[Article in Persian] Physiology and Pharmacology Vol. 10, Summer 2006, 57-62

Intrathecal administration of epinephrine inhibits and reverses analgesic tolerance to morphine in rats

Satarian L, Javan M* and Fathollahi Y

Dept. Physiology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares Univ., Tehran, Iran.

Abstract

Introduction: Several researches have reported that stress is able to inhibit the development of morphine tolerance via activating of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis. In the present study we tried to examine the effect of epinephrine, the product of adrenal medulla, on the development of morphine tolerance.

Methods: Analgesic tolerance was induced by intrathecal (i.t.) injection of morphine 15 µg/kg, twice a day for 5 days. To study the effect of epinephrine on morphine tolerance, epinephrine (2, 5, 10 or 20 µg/kg, i.t.) was administrated 20 minutes before morphine injection. Analgesia was assessed using tail flick test.

Results: In animals that received combined treatments of morphine and epinephrine in doses 2, 5, 10 or 20 µg/kg for 5 days, at 6th day, morphine produced a more potent analgesia comparing with animals that received saline and morphine during days 1-5. Following tolerance induction during first 5 days, co-administration of epinephrine and morphine during days 6 – 10 reduced the initial tolerance as it induced potent analgesia on day 11th.

Conclusion: Our results showed that i.t. administration of epinephrine is able to inhibit and reverse the analgesic tolerance to morphine. It also suggests the possible role of adrenal medulla and epinephrine in mediating the inhibitory effect of stress and HPA activation of the development of analgesic tolerance to morphine.

Keywords: Tolerance, Morphine, Opioids, Epinephrine.

* Corresponding Author Email: mjavan@modares.ac.ir

فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۱۰، شماره ۱، بهار ۱۳۸۵

مهار و برگشت تحمل به مرفین در اثر تزریق داخل نخاعی اپی نفرین در موش صحرایی

لیلا ستاریان، محمد جوان* و یعقوب فتح الهی
گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

دریافت: اسفند ۱۳۸۴ بازبینی: اردیبهشت ۱۳۸۵ پذیرش: تیر ۱۳۸۵

چکیده

مقدمه: یافته های تحقیقاتی دال بر این است که استرس با فعال سازی محور HPA (هیپوتالاموس – هیپوفیز– آدرنال) مانع از تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین می شود. بنابراین در این مطالعه سعی شده است اثر اپی نفرین (محصول بخش مرکزی غده فوق کلیه) بر تحمل اپیوئیدی بررسی شود.

روشها: برای القاء تحمل به مرفین، دوز ۱۵ میکروگرم مرفین دو بار در روز به مدت پنج روز به شیوه داخل نخاعی (i.t.) به موشهای صحرایی نر تزریق می شد. برای بررسی اثر اپی نفرین، بیست دقیقه قبل از مرفین اپی نفرین با دوز ۲، ۵، ۱۰ و یا ۲۰ میکروگرم به طور داخل نخاعی تجویزمی گردید. اثر ضد دردی مرفین توسط آزمون Tail- Flick سنجیده می شد.

یافته ها: نتایج نشان داد در گروهی از حیوانات که بمدت پنج روز همزمان با دریافت مرفین، اپی نفرین را هم در یکی از دوزهای ۲، ۵،۱۰ و یا ۲۰ میکروگرم دریافت می کردند، مرفین در روز ششم بی دردی بارزی ایجاد کرد. پس از ایجاد تحمل با ۵ روز مصرف مرفین، تزریق داخل نخاعی اپی نفرین با دوز ۱۰ μg/rat از روز ششم همزمان با ادامه مصرف مرفین داخل نخاعی، باعث گردید که مرفین در روز یازدهم در مقایسه با روز ششم همان گروه بی دردی بیشتری ایجاد کند.

نتیجه گیری: بر اساس این یافته ها، اپی نفرین درون نخاعی نه تنها از ایجاد تحمل جلوگیری می کند، بلکه آن را نیز درمان می نماید. پس بخشی از اثرات استرس در کاهش ایجاد تحمل به مرفین می تواند از فعال شدن بخش مرکزی غده فوق کلیه و افزایش سطح اپی نفرین ناشی شود.

واژه های کلیدی: تحمل، مرفین ، اپیوئید، اپی نفرین.

مقدمه

مرفین و داروهای اپیوئیدی با فعال سازی گیرنده های اپیوئیدی بی دردی ایجاد می کنند . این داروها برای کنترل درد استفاده گسترده ای در مراکز درمانی دارند، هر چند مصرف آن ها از دیر باز به علت بروز تحمل و وابستگی ناشی از مصرف مکرر وطولانی محدود شده است. با توجه به اهمیت اپیوئیدها در کنترل درد و همچنین مصرف نا متعارف و فزاینده آن ها، هر یافته تحقیقاتی که به راهکارهایی مؤثر در مهار تحمل به این داروها منجر شود، ارزش فراوانی خواهد داشت[۱۷].

به دنبال مصرف مزمن مرفین، طیفی از تغییرات و سازشها در درون یاخته های عصبی از جمله کاهش گیرنده های اپیوئیدی، فرار گیرنده ها به درون یاخته و جفت و جور نشدن گیرنده ها با پروتئینهای G ایجاد می شود که این وقایع با غیر حساس شدن گیرنده های اپیوئیدی در ارتباط است [۳۲و۲۳].

مطالعات بالینی نشان داده اند هنگامی که اپیوئیدها برای کنترل درد مورد استفاده قرار می گیرند تحمل و وابستگی به عنوان اثرات جانبی مصرف اپیوئیدها کمتر بروز می کنند[۱۸]. در توجیه این اثر نظر بر این است که درد بعنوان یک فشار روانی، باعث افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس– هیپوفیز– آدرنال (HPA) می شود [۳۱].

گفته می شود که محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – آدرنال (HPA) در پاسخ به تحریکات استرس زا از جمله تحریکات مکانیکی [۴] و تزریق فرمالین به کف پا [۱۳و۳۱] فعال می گردد و از این طریق باعث مهار روند تحمل می گردد. مشخص شده که آدرنالکتومی و هیپوفیزکتومی اثر آنتاگونیستی درد بر روند تحمل را حذف می کنند. همچنین هورمون آدرنو کورتیکو تروپین (ACTH) از تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین جلوگیری می کند [۹] . در سویه ای از موشهای صحرایی که فاقد محور HPA هستند ، درد قادر به مهار روند تحمل به مرفین نمی باشد [۳۰].

مصرف مکرر و طولانی مدت مرفین منجر به هیپرتروفی آدرنال [۲۶] و تحریک ترشح ACTH گشته که بصورت افزایش سطوح پلاسمایی

* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:
mjavan@modares.ac.ir

کورتیکوسترون منعکس می شود[۱۰].

با استفاده از متی راپون ، مهار کننده سنتز کورتیزول، دیده شده که گلوکوکورتیکوئیدها از ایجاد تحمل به اثر ضد دردی مرفین جلوگیری می کنند[۳۱] . در بررسی محور HPA نشان داده شده است که استرس با فعال کردن آن منجر به رهایش هورمونهای CRH،ACTH ، گلوکورتیکوئیدها و اپی نفرین می شود. در مطالعات قبلی اثر ACTH [۹] و گلوکورتیکوئیدها [۳۰و۳۱] بر تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین بررسی و گزارش شده است ، بطوریکه هر دوی آنها می توانند از تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین جلوگیری کنند. تا کنون نقش احتمالی محور HPA از طریق فعال کردن بخش مرکزی غده فوق کلیه و رهایش اپی نفرین، در مهار تحمل گزارش نشده است.

ACTH تحت شرایط استرس مستقیما روی مدولای آدرنال اثر کرده و باعث افزایش سطوح فعالیت آنزیمهای تیروزین هیدروکسیلاز و دوپامین بتا هیدروکسیلاز می شود[۳]. در واقع تحریک طولانی مدت HPA بیوسنتز اپی نفرین را القاء می کند [۲۶] . از طرفی اپی نفرین و نور اپی نفرین هم باعث رهایش ACTH از لوب قدامی هیپوفیز می شوند[۳] . با توجه به گزارشهای متعدد از تغییرات بوجود آمده درعملکرد نرونهای کاتکولامینرژیک به دنبال مصرف حاد ومزمن مرفین، و اثر مهاری فعالیت محور HPA بر ایجاد تحمل، در پژوهش حاضر این فرضیه که اپی نفرین بعنوان محصول بخش مرکزی غده فوق کلیه نیز قادر است از ایجاد تحمل به اپیوئیدها جلوگیری کند و آنرا بر گشت دهد، مورد بررسی قرار گرفته است. در این پژوهش نقش احتمالی بخش مرکزی آدرنال از طریق شبیه سازی فعالیت آن با کاربرد مستقیم اپی نفرین به دا خل نخاع بررسی شده است.

مواد و روشها

حیوانات

موشهای صحرایی نر نژاد Wistar با محدوده وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم که تصادفی در گروههای حداقل ۶ تایی قرار گرفتند، مورد استفاده بود. حیوانات محدودیتی در دسترسی به آب و غذا نداشتند و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می شدند.

مواد

مرفین سولفات (شرکت تماد ایران) در سالین حل شده و بصورت داخل نخاعی (i.t.) در حجم ۱۰ µl/rat تزریق می گردید. اپی نفرین نیز بصورت i.t. با حجم ۱۰ µl/rat تزریق می شد.

تزریق داخل نخاعی

تزریق i.t. بر اساس روش Yaksh و Ruddy (1976) [۳۵] انجام گرفت .دو روز قبل از آزمایش های رفتاری حیوانات با تزریق کتامین (۱۰۰ mg/kg) و زایلازین (۲ mg/kg) به طریق داخل صفاقی بیهوش می شدند. سپس سر حیوان در دستگاه استریوتاکس جهت انجام جراحی ثابت می شد. یک برش کوچک به طول ۲ سانتی متر از خط بین گوشها به طرف پایین ایجاد و عضلات گردنی کنار زده می شد و به آرامی از روی تیغه اکسی پیتال جمجمه آزاد می شدند. سپس در وسط غشاء اطلس- اکسی پیتال سوراخ کوچکی ایجاد می شد که منجر به خروج مایع مغزی- نخاعی میگردید که نشانه ای از دسترسی به فضای زیر عنکبوتیه بود. یک لوله پلی اتیلن ۱۰ به طول ۱۱ سانتی متر آماده و ۸ سانتی متر آن به آرامی در فضای زیر عنکبوتیه به طرف قطعه کمری نخاع پیش برده می شد. ۳ سانتی متر لوله خارج از نخاع قرار می گرفت و برای تزریق دارو استفاده می شد.

سنجش میزان بی دردی

برای برآورد اثر ضد دردی از آزمون Tail- Flick استفاده شد[۵]. در ابتدا زمان تاخیر قبل از مصرف مرفین (BL) اندازه گیری می گردید و زمان تاخیر پس از مصرف مرفین (TL) نیز بیست دقیقه بعد از تزریق اندازه گیری می شد. شدت نور دستگاه طوری تنظیم شد که زمان تاخیر پایه بین ۳ تا۴ ثانیه باشد. برای جلوگیری از صدمه بافتی تابش نور پس از ۸ ثانیه قطع می شد (زمان cut off). در هر مورد زمان تاخیر برای کشیدن دم سه بار با فواصل یک دقیقه ای اندازه گیری می شد و میانگین به عنوان زمان تاخیر قبل و یا بعد از مصرف دارو محاسبه می شد. برای مقایسه گروههای مختلف پاسخ تاخیر آزمون Tail- Flick با استفاده از فرمول زیر به درصد بی دردی از حداکثر بی دردی ممکن (MPE %) تبدیل می شد.

$$MPE\% = [(TL–BL) / (Cut\ off\ time –BL)] \times 100$$

القاء تحمل به مرفین

از تزریق مزمن مرفین بصورت داخل نخاعی [۷] µg/rat ۱۵ دو بار در روز (صبح و عصر) به مدت ۵ روز برای القاء تحمل به مرفین استفاده می شد وبرای بررسی اثر اپی نفرین روی تکوین تحمل به مرفین، اپی نفرین با دوزهای ۲، ۵، ۱۰ و یا ۲۰ میکروگرم بصورت داخل نخاعی بیست دقیقه قبل از مرفین تزریق می شد. در روز ششم (۱۶ تا ۲۱ ساعت پس از آخرین تزریق مرفین) اثر ضد دردی مرفین µg/rat/i.t ۱۵ توسط آزمون Tail- Flick بررسی می شد.

گروههای کنترل حیواناتی بودند که با همان الگو سالین+ سالین، اپی نفرین+ سالین و یا سالین+ مرفین می گرفتند.

گروههای آزمایشی

گروه های مختلف به شرح زیر مورد استفاده بودند:

۱- گروه دریافت کننده سالین+ سالین مزمن (دو بار در روز به مدت ۵ روز)، ۲- گروه دریافت کننده سالین+ مرفین مزمن (دو بار در روز به مدت ۵ روز)، ۳- گروه دریافت کننده اپی نفرین+ سالین مزمن (دو بار در روز به مدت ۵ روز)، ۴- گروهای دریافت کننده اپی نفرین (۲، ۵، ۱۰ و یا ۲۰ میکروگرم) + مرفین به طور مزمن (دو بار در روز به مدت ۵ روز).

این گروهها در روز ششم (یک روز پس از آخرین ترزیق) برای بررسی بی دردی ایجاد شـده به دنبال مصرف داخل نخاعی ۱۵ µg مرفین با آزمون Tail- Flick مورد مطالعه قرار می گیرند.

برای بررسی امکان برگشت تحمل به مرفین توسط اپی نفرین از سه گروه آزمایشی اسـتفاده شد: ۱- گروه دریافت کننده مرفین به تنهایی تا پنج روز که از روز ششـم تا دهم بیسـت دقیقه قبل از مرفین ، اپی نفرین دریافت می کردند. پاسـخ بی دردی حیوانـات این گروه در روزهای اول، ششم و یازدهم، پس از دریافت مرفین مورد ارزیابی قرار گرفت. ۲- گروه دریافت کننده مرفین به تنهایی تا پنج روز که از روز ششـم تا دهم بیست دقیقه قبل از مرفین ، سـالین دریافت میکردند. پاسـخ بی دردی حیوانات این گروه نیز در در روزهای اول، ششـم و یازدهم ، پس از دریافت مرفین مـورد ارزیابی قرار گرفت. ۳- گروه دریافت کننده مرفین به تنهایی تا روز دهم که پاسـخ بی دردی آنها در روزهای اول، ششـم و یازدهم پس از دریافت مرفین مورد ارزیابی بی دردی قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل آماری

نتایـج بصورت میانگین+SEM ارائه شـده اند . تفـاوت آماری بین زمـان تاخیـر در آزمـون Tail- Flick در قبل و بعد از مصـرف دارو با آزمون Paired t-student برآورد شـده اسـت . تفاوت بین میانگین اثر بـی دردی از حداکثـر اثر ممکـن در گروههای مختلف بـا کمک آزمون ANOVA یـک طرفـه و بـه دنبال آن آزمـون Tukey برآورد شـد. $p<۰/۰۵$ بعنوان حداقل سـطح معنی دار بودن تفـاوت میانگین ها مورد استفاده قرار گرفته است.

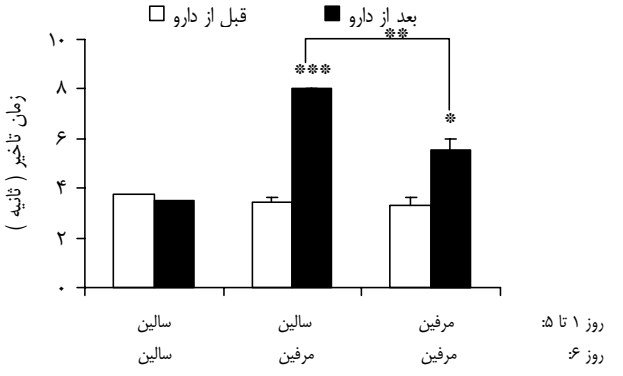
یافته ها

در حیوانات دریافت کننده سالین به مدت ۵ روز ،تزریق سالین در روز ششـم موجب بی دردی نشد اما تزریق دوز ۱۵ µg/rat/i.t. مرفین باعث بی دردی شـد ($p<۰/۰۰۱$)، البته ایـن دوز مرفین در گروه دریافت کننده مرفین مزمن بی دردی کمتری را ایجاد نمود ($p<۰/۰۵$) (شکل ۱).

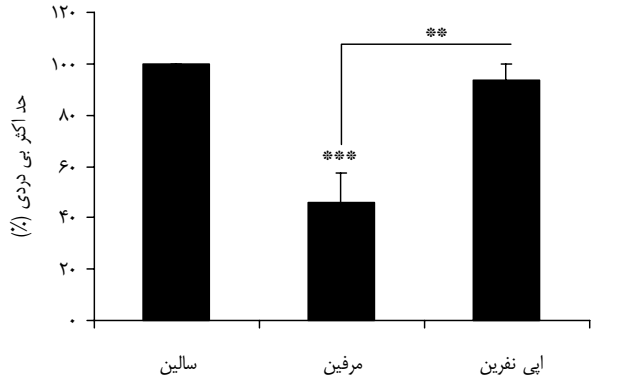
در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین مزمن، در گروهی که حیوانات فقـط اپی نفرین با دوز ۱۰ µg/rat/i.t. را به مدت پنج روز دریافت کرده بودند ، مرفین با دوز ۱۵ µg/rat/i.t. در روز ششـم باعث ایجاد بیدردی بارزی شد ($p<۰/۰۱$) (شکل ۲).

در گروهـی از حیوانات که بمدت پنج روز همزمان با دریافت مرفین، اپـی نفریـن را هـم در یکـی از دوزهـای ۲، ۵، ۱۰ و یـا ۲۰ میکروگرم دریافـت می کردنـد ، مرفین در روز ششـم بی دردی قـوی ایجاد کرد. ($p<۰/۰۰۱$ در هر چهار گروه) (شکل ۳).

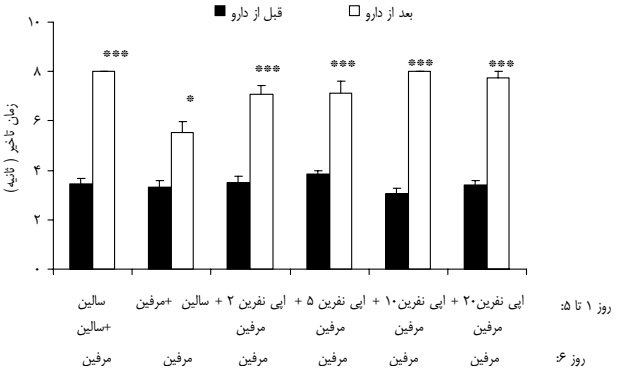
همانطـور که شـکل ۴ نشـان می دهد مصـرف اپی نفریـن با دوز ۱۰ µg/rat/i.t. از روز ششـم همزمـان بـا ادامه مصـرف مرفین داخل نخاعی، باعث گردید که مرفین در روز یازدهم در مقایسـه با روز ششـم همـان گروه بی دردی معنی داری ایجاد کند ($p<۰/۰۵$) در صورتیکه این



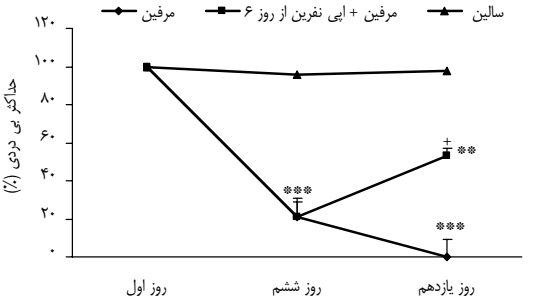
شـکل ۱- کاهـش اثر ضـد دردی مرفین به دنبال اسـتفاده داخل نخاعی و مکـرر آن (ایجاد تحمل). مصـرف مزمـن مرفین بـا دوز ۱۵ µg/rat/i.t. به مـدت پنج روز باعث کاهش میزان بی دردی ناشـی ازهمان دوز در روز ششـم و تکوین تحمل نسبت به اثر ضد دردی مرفین گردید ($p<۰/۰۵$*). در حالیکه در گروه دریافت کننده سـالین مزمن بی دردی شـدیدی ایجاد کرد ($p<۰/۰۰۱$ ***). نتایج به صورت میانگین + خطای استاندارد نشان داده شده است.



شـکل ۲- عـدم ایجاد تحمـل به مرفین در حضور مصـرف داخل نخاعی اپی نفریـن. مصرف مزمن مرفیـن با دوز ۱۵µg/rat/i.t.به مدت پنج روز باعث کاهش میزان بی دردی ناشـی ازهمان دوز مرفین در روز ششـم گردیـد، در صورتیکه در گروههایی که فقط سـالین با حجـم ۱۰ µl و یا اپی نفرین با دوز ۱۵ µg/rat/i.t. بـه مـدت پنج روز می گرفتند در روز ششـم در پاسـخ به دوز مشـابه مرفین به تنهایی بـی دردی قابـل ملاحظه ای ایجاد شـد. $p< ۰/۰۱$** در مقایسـه با گـروه مرفین. نتایـج به صورت میانگین + خطای استاندارد نشان داده شده است.



شـکل ۳- اثـر اپـی نفرین مزمن تـوأم با تزریق مرفیـن بر ایجاد تحمـل به اثر ضـد دردی مرفین. مصـرف مزمـن مرفین به تنهایی باعث بی دردی شـد ($p< ۰/۰۵$*). در حالیکـه تزریق توأم اپی نفرین و مرفیـن باعـث ایجـاد بـی دردی قـوی و بـاررزی گردیـد ($p< ۰/۰۰۱$ ***). نتایـج بـه صـورت میانگین + خطای استاندارد نشان داده شده است.



شکل ۴- اثر مصرف همزمان اپی نفرین ومرفین از روز ششم به بعد بر تحمل ایجاد شده به مرفین داخل نخاعی. در حالیکه ادامه مصرف مرفین در روزهای ۶تا ۱۱ باعث تقویت تحمل به اثر ضد دردی مرفین می شود تجویز همزمان اپی نفرین در دوره زمانی فوق تحمل ایجاد شده به اثر ضد دردی مرفین را عکس می نماید. ۰/۰۱ >p *** در مقایسه با گروه دریافت کننده سالین و ۰/۰۵ >p** در مقایسه با گروه دریافت کننده سالین و ۰/۰۵ >p + در مقایسه با همان گروه در روز ششم همان گروه در روز ششم. نتایج به صورت میانگین + خطای استاندارد نشان داده شده است.

میزان بی دردی در حیواناتی که فقط مرفین می گرفتند بطور معنی داری کمتر بوده است (p<۰/۰۱) .

بحث

در ایـن مطالعـه برای القاء تحمل به اثر ضـد دردی مرفین از تزریق داخل نخاعی آن به میزان .µg/rat/i.t ۱۵ به مدت پنج روز ، دو بار در روز ، صبح وعصر استفاده شد.

نتایج به دسـت آمده حاکی از کاهش معنی دار اثر ضد درد مرفین در این گروه از حیوانات در روز ششم بود و نشان داد که مصرف مزمن مرفین با الگوی مذکور قادر اسـت تا نسـبت به اثر ضد دردی همان دوز مرفین ایجاد تحمل نماید.

اپی نفرین یک هورمون و یک نروترانسـمیتر است که اعمال گسترده ای در CNS دارد و نقش اصلی را در واکنش استرس ایفا می کند. اپی نفرین در گروهی از سـلولهای نورآدرنرژیک CNS، نرونهای سـمپاتیک محیطی و بخش مرکزی آدرنال ساخته می شود.

رسـپتورهای آدرنرژیکی شـامل آلفا و بتا می باشـند که در سر تا سر CNS توزیع شـده اند. رسپتورهای آلفا دو آدرنرژیک تراکم بالایی در نخـاع دارند و معتقدند کـه تحریک این رسـپتورها از طریق پروتئینهای G_i/G_o بـا مهار آدنیلیل سـیکلاز ، بلوک کانالهای کلسـیمی دریچه دار ولتاژی و فعال کردن کانالهای پتاسیمی رو به داخل باعث پاسخ بی دردی می شوند[۱۶]. در این مطالعه هم نشان داده شد که تزریق اپی نفرین به تنهایی با دوز .µg/rat/i.t ۱۰ منجر به ایجاد پاسخ بی دردی شد.

همچنین در گروهی از حیوانات که اپی نفرین با دوز .µg/rat/i.t ۱۵ را بـه مدت پنج روز دریافت کرده بودنـد، مرفین با دوز .g/rat/i.t ۱۵ در روز ششم باعث ایجاد بیدردی بارزی شد که نشان می دهد مصرف مزمن اپی نفرین در الگوی مورد استفاده در این مطالعه باعث ایجاد تحمل متقابل به اثر ضد دردی مرفین نمی گردد. قبلا" نیز فقدان تحمل متقابل نخاعی بین اپیوئیدها و آگونیستهای آلفا دو آدرنرژیک گزارش شده است [۳۴].

تحریکات اسـترس زا از جمله تحریکات مکانیکی [۴] و تزریق کف پایی فرمالین [۳۱] باعث مهار روند تحمل می شـود و گفته می شود که این اثر نتیجه فعال شدن محور هیپوتالاموس –هیپوفیز- آدرنال (HPA) در پاسـخ به استرس می باشد. بطوریکه آدرنالکتومی و هیپوفیزکتومی اثر آنتاگونیسـتی درد بر روند تحمل را حذف می کند [۹]. در سویه هایی از موشـهای صحرایی که فاقد پاسخ محور HPA هستند ، درد قادر به مهار روند تحمل به مرفین نمی باشد[۳۰].

در بررسی محور HPA نشان داده شده است که استرس با فعال کردن آن منجر بـه رهایش هورمونهای ACTH، CRH، گلوکورتیکوئیدها و اپی نفرین می شود. در مطالعات قبلی اثر ACTH [۹] و گلوکورتیکوئیدها [۳۱] بر تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین بررسـی و گزارش شـده اسـت کـه هر دوی آنهـا می تواننـد از تکوین تحمل به اثـر ضد دردی مرفیـن جلوگیری کنند. محـرکات دردزا رهایش نخاعی اپی نفرین را بعد از تحریـکات فازیک [۲۸] یا تونیک مثل تسـت فرمالین [۲۰] و یا یک نروپاتـی محیطی مزمن [۲۴] افزایش می دهند. بدین ترتیب این احتمال مطرح می گردد که اپی نفرین آزاد شده از بخش مرکزی آدرنال در پاسخ بـه انواع تحریکات اسـترس زا و یـا دردزا نیز در اعمال اثـر مهاری این تحریکات بر روند ایجاد تحمل نقش داشته باشد. در مطالعه حاضر اثر اپی نفریـن بـر تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین بررسـی و بدین منظور از چهـار دوز متفـاوت اپی نفرین یعنی دوزهای ۲، ۵، ۱۰ و۲۰ میکرو گرم بصورت داخل نخاعی قبل از تجویز مرفین استفاده شد. در مجموع مطالعه انجام شده نشان داد که اپی نفرین در هر یک از دوزهای مذکور قادر است جلو روند تحمل به اثر ضد دردی مرفین را بگیرد و آنرا کند نماید.

استرس با فعال نمودن محور HPA باعث افزایش رهایش هورمونهای CRH، ACTH، کورتیـزول و اپی نفرین می شـود. از طرفی اپی نفرین و نـور اپـی نفرین آزاد شـده رهایش ACTH را از لـوب قدامی هیپوفیز [۳] و رهایـش CRH از هیپوتالامـوس [۱۵] را افزایش می دهد. حتی حدس می زنند که اثر اپیوئیدها بر فعالیت محور HPA بطور غیر مستقیم بواسطه تغییر در عملکرد اپی نفرین انجام می شود [۲۲و۲۷]. هر چند نقش سیستم نورآدرنرژیک در ترشح نرونهای CRH قابل بحث است. مطالعات اخیر نشـان می دهد که نرونهای PVN هیپوتالاموس دارای رسپتورهای α و β آدرنرژیک است [۲۱] و همچنین اپی نفرین بیان ژن CRH را در PVN تحریـک می کند [۱۲] . به عبـارت دیگر اپی نفرین نه تنها بطور مستقیم مهار تحمل را سبب می شود،بلکه به طور غیرمستقیم نیز با افزایش فعالیت محور HPA اثر خود و گلوکوکورتیکوئیدها را تقویت می کند.

پژوهشـگران گزارش نموده اند که، القاء تحریک سنتز کاتکولامینها در مغز موش صحرایی باعث فقدان تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین می شود، هر چند در دیگر گونه ها نتایج مختلف به دست آمد [۱] که این نتیجه در تعامل با نتایج پژوهش حاضر است.

اپـی نفرین اثرات ضد دردی اپیاتهـای درون زا یا برون زا را احتمالا از طریق رسـپتورهای آلفا دو تقویت می کند [۶]. ضایعه یا مهار آورانهای نور آدرنرژیـک هیپر آلژزیـای ایجاد کرده و اثر ضد دردی اپیاتها را کاهش می

دهد [۱۱، ۲ و۲۴]. با توجه به این گزارشها و شباهت مکانیزمی هیپرآلژزی و تحمل پیش بینی می گردد که کاهش اپی نفرین یکی از علل ایجاد تحمل باشد و با تزریق توام اپی نفرین و مرفین و جبران کاهش آن بتوان تا حدی از ایجاد تحمل ممانعت کرد که نتایج ما این مسئله را تایید نمود.

ثابت شده که یکی از پروتئینهای دخیل در ایجاد تحمل در بافت نخاع رسپتور N متیل دی آسپارتات (NMDA) می باشد[۲۹]. آنتاگونیستهای NMDA مانع از ایجاد تحمل اپیوئیدی می شوند [۳۳]. همچنین اطلاعات رادیوگرافی حضور تعداد بارزی از محلهای باند شدن NMDA و گلوتامات را در شاخ خلفی نخاع ثابت می کند [۱۹و۸] و انتطار می رود رهایش افزایش یافته گلوتامات در نخاع بتواند منجر به بروز تحمل گردد. نور اپی نفرین بطور معنی داری رهایش گلوتامات از سیناپتوزومهای نخاع را کاهش می دهد [۱۴]. بنابراین شاید بتوان پیشنهاد کرد که اپی نفرین با کاهش رهایش گلوتامات باعث کاهش کنداکتانس رسپتورهای NMDA و مانع از تکوین تحمل اپیوئیدی می شود. بعبارت دیگر اپی نفرین از نقش گلوتامات در ایجاد تحمل ممانعت می کند.

نتایج این مطالعه همچنین نشان داد در صورتیکه تحمل به اثر ضد دردی مرفین با تجویز مزمن دوز ۱۵ µg/rat/i.t. ایجاد گردد، کاربرد اپی نفرین به صورت مزمن و همراه با ادامه مصرف مرفین، قادر است تا تحمل ایجاد شده به اثر ضد دردی مرفین را کاهش دهد. به عبارت دیگر در سطح نخاعی اپی نفرین نه تنها قادر به جلوگیری از ایجاد تحمل است بلکه قادر است آن را درمان نیز بنماید. این نتیجه همچنین نشان می دهد که اصولا" تحمل ایجاد شده به مرفین در سطح نخاع تا حد زیادی قابل برگشت می باشد.

اپی نفرین علاوه بر مهار روند تحمل خود نیز باعث بی دردی می شود. بنابراین در صورتیکه بتوان از آن به عنوان کمک دارو برای اپیوئیدها استفاده کرد، در حضور آن دوزهای پایین تری از اپیوئیدها لازم می شود و خود روند تحمل را نیز به تاخیر می اندازد. به عبارت دیگر به نظر می رسد در حضور اپی نفرین هم دوز کمتری از اپیوئید لازم باشد و هم روند ایجاد تحمل به اپیوئید مهار می شود . بررسی ابعاد این مسئله می تواند موضوع مطالعات بعدی باشد.

منابع

[1] Anderson T, Slotkin T, Effects of morphine on the rat adrenal medulla. ***Biochem Pharmacol*** 24 (1975) 671-679.

[2] Basbaum AI, Fields HL, Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. ***Ann Rev Neurosci*** 7 (1984) 309-338.

[3] Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA, ***Physiology***. Fifth edition, Missouri, Mosby (2004) 909.

[4] Colpaert FC, Nuenegeers CRE, Jansen PAJ, Maroli AN, The effects of prior fentanyl administration and pain on fentanyl administration: tolerance to and enhancement of narcotic analgesia***. J Pharmacol Exp Ther*** 213 (1980) 418-426.

[5] D Amour FE, Smith DL, A method for determining loss of pain sensation. ***J Pharmacol Exp Ther*** 72 (1941) 74-79.

[6] Grabow TS, Hurley RW, Banfor PN, Hmmond DL, Supraspinal, spinal delta (2) opioid receptor-mediated antinociceptive synergy is mediated by spinal alpha(2) adrenoceptors. ***Pain*** 83 (1999) 47-55.

[7] Granados-soto V, Kaleheva I, Hua X, Newton A and Yaksh TL, Spinal PKC activity and expression, role in tolerance produced by continuous spinal morphine infusion. ***Pain*** 85 (2000) 395-404.

[8] Greenamyre JT, Young AB, Penney JB, Quantitative autoradiographic distribution of L-[^{3}H] glutamate-binding sites in rat central nervous system. ***J Neurosci*** 4 (1984) 2133-2144.

[9] Hendrie CA, ACTH: a single pretreatment enhances the analgesic efficiency of and prevents the development of tolerance to morphine. ***Physiol Behave*** 42 (1988) 41-45.

[10] Houshyar H, Galigniana MD, Pratt WB, Woods JH, Differential responsivity of the hypothalamic-pituitary- adrenal axis to Glucocorticoid negative-feedback and corticotropin releasing hormone in rats undergoing morphine withdrawal: possible mechanisms involved in facilitated and attenuated stress responses. ***J Neroendocrinol*** 13 (2001) 875.

[11] Hylden JL, Thomas DA, Iadarola MJ, Nahin RL, Dubner R, Spinal opoiod analgesic effects are enhanced in a model of unilateral inflammation/ hyperalgesia: possible involvement of noradrenergic mechanisms. ***Eur J Pharmacol*** 194 (1991)135-143.

[12] Itoi K, Suda T, Tozawa F, Dobashi I., Ohmori N, Sakai Y, Abe K, Demura H, Microinjection of norepinephrine into the hypothalamus stimulates corticotrophin- releasing factor gene expression in conscious rats. ***Endocrinol*** 135 (1994) 2177-2182.

[13] Javan M, Ahmadiani A, Motamadi F, Kazemi B, Changes in G proteins genes expression in rat lumbar

spinal cord support the inhibitory effect of chronic pain on the development of tolerance to morphine analgesia. ***Neurosci Res*** 53 (2005) 250-256.

[14] Kamisaki Y, Hamada T, Maeda K, Ishimura M, Itoh T, Presynaptic alpha- 2 adrenoreceptors inhibit glutamate release from rat spinal cord synaptosomes. ***J Neurochem*** 60 (1993) 522-529.

[15] Kandel ER, Disorders of mood: depression, mania and anxiety disorders, In: Kandel ER, Schwartz JH and Jessell TM (Eds.), ***Principles of Neural Science***. New York MC, Grawhill (2000) 1220.

[16] Limbird LE, Recepyors linked to inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanisms. ***FASEB J*** 2 (1988) 2686-2695.

[17] Mayer J, Mao J, Price DD, The development of morphine tolerance and dependence is associated with translocation of protein kinase C. ***Pain*** 61 (1995) 365- 374.

[18] Melzack R, The tragedy of needles pain. ***Sci Am*** 262 (1991) 27-33.

[19] Monaghan DT, Cotman CW, Distribution of N- methyl-D-aspartate- sensitive L-[^{3}H] glutamate- binding sites in rat brain. ***J Neurosci*** 5 (1985) 2909- 2919.

[20] Omote K, Kawamata T, Kawamata M, Namiki A, Formaline- induced nociception activates a monoaminergic descending inhibitory system. ***Brain Res*** 814 (1998)194-198.

[21] Owens MJ, Nemeroff CB, Physiology and pharmacology of corticotrophin-releasing factor. ***Pharmacol Rev*** 43 (1991)425-473.

[22] Pechnick R.N, Effect of opioids on the hypothalamo-pituitary- adrenal axis. ***Ann Rev Pharmacol Toxicol*** 32 (1993) 353-382.

[23] Polastron J, Meunier JC, Jauzac P, Chronic morphine induces tolerance and desensitization of mu- opioid receptore but not downregulation in rabbit. ***Eur J Pharmacol*** 266 (1994) 139-146.

[24] Sagen J, Proudfit HK, Effect of intrathecally administered noradrenergic antagonists on nociception in the rat. ***Brain Res*** 310 (1984) 295-301.

[25] Satoh O, Omote K, Roles of monoaminergic, glycinergic and GABAergic inhibitory systems in the spinal cord in rats with pripheral mononeuropathy**.** ***Brain Res*** 728 (1996)27-36.

[26] Simonyi A, Kanyicska B, Szentendrei T, Fekete IK, Effect of chronic morphine treatment on the adrenaline biosynthesis in adrenals and brain regions of the rat. ***Biochem Pharmacol*** 37 (1988) 749-752.

[27] Suemaru S, Dallman MF, Darlington DN, Cascio CS, Shinsako J, Role of alpha adrenergic mechanisms in effect of morphine on the hypothalamo- pituitary-adrenortical and cardio- vascular systems in the rat. ***Neuroendocrinol*** 49 (1989)181-190.

[28] Takagi H, Shiomi H, Kuraishi Y, Fukuki K, Ueda H, Pain and the bulbospinal noradrenergic system: pain-induced increase in normetanephrine content in the spinal cord and its modification by morphine. ***Eur J Pharmacol*** 54 (1979) 99-107.

[29] Trujillo KA, Akill H, Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. ***Science*** 251(1991) 85-87.

[30] Vaccarino AL, Couret TR. Relationship between hypothalamic- pituitary- adrenal activity and blockade of tolerance to morphine analgesia by pain: a strain comparison. ***Pain*** 63 (1995) 385-389.

[31] Vaccarino AL, Nores WL, Soignier RD, Olson RD, The role of corticosterone in the blockade to morphine analgesia by formalin- induced pain in the rat. ***Neurosci Lett*** 232 (1997) 139-142.

[32] Williams JT, McDonald JC, Manzoni O, Cellular and synaptic adaptation mediating opioid dependence. ***Physiol Rev*** 81 (2001) 299- 343.

[33] Wong CS, Su YF, Chang KJ, Watkins WD, Intrathecal pertusis toxin treatment attenuates opioid analgesia and reduces high- affinity state of opioid receptors. ***Anesthesiol*** 77 (1992) 691-699.

[34] Yaksh TL, Reddy SVR, Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates α-adrenergic agonists and baclofen.. ***Anesthesiol*** 54 (1981) 451-467.

[35] Yaksh TL, Ruddy TA, Chronic catheterization of the spinal sub-arachnoid space. ***Physiol Biochem Behav*** 17 (1976) 1031-1036.

متن کامل این مقاله از طریق وب سایت مجله قابل دسترسی است www.phypha.ir/ppj