاگونیست های اویپوئیدی به سابقه تجویز آگونیست ها بستگی دارد بنحوی که در صورت تجویز آگونیست نوع ماده اویپوئیدی تجویز شده و میزان وابستگی فیزیکی ایجاد شده در اعمال آنتاگونیست ها موثر است. در نبود اویپوئیدها، نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده های مو، سیگما، دلتا و کاپا عمل می کند. در انسان تزریق زیر جلدی ۱۲ میلی گرم نالوکسان اثری ایجاد نمی کند. ولی تزریق ۲۴ میلی گر می آن اندکی خواب آلودگی ایجاد می کند. نالوکسان نیز نسبتا یک آنتاگونیست خالص بوده ولی دارای طول اثر بیشتری است. در دوزهای بالاتر نالوکسان و نالتروکسان ممکن است مقداری اثرات آگونیستی ایجاد کنند که از نظر کلینیکی قابل توجه نمی باشد. در دوزهای بالاتر و در افراد طبیعی که اعتیادی ندارند افزایش فشار خون سیستمولیک و کاهش انجام کارهای فکری دیده می شود. تزریق نالتروکسان در دوزهای بالا در اغلب موارد فاقد اثرات خاصی می باشد ولی در یک مورد دیس فوری گزارش شده است. نالوکسان با دوزهای پایین از بروز اثرات آگونیست های گیرنده مو جلوگیری کرده و یا اثرات این گیرنده را مهار می کند. در بیماران با دپرسیون تنفسی باعث افزایش میزان تنفس به میزان یک تا دو دقیقه می شود. اثرات سداتیو معکوس شده و اگر کاهش فشار خون وجود