جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

پیشگفتار

انسان از دیرباز در تلاش دست یافتن به اسرار پدیدهٔ درد بوده است به این امید که با دانش این وقایع بتواند راهی برای تشکیل دردهای خویش بیابد. از همین زمینه سعی شده است تهیهٔ ترکیبات جدید مشتق شده از تباین با استفاده از روشهای منطقی طراحی دارد مورد بررسی قرار گیرد. به امید آنکه روزی بتواند به شیوهٔ نوینی برای تسکین درد دست یافت که دارای قدرت اثر اوییوئیدها بوده و لیکن بیمار ناچار به تحمل عوارض جانبی فراوان این داروها نباشد.

تعریف درد

بشر از ابتدای خلقت و بدو تولد با مسئله‌ای بنام درد است به گریبان بوده است. گویا زندگی و زیستن با درد کمین می‌باشد. جدایی بین درد و حیات امکان پذیر نمی‌باشد. بنابراین از همان اوایل خلقت در پی توصیف درد و یافتن درمان آن بوده است. توصیف‌های متعددی از طرف دانشمندان ارائه گردیده است. از جمله معتقدند درد بشر یک احساس درونی می‌باشد. اگرچه با پاسخهای فیزیولوژیک نظیر رملکس عصب کشیدن، تغییرات توده عروقی، فشار خون، تنفس و عرق کرده همراه می‌باشد. (۱) نقش اساسی درد هوشیار ساختن فرد نسبت به احتمال تخریب یک جزء از سیستم وی می‌باشد. درد را به عنوان اساس ویژه‌ای ناشی از یک محرک آسیب‌رسان توصیف کرده‌اند. از این توصیف بشر جزء فیزیولوژیک درد مد نظر است در تعریف کلاسیک دیگری از درد

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

آن را ملتزم روحی یک رفلکس حفاظتی بیان کرده‌اند. بهرحال درد یکی از مکانیسم‌های دفاعی بدن بوده و در بقاء موجودات با ارزش می‌باشد.(۲)

انواع درد

درد به دو نوع عمده تقسیم می‌شود: درد حاد (aeutepain) و درد مزمن (chronic pain) مسیر و انتقال درد به دو صورت سریع آهسته می‌باشد. درد سریع از مدت زمان از ثانیه پس از برخورد محرک حس می‌شود، در حالیکه درد آهسته دردی است که بعد از یک ثانیه و حتی بشر شروع شد. و سپس به مدت چند ثانیه یافته ادامه می‌یابد. (۳)

بدنبال صدمه بافتی و در محیط واکنش انتهایی حاصل از آن سیگنالهای محیطی ایجاد می‌شوند که هدایت را در گیرنده‌های حساس به درد تغییر می‌دهند. به طوریکه این گیرنده‌ها می‌توانند توسط محرکهائی با شدت پایین نیز تحریک شوند. به این پدیده حساس شدن محیطی گویند. در این وضعیت درد در اثر تحریک گیرنده‌های حساس به آستانه تعریف بالا ایجاد شده وی عامل محرک می‌تواند ضعیف یا غیر آسیب رسان باشد.

در پدیدهٔ حساس شدت مرکزی پیام دردناک به نخاع وارد شده است ایجاد تغییرات وابسته به فعالیت در پاسخ دهی نرونهای موجود در شاخ خلفی می‌کند. بدین معنی که این نرونها تولید پاسخهای غیر طبیعی و اغراق آمیزی در مقابل پیامهای معمولی می‌کند.

باید در نظر داشته باشیم که دو پدیدهٔ متفاوت در درد وجود دارند:

۱ـ درد فیزیولوژیک ۲ـ درد پاتولوژیک

درد فیزیولوژیک دردی است که از شرایط عادی فقط از محرکهای آسیب رسان و مخرب که گیرنده‌های حس با آستانه تحریک بالا را فعال می‌کند، ایجاد می‌شود. در حالیکه درد

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

پاتولوژیک از حالتهای کلینیکی از محرکهای ضعیف یا غیر آسیب رسان ایجاد می‌شود. درد فیزیولوژیک بسیار متمرکز و موضعی و در صورت عدم وجود آسیب بافتی، زود گذر است.

مکانیسم‌های عصبی احساس درد

الف ـ گیرنده‌های درد:

برخی از گیرنده‌های درد احتمالاً chemoreceptor می‌باشند زیرا تنوع گسترده‌ای از ترکیبات شامل اتوکوئیدهائی چون برادی کینین (bradykinin) و چندین پروستاگلاندین (prostaglandins) می‌توانند موجب ایجاد یک پاسخ دردناک شوند. و لیکن اکثریت گیرنده‌های فیزیولوژیک درد را پایانه‌های عصبی برهنه تشکیل می‌دهند که فاقد ساختمان دقیق یک گیرنده می‌باشند و در تمام بافتهای بدن یافت می‌شوند. گیرنده‌های درد برای آن اختصاصی بوده و درد حاصل تحریک بیش از حد انواع دیگر گیرنده‌ها نیست.

اعصاب آوران اولیه فیبرهای نازک (small – diameter) شامل فیبرهای c و a می‌باشند. این فیبرهای عصبی در بافتهای محیطی به شاخه‌های کوچکتری تقسیم شده و هر کدام از این فیبرها می‌توانند با انواع محرکهای مختلف از جمله مکانیکی، حرارتی و شیمیائی به شدت تحریک شوند. میزان تحریک هر کدام از فیبرها را در انسان می‌توان ثبت کرد و اگر این تحریک به اندازه کافی باشد می‌تواند احساس درد را ایجاد کند. این اعصاب آوران به عنوان p olymodal nociceptors شناخته شده‌اند و از گیرنده‌هائی که به تحریکات با آستانه پایین مانند حرارت کم و نور، حساس هستند تفکیک می‌شوند. اطلاعات درد از سطح

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

پوست توسط فیبرهای گروه a (فیبرهای نازک و میلین‌دار که با سرعت 10-30 m/sec ایمپالس عصبی را هدایت می‌کنند) و با گروه c (فیبرهای بدون میلین که سرعت هدایتی آنها کمتر یا مساوی 2.5 m/sec است) انتقال می‌یابند. تجربیات انسانی نشان داده است که فعالیت رشته‌های عصبی a باعث بوجود آوردن درد سریع و حاد و رشته عصبی c ایجاد درد مزمن و آهسته می‌کند.

اجسام سلولی فیبرهای آوران ناقل درد در گانگلیون‌های رشته عصبی خلفی نخاع قرار دارند و رشته‌های عصبی آن از طریق رشته‌های خلفی وارد نخاع شده و در ناحیه خاکستری شاخ خلفی پایان می‌یابند. بسیاری از پایانه‌های عصبی آوران در نواحی سطحی نخاع پایان می‌یابند، فیبرهای c و برخی از رشته‌های عصبی a در لامینای I و II با اجسام سلولی سینا پس می‌دهند، در حالیکه سایر رشته‌های a به قسمتهای عمیق‌تر مثل لامینای V نفوذ می‌کنند. اجسام سلولی که در لامینای I و V قرار دارند راههای اصلی نخاع به تالاموس را ایجاد می‌کنند.

انشعابات فیبرهای a و c با سلولهای موجود در Substantia gelatinosa (SG) سینا پس تشکیل می‌دهند. فیبرهای c به سلولهای انتقالی یا transmission cells (TC) انشعابی از رشته‌های a نیز دریافت می‌کنند، ختم می‌شوند. فیبرهای a باعث تحریک و فیبرهای c باعث مهار سلولهای موجود در SG می‌شوند. اما هر دو این رشته‌ها باعث تحریک TC می‌شوند. این تحریک می‌تواند توسط مهار پیش سینا پسی بوسیلهٔ رشته‌هائی که از SG می‌آیند، مهار شوند. رشته‌های منشعب از TC ایمپالسها را به تالاموس منتقل می‌کنند. حساسیت سلولهای SGایمپالسهای دریافتی از رشته‌های درجه اول A و C، توسط

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

رشته‌های پایین رو از مراکز بالاتر می‌شوند. از تالاموس نورونهای درجه سوم، ایمپالسهای درد را به کورتکس مغز منتقل می‌کنند. چون تحریک الکتریکی کورتکس در انسان هوشیار ایجاد احساس درد نمی‌کند و عکس‌العملها نسبت به درد، در غیاب کورتکس مغز، همچنان باقی می‌ماند بنابراین احتمالاً تالاموس بخش اصلی مسئول ایجاد حس درد است و قسمتهای میانی و بطنی آن در ایجاد بی‌دردی موثرند. قسمتهای کورتکس مغز نیز در درک درد موثر می‌باشند.

ب ـ Sate Tontrol

در سال ۱۹۶۵ تئوری جدیدی تحت عنوان Gate Control برای درد پیشنهاد شد. بر اساس این تئوری، ایمپالسهای ناشی از تحریک آسیب رسان توسط یک گروه از رشته‌های عصبی، که فعالیت آنها توسط رشته‌های عصبی دیگری که مسئول انتقال ایمپالسهای ناشی از محرکهای غیر دردناک هستند تقویت می‌شوند، منتقل می‌شوند. این تقویت موجب می‌شود که شدت تحریکات به حد بحرانی برسد. در این زمان اطلاعات مربوط به درد بصورت یک شبکه منتشر شده و درد حس می‌شود. لامینای II یا substantia (SG) gelatinosa مهمترین محل از نظر مکانیسم انتقال و کنترل درد می‌باشد. این قسمت دارای سلولهائی می‌باشد که با سلولهای لامینای I و V شبکه‌ای از اتصالات بسیار کوتاه تشکیل می‌دهند. این سلولها احتمالاً نقش تنظیم کننده انتقال ایمپالس بین رشته‌های عصبی آوران اولیه و نورونهای عصبی نخاعی – تالاموسی دارند. برخی نورونهای SG بر روی اجسام سلولی راه نخاعی – تالاموسی اثر تحریکی پس سینا پسی اعمال می‌کنند.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

در حالیکه نورونهای دیگر اثر مهاری پیش یا پس سینا پسی دارند. نورونهای مهاری می‌توانند به طور موثری انتقال درد را در اولین سینا پس این مسیر مختل کنند(تئوری G ate Control). از آنجائیکه گروه قبلی می‌توانند به طور موثر آستانه انتقال ایمپالس را از طریق اولین رله سیناپتیک کاهش دهند، ممکن است مسئول هیپرآلژزی (hyperalgesia) مشخص (افزایش حساسیت به درد) باشند که معمولاً همراه یک آسیب دردناک است. بطور خلاصه سلولهای S G در واقع نقش تنظیم کننده در انتقال درد در مسیرهای اولیه و مسیرهای پایین رو دارند. S G محل غنی از پپتیدها و گیرنده‌های اوپیوئیدی است، و احتمالاً محل اثر مهمی برای داروهای شبه مورفینی (morphine – like) است

ج ـ کنترلهای مهاری پایین رو

راههای پایین رو یکی از مکانیسم‌های gating می‌باشند که انتقال ایمپالس را در شاخ خلفی کنترل می‌کنند. قسمت کلیدی این سیستم پایین رو ناحیه خاکستری یا (PAG) periaqueductal grey مغز میانی است. این قسمت ناحیه کوچکی از ماده خاکستری است که کانال مرکزی را احاطه می‌کند. با ایجاد تحریک در این قسمت می‌توان بی‌دردی ایجاد نمود. مسیر اصلی نورونی که بوسیله تحریک PAG فعال می‌شود، ناحیه‌ای در بطن بصل‌النخاع است که نزدیک خط میانی قرار دارد و به نام اجسام رافه یا (NRM) nucleus raphe magnus است. تحریک این ناحیه باعث مهار انتقال درد توسط راههای نخاعی – تالاموسی می‌گردد. می‌توان گفت که این مسیر در ایجاد بی‌دردی موثر است و

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

در انتهای آن با آزاد سازی انکفالین‌ها (enkephalins) و سروتونین در ناحیه SG نخاع، باعث بی‌دردی می‌گردد.

راه پایین‌رو یکی از مهمترین راههای مهاری است که احتمالاً محل اثر داروهای ضد درد اوپیوئیدی است، خصوصاً PAG و SG دارای نرونهائی هستند که حاوی انکفالین می‌باشند به طوریکه نالوکسان که آنتاگونیست اوپیوئیدها است می‌تواند مانع ایجاد بی‌دردی ناشی از تحریک الکتریکی در این نواحی شود؛ این مسئله می‌تواند توجهی بر دخالت پپتیدهای اوپیوئیدی به عنوان ترانسمیتر در این سیستم باشد. در عین حال سیستم نورآدرنرژیک نیز که راههای عصبی آن از l ocus coeruleus منشاء می‌گیرد اگر تنظیمی مشابهی دارد.

ناقلین فیبرهای آوران اولیه

الف ـ ناقلین شیمیائی

در بیشتر موارد تحریک پایانه‌های درد در محیط، در واقع شیمیائی است. آگاهی از خصوصیات مواد و مکانیسم‌هائی که به توسط آنها پایانه‌های عصبی حسی تحریک می‌شوند، می‌تواند راهی برای دسترسی به داروهای ضد درد باشد. گروههای اصلی موادی که باعث تحریک پایانه‌های درد موجود در پوست می‌شوند عبارتند از:

۱ـ نوروترانسمیترهای مختلف مانند سروتونین، هیستامین و استیل کولین که سروتونین قویترین آنها است.

۲ـ کینین‌ها که فعالترین آنها برادی کینین و کالیدین هستند. برادی کینین در حال حاضر قویترین ماده ایجاد کننده درد شناخته شده است.

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

۳ـ متابولیت‌های مختلف و موادی که از سلولهای فعال آزاد می‌شوند مانند اسید لاکتیک، ATP و ADP و یون پتاسیم. این مواد در ایجاد درد ایسکمیک بصورت واسطه‌های قوی عمل می‌کنند.

۴ـ پروستاگلاندین‌ها: این مواد اثر دردآور ترکیباتی چون سروتونین و برادی کینین را قویاً افزایش می‌دهند و لیکن خود به تنهائی ایجاد درد نمی‌کنند.

۵ـ Capsaicin و مواد محرک وابسته به آن؛ این ماده در فلفل قرمز یافت می‌شود و ماده دردآور بسیار قوی است که اثر خود را از طریق آزاد کردن موادی نظیر هیستامین و S ubstance p از محل ذخیره اعمال می‌کند.

(SP) Substance p

سینا پس بین نورونهای آوران اولیه و اعصاب نخاعی – تالاموسی محل کلیدی تنظیم کننده مسیر درد است. ترانسمیترهای دخیل در این مسئله هنوز کاملاً تعیین نشده‌اند. بخوبی ثابت شده است که قسمت بزرگی از فیبرهای C ریشهٔ خلفی حاوی S P می‌باشند که در انتهای این فیبرها در شاخ خلفی (لامینای II و I) و محیط مستقر هستند. عقیده بر این است که SP در پایانه اعصاب نخاع خلفی به عنوان یک ترانسمیتر عمل می‌کند. از طرفی تجویز نخاعی S P گاهی باعث هیپرآلژزی و گاهی باعث بی‌دردی (analgesia) می‌گردد؛

۱ـ۲ـ۴) داروهای موثر بر کنترل درد

عوامل متعددی برای کنترل درد کاربرد دارند. بعضی از این ترکیبات بطور موضعی و برخی بصورت مرکزی عمل می‌کنند. ترکیبات ضد درد را معمولاً بر اساس قدرت ایجاد

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

بی‌دردی و اختلاف در ایجاد وابستگی و تحمل، به دو دسته ضد دردهای مخدر و ضد دردهای غیر مخدر تقسیم میشوند. از این عوامل میتوان به موارد ذیل اشاره کرد:

۱ـ عوامل بیحس کننده موضعی: این عوامل هدایت عصبی را از طریق کانالهای سدیم در آکسون متوقف می‌کنند و ممکن است از حساس شدن نرونهای آوران در طناب نخاعی جلوگیری نمایند. یک کاربرد کلینیکی از این فرضیه استفاده از بی‌حس کننده‌های موضعی قبل از عمل جراحی به منظور کاهش درد در حین عمل می‌باشد. درد ناشی از آسیب فیبرهای C، اغلب کیفیت سوزشی دارد. Mexiletine hydrochloride یک بیحس کننده موضعی است و گاهی اوقات می‌تواند این درد را تسکین دهد. امکان دارد که این دارو از طریق مهار پتانسیل عمل در طول آکسونهای آسیب دیده عمل کند. از آنجائی که فیبرهای C بدون میلین هستند، بنابراین بدون حفاظ بوده و این امر آنها را به غلظتهای خونی Mexiletine حساس می‌نماید. در حالی که انواع دیگر فیبرها میلینه هستند و کمتر تحت تاثیر قرار می‌گیرند.

۲ـ کورتیکواستروئیدها: مکانیسم‌های عملکرد کورتیکواستروئیدها در درمان درد ناشناخته است. امکان دارد که این ترکیبات عمدتاً از طریق مهار اثرات هیستامین، سروتونین، برادی کینین و پروستاگلاندین‌ها در درمان برخی حالات دردناک مفید واقع شوند. بنابراین در موارد استفاده کلینیکی پیشنهاد می‌شود که این داروها سریعاً و به صورت تهاجمی به منظور پیشگیری از حساس شدن و به دنبال آن افزایش درد، بکار روند.

۳ـ آنتاگونیستهای ماده پی: Capsaicin که یک آنتاگونیست ماده پی می‌باشد، به صورت موضعی برای درمان دردهای عصبی پس از هرپس (Post herpetic neuralgia) بکار

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

می‌رود و نیز در درمان نوروپاتی‌های محیطی دردناک کاربرد دارد. این ترکیب به جسم سلولی فیبرهای C انتقال پیدا کرده و در آن ناحیه سبب تخلیه می‌شود. ماده پی به علت درد سوزشی ایجاد شده در هنگام استفاده از Capsaicin، انتقال اکسونی آهسته آن و نیاز به استفاده طولانی مدت و مداوم برای دستیابی اثر، استفاده از این ترکیب نتایج مطلوبی را به دنبال نداشته است.

عوامل متعددی نیز به صورت پیش سینا پسی عمل کرده و سبب مهار آزاد سازی ماده پی می‌شوند. این عوامل شامل: اوپیوئیدها، آگونیستهای سروتونینی(که در درمان میگرن کاربرد دارند)، با کلوفن و کلونیدین(که در درمان نوروپاتی‌های دردناک استفاده می‌شوند) می‌باشند.

۴ـ ضدالتهابهای غیر استروئیدی (NSAIDs): یکی از علل استفاده از این ترکیبات در درمان درد، قابلیت آنها در مهار پروستاگلاندینها که از عوامل حساس کننده راههای آوران حس درد هستند، می‌باشند. مکانیسم عصبی مرکزی این داروها در کنترل درد از اثرات محیطی آنها اهمیت بیشتری دارد.

۵ـ داروهای ضد تشنج: گاهی اوقات اعصاب محیطی نه تنها توسط یک عامل مخرب تحریک می‌شوند، بلکه در اثر این عامل دچار آسیب می‌گردند. در برخی حالات حتی پس از برداشته شدن محرک مخرب، نرونهای حساس شده یا آسیب دیده و یا آکسونهای آنها ممکن است بطور غیر عادی دپلاریزه شده و ایمپالسهایی را به طرف مرکز بفرستند. داروهای ضد تشنج نظیر کار با مازپین می‌توانند این نرونهای حساس شده یا آسیب دیده را پایدار نمایند و به همین دلیل در سندرمهای درد ناشی از بیماری عصبی)

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

Trigeminal neuralgia, Post herptic نظیر Neuropathic pain syndroms) neuralgia استفاده می‌شوند.

۶ـ ضد دردهای اوپیوئیدی: به خاطر توانایی در تسکین درد، مسکن‌ها نقش مهمی در درمان پزشکی بازی می‌کنند، گرچه مسکن‌های غیر اوپیوئیدی توانایی تسکین دردهای ملایم تا متوسط را دارند، تنها توسط داروهای اوپیوئیدی می‌توان از دردهای شدید رهایی یافت. متاسفانه تجویز مداوم ضد دردهای اوپیوئیدی می‌تواند ایجاد وابستگی و اعتیاد نماید و تاکنون هیچ اوپیوئیدی که کاملاً فاقد این اثر باشد سنتز نشده است.

www.kandoocn.com
www.kandoocn.com
www.kandoocn.com

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

ضد دردهای اوپیوئیدی

معرفی ضد دردهای مخدر

بخاطر توانائی در تسکین درد، مسکن‌ها نقش مهمی در درمان پزشکی بازی می‌کنند. گرچه مسکن‌های غیر مخدر توانائی تسکین دردهای ملایم تا متوسط را دارند، تنها توسط داروهای مخدر می‌توان از دردهای شدید رهایی یافت. متاسفانه تجویز ضد دردهای مخدر می‌تواند ایجاد وابستگی و اعتیاد نماید و تاکنون هیچ مخدری که کاملاً فاقد این اثر باشد سنتز نشده است.

مورفین

مورفین اولین ضد درد مخدری بود که بصورت تراپیوتیک مورد استفاده قرار گرفت. منشاء طبیعی آن از گیاه خشخاش Papaver somniferum می‌باشد. در اثر خراش پوست کپسول آن، شیره سفید رنگی خارج می‌شود که در مجاورت هوا قهوه‌ای رنگ و سفت شده و تریاک نام دارد. اوپیوم حاوی بیش از ۲۰ نوع آلکالوئید متفاوت است. مرفین توسط یک داروساز آلمانی به نام Serturner از اوپیوم جدا شد. چون پس از مصرف این ماده حالت تخدیر همراه با رویاهای زیاد ایجاد می‌شود ماده بدست آمده را مورفین نامیدند که از ریشه Morpheous به معنی الهه خواب در زبان یونانی است.

امروزه لفظ اوپیوئیدی به هر ماده‌ای اطلاق می‌شود که اثرات شبه مورفین را که توسط کسان نیز آنتاگونیزه می‌شوند، ایجاد کند. این مواد شامل نوروپپتیدهای مختلف و آتنانوگ‌های صناعی است که ساختمان آنها ممکن است کاملاً با مورفین متفاوت باشد.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

لفظ قدیمی‌تر اوپیات (opiate) به مواد محدودتری اطلاق می‌شود که منظور داروهای شبه مورفین با ساختمان بسیار شبیه به آن است که بدین ترتیب پپتیدها و آنالوگ‌های صناعی در این گروه قرار نمی‌گیرند. تریاک حاوی ۲ دسته آلکالوئید می‌باشد که دارای خصوصیات فارماکولوژیک کاملاً متمایز از یکدیگر هستند. از گروه فنانترین (phenanthrene) مورفین و یک ضد درد مخدر دیگر، کدئین مشتق می‌شوند. دسته دوم آلکالوئیدهای حاصل از اوپیوم گروه benzylisoquinolone می‌باشد. دو دارو از این گروه که از نظر پزشکی جالب توجه می‌باشند عبارتند از پاپاورین و نوسکاپین. پاپاورین دارای اثر اسپاسمولیتیک یا شل کننده بر روی ماهیچه قلب و عضلات صاف است و به عنوان گشاد کنندهٔ عروق مورد استفاده قرار می‌گیرد. تنها مصرف تراپیوتیک نوسکاپین به عنوان خلط‌آور می‌باشد.

تا به حال تنها ضد دردهای مخدر که فعالیت آگونیستی از خود نشان می‌دهند مورد استفاده قرار می‌گرفته‌اند. ولی اخیراً گروهی از ترکیبات که هنگام تجویز به تنهائی، عاری از هر گونه فعالیت آگونیستی می‌باشند و لیکن توانائی برگرداندن اثرات مخدرها را دارند سنتز شده‌اند. این گروه را آنتاگونیست‌های خالص مخدری (pure narcotic antagonists) نامیده‌اند. گروه سوم که مرسوم به ضد دردهای آگونیستی، آنتاگونیستی (agonist – antagonist analgesics) هستند هنگام تجویز به تنهائی دارای برخی خواص مخدری بوده ولی می‌توانند اثرات دیگر داروهای مخدر را نیز آنتاگونیزه نمایند. توسعه هر چه بیشتر ترکیباتی می‌تواند امیدی برای جداکردن اثرات ضد دردی مواد مخدر از خصوصیات ایجاد وابستگی جسمانی آنها ارائه کند.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

مواد شبه مورفینی در سیستم اعصاب مرکزی

امروزه مشخص شده است که مواد شبه مورفینی پپتیدی در مغز و نخاع وجود دارند که از چندین اسید آمینه تشکیل شده‌اند. این پلی‌پپتیدها چند تا هستند و احتمالاً هر کدام کار مشخصی انجام می‌دهند. این مواد در قسمتهای مختلف C NS پیدا شده و هر روز تعداد جدیدتری از آنها پیدا می‌شوند. آنچه در حال حاضر به عنوان morphine – like یا endogenous opioid peptides در این سیستم وجود دارند و نقش هورمون یا نوروترانسمیتر را ایفاء می‌کنند عبارتند از: انکفالین‌ها، اندورفین‌ها و داینورفین‌ها.

هر خانواده از پلی پپتیدها از پیش ساز مخصوص به خود مشتق می‌شود. این پیش سازها امروزه تحت عناوین پروانکفالین (یا پروانکفالین A)، پرواوپیوملانوکورتین (POMC) و پروداینورفین (یا پروانکفالین B) نامیده می‌شوند. هر کدام از این پیش‌سازها دارای تعدادی پپتیدهای اوپیوئیدی و غیر اوپیوئیدی است که از لحاظ بیولوژیک فعالند و در خون و برخی بافتها ردیابی شده‌اند.

حساسیت پپتیدها نسبت به عمل تخریبی پپتیداز، همچنین غیر اختصاصی بودنشان نسبت به انواع گیرنده‌های اوپیوئیدی منجر به سنتز آنالوگ‌های صناعی و پایداری شده است که بنظر می‌رسد ابزار تحقیقاتی قابل استفاده‌ای برای بررسی عمل گیرنده‌ها باشند.

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

گیرنده‌های اوپیوئیدی

گیرنده‌های این سیستم شامل mu(μ)، kappa(κ)، delta(δ)و sigma(σ) است.

۲ـ۵ـ گیرنده‌های اوپیوئیدی

مطالعه بر روی اتصال لیگاندهای مختلف در مغز و سایر اندامها وجود چند رسپتور را که می‌تواند با داروهای اوپیوئیدی و پپتیدهای آندوژن تداخل عمل داشته باشد، پیشنهاد می‌کند. اولین بار Martin و همکارانش در سال ۱۹۷۶ وجود بیش از یک نوع گیرنده را برای مرفین پیشنهاد کردند. سه نوع گیرنده فرض شده عبارتند از: Mu (μ) مو، Kappa (κ) کاپا، Sigma (σ) سیگما. مطالعات بیشتر در حیوانات وجود دو نوع رسپتور دیگر را بنامهای D elta (δ) دلتا و Epsilon (ε) اپسیلون را به اثبات رسانید. علاوه بر این برای هر گیرنده امکان دارد چند زیر گروه نیز وجود داشته باشند. دلایل معتبری وجود دارد که حداقل وجود سه نوع رسپتور (μ,κ,σ) و از هر دسته دو زیر گروه را در سیستم اعصاب مرکزی به اثبات می‌رساند. نالوکسان یک آنتاگونیست با تاثیر مساوی بر روی انواع رسپتورهای اوپیوئیدی نیست، زیرا تمایلش برای گیرنده‌های مختلف متفاوت است. (41,48)

گیرنده مو (μ)

تمایل مرفین جهت اتصال به رسپتور مو ده بار بیشتر از کاپا و دلتا می‌باشد. اثرات بی‌دردی اوپیوئیدها ابتدا از طریق رسپتور مو و بیشتر از طریق نواحی فوق نخاعی اعمال می‌شود.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

Sufentanil ماده آنالژزیک بسیار قوی است که تمایلش به رسپتور مو ۲۰۰ بار قویتر از کاپا و دلتا است. سایر اثراتی که به رسپتور مو نسبت داده می‌شود عبارتند از: دپرسیون تنفسی، میوزیس، کاهش حرکات دستگاه گوارش (یبوست)، افوریا، هیپوترمی و ممانعت از سندرم قطع مصرف اوپیوئیدها. وجود دو ساب تایپ برای رسپتور مو به اثبات رسیده است. مو یک (μ_1) که بی‌دردی فوق نخاعی مربوط به آن است و مو دو (μ_2) که مسئول دپرسیون تنفس و کاهش فعالیت گوارش می‌باشد.

گیرندهٔ کاپا(κ)

مشتقات بنز و مورفانی پنتازوسین به طور انتخابی با رسپتور کاپا واکنش می‌دهند. بطور کلی اگونیستهای این گیرنده تولید بی‌دردی می‌کنند که در حیوانات مقاوم به آگونیست‌های رسپتور مو اثر آن کم نمی‌شود. بنابراین اثرشان در نتیجهٔ عملکرد اولیه آنها روی نخاع می‌باشد. شدت دپرسیون تنفس و میوزیس در مقایسه با آگونیستهای مو کمتر است. به جای افوری تولید دیسفوری و اثرات پسیکومیمتیک می‌کنند. (41) و در حیوانات وابسته به مرفین، جایگزین مرفین نمی‌شوند و وابستگی فیزیکی و سندرم قطع دارویی کاملاً متفاوت از آگونیست‌های مو ایجاد می‌کنند. (53)

گیرنده دلتا (δ)

به علت فقدان آگونیست‌های انتخابی که بتوانند از سد خونی – مغزی عبور کنند، اثرات تحریک رسپتورهای دلتا در انسان زیاد مشخص نیست. در حیوانات، آگونیست‌های نسبتاً انتخابی رسپتور دلتا منجر به ایجاد بی‌دردی و اثرات تقویتی مثبت در محلهای فوق

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

نخاعی (Supraspinal) و بی‌دردی نسبت به محرکهای حرارتی در سطح نخاع می‌شوند. (41)

گیرنده سیگما(σ)

بنزومورفینان‌ها بخصوص پنتازوسین تولید اختلالات شبه روانی می‌کنند. این اثرات بطور موثری بوسیله نالوکسان بلوک نمی‌شوند. علیرغم فعالیت کاپا آگونیستی برجسته‌شان، پنتازوسین و ترکیبات وابسته، به دو محل مشخص در مغز متصل می‌گردند، یک محل بنام PCP که دارای تمایل بیشتری برای phencyclidine نسبت به بنزومورفینان‌ها است و دارای اثر تنظیمی مهاری روی کانالهای کاتیونی با دریچهٔ گلوتامات وان ـ متیل ـ د ـ آسپارتات می‌باشد. محل دیگر سیگما نام دارد و در این محل تمایل PCP نسبت به بنزومورفینانها کاملتر است. عمل رسپتور سیگما قابل توجه است زیرا نقش پر قدرتی در تولید اثرات پسیکومیمتیک غیر حساس نالوکسان در رابطه با بعضی از اوپیوئیدها دارد. (41) اثر روی گیرنده سیگما همراه با کاهش پاسخ به تحریک نیست، لیکن باعث میدریازیس، تاکیکاردی، جنون، توهم، تحریک تنفس و دیسفوری می‌گردد. (53)

گیرندهٔ اپسیلون (ε)

در وازودفران Rat گیرنده دیگر اوپیوئیدی به نام اپسیلون برای اولین بار شناخته شده است. در این محل تحریک الکتریکی بوسیله اندورفین‌ها مهار می‌شود. اعمال این بافت به وسیله مرفین مهار نمی‌گردد و به آنالوگهای پایدار انکفالین نیز مقاوم است. نالوکسان روی

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

این گیرنده دارای اثر کمی است. (53) اثرات اوپیوئیدها روی سیستم ایمنی از طریق این گیرنده‌ها اعمال می‌شود.

۲ـ۶ـ تقسیم بندی لوپیوئیدها بر اساس اثر بر رسپتورهای اوپیوئیدی

۲ـ آنتاگونیستهای اوپیوئیدی یا ترکیباتی مثل نالوکسان که فاقد هر گونه اثر اگونیستی روی گیرنده‌ها هستند.

۳ـ اوپیوئیدهایی با عملکرد مخلوط: این دسته شامل آگونیست، آنتاگونیستها (ترکیباتی مثل نالورفین یا پنتازوسین) هستند که روی بعضی گیرنده‌ها اثر آگونیستی و روی برخی دیگر اثر آنتاگونیستی دارند. اثرات این دارو به طور ضعیفی توسط نالوکسان آنتاگونیزه می‌شود.

۴ـ۷ـ تحمل و وابستگی نسبت به اوپیوئیدها

تحمل دارویی (Drug tolerance) عبارت است از کاهش پاسخ دهی به اثر فارماکولوژیکی دارو در نتیجهٔ تماس قبلی با دارو یا داروهای وابسته می‌باشد. تحمل می‌تواند به سرعت ایجاد شود که گاهی به این نوع تحمل تاکی‌فیلاکسی Tachy) (phylaxis و یا تحمل حاد (Acute tolreance) می‌گویند. از خصوصیات بسیار مهم داروهای اوپیوئیدی تحمل متقابل (cross-tolerance) می‌باشد به این معنی که مثل فردی که نسبت به مرفین تحمل پیدا می‌کند نسبت به سایر آگونیستهای اوپیوئیدی نیز تحمل پیدا کرده است. وابستگی دارویی از نوع اوپیوئیدی خود را به صورت تحمل (Tolerance) ، یک سندرم خاص محرومیت (Abstinence syndrom) یا سندرم قطع دارو (Withdrawal syndrom) و یک وابستگی روانی (Psychological dependence)

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

یا اشتیاق برای مصرف آن نشان می‌دهد. تظاهرات سندرم محرومیت بستگی به نوع داروی ایجاد کننده وابستگی و نیز گونه یا نوع ارگانیسم دارد. علائم سندرم قطع دارو یا سندرم محرومیت در انسان عبارتند از: آب ریزش از بینی، اشک ریزش، خمیازه کشیدن، لرز، سیخ شدن موها، هیپرونتیلاسیون، افزایش درجه حرارت، گشادی مردمک‌ها، دردهای عضلاتی، تهوع، اسهال، اضطراب و رفتار خصمانه است. معمولاً تحمل بیشتر نسبت به آثار ضد درد، تضعیف کننده تنفس و نشئگی این داروها ایجاد می‌شود. همچنین نسبت به آثار آنتی دیورتیک، تهوع زایی و افت فشار خون نیز تحمل ایجاد می‌شود ولی در مورد آثار تشنج زایی، تنگ کنندهٔ مردمک و یبوست زایی این داروها تحمل بوجود نمی‌آید.

واضح است که برای تحمل ایجاد شده توسط اوپیوئیدها نمی‌توان فقط یک مکانیسم خاص را ذکر نمود، بلکه چندین مکانیسم در این عمل دخالت دارند. بطور کلی عواملی نظیر تغییر در کیفیت و کمیت یک آنزیم، ذخیره و آزاد شدن یک ناقل عصبی، تولید یا آزاد سازی یک هورمون یا تعدادی از اعمال بیولوژیک نظیر بیوسنتز ترکیب شیمیایی می‌تواند علتهای ایجاد تحمل توسط یک دارو باشد. (15)

۲ـ۸ـ واسطه‌های سلولی دخیل در اثرات ترکیبات و پپتیدهای اوپیوئیدی

اتصال ترکیبات و پپتیدهای اوپیوئیدی به رسپتورهای مرفینی باعث آغاز روند پیچیده‌ای در سطح سلول می‌شوند، که در کل منجر به مهار دپلاریزاسیون و جلوگیری از آزاد شدن نوروترانسمیتر از آن می‌گردد. برخلاف انتقال عصبی ـ عضلاتی که صرفاً از طریق جفت شدن استیل کولین ـ کانال یونی صورت می‌گیرد، سیگنالهای ایجاد شده توسط ترکیبات

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

اوپیوئیدی از طریق دخالت چندین عامل ثانویه مختلف و اثرات متقابل پیچیده آنها اعمال می‌گردد که عبارتند از:

۱ـ کلسیم و کالمودولین که یک پروتئین داخل سلولی تنظیم کننده کلسیم است.

۲ـ کانالهای یونی پتاسیم

۳ـ آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP)

۴ـ واکنشهای متقابل کلسیم با آدنیل سیکلاز و گوانیل سیکلاز

۵ـ پروتئین کینازها

۶ـ فسفولیپیدها

مدارک فراوانی بر اهمیت کلسیم بعنوان مهمترن واسطه ثانویه در اثرات مرفینی ارائه گردیده است. این مسئله مشخص می‌باشد که یک رابطه معکوس بین عملکرد آن و فعالیت اوپیوئید وجود دارد. بعنوان مثال تزریق داخل بطنی یون کلسیم باعث از بین رفتن اثر آنالژزیک مرفین شده است. کلسیم داخل سلولی چه به تنهایی و چه پس از اتصال به کالمودولین در فرایندهای مهم سلولی از قبیل آزاد شدن نوروترانسمیترها یا تولید پتانسیل عمل دخالت می‌کند. از سوی دیگر ترکیبات اوپیوئیدی نه تنها بر روی جریان کلسیم به داخل سلول بلکه بر نتایج این جریان نیز اثر می‌گذارند. تصور می‌شود ترکیبات اوپیوئیدی از جریان کلسیم به درون پایانه‌های عصبی در پی دپلاریزاسیون جلوگیری کرده و از این طریق موجب کاهش در ترشح نوروترانسمیترها می‌گردند. مدارک فراوانی مبنی بر اثر مهاری ترکیبات اوپیوئیدی در برداشت کلسیم به درون ترمینالهای عصبی در دست است. این اثر محدود به سیناپتوزوم، وابسته به دوز، s tereospecific و

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

قابل برگشت توسط نالوکسان می‌باشد، لذا با دخالت رسپتور مرفینی اعمال می‌شود. مکانیسم دیگر دخالت یون کلسیم در اثرات مرفینی بصورت غیر مستقیم و از طریق ایجاد هیپرپلاریزاسیون در نورون می‌باشد، که باعث کاهش حساسیت نورون به پتانسیل عمل و لذا ممانعت از آزاد شدن نوروترانسمیتر می‌گردد. در توضیح مکانیسم اول تصور می‌شود، غلظت پایین یون کلسیم با تداخل در کوپل

Excritation – releas موجب کاهش مقدار نوروترانسمیتر آزاد شده در ازای هر پتانسیل عمل می‌شود. مرفین تعداد این پتانسیل‌ها را بدون آنکه کاهش در مقدار ترانسمیتر آزاد شده در ازای هر پتانسیل عمل ایجاد کند را نیز تقلیل می‌دهد. در تائید نکات فوق مشاهده شده است که بلوک کننده‌های کانال کلسیم می‌توانند به صورت In vitro موجب تقویت اثر آنالژزیک مرفینی ناشی از تجویز دارو یا استرسهای محیطی و همچنین فرو نشاندن علائم محرومیت از مرفین شوند. در مورد آگونیستهای کاپا (κ) این اثر احتمالاً از طریق اتصال مستقیم ترکیبات مرفینی به خود کانال کلسیم اعمال می‌شود، در حالیکه آگونیستهای μ و δ دارای یک اثر افزایشی اولیه بر هدایت یونی پتاسیم می‌باشند، که از این طریق مدت پتانسیل عمل را کوتاه نموده و لذا به صورت ثانویه موجب کاهش هدایت یونی کلسیم می‌شوند. بطور کلی بنظر می‌رسد کانالهای پتاسیم جفت شده با رسپتورهای μ و δ با یکدیگر و نیز با کانالهای پتاسیمی که با رسپتورهای استیل کولین، نوراپی نفرین، دوپامین، آدنوزین و سوماتوستاتین جفت می‌شوند، مشابه باشند.(8)

ارتباط فونکسیونل رسپتور مرفینی و پتاسیم ظاهراً از طریق یک نوکلئوپروتئین گوانینی صورت می‌گیرد و پروتئین‌های G یکی از واسطه‌های ثانویه سلولی مهم می‌باشند، که در

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

اعمال اثرات مرفینی و سایر اثرات نوروترانسمیتری نقش مهمی بر عهده دارند. این پروتئین‌ها از یکسو با کانالهای یونی ارتباط داشته و از سویی دیگر از طریق اتصال با واحد کاتالیتیک آنزیم آدنیلیل سیکلاز (AC) و تنظیم فعالیت آن باعث افزایش یا کاهش فعالیت cAMP در سلول می‌گردند. از آنجا که شکل فعال آذنیلیل سیکلاز با GDP جفت می‌شود، هر یک از پروتئین‌های G در واقع یک GTPase می‌باشد.

مرفین باعث کاهش تولید استیل کولین از رشته‌های پاراسمپاتیک در روده می‌گردد. همچنین ترکیبات مرفینی مانند بسیاری دیگر از داروها و نوروترانسمیترها فعالیت A Ch. مغز را تحت تنظیم خود دارند. مرفین برخی گیرنده‌های سروتونینی از جمله رسپتورهای موجود در گانگلیونهای میانتریک در گربه و ایلئوم خوکچه هندی را بلوک می‌کند. این داروها همچنین باعث کاهش آزاد سازی نورآدرنالین از اعصاب سمپاتیک که به پلک چشم گربه می‌روند، می‌گردد. اما هیچگونه اثری بر روی اعصاب نورآدرنرژیک به قلب ندارد. مدارکی وجود دارد مبنی بر اینکه مرفین و داروهای وابسته به آن در نورونهای مرکزی با سیستم آدنیلات سیکلاز ـ آدنوزین مونوفسفات حلقوی تداخل می‌کنند. پروستاگلاندین‌های گروه E باعث تحریک سیستم آدنیلات سیکلاز در نورونهای مرکزی می‌گردند و در نتیجه غلظت داخلی سلولی cAMP را بالا می‌برند. مرفین و ضد دردهای وابسته به آن سنتز cAMP القاء شده توسط پروستاگلاندینها را مهار می‌کنند و این داروها همزمان غلظت cGMP را در نورونهای مرکزی بالا می‌برند. (8)

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

۱ـ۵) گیرنده‌های اوپیوئیدی

شواهد زیادی برای گیرنده‌های متعدد برای پپتیدهای اوپیوئیدی وجود دارد. وجود گیرنده‌های متعدد اوپیوئیدی، اولین بار توسط Martin در سال ۱۹۷۶ مطرح گردید. ارائه نمودن این فرضیه به دلیل مطالعه آثار ناشی از مرفین و بنزومورفان بر روی سگهای نخاعی شده بود. در آغاز احتمال وجود سه نوع گیرنده مو، کاپا، سیگما(σ) داده شد. گیرنده‌های مو که مرفین آگونیست اختصاصی آن می‌باشد، و مسئول ایجاد پاسخهای متعدد و متفاوت حاصل از اوپیوئیدها می‌باشند، مرفین باعث برادیکاردی، میوزیس و عدم تحریک پذیری محیطی میشود. آگونیستهای گیرنده‌های مو اثراتی مشابه مرفین نظیر: تولرانس و وابستگی ایجاد می‌کنند و می‌توانند در وابستگی ناشی از مرفین در حیوانات جایگزین آن شوند. کتوسیکلازوسین

(Ketocyclazocine) و اتیل کتوسیکلازوسین (Ethyl ketocyclazocin) به عنوان آگونیستهای کاپا می‌باشند. آگونیستهای گیرنده کاپا منجر به تسکین می‌شوند. این داروها پاسخ به تحریکات اوپیوئیدها را کاهش می‌دهند، بر روی پاسخهایی نظیر بیدردی و پاسخهای نخاعی نسبت به پاسخهای فوق نخاعی بیشتر موثرند. اینها جایگزین مرفین در حیوانات وابسته (معتاد) نمی‌شوند. منجر به وابستگی جسمی و سندرم قطع شده که کاملاً متفاوت از آگونیستهای گیرنده مو می‌باشند. اثر بر روی گیرنده سیگما همراه با کاهش پاسخ به تحریک درد نمی‌باشد ولی با آثاری نظیر میدریاز، تاکیکاردی و جنون در ارتباط است.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

این گیرنده با فعالیت‌های سایکو موتوری بسیاری از مشتقات اوپیوئیدی درگیر می‌شود. آگونیست اختصاصی گیرنده‌های سیگما(SKF-10047)N - ally-norcyclazocine می‌باشد. با استفاده از تجربیات مارتین امکان طبقه‌بندی به واسطه فعالیتهای آنها بر روی گیرنده‌های کاپا و مو به عنوان مثال پنتازوسین یک آنتاگونیست ضعیف گیرنده‌های مو و یک آگونیست قوی گیرنده‌های کاپا می‌باشد نالوکسان آنتاگونیست هر دو نوع گیرنده می‌باشد ولی تمایل آن به گیرنده‌های مو بیشتر می‌باشد اگر نظریه مبنی بر وجود این دو گیرنده که درگیر در بیدردی اوپیوئیدی می‌شوند، درست باشد، آنوقت می‌توان دو نوع بی‌دردی موافق با خواص آنتاگونیستی مرفین در نظر گرفت دارویی که به عنوان یک آگونیست نسبی (agonists partial) گیرنده‌های مو است، بوپیروپیون می‌باشد که به نظر مارتین در این دسته قرار می‌گیرد. دومین نمونه دیگر این طبقه بندی که آثار بیدردی را به واسطه درگیری با گیرنده‌های کاپا ایجاد می‌کند، ولی آنتاگونیست گیرنده‌های مو می‌باشدپنتازوسین می‌باشد.

عقیده مارتین بر وجود گیرنده‌های متعدد اوپیوئیدی بوسیله استفاده از بافتهای مجزا و ارزیابی پیوند با گیرنده‌های مورد تایید می‌باشد. پاسخ ناشی از تحریک غشایی بافتهای مجزا شده، توسط داروهای اوپیوئیدی مهار می‌شود و این ممکن است به دلیل مهار آزاد سازی نورترانسمیترهای پره سیناپتیک باشد و فعالیتهای اوپیوئیدی بر روی این بافتها بوسیله نالوکسان آنتاگونیزه می‌شوند. قدرت آگونیستهای کاپا متفاوت از نورمورفین(آگونیست مو) بر روی دو بافت مجزا می‌باشد. با مطالعات بیشتر و با استفاده از متیونین و لوسین انکفالین نوع دیگری از گیرنده‌های اوپیوئیدی به نام دلتا پیشنهاد شد. در این

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

گیرنده آنالوگهای پایدار انکفالین نظیر D - Ala - D – Leu – enkephalin (DADLE) فعالیت بیشتری نسبت به داروهای آگونیست مو دارند، نشان داده شده است، نالوکسان یک آنتاگونیست نسبی ضعیف برای رسپتورهای کاپا و مو می‌باشد. شبکه میانتریک (Meyntric plexus) خوکچه هندی هر دو نوع گیرنده مو و کاپا را دارا می‌باشد. وازودفران موش به خوبی به آگونیستهای دلتا جواب داده، در حالی که نسبت به خوکچه هندی گیرنده‌های کاپای کمتری دارد.

نشان داده شده است، وازودفران موش حاوی گیرنده‌های اوپیوئیدی از نوع اپسیلون (ε) می‌باشد. پاسخهای ناشی از تحریکات الکتریکی این گیرنده بوسیله بتاـ اندورفینها(پپتیدی با فعالیت اوپیوئیدی که بطور عمده در هیپوفیز یافت می‌شود) مهار می‌شود. این پاسخها توسط مرفین مهار شده و توسط انکفالین‌ها هم پایدار می‌ماند. در حال حاضر وازودفران موش تنها بافتی است که حاوی این گیرنده شناخته شده است، آگونیستهای کاپا، آنتاگونیست عمل بتاـ اندورفینها بر روی این بافت می‌باشند. وازودفران خرگوش بوسیله اگونیستهای کاپا مهار شده و تحت تاثیر آگونیستهای مو و دلتا قرار نمی‌گیرد.

دینورفین پپتید اوپیوئیدی است که در ساختمان آن Leu – enkephalin در انتهای آمینی وجود دارد، این پپتید از مغز خوکچه و موش صحرایی جدا شده است. به احتمال قوی دارای جایگاه پیوندی در مغز انسان هم می‌باشد. دینورفین (۱۳ـــ۱) به عنوان یک پپتید اوپیوئید فوق‌العاده قوی شناخته شده است. دینورفین(۸ـ۱) و (۹ـــ۱) به عنوان لیگاندی برای گیرنده‌های اوپیوئیدی کاپا، معرفی شده است. دینورفین(۱۳ـ۱) به نسبت دینورفین(۸ـ۱) و (۹ـ۱) تمایل کمتری برای گیرنده‌های کاپا دارد.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

در مغز انسان محلهای پیوندی برای اوپیوئیدها شناخته شده است و به صورت مو، کاپا و دلتا نشان داده می‌شوند. مطالعه بر روی پراکندگی این گیرنده‌ها به منظور آشنایی با فعالیتهای فارماکولوژیکی آنها به دلیل عدم وجود داروهای ویژه این گیرنده‌ها مشکل می‌باشد. البته پیشرفتهایی که در این زمینه بدست آمده در جدول(۱ـ۱) نشان داده شده است.

فرضیه کلی مارتین در مورد اینکه گیرنده‌های مو واسطه‌ای برای مهار بسیاری از رفلکسهای درد می‌باشند، در مطالعات بعدی مورد تایید قرار گرفت. آگونیستهای هر دو گیرنده مو و دلتا در گونه‌های مختلف ایجاد بیدردی می‌کنند و بین آنها تولرانس متقاطع وجود دارد. بررسی اتصال با آنکفالین‌ها و اکثر لیگاندهای گیرنده‌های اوپیوئیدی پیشنهاد می‌کند حداقل دو محل اتصال در گیرنده وجود دارد. پاسترناک (pasternak) امکان فعالیت آگونیستهای هر دو گیرنده مو و دلتا را از طریق محل مشابه در گیرنده، مورد بررسی قرار داده است. او از ترکیبات N aloxazon(مشتق آلکیله نالوکسان) که بطور برگشت ناپذیری با گیرنده‌ها تداخل می‌کنند، استفاده نمود، بعد از تجویز نالوکسازون تمایل بالای ترکیبات اوپیوئیدی برای گیرنده‌ها که در آثار بیدردی ناشی از آگونیست گیرنده‌های مو(مرفین) و دلتا (DADLE) دخالت داشت، ناپدید شد.

مطالعات فارماکولوژیکی ثابت کرده است، تمایل بالای محل اتصالات که بوسیله نالوکسازون متوقف می‌شود دارای خصوصیات مشابه گیرنده‌های مو میباشد. پاسترناک بخشی از گیرنده‌ها را که دارای تمایل کمتری می‌باشند، بررسی نمود. او به این نتیجه رسید که حداقل دو زیر گونه وجود دارد: یکی با آگونیستهای مو تداخل می‌کند و دیگری

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

با آگونیستهای دلتا. بنابراین او گیرنده‌های مو را به دو زیر گروه با تمایل بالا(مو۱) و یا تمایل کمتر (مو۲) تقسیم نمود. تحت این طبقه‌بندی بیدردی ناشی از درگیری گیرنده‌های مو۱ میباشد و نه گیرنده‌های مو۲ و یا دلتا. مدارکی بر پایه یکسری کارهای ابتدایی وجود دارد مبنی بر اینکه رسپتورهای دلتا در بیدردی نقشی ندارند ولی آگونیستهای رسپتورهای کاپا در انسان فعالیت بیدردی دارند. فقدان فعالیت اختصاصی برای این گیرنده‌های احتمال صحت این فرضیه را که اثر بیدردی آنها هم از طریق گیرنده‌های کاپا می‌باشند بالا می‌برد. البته Ward و Takemori دریافتند که فعالیت اتیل کتازوسین که یک آگونیست گیرنده‌های کاپا می‌باشد توسط یک آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های مو بنام بتافلونالترکسامین

([β - fulnalterxamine) [1] در طی تست حرارتی Tail-flick بسرعت مهار می‌شود.

هر چند که فعالیت بیدردی آگونیست مو و کاپا در تستهای مختلف بیدردی متفاوت می‌باشد. ولی بطور کلی آگونیستهای گیرنده‌های کاپا به عنوان یک محرک، دارای فعالیت کم یا بدون فعالیت در تستهای حرارتی می‌باشند. بنابراین آنتاگونیزه کردن اتیل ـ کتازوسین بوسیله آنتاگونیستهای گیرنده‌های مو در تستهای Tail-flick، اثر این دارو بر روی گیرنده مو را ثابت می‌کند. شواهد بیشتر مبنی بر اینکه هر دو گیرنده مو و کاپا دارای فعالیت بیدردی مجزایی میباشد، ناشی از آثار متفاوت نالوکسان می‌باشد، دوزهای بسیار بالای نالوکسان به منظور آنتاگونیزه کردن فعالیت ضد دردی آگونیستهای کاپا با آگونیستهای گیرنده‌های مو مقایسه شده است. از آثار جانبی ناخواسته داروهای اوپیوئیدی و پپتیدهای اوپیوئیدی، تضعیف تنفسی می‌باشد و گزارش شده است که این

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

آثار بواسطه آگونیستهای مو، کاپا، دلتا دیده شده است. همچنین ثابت شده است که آثار دپرسیون مرفین در موش حتی بعد از درمان با نالوکسازین [2] (Naloxazine) (آنتاگونیست انتخابی گیرنده مو۱) باقی می‌ماند. نتیجه گرفته می‌شود که برخلاف بیدردی، دپرسیون تنفسی بواسطه درگیری رسپتورهای مو۱ نمی‌باشد، بلکه احتمالاً بواسطه درگیری مو۲ و یا دلتا می‌باشد. بعلاوه در موش سوری آنتاگونیستهای غیر قابل برگشت پذیر گیرنده‌های مو، در آنتاگونیزه کردن اثرات تضعیف تنفسی بسیاری از ترکیبات اوپیوئیدی نسبت به اثر بر بیدردی کمتر موثر هستند.

Bremazocine و مشتقات بنزومورفان که بنظر میرسد آگونیستهای طویل الاثرگیرنده‌های کاپا میباشند فاقد اثر بر روی تنفس موش میباشند، اگر چه اثر تضعیف کنندگی تنفس در موشهای سوری دیده میشود. بنابراین درگیری گیرنده‌های کاپا در اثر تضعیف کنندگی تنفس بخوبی روشن نشده است. نشان داده شده است آگونیستهای گیرنده‌های کاپا نظیر نالورفین و بوتورفانول دارای اثر دیورز در موش میباشند. اثرات دیورز ممکن است ناشی از مهار آزاد سازی A nti Diuretic Hormone(ADH) باشد. در کارهای ابتدایی بر روی مرفین اولیگوری ناشی از مرفین را بدلیل تحریک در آزاد سازی ADH می‌دانستند، ولی امروزه بنظر میرسد که مرفین همانند آگونیستهای کاپا، آزادسازی ADH را مهار می‌سازد. اولیگوری بدلیل فعالیتهای همودینامیکی یا آثار مستقیم بر روی توبولهای کلیه ظاهر میشود. گیرنده‌های سیگما باعث ایجاد آثار سایکوموتوری داروهای اوپیوئیدی میشوند. آثار هالوسینوژن در گروههای فن سیلکدین دیده شده است. شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه آثار فن سیکلیدین بر روی سیستم

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

عصبی بواسطه محل ویژه‌ای از گیرنده بنام (PCP) می‌باشد. در آثار وابستگی جسمی گیرنده‌های مو و کاپا موثرند. در حال حاضر برای مصارف کلینیکی فقط آگونیستهای مو و کاپا در دسترس هستند. ترکیبات انتخابی آگونیست رسپتور دلتا هنوز پپتیدی هستند که به خوبی در CNS توزیع نمی‌شوند. نالترنیدول بعنوان آنتاگونیست انتخابی گیرندهٔ دلتا برای مصارف بالینی مجوزهای لازم را دریافت نکرده است(۱۵ـ ۱۴)

۱ـ۵ـ۱) گیرنده‌های مو:

انتقال پیام برای گیرنده‌های مو و دلتا از طریق پروتئین‌های G I مهاری صورت می‌گیرد و به مهار فعالیت آدنیلات سیکلاز وابسته است. کاهش تولید آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) باعث اقزایش یون پتاسیم داخل سلولی و هیپرپلاریزاسیون سلول می‌گردد. رسپتورهای کاپا نیز با پروتئینهای G مهاری مزدوج هستند اما اثرات سلولی دیده شده ممکن است وابسته به کانالهای کلسیمی باشد. ترکیباتی پیدا شده‌اند که برای گیرنده‌های اوپیوئیدی مو انتخابی هستند. همه آلکالوئیدهای اوپیوئیدی و تعدادی از مشتقات صناعی آنها آگونیستهای انتخابی گیرنده مو هستند. مرفین، نورمرفین و دی هیدرومرفون برای گیرنده مو۱۰ تا ۲۰ برابر انتخابی هستند و در مطالعه اولیه طبقه‌بندی گیرنده‌ها نقش مهمی داشتند. سوفنتانیل و پپتیدهای DAMGO و در مورفین همگی بیش از ۱۰۰ برابر برای گیرنده مو نسبت به سایر گیرنده‌های اوپیوئیدی انتخابی‌تر هستند و معمولاً در آزمایشگاه برای القای تحمل انتخابی نسبت به گیرنده مو، اندازه‌گیری اتصال به گیرنده و فعال سازی بافتهای ایزوله استفاده می‌شوند.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

نالوکسان [3]و نالترکسان [4] آنتاگونیستهایی هستند که تقریباً ۵ تا ۱۰ برابر برای گیرنده‌های مو انتخابی هستند. سیپرودیم [5] انتخابی‌ترین آگونیست گیرنده مو است(۳۰ برابر انتخابی برای گیرنده مو در برابر گیرنده کاپا و ۱۰۰ برابر انتخابی برای گیرنده مو در برابر گیرنده دلتا) که برای کارهای آزمایشگاهی در دسترس می‌باشد. شواهدی در دست است که نشان می‌دهد گیرنده‌های مو۱ به جایگاهی که انتقال عصبی درد را تعدیل می‌کنند تمایل بالایی دارد. در صورتیکه گیرنده‌ای مو۲ ضعف تنفسی را کنترل می‌کنند. نالوکسانازین [2] مهار کننده انتخابی گیرنده‌های مو۱ است(۱۳).

۱ـ۵ـ۲) گیرنده‌های کاپا:

اتیل کتازوسین اولین آگونیست انتخابی گیرنده کاپا است. برمازوسین مشتق دیگری از ۶ و ۷- بنزومرفانهاست که برای گیرنده کاپا بسیار انتخابی است. اخیراً تعدادی از مشتقات آریل استامید که برای گیرنده‌های کاپا بسیار انتخابی هستند ولی عاری از فعالیت روی گیرنده مو یا دلتا هستند کشف گردیده‌اند. اولین این ترکیبات U – 40588 (±) می‌باشد(نسبت کاپا به مو تقریباً ۵۰) که در تعیین خصوصیات فعالیت اوپیوئیدی گیرنده کاپا بسیار مهم بوده است. سایر عوامل مهم در این گروه PD117302 (±) , C1977 (-) هستند، هر کدام از این عوامل بیش از ۱۰۰۰ برابر برای گیرنده کاپا نسبت به گیرنده‌های مو و دلتا انتخابی‌تر هستند و دلایلی مبنی بر اتصال آریل استامیدها به زیر گونه‌های رسپتورهای کاپا وجود دارد. عموماً آگونیست‌های کاپا در حیوانات و انسان ایجاد بی‌دردی می‌نمایند. سایر اثرات مهم شامل اثرات مدری، تسکین، d ysphoria و خماری است. در مقایسه با آگونیست‌های مو، آگونیست‌های کاپا ضعف تنفسی، یبوست، وابستگی(نشئگی

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

و وابستگی جسمانی) نمی‌دهند. جای امیدواری است که آگونیست‌های کاپا به عنوان ضد دردهای قوی بدون ایجاد وابستگی به کار روند اما در حال حاضر به نظر می‌رسد که تسکین و خماری ایجاد شده آنقدر زیاد است که به این ترکیبات ایجازه ورود به بازار را نمی‌دهد. شواهد علمی سه زیر گونه کاپا۱، کاپا۲، کاپا۳ از گیرنده‌های کاپا را نشان داده است و محققین هنوز امیدوارند که ضد داروهایی بدون اثر اعتیاد زائی و عوارض جانبی ذکر شده در این گروه از عوامل اوپیوئیدی بیابند. اثرات فیزیولوژیکی متفاوت این سه زیر گونه رسپتور کاپا هنوز شناخته نشده‌اند. پپتیدهای دینورفینی آگونیستهایی طبیعی برای گیرنده‌های کاپا هستند. انتخابی بودن آنها برای گیرنده‌های کاپا نسبت به مو زیاد نیست. جالب توجه آنکه کارهای اندکی روی آنالوگهای صناعی دینورفین انجام گردیده است. تنها آنتاگونیست انتخابی گیرندهٔ رسپتور کاپانور- بینالتورفیمین است. این ترکیب تقریباً برای بلوکه کردن گیرنده کاپا نسبت به گیرنده مو ۳۰ برابر و نسبت به گیرنده دلتا حتی بیشتر از این مقدار انتخابی‌تر است. هیچ استفاده پزشکی برای آنتاگونیستهای کاپا پیدا نشده است به هر حال این عوامل ممکن است در درمان افراد معتاد و یا برای جلوگیری از بعضی از انواع سوء استفاده‌های داروئی مفید باشند(۱۳).

۱-۵-۳) گیرنده‌های دلتا

انکفالین‌ها، لیگاندهای طبیعی رسپتورهای دلتا هستند برای گیرنده دلتا نسبت به گیرنده مو فقط کمی انتخابی هستند. با تغییر در ترکیب اسیدهای آمینه انکفالین‌ها ترکیباتی با قدرت و خاصیت انتخابی بالا برای گیرنده‌های دلتا حاصل می‌شود. پپتیدهایی که اغلب به عنوان لیگاندهای انتخابی رسپتور دلتا استفاده می‌شوند ترکیبات زیر هستند (d-Ala, d-

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

enkephaline (Leu یـا DADLE، enkephaline (d-Ser, Leu) یـا DSLET و پپتیـد حلقوی enkephaline(d- pen^2, d- pen^5) یا DPDPE اینها و سـایر پپتیـدهای انتخـابی گیرنـده دلتـا بـرای مطالعـات آزمایشـگاهی (in vitro) مناسـب هسـتند امـا ناپایـداری متابولیکی و توزیع ضعیف آنها(عبور از سد مغزی به علت آب دوست بـودن آنهـا محـدود است) مفید بودن آنها را برای مطالعات زیستی (in vivo) محدود کـرده اسـت. یـافتن آگونیست‌های غیر پپتیدی که برای رسپتور دلتا انتخابی باشد مشکل بوده است. مشتقات مورفیندولها (nor-OMI) در آزمایشات in virtro برای گیرنده دلتا انتخابی بوده است اما در بررسـی‌هـای in vivo ایـن انتخـابی بـودن مشـخص نیسـت. در مطالعـه روی اتصـال رادیولیگاندها در بافت مغـزی جونـدگان و وازودفـران سـوری شـواهدی مبنـی بـر وجـود گیرنده‌های دلتا ۱ و دلتا۲ یافت شده است. نالترینـدول انتخـابی‌تـرین آنتاگونیسـت بـرای گیرنده‌های دلتا می‌باشـد. نالتریـنـدول بـه مغـز نفـوذ کـرده و اثـر آنتاگونیسـتی انتخـابی گیرنده‌های دلتا را in vitro I n vivo نشان داده است. آنتاگونیست‌هـای پپتیـدی نظیـر ICI154129 که برای گیرنده‌های دلتا انتخابی باشد نیز شناخته شده‌اند، ولی مفید بـودن آنها در مطالعات in vitro بعلت ناپایداری و خصوصیات فارماکودینامیکی محدود می‌باشد(۱۳).

۱۷ـ۱) مدلهای گیرندهٔ اپیوئیدی مو

مدلهای متفاوتی برای نشان دادن پیوند آگونیستها با گیرنده‌های اپیوئیدی پیشنهاد شـده است. این مدلها از مطالعهٔ روابط ساختمان‌ـ اثر ترکیباتی که ترجیحاً بـه گیرنـده‌هـای مـو متصل می‌شوند، بدست آمـده اسـت. بکـت و کیسـی (Beckett & Casy) اولـین مـدل

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

گیرنده‌های اپیوئیدی را بر اساس رابطهٔ ساختمان ـ اثر ضد دردهایی که در سال ۱۹۵۴ در دسترس بودند پیشنهاد کردند. این مدل دارای سه جایگاه است: الف) یک جایگاه اتصال آنیونی که به آمین پروتونه شده در لیگاند متصل می‌شود. ب) یک جایگاه مسطح که با حلقهٔ آروماتیک لیگاند متصل می‌شود. ج) یک حفره برای جایگیری حلقهٔ پیپریدینی در ترکیبات اپیوئیدی با ساختمان غیر قابل انعطاف. این مدل می‌تواند شیمی فضایی خاص گیرنده‌های اپیوئیدی را توضیح دهد بطوریکه ایزومر طبیعی و چپ گرد مورفین [Morphine (-)] با هر سه جایگاه در گیرنده منطبق می‌شود در حالیکه حلقهٔ پیپریدینی در ایزومر راست گرد [Morphine (+)] نمی‌تواند در حفرهٔ مربوطه به درستی جایگیری کند.

حالیکه ترکیبات N– آلیل فنیل پیپریدین با حلقهٔ فنیل در موقعیت استوایی، دارای اثر آگونیستی می‌باشد(گروه N– آلیل متوجه جایگاه B می‌شود). این مدل دربارهٔ اینکه چرا حضور گرودمتا ـ هیدروکسیل سبب حذف اثر در استر معکوس فنیل پیپریدینها می‌شود توضیحی نمی‌دهد و کیسی در پاسخ به این پرسش پیشنهاد کرد که گروه متاـ هیدروکسیل در این گونه ترکیبات احتمالاً جهت‌گیری متفاوتی، با آنچه که قبلاً در اپیوئیدهای با ساختمان غیر قابل انعطاف منظور شده است، دارد. در این مدل به غیر از چهار جایگاه اصلی دو جایگاه دیگر نیز برای اتصال هیدروژنی منظور شده است؛ یکی برای اتصال با پل اتری مشتقات اپوکسی مورفینان(و اوریپاوین) و دیگری برای اتصال با گروه ۶- متوکسی مشتقات اوریپاوین. محققین دریافتند، اپیوئیدها بر اساس اینکه اتم نیتروژن

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

پروتونه کدامیک از دو جهت‌گیری متفاوت را انتخاب کند رابطهٔ ساختمان ـ اثر متفاوتی را، در اتصال با گیرنده، از خودشان می‌دهند.

در تحقیقات بعدی یک جایگاه لیپوفیل ثانویه نیز در گیرنده اپیوئیدی منظور شد. در نتیجهٔ آن پورتوگیس مدل دو وجهی را بگونه‌ای تغییر داد که شامل جایگاه لیپوفیل ثانویه نیز باشد. در مدل دو وجهی اصلاح شده حلقهٔ فنیل با موقعیت استوایی در فنیل پیپریدینها(مانند ترکیب آلفا ـ آلیل پرودین) و همچنین حلقهٔ فنیل مربوط به فنیل آلانین در پپتیدهای اپیوئیدی با جایگاه لیپوفیل ثانویه اتصال می‌یابند. این مدل می‌تواند تفاوت رابطهٔ ساختمان ـ اثر اپیوئیدهای با ساختمان قابل انعطاف و غیر قابل انعطاف را توضیح دهد. با توجه به این مدل انتظار می‌رود، آنالوگهای دارای حلقهٔ آریل با موقعیت محوری، رابطهٔ ساختمان ـ اثر مشابهی با اپیوئیدهای قابل انعطاف داشته باشند و وجود متا ـ هیدروکسیل فنلی در آنها باعث کاهش اثر شده است.

مدل دیگری نیز مطرح شده است که در آن یک بخش مشترک و لولایی برای حلقهٔ فنیل در نظر گرفته شده است و گروه آمین اپیوئیدها با توجه به جهت‌گیری استوایی یا محوری یکی از دو جایگاه را اشغال می‌کند. آقای کیسی (Casy) این مدل را اصلاح کرد تا توضیح دهد، چگونه ترکیبات N- آلیل فنیل پیپریدین با حلقهٔ فنیل در موقعیت محوری، دارای اثر آنتاگونیستی هستند(با توجه به شکل(۹ـ۱) گروه N- آلیل متوجهٔ جایگاه A می‌شود) در اگرچه مدل بکت و کیسی با رابطهٔ ساختمان ـ اثر بسیاری از اپیوئیدهای غیر قابل انعطاف منطبق است ولی نمی‌تواند تفاوت مشاهده شده در فعالیت ترکیبات اپیوئیدی قابل انعطاف، مانند مپریدین، را با ترکیبات اپیوئیدی غیر قابل انعطاف، مانند

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

مورفین، توضیح دهد. بنابراین با تغییراتی در مدل اصلی، مدل دیگری پیشنهاد شد تا توجیه کند، چگونه ترکیبات فنیل پیپریدینی با حلقهٔ فنیل در موقعیت استوایی با همان گیرنده‌هایی که مورفین و سایر اپیوئیدهای غیر قابل انعطاف پیوند می‌خورند، متصل می‌شوند. در سال ۱۹۵۶ پورتوگیس رابطهٔ ساختمان ـ اثر دو گروه ساختمانی قابل انعطاف(ضد دردهای غیر حلقوی و فنیل پیپریدینی) و غیر قابل انعطاف(ضد دردهای مورفینی، مورفینانی و بنزومورفانی) را مقایسه کرد و نتیجه گرفت که این دو گروه بطور متفاوت با گیرنده‌های اپیوئیدی متصل می‌شوند. او مدل دو وجهی (bimodal) را برای اتصال اپیوئیدها به گیرنده پیشنهاد کرد. بدین ترتیب که آمین پروتونه شده در هر دو گروه ساختمانی قابل انعطاف و غیر قابل انعطاف با یک جایگاه مشترک اتصال می‌یابد ولی باقی ساختار اپیوئیدی با توجه به نوع جهت‌گیری فضایی خود، که در هر دو گروه تفاوت می‌کند، در یکی از دو وجه جایگیری می‌کند. مدل دو وجهی علاوه بر توضیح نحوهٔ اثر ترکیبات دارای حلقه فنیل در موقعیت استوایی، تفاوت مشاهده شده در فعالیت دو پیکربندی متفاوت ترکیبات قابل انعطاف را می‌تواند توضیح دهد.

۱ـ۶) رابطه ساختمان ـ فعالیت اوپیوئیدها

۱ـ۶ـ۱) رابطه ساختمان ـ فعالیت آگونیست‌های گیرنده مو

۱ـ۶ـ۱ـ۱) ترکیبات شبه مرفینی

مرفین نخستین اوپیوئید انتخابی برای گیرنده‌های مو است. ساختمان مرفین از پنج حلقه به هم جوش خورده ساخته شده است و ملکول دارای پنج مرکز ناقرینه با شیمی فضایی مطلق 5 R, 6S, 9R, 13S, 14R می‌باشد. ایزومر طبیعی مرفین چپ‌گرد است (-)

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

(Morphine یا L). ایزومر راست‌گرد Morphine (+) ساخته شده و فاقد هر گونه اثر ضد دردی یا سایر فعالیتهای اوپیوئیدی است. جدول۲، ساختمان، شماره گذاری و رابطه ساختمان ـ فعالیت را برای Morphine (-) نشان می‌دهد.

تشخیص اینکه تغییرات در ساختمان مرفین(یا هر اوپیوئید دیگری) باعث چه تغییراتی در میل ترکیبی و فعالیت ذاتی ترکیب جدید روی هر یک از انواع گیرنده‌های اوپیوئیدی خواهد شد مهم است. انتخابی بودن ترکیب جدید ممکن است نسبت به ساختمانی که از آن بوجود آمده است متفاوت باشد(مثلاً یک آگونیست انتخابی گیرنده مو به یک آگونیست انتخابی گیرنده کاپا بدل شود) بعلاوه ترکیب جدید نسبت به والدین خود دارای خواص فیزیکی متفاوتی می‌باشد. خواص فیزیکی متفاوت(نظیر حلالیت، ضریب توزیع آب ـ روغن و PK_a باعث ویژگیهای فارماکوکینتیکی متفاوت برای داروی جدید می‌گردد و می‌تواند روی فعالیت دارو در I n vivo تاثیر بگذارد. برای مثال داروی جدیدی که خیلی چربی دوست‌تر از والدین خود باشد ممکن است بهتر در مغز توزیع شود و بنابراین به نظر برسد که فعالتر است در حالیکه ممکن است میل ترکیبی یا فعالیت ذاتی کمتری برای گیرنده داشته باشد. رابطه ساختمان ـ فعالیتی که بعداً بحث می‌شود قدرت درمانی مربوط به ترکیبات را شرح می‌دهد و ترکیبی از فارماکوکینتیک و فعالیت دارو بر روی گیرنده است. حلقه A و نیتروژن بازی(که در PH فیزیولوژیک اکثراً به شکل پروتونه شده است) دو گروه ساختمانی هستند اگر مشترکاً در بیشتر ترکیباتی که فعالیت ضد دردی اوپیوئیدی از خود نشان می‌دهند وجود دارد. حلقه آروماتیک A و نیتروژن ممکن است یا توسط زنجیره اتیل(موقعیت ۹ و ۱۰ در حلقه B) و یا توسط زنجیره پروپیل(لبه حلقه

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

پیپریدینی که حلقه D را تشکیل می‌دهد.) به هم متصل باشد. حلقه A و نیتروژن بازی از اجزای ضروری در هر آگونیست قوی گیرنده مو باشند ولی به تنهایی برای فعالیت اوپیوئیدی کافی نیستند. در ترکیبات دارای ساختمانهای غیر قابل انعطاف (rigid) نظیر حلقه‌های جوش خورده A، B و D گروه هیدروکسی موقعیت ۳ و آمین نوع سوم، یا فعالیت را خیلی بالا می‌برند و یا برای فعالیت از اجزاء اصلی هستند. استخلاف روی نیتروژن مرفین و ساختمانهای شبه مرفینی بر شدت و نوع فعالیتی که ترکیب نشان می‌دهد موثر است. برای فعالیت اوپیوئیدی معمولاً آمین باید از نوع سوم باشد. اندازه استخلاف روی نیتروژن می‌تواند قدرت ترکیب و خاصیت آگونیستی آنرا در برابر خاصیت آنتاگونیستی معین کند. استخلاف N- متیل عموماً به یک ترکیب با خصوصیات آگونیستی خوب منتهی می‌شود. افزایش اندازهٔ استخلاف روی نیتروژن به ۳ تا ۵ کربن به ویژه هنگامی که استخلاف شامل گروه غیر اشباع و یا حلقوی باشد) به ترکیباتی با خصوصیات آنتاگونیستی روی برخی یا همه انواع گیرنده‌های اوپیوئیدی منتهی می‌شود. استخلافات بزرگتر روی نیتروژن خاصیت آگونیستی را به ترکیب باز می‌گرداند. فعالیت یک اوپیوئید با استخلاف N- فنیل اتیل معمولاً به عنوان یک آگونیست ۱۰ برابر قویتر از آنالوگ N- متیل مربوطه است.

هزاران مشتق مرفین و سایر آگونیستهای مو تهیه و آزمایش شده‌اند. هدف اکثر این تلاشها یافتن ضد دردی با خواص فارماکولوژی اصلاح شده می‌باشد به ویژه دارویی که از راه خوراکی فعال باشد، خواص ضد دردی قوی مرفین را حفظ کرده و ایجاد تحمل، وابستگی فیزیکی و تنفسی ننماید. البته هنوز چنین موقعیتی به دست نیامده است.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

ترکیباتی ساخته شده‌اند که قوی‌تر از مرفین(بر پایهٔ مولار) هستند و نیز ترکیباتی سنتز شده‌اند که خواص فارماکودینامیکی متفاوتی با مرفین دارند و تعدادی نیز به صورت دارو در دسترس هستند و برای برخی مصارف داروئی به مرفین ارجحیت دارند. با وجود این تا کشف داروی آرمانی ضد درد راه درازی باقی مانده است. تحقیقات برای یافتن ضد دردهای جدیدی که از طریق مرکزی عمل می‌نمایند از آگونیست‌های کلاسیک گیرنده مو برگشته است و اکنون روی عواملی که از طریق سایر گونه‌ها و یا زیر گونه‌های اوپیوئیدی عمل می‌کنند و یا عواملی که از طریق سیستمهای نوروترانسمیتری غیر اوپیوئیدی عمل می‌کنند تمرکز گردیده است. رابطه ساختمان- فعالیت ترکیباتی که از نظر ساختمانی به مرفین مربوط می‌شوند در جدول۲ آمده است. تغییرات در شیمی حلقه C مرفین یا کدئین(۳- متوکسی مرفین) می‌تواند به ترکیباتی با فعالیت بالاتر منتهی شود. هیدرومرفون، مشتق ۷ و ۸- دی هیدرو ۶- کتو مرفین است و با وزن یکسان ۸ تا ۱۰ برابر از مرفین قویتر است. هیدروکودن که مشتق ۳- متوکسی هیدرومرفون است به طور قابل توجهی از کدئین فعالتر است. تبائین آلکالوئید دیگر تریاک، که فاقد خواص اوپیوئیدی است، به طور صناعی می‌تواند به مشتقات ۱۴- بتا هیدروکسی ۶- کتومرفین تبدیل شود. گروه ۱۴- بتا هیدروکسی معمولاً خواص آگونیستی روی گیرنده مو را افزایش داده، فعالیت ضد سرفه را کاهش می‌دهد ولی استخلافات مختلف، ترکیباتی با فعالیتهای مختلف بدست می‌دهد. مشتق ۳- متوکسی - N- متیل، که اکسی کودون نامیده می‌شود وقتی به صورت تزریقی تجویز گردد تقریباً قدرتی معادل مرفین دارد ولی نسبت دوز خوراکی به دوز تزریقی آن از مرفین کمتر است یعنی برای بدست آوردن اثر

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

یکسان از راه خوراکی، نسبت به راه تزریقی باید دوز مصرفی را بالا برد. مشتق ۳- هیدروکسی - N- متیل که اکسی مورفون نامیده می‌شود به طور وزنی/ وزنی ۱۰ برابر قویتر از مرفین است. در اکسی مرفون جانشین کردن N- سیکلوبوتیل به جای N- متیل و احیاء گروه ۶- کتو به ۶- آلفا هیدروکسی به ترکیب نالبوفین منتهی می‌شود. نالبوفین از طریق گیرنده‌ای کاپا عمل کرده و تقریباً نصف قدرت ضد دردی مرفین را دارد. نالبوفین آنتاگونیست گیرنده‌های مو است. شگفت انگیز آنکه مشتقات N- آلیل(نالوکسان) و N- سیلکوپروپیل متیل(نالترکسان) ــ نوراکسی مرفین آنتاگونیست‌های خالص گیرنده‌های اوپیوئیدی هستند. نالوکسان و نالترکسان کمی برای گیرنده‌های مو انتخابی هستند ولی به عنوان آنتاگونیست روی تمام گونه‌های گیرنده‌های اوپیوئیدی عمل می‌کنند(۱۳).

۱۰ـ۴) بررسی پاسخ ضد دردی حاصل از ترکیب اضافی تبائین با ۳- دی میتل آمینو- ۱- پروپیل آمین ماله ایمیو((ترکیب E)) در آزمون فرمالین.

بر اساس نمودار (۵ـ۴)؛ ترکیب E با دوزهای ۵۰mg/kg و ۱۰ و ۵ در مقایسه با DMSO(۱۰mg/kg) در هر دو مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین، دارای اثر بیدردی می‌باشد. مقایسه اثر بیدردی دوزهای متفاوت ترکیب E با مورفین (۱۰ mg/kg) نشان می‌دهد که:

الف) در مرحله حاد ترکیب E با دوز ۵mg/kg دارای اثر بیدردی مشابه مورفین و با دوزهای ۵۰ mg/kg و ۱۰ دارای اثر بیدردی کمی بیشتر از مورفین می‌باشد.

ب) در مرحلهٔ مزمن ترکیب E با دوزهای ۵۰ mg/kg و ۵ نسبت به مورفین اثر بیدردی قابل مطالعه‌ای ایجاد می‌کند که از لحاظ آماری معنی دار می‌باشد.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

۶ـ۴) بررسی پاسخ ضد دردی حاصل از ترکیب اضافی تبائین با ۱- ۲۱- آمینوایتل آییرولیدین ماله ایمیر ترکیب D از آزمون فرمالین

بر اساس نمودار (۴ـ۴)؛ ترکیب D با دوزهای ۵۰ mg/kg و ۱۰ و ۵ در مقایسه با DMSO(۱۰mg/kg) در هر دو مرحله حاد مزمن آزمون فرمالین، دارای اثر بیدردی می‌باشد. مقایسه اثر بیدردی دوزهای متفاوت ترکیب D با مورفین(۱۰ mg/kg) نشان میدهد که:

الف) در مرحله حاد ترکیب A با دوزهای ۵۰ mg/kg و ۱۰ و ۵ دارای اثر بیدردی بیشتر از مورفین می‌باشد.

ب) در مرحله مزمن ترکیب A با دوز ۵ mg/kg دارای اثر بیدردی مشابه مورفین و با دوزهای ۵۰ mg/kg و ۱۰ نسبت به مورفین اثر بیدردی قابل ملاحظه‌ای ایجاد می‌کند که از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد.

۸ـ۴) بررسی پاسخ ضد دردی حاصل از ترکیب اضافی تبائین با دی اتیل آمینوایتل اسین ماله ایمیر ترکیب C از آزمون فرمالین

بر اساس نمودار (۳ـ۴)؛ ترکیب C با دوزهای ۵۰ mg/kg و ۱۰ و ۵ در مقایسه با DMSO(۱۰mg/kg) در هر دو مرحله حاد مزمن آزمون فرمالین، دارای اثر بیدردی می‌باشد. مقایسه اثر بیدردی دوزهای متفاوت ترکیب C با مورفین(۱۰ mg/kg) نشان میدهد که:

الف) در مرحله حاد ترکیب C (۵۰ mg/kg) دارای اثر بیدردی مشابه مورفین می‌باشد.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

ب) در مرحله مـزمن ترکیـب C بـا دوزهـای mg/kg ۱۰ و ۵ دارای اثـر بیـدردی کمـی کمتراز مورفین و با دوز mg/kg ۵۰ دارای اثر بیدردی بیشتر از مورفین می‌باشد.

۴ـ۷) بررسی پاسخ ضد دردی حاصل از ترکیب اضافی تبائین با ۲- دی میتـل آمینوایتـل آمین ترکیبB در آزمون فرمالین.

بـر اسـاس نمـودار (۲ـ۴)؛ ترکیـب B بـا دوزهـای mg/kg ۵۰ و ۱۰ و ۵ در مقایسـه بـا DMSO(۱۰mg/kg) در هر دو مرحله حاد و مزمن آزمـون فرمـالین، دارای اثـر بیـدردی می‌باشد. مقایسه اثر بیدردی دوزهای متفاوت ترکیـب B بـا مـورفین(mg/kg ۱۰) نشـان می‌دهد که:

الف) در مرحله حاد ترکیـب B بـا دوزهـای mg/kg ۵۰ و ۱۰ دارای اثـر بیـدردی مشـابه مورفین می‌باشد.

ب) در مرحله مـزمن ترکیـب B بـا دوز mg/kg ۵۰ دارای اثـر بیـدردی کمـی بیشـتر از مورفین می‌باشد.

۴ـ۶) بررسی پاسخ ضد دردی حاصل از ترکیب اضافی تبـائین بـا N- (۲- آمینوایتـل)ـ مرفین ماله ایمیر ترکیب A از آزمون فرمالین.

۴-۴) روش آنالیز آماری

در هر سری از آزمایشها اثر دوزهای مختلف داروهای فوق بر بیدردی، به صورت میـانگین و انحراف معیار (men ± sem) تعداد حیوانات به کار رفته شده در هر آزمایش، ثبت شـده است. محاسبهٔ آماری جهت تعیین وجود اختلاف معنی‌دار (significant) میان گروههـای

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

آزمایش به روش آنالیز واریانس و بدنبال آن روش N ewman-keuls انجام گرفت. اختلاف با p< ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شده است.

۴-۵) اطلاعات مربوط به نمودارها

در آزمون فرمالین تزریق زیر جلدی فرمالین ۴٪ به میزان ۲۰ میکرولیتر به کف پای موش سوری موجب بروز درد سریع در ۵ دقیقهٔ اول می‌شود. این مرحله تحت عنوان مرحلهٔ حاد (acute phase) تلقی می‌گردد و مرحلهٔ دوم تحت عنوان مرحلهٔ مزمن (chronic phase) بین زمان ۶۰ـ۱۵ دقیقه پس از تزریق فرمالین ایجاد می‌شود. در این بررسی نتایج حاصل به صورت نمودارهای ستونی نشان داده شده است. اطلاعات مربوط به هر ترکیب به صورت دو نمودار تهیه شده است که یکی از نمودارها معرف پاسخ حیوان به اثر ضد دردی دارو و در مرحلهٔ درد حاد است و دیگری معرف پاسخ حیوان در مرحلهٔ درد مزمن می‌باشد. در هر نمودار، اولین ستون سمت چپ به DMSO مربوط می‌شود، اولین ستون سمت راست به مورفین تعلق دارد و چهار ستون بعدی به ترکیب مورد مطالعه مربوط می‌شود.

۴-۳) ترکیبات مورد استفاده در آزمون فرمالین

الف) محلول شاهد(دی متیل سولفوکساید یا DMSO)

دوز تزریق: ۱۰ mg/kg

زمان تزریق: یک ساعت قبل از تجویز فرمالین

راه تزریق: داخل صفاقی

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

ب)ترکیبات تهیه شده در بخش شیمی(ترکیبات G, F, E, D, C, B, A)

هدف مطالعه هر ترکیب: بررسی اثر آگونیستی روی گیرنده‌های مو

شکل تزریق هر ترکیب: سوسپانسیون تهیه شده در DMSO

دوزهای تزریق هر ترکیب: mg/kg ۵۰ و ۱۵ و ۱۰ و ۵

زمان تزریق هر ترکیب: یک ساعت قبل از تجویز فرمالین

راه تزریق هر ترکیب: داخل صفاقی

ج) داروی مورفین هیدروکلراید بعنوان آگونیست اختصاصی گیرنده‌های مو

شکل تزریق: محلول مورفین در نرمال سالین

دوز تزریق: mg/kg ۱۰

زمان تزریق: یک ساعت قبل از تجویز فرمالین

راه تزریق: داخل صفاقی

د) فرمالین ۴٪ بعنوان محرک دردزا

دور تزریق: ۲۰ میکرولیتر

راه تزریق: زیر جلدی به کف پای راست

تزریق مجدداً به زیر قیف شیشه‌ای منتقل شده، پاسخ در برابر درد در محدودهٔ زمانی ۶۰ دقیقه ثبت می‌گردد. پاسخ در برابر درد عبارتست از مجموع زمانهایی که صرف لیسیدن و گاز گرفتن پای تزریق شده می‌شود(بر حسب ثانیه). این زمانها برای هر ۵ دقیقه اندازه‌گیری می‌شود و مقدار عددی آن معرف درد ایجاد شده در اثر تزریق فرمالین به کف

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

پای حیوان می‌باشد. درد حاصله در ۵ دقیقه اول پس از تزریق فرمالین درد حاد و درد حاصله در فاصلهٔ زمانی ۱۵ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین، درد مزمن نام دارد.

این آزمون را در موشهای سوری و موشهای رت بررسی کرده‌اند و در هر دو مورد دو فاز مشاهده شده است؛ درد گذرا یا درد حاد که نتیجهٔ اثر بر گیرنده‌های درد است و به دنبال آن یک درد با طول مدت بیشتر که به علت التهاب در فاز دیگر یا مزمن می‌باشد. مطالعات بسیاری ایجاد التهاب در فاز دوم تایید می‌کند. انواع مختلفی از داروها ضد درد را بررسی کردند و اثر ضد دردی داروهای ضد التهاب استروئیدی و غیر استروئیدی را در فاز دوم گزارش کردند. هیچ یک از این داروها بر فاز اول اثر نداشتند. اگرچه ثابت شده است که تغییرات مرکزی که به علت فاز اول ایجاد می‌گردد، ممکن است در فاز دوم تاثیر داشته باشد، به این معنا که مکانیسم‌های دیگری غیر از التهاب در فاز دوم مطرح می‌باشد. از مزایای آزمون فرمالین اینست که دو محرک متفاوت عمده در یک آزمایش استفاده می‌گردد. محرک برای فاز اول، محرک شیمیایی و محرک برای فاز تاخیری، التهاب می‌باشد. این آزمون در مقایسه با روشهای H ot-plate و Tail-flick مدل بهتری در بررسی درد بالینی است.

۲-۴) بخش تجربی

۱-۲-۴) حیوان مورد آزمایش

در این آزمایشها از موشهای سوری نر به وزن ۳۰-۲۰ گرم استفاده شد. این موشها از انستیتو رازی حصارک کرج تهیه شده و در گروههای ۶ تایی در حیوانخانه نگهداری شد. تا ۲۴ ساعت پس از استقرار حیوانات در محیط جدید هیچ‌نوع آزمایشی روی آنها انجام

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

نمی‌گرفت. حیوانات به استثنای زمان آزمایش، به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. برای انجام هر آزمایش ۶ حیوان به کار رفت و هر حیوان فقط یکبار مورد آزمایش قرار گرفت.

۲-۲-۴) شرایط مورد آزمایش

حیوانات به طور اجتماعی نگهداری شدند و فقط در روز آزمایش برای عادت کردن به محیط آزمایشگاه، حداقل یک ساعت قبل از شروع آزمایش در قفس‌های جداگانه جای داده شدند. درجه حرارت آزمایشگاه در طول آزمایش حدود ۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد حفظ می‌شود.

۳-۲-۴) روش آزمایش

تست فرمالین یکی از آزمون‌های استاندارد در مورد اندازه‌گیری پاسخ در برابر درد می‌باشد. در این آزمون حیوان در جایگاه مخصوص که شامل یک چهارپایه آلومینیومی که روی آن صفحه شیشه‌ای قرار دارد، مستقر می‌گردد. بر روی صفحه شیشه‌ای قیف دهانه گشادی قرار می‌گیرد. در فاصله‌ای از صفحه شیشه‌ای و سطح افق آئینه‌ای با زاویه ۴۵ درجه قرار گرفته است که مشاهدات را آسانتر می‌کند. قبل از هر آزمون حیوان مورد آزمایش به دقت وزن می‌شود و به منظور تطابق با محیط جدید ۲۰-۱۵ دقیقه زیر قیف شیشه‌ای قرار می‌گیرد. پس از این زمان حیوان آماده تزریق می‌باشد. محلول تزریقی فرمالین ۴٪ است که به میزان ۲۰میکرولیتر بعنوان عامل ایجاد کنندهٔ درد به کار می‌رود. این محلول به صورت زیر جلدی به کف پای راست حیوان تزریق می‌شود. بلافاصله پس از رت‌ها این آگونیست‌ها به تست H ot-plate حساس هستند در حالیکه در برابر تست

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

Tail-flick حساسیتی نشان نمی‌دهند. بسیاری از محققین بر استفاده از مدلهای حیوانی در بررسی درد مزمن تاکید دارند تا بدینوسیله اطلاعاتی در ارتباط با وضعیتهای بالینی بدست آورند. اگرچه بیشتر تحقیقات از قبیل آزمون H ot-plate و Tail-flick در ارتباط با درد حاد انجام گرفته اما بدلیل نقص این روشها Dubuisson و Dennis در سال ۱۹۷۷ تست جدیدی را تحت عنوان تست فرمالین در رت و گربه معرفی کردند. استفاده از این آزمون در رت‌ها، نشان داده است که درد ایجاد شده در این روش، مسیرهای نورونی و کنترل‌های مهاری متفاوتی در مقایسه با آزمون Tail-flick نسبت به آنچه که در بخش بالینی مشاهده می‌شود شباهت بیشتری دارد. عامل محرک یک عامل شیمیایی است که پاسخ التهابی در بافت ایجاد کرده است و این درد ایجاد شده به دردی که در بخش بالینی مشاهده می‌شود شباهت دارد.

طی مطالعاتی، پاسخ ایجاد شده در رت‌ها را در طول زمان بررسی کرده‌اند و پاسخ به محرک را با یک فاز اولیه (early phase) و یک فاز تاخیری (late phase) توضیح داده‌اند. فاز اولیه بلافاصله پس از تزریق فرمالین ایجاد می‌شود و مدت ۵ دقیقه ادامه می‌یابد و فاز دوم ۶۰-۱۵ دقیقه بعد از تزریق مشاهده می‌شود. تنها لیسیدن پای تزریق شده به عنوان پاسخ در نظر گرفته می‌شود.

۱-۴) ارزیابی اپیوئیدها در مطالعات زیستی I n vivo

آزمونهای ضد دردی در مطالعات زیستی I n vivo از روشهای مقدماتی برای بررسی فعالیت اپیوئیدها هستند. از طریق مطالعهٔ عملکرد فارماکولوژیکی این دسته از ترکیبات روی گونه‌های حیوانی متفاوت، می‌توان اثرات فارماکولوژیکی آنها را در انسان تا حدی

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

پیش بینی کرد. نتایجی که در این مطالعات بدست می‌آید تحت تاثیر عوامل متعدد مانند نحوهٔ مصرف دارو(راه ورود دارو به بدن)، قابلیت عبور دارو از سد خونی ـ مغزی، میزان حساسیت دارو به متابولیسم و گونهٔ حیوانی مورد استفاده در مطالعه، قرار دارد. تحریک هر سه نوع گیرنده‌های مو، دلتا و کاپا می‌تواند موجب بروز اثر ضد دردی در مدلهای حیوانی شود ولی بر اساس نوع محرک دردزای بکار رفته شده و نیز نوع حیوان مورد استفاده در مطالعه، تفاوت‌های قابل توجهی در میزان تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی با یکدیگر مشاهده می‌شود. استفاده از محرکهای حرارتی مانند آنچه که در آزمونهای Hot-plate و Tail-flick مشاهده می‌شود، محرک الکتریکی در آزمون Tail shock vocalization و محرکهای شیمیایی مانند آزمونهای Writhing, Abdominal constriction و formalin و یا استفاده از عامل فشار برای ایجاد تحریکات دردزا در آزمون T ail-pinch، از روشهای معمول ایجاد درد در مطالعات I n vivo محسوب می‌شوند.

آگونیست‌های گیرندهٔ مو در برابر تمام محرکهای فوق فعال عمل می‌کنند در حالی که فعالیت آگونیست‌های گیرندهٔ کاپا به نوع محرک دردزا وابسته‌است. آگونیست‌های کاپا در برابر محرکهای شیمیایی یا محرکهای ناشی از فشار فعال هستند اما در پاسخ به محرکهای الکتریکی غیر فعال هستند. پاسخ آگونیست‌های کاپا به محرک حرارتی به میزان حرارت بکار برده شده بستگی دارد به نحوی که با افزایش شدت حرارت، فعالیت آگونیستی کاهش می‌یابد. در خانوادهٔ موشها، آگونیست‌های گیرندهٔ دلتا به هر چهار نوع محرک ذکر شده پاسخ می‌دهند البته تفاوتهایی هم در این میان دیده می‌شود بطور مثال

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

آگونیست‌های دلتا در موش به هر دو تست T ail-flick و Hot-plate حساس هستند اما در

۳-۱۷) تهیهٔ ترکیب اضافی تبائین با N- (۲- آمینوایتل) مورفولین ماله ایمیر(۱۷).

مطابق روش شرح داده شده برای(۱۳) عمل شد. رسوب قهوه‌ای رنگ با نقطهٔ ذوب درجهٔ سانتیگراد و بازده ۸۲ درصد بدست آمد.

۳-۱۶) تهیهٔ ترکیب اضافی تبائین با دی ایتل آمینوایتل آمین ماله ایمیر(۱۶).

مطابق روش شرح داده شده برای(۱۳) عمل شد. رسوب نارنجی رنگ با نقطهٔ ذوب درجهٔ سانتیگراد و با بازده ۷۳ درصد بدست آمد.

۳-۱۵) تهیهٔ ترکیب اضافی با ۲- دی متیل آمینوایتل آمین ماله ایمیر(۱۵).

مطابق روش شرح داده شده برای(۱۳) عمل شد. رسوب زرد رنگ با نقطهٔ ذوب درجهٔ سانتیگراد و با بازده ۷۷ درصد بدست آمد.

۳-۱۴) تهیهٔ ترکیب اضافی تبائین با ۱- (۲- آمینوایتل)ـ پیپرولیدن ماله ایمیر(۱۴).

مطابق روش شرح داده شده برای(۱۳) عمل شد. رسوب زرد رنگ با نقطهٔ ذوب درجهٔ سانتیگراد و با بازده ۸۲ درصد بدست آمد.

۳-۱۳) تهیهٔ ترکیب اضافی تبائین با ۳- دی متیل آمینوـ پروپیل آمین ماله ایمیر(۱۳).

در یک بالن ۲۰۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی و یک مبرر، مقدار ۰/۶۲۴ گرم (۰/۰۰۲) مول۱ تبائین و ۰/۱۸۲ گرم(۰/۰۰۱ مول) ۳ دی میتل آمینو ـ پروپیل آمین ماله ایمیر و ۴۰ میلی لیتر DMF قرار داده شد. مخلوط واکنش به مدت نیم تا یک ساعت در حمام بخار آب بهم زده شد. حاصل واکنش به دمای آزمایشگاه رسانده شد.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

مقدار ۰/۳ گرم رسوب زرد کم رنگ با نقطهٔ ذوب ۵۹۶ درجه سانتیگراد و با بازده ۶۱ درصد بدست آمد.

۳-۱۲) تهیهٔ N-(۲- آمینوایتل) مورفولین ماله ایمیر(۸).

مطابق روش شرح داده شده برای(۶) عمل شد. رسوب قهوه‌ای رنگ با نقطهٔ ذوب ۲۴۰-۲۳۵ درجهٔ سانتیگراد و با بازده ۷۳ درصد بدست آمد.

۳-۱۱) تهیهٔ دی ایتل آمینو ایتل آمین ماله ایمیر(۹).

مطابق روش شرح داده شده برای(۶) عمل شد. رسوب نارنجی رنگ با نقطهٔ ذوب ۱۹۸-۱۹۵ درجهٔ سانتیگراد و با بازده ۷۲ درصد بدست آمد.

۳-۱۰) تهیهٔ ۲- دی میتل آمینوایتل آمین ماله ایمیر(۱۰).

مطابق روش شرح داده شده برای(۶) عمل شد. رسوب نارنجی کم رنگ با نقطهٔ ذوب ۱۷۷-۱۷۵ درجهٔ سانتیگراد و با بازده ۶۳ درصد بدست آمد.

۳-۹) تهیهٔ ۱- (۲- آمینوایتل)- پیرولیدن ماله ایمیر(۷).

مطابق روش شرح داده شده برای(۶) عمل شد. رسوب زرد رنگ با نقطهٔ ذوب ۳۱۷-۳۱۵ درجهٔ سانتیگراد و با بازده ۸۲ درصد بدست آمد.

۳-۸) تهیهٔ ۳- دی متیل آمینو- پروپیل آمین ماله ایمیر(۶).

در یک بالن ۱۰۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی و یک مبرر، مقدار ۹میلی‌لیتر ایندرید استیک و مقدار ۱/۶۴ گرم (۰/۰۲ مول) سدیم استات بدون آب قرار داده شد. به مخلوط فوق مقدار ۲ گرم(۰/۰۱ مول) از ۳- دی میتل آمینو – پروپیل آمین ماله آمیک اسید اضافه شد و به مدت نیم ساعت در حمام بخار آب و در شرایط خشک ($cocl_2$)بهم

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

زده شد. مخلوط واکنش به دمای آزمایشگاه رسانیده شد، بر روی ۱۰۰ میلی لیتر آب سرد اضافه شد و به مدت نیم ساعت توسط همزن مغناطیسی بهم زده شد. رسوبات ایجاد شد، توسط قیف دو فنر صاف شد، به بار با ۵ میلی لیتر آب سرد شستشو داده شد و در دمای محیط خشک گردید. مقدار ۱/۴۱ گرم رسوب سفید مایل به زرد با نقطهٔ ذوب بالاتر از ۲۱۰ درجه سانتیگراد با بازده ۷۸ درصد بدست آمد.

۷-۳) تهیهٔ ۲- دی میتل آمینو ایتل آمین ماله آمیک اسید(۵).

مطابق روش شرح داده شده برای(۱) عمل شد. رسوب نارنجی رنگ با نقطهٔ ذوب درجهٔ سانتیگراد و با بازده ۹۲ درصد بدست آمد.

۶-۳) تهیهٔ دی ایتل آمینو ایتل آمین ماله آمیک اسید(۴).

مطابق روش شرح داده شده برای(۱) عمل شد. رسوب قهوه‌ای کم رنگ با نقطهٔ ذوب درجهٔ سانتیگراد و با بازده ۹۵ درصد بدست آمد.

۵-۳) تهیهٔ N- (۲- آمینو ایتل) مورفولین ماله آمیک اسید.(۳)

در یک بشر ۲۰۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی مقدار ۱/۹۶ گرم (۰/۰۲ مول) ایتدیرید مالیک در ۵۰ میلی لیتر اتر خشک گردید. به محلول حاصل مقدار ۲/۶ گرم(۰/۰۲ مول) N- (۲- آمینو اتیل) مورفولین حل شده در ۴۰ میلی لیتر اتر خشک اضافه گردید.

سوسپانیون ایجاد شده توسط همزن مخزن مغناطیسی به مدت نیم ساعت در دمای اتاق بهم زده شد. رسوب حاصل توسط قیف بوفنر صاف شده با اتر خشک شستشو گردید

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

مقدار ۴/۲ گرم رسوب قهوه‌ای رنگ با نقطهٔ ذوب درجه سانتیگراد با بازده ۹۲ درصد بدست آمد.

۴-۳) تهیهٔ ۱- (۲- آمینو ایتل)ـ پیرولیدین ماله آمیک اسید.(۲)

در یک بشر ۲۰۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی مقدار ۱/۹۶ گرم (۰/۰۲ مول) ایتدیرید مالیک در ۵۰ میلی لیتر اتر خشک حل گردید. به محلول حاصل مقدار ۲/۲۸ گرم(۰/۰۲ مول) ۱- (۲- آمینو اتیل)ـ پیرولیدین حل شده در ۴۰ میلی لیتر اتر خشک اضافه گردید.

سوسپانیون ایجاد شده توسط همزن مغناطیسی به مدت نیم ساعت در دمای اتاق بهم زده شد. رسوب حاصل توسط قیف بوفنر صاف شده با اتر خشک شستشو گردید مقدار ۴/۰۷ گرم رسوب زرد رنگ با نقطهٔ ذوب درجه سانتیگراد با بازده ۹۶/۲ درصد بدست آمد.

۳-۳) تهیهٔ ۳- دی متیل آمینو ـ پروپیل آمین ماله آمیک اسید.(۱)

در یک بشر ۲۰۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی مقدار ۱/۹۶ گرم (۰/۰۲ مول) ایتدیرید مالیک در ۵۰ میلی لیتر اتر خشک حل گردید. به محلول حاصل مقدار ۲/۰۴ گرم(۰/۰۲ مول) ۳- (دی متیل آمینو ـ پروپیل آمین حل شده در ۴۰ میلی لیتر اتر خشک اضافه گردید.

سوسپانیون ایجاد شده توسط همزن مغناطیسی به مدت نیم ساعت در دمای اتاق بهم زده شد. رسوب حاصل توسط قیف بوفنر صاف شده با اتر خشک شستشو گردید مقدار ۳/۷۶ گرم رسوب سفید مایل به زرد با نقطهٔ ذوب درجه سانتیگراد با بازده ۹۴ درصد بدست آمد.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

Filename: Document1
Directory:
Template: C:\Documents and Settings\hadi tahaghoghi\Application Data\Microsoft\Templates\Normal.dotm
Title: □□□□□□
Subject:
Author: mogtaba
Keywords:
Comments:
Creation Date: 4/1/2012 10:34:00 PM
Change Number: 1
Last Saved On:
Last Saved By: H.H
Total Editing Time: 0 Minutes
Last Printed On: 4/1/2012 10:34:00 PM
As of Last Complete Printing
Number of Pages: 51
Number of Words: 9,624 (approx.)
Number of Characters: 54,860 (approx.)

www.kandoocn.com
www.kandoocn.com
www.kandoocn.com