مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره پانزدهم/ زمستان ۱۳۸۹/ ۹-۱

بررسی تأثیر تجویز داخل بطن مغزی CCPA بر کاهش تحمل به اثرات ضد دردی مرفین در موش صحرایی

محمد چرخپور[۱]، علیرضا پرویزپور[۱]، فرید ابراهیمی[۲]، اسماعیل ایزدپناه[۳]، کامبیز حسن زاده[۴]

۱- استادیار گروه فارماکولوژی و سم شناسی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- دانشجوی داروسازی، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- Ph.D فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۴- استادیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مؤلف مسؤول)

تلفن: ۰۸۷۱-۶۱۳۱۴۰۱، kambizhassanzadeh@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: استفاده مداوم یا طولانی مدت از داروهای اپیوئیدی باعث تحمل به اثر ضد دردی آنها می‌شود و این مسأله کاربرد درمانی این داروها را محدود می‌کند. در این مطالعه اثرات تجویز مرکزی CCPA (یک آگونیست اختصاصی رسپتور آدنوزینی A1) بر تحمل القاء شده توسط مرفین در رت بررسی شد.

روش بررسی: گروه های مختلف مورد مطالعه مرفین (۱۰ mg/kg ip) به همراه ۵ میکرو لیتر نرمال سالین یا CCPA (۵ µl/rat µg/ ۲۰, ۴۰, ۸۰) در ۵ میکرولیتر نرمال سالین (داخل بطن مغزی) را در هر روز دریافت می‌کردند. میزان احساس درد با استفاده از دستگاه Hotplate (۵۵±۰/۵°C) مورد بررسی قرار گرفت. اثر دردزایی با استفاده از تست hotplate وقتی ثبت می‌گردید که موش پای عقب خود را می‌لیسید یا نسبت به حرارت به صورت پرش واکنش نشان می‌داد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که دوزهای مختلف CCPA (۲۰,۴۰, ۸۰ µg/۵ µl/rat) تحمل به اثر ضد دردی مرفین را به ترتیب ۴، ۸ و ۱۰ روز به تعویق انداختند. بعلاوه نتایج ما نشان دادند که CCPA اثر ضد دردی تام مرفین را هم افزایش می‌دهد.

نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان داد که تجویز داخل بطن مغزی CCPA (آگونیست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A1) از تحمل القاء شده به اثر ضد دردی مرفین در رت جلوگیری می‌کند.

کلید واژه‌ها: CCPA، مرفین، تحمل، رسپتور آدنوزینی

وصول مقاله: ۸۹/۵/۹ اصلاحیه نهایی: ۸۹/۹/۱۰ پذیرش مقاله: ۸۹/۹/۲۹

مقدمه

اپیوئیدها به عنوان یکی از بهترین گروه‌های دارویی جهت کاهش دردهای شدید حاد و مزمن همچنان به طور وسیع به کار گرفته می‌شوند. اما مشکل عمده‌ای که برای مصرف طولانی مدت اپیوئیدها وجود دارد، مسئله بروز تحمل به اثرات ضد دردی آنها می‌باشد. وابستگی دارویی به اپیوئیدها منجر به ایجاد یک سطح تطابقی جدید ناشی از تکرار مصرف مواد اپیوئیدی در سیستم عصبی می‌شود و در صورت عدم مصرف ماده مذکور، چون این سطح تطابقی به هم می‌خورد، حالت محرومیت و یا ترک ایجاد می‌شود که با مصرف ماده اپیوئیدی از بین می‌رود (۱).

وابستگی و تحمل به مرفین خصوصاً اثرات ضد دردی مرفین یکی از مشکلات و عوامل محدود کننده مصرف این داروها در بیماران مبتلا به دردهای حاد و مزمن است. از دیرباز جهت استفاده مزمن از این داروها

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

روش‌های متعددی از جمله بکارگیری دوزهای فزاینده جهت حفظ اثرات ضددردی بکار گرفته شده است. مطالعات مختلف در زمینه داروها و عواملی که بتوانند تحمل و وابستگی به اپیوئیدها را کاهش دهند صورت گرفته و همگی بیان کننده این هستند که جهت کاهش این علایم شناخت مکانیسم‌های دخیل در تحمل و وابستگی ضروری است (۳ و۲).

در سالهای اخیر کوشش های زیادی در جهت یافتن دلائل بروز تحمل به اثر ضد دردی اُپیوئیدها صورت گرفته است. از سیستم‌های دخیل در بروز تحمل می‌توان به نقش نیتریک اُکساید و آنزیم‌های سیکلو اکسیژناز (٤)، کانال‌های کلسیمی (٥)، پروتئین کیناز C (٦)، کوله سیستوکینین (۷) و غیره اشاره کرد (۸). همچنین نشان داده شده است که داروهای مؤثر بر سیستم پیام دهی گلوتاماترژیک و گیرنده‌های NMDA[1] در تغییرات رفتاری ناشی از مصرف مزمن اپیوئید ها، اثرات مفیدی از خود نشان داده‌اند (۱).

یکی از نوروموددولاتورهای دیگری که در این زمینه مورد توجه برخی محققین قرار گرفته است، آدنوزین می‌باشد. آدنوزین بعنوان یک نوروموددولاتور مهاری در CNS، بعد از متابولیسم داخل سلولی ATP و یا بدنبال تولید خارج سلولی آن از پیش سازهای نوکلئوتیدی بدست می‌آید. فعال شدن گیرنده A_1 سبب مهار فعالیت AC می‌گردد. از طرف دیگر مصرف حاد اُپیوئیدها نیز سبب مهار فعالیت AC گشته ولی به هنگام مصرف مزمن، تنظیم افزایشی AC و مسیرهای پیام‌رسان وابسته به PKA دیده می‌شود (۹). گیرنده‌های آدنوزینی آثار مهم دیگری نیز دارند مانند مهار پیش سیناپسی ریلیز نوروترانسمیترها، کاهش ورود کلسیم به داخل سلولها و افزایش جریان پتاسیم که همگی می‌توانند از مکانیسم‌های احتمالی تداخل با آثار بی دردی ناشی از اُپیوئیدها باشند (۱۲-۹). نتایج مطالعات دیگر حاکی از تأثیر آگونیست‌های رسپتورهای A1 بر علائم قطع مصرف اپیوئیدها می‌باشد، در این مطالعات مکانیسم اثر را به مهار آزاد شدن نوروترانسمیترهای تحریکی نسبت داده‌اند (۱۳).

با توجه به مطالب فوق در رابطه با آدنوزین، در مطالعه حاضر اثر آگونیست اختصاصی رسپتور A1، 2-chloro-N^6-cyclopentyladenosine (CCPA)، بر تحمل به اثرات ضددردی ناشی از مصرف مرفین مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش بررسی

حیوانات

مطالعه حاضر به صورت تجربی و در ۸ گروه (شامل ۶۴ سر) انجام شد. در این مطالعه موش‌های صحرایی (رت) نر نژاد ویستار (مؤسسه رازی، تهران، ایران) در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم (هشت حیوان در هر گروه) مورد استفاده قرار گرفتند. آنها در یک اتاق در درجه حرارت کنترل شده ۲±۲۵ درجه سانتیگراد با دوره‌های تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شده و به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند. تمام آزمایشات براساس پروتکل راهنمای مراقبت و کاربرد حیوانات آزمایشگاهی (نشریه شماره ۸۵۲۳ مؤسسه ملی بهداشت، تجدید نظر شده در سال ۱۹۸۵) انجام شد و مورد تایید کمیته اخلاق در تحقیق دانشگاه علوم پزشکی تبریز قرار گرفته‌اند.

گروه‌های مورد مطالعه

تعداد ۸ گروه موش صحرایی نر (۸ سر در هر گروه) به صورت تصادفی وارد مطالعه شدند و آزمایشات تا آنجا ادامه می‌یافت که تفاوت معنی‌داری در اثر ضد دردی بین

1. N-Methyl-D-Aspartate

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

گروه‌های درمانی و گروه سالین در هر روز وجود نداشته باشد، به این معنا که فرآیند تحمل به اثرات ضد دردی مرفین، در گروههای مختلف شاهد و آزمایش کامل شده و به عبارت دیگر مرفین با دوز بکار رفته، اثر ضد دردی معنی‌داری نداشت.

- گروه دریافت‌کننده سالین به صورت داخل صفاقی (جهت مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین)

- گروه دریافت‌کننده سالین به صورت داخل بطن مغزی (جهت مقایسه با اثر ضد دردی موثرترین دوز CCPA)

- گروه دریافت‌کننده مرفین به صورت داخل صفاقی + سالین به صورت داخل بطن مغزی (گروه کنترل)

- گروه‌های دریافت‌کننده مرفین به صورت داخل صفاقی + دوزهای مختلف CCPA (۸۰μg/۱۰ μl/rat ۲۰,۴۰,) به صورت داخل بطن مغزی.

- گروه دریافت‌کننده CCPA (μg/۱۰ μl/rat ۸۰) به تنهایی به صورت داخل بطن مغزی (جهت ارزیابی اثر ضد دردی مؤثرترین دوز CCPA در کاهش تحمل مرفین).

کانال‌گذاری داخل بطن مغزی (icv)

موشها توسط سدیم پنتوباربیتال (مرک آلمان) (۵۰mg/kg, ip) بیهوش شدند و تحت عمل جراحی یک سرسوزن (gauge:۲۳) در داخل بطن جانبی مغز به مختصات (۰/۸- میلی متر خلفی، ۱/۳- میلی متر لاترال و ۳/۵ میلیمتر شکمی به نسبت نقطه برگما) بر اساس نقشه پاکسینوس کار گذاشته شد (۱٤). سپس یک سرسوزن دندانپزشکی (gauge:۳۰) در داخل کانال راهنما (سرسوزن قبلی) قرار داده شد تا از آلودگی و گرفتگی کانال جلوگیری شود. بعد از جراحی و قبل از شروع آزمایشات یک دوره بهبودی ۷ روزه برای هر حیوان در نظر گرفته شد. طی دوره بهبودی حیوانات به محیط آزمایش نظیر انتقال به اطاق آزمایش، حمل کردن، وزن کشی و قرار دادن در روی صفحه دستگاه Hotplate بمدت یک دقیقه، عادت داده شدند و در همه گروه‌ها، آزمایش بعد از یک دوره بهبود ۷ روزه شروع شد.

تایید صحت محل کانال

در پایان همه آزمایشات رفتاری، ۵ μl محلول متیلن بلو به داخل کانال تزریق گردید و حیوانات با دوز بالای اتر و بدنبال آن جدا کردن سر کشته شدند. مغز هر حیوان خارج گردیده و برش داده شد تا جایگزینی کانال‌ها و توزیع متیلن بلو در حفره‌های بطن مغز تایید گردد. فقط اطلاعات مربوط به حیواناتی که توزیع یکنواخت متیلن بلو در حفره‌ها را نشان دادند، برای تحلیل آماری مورد استفاده قرار گرفت. روی هم رفته نتایج مربوط به ۷ حیوان نادیده گرفته شد زیرا که جایگزینی کانال راهنما در آنها مورد تأیید قرار نگرفت.

درمان داروئی

سولفات مرفین (سیگما آلدریچ، آلمان) روزانه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن موش در نرمال سالین ۰/۹٪ حل شده و با استفاده از سرنگ انسولین تزریق داخل صفاقی صورت می‌گرفت. CCPA (۸۰ μg/۵ μl/rat ۲۰,۴۰,) در نرمال سالین ۰/۹٪ حل شده و با استفاده از سرنگ همیلتون تزریق داخل بطن مغزی صورت می‌گرفت. در گروه کنترل، حیوانات مرفین (روزانه ۱۰mg/kg/ip) + نرمال سالین ۰/۹٪ icv دریافت می کردند. حجم تزریق ۵ μl بود که با سرعت دقیقه/μl ۵ برای هر موش انجام می‌شد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

تشخیص احساس درد

احساس درد با استفاده از دستگاه hotplate (۵۵ ±۰/۵) اندازه‌گیری شد. اثر دردزایی با استفاده از تست hotplate وقتی ثبت می‌گردید که موش پای عقب خود را می‌لیسید یا نسبت به حرارت به صورت پرش واکنش نشان می‌داد. یک حداکثر تأخیر زمانی ۴۰ ثانیه‌ای برای جلوگیری از آسیب بافتی در نظر گرفته می‌شد. اثر دردزایی تست hotplate بعنوان درصد حداکثر اثر ممکن (MPE%) با استفاده از رابطه زیر بیان گردید.

$$MPE= [(TL-BL) / Cut\text{-}off\ Time - BL)]\times 100\%$$

BL: Base line
TL: Latency time

Base line برای هر موش یک بار در روز، قبل از تزریق روزانه مرفین تعیین می‌گردید. بعد از ۲۰ دقیقه داروها تزریق می‌شدند و Latency time، ۱۰ دقیقه بعد از تزریق دارو یا حامل (۳۰ دقیقه بعد از تزریق مرفین) اندازه‌گیری شده سپس MPE % برای آن روز محاسبه می‌شد. آزمایشات تا آنجا ادامه می‌یافت که تفاوت معنی‌داری در MPE % بین گروه‌های درمانی و گروه سالین وجود نداشته باشد.

ارزیابی اثرات کلی تسکین درد

برای ارزیابی اثرات کلی تسکین درد و مقایسه اثرات آزمون رفتاری، سطح زیرمنحنی (AUC) برای منحنی MPE% محاسبه گردید. به منظور محاسبه AUC از قانون ذوزنقه استفاده شد.

آنالیز آماری

اطلاعات به صورت میانگین MPE % ± SEM برای ۸ موش در هر گروه بیان شده است. به منظور یافتن روز کامل شدن تحمل و برای مقایسه MPE % بین گروه سالین و گروه های درمانی در هر روز از Student's t-test بهره گرفته شد. آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و بدنبال آن آزمون تعقیبی Tukey's برای تحلیل آماری در مقایسه چندگانه مورد استفاده قرار گرفت. در همه تحلیل‌ها مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. ۰/۰۵>p*و ۰/۰۱ >p**و ۰/۰۰۱ > p *** حاکی از تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه سالین برای آن روز است.

یافته‌ها

ایجاد تحمل در موش صحرایی نر

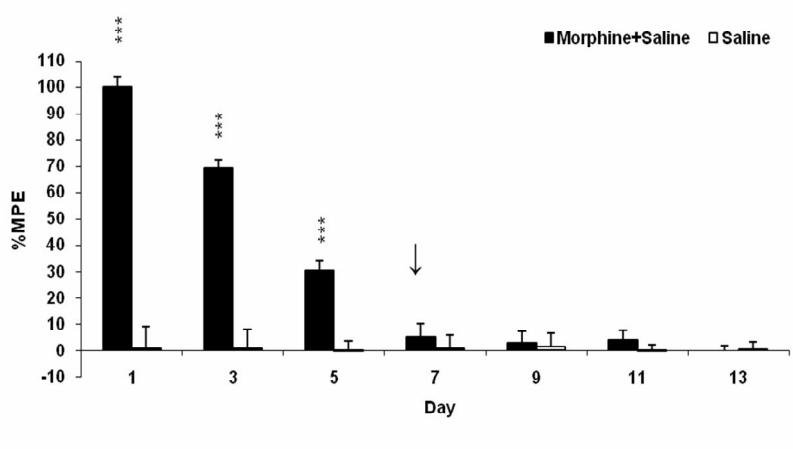
همانطور که در نمودار ۱ دیده می‌شود در روز هفتم تفاوت معنی‌داری بین MPE% گروه سالین و گروه سالین + مورفین دیده نمی‌شود. بنابراین روز ۷ به عنوان روز کامل شدن تحمل در گروه کنترل (مورفین + سالین) در نظر گرفته شد.

بررسی اثر CCPA بر تحمل به اثرات ضددردی مرفین

همانطور که در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است اثر ضددردی تجویز روزانه مرفین (۱۰mg/kg,ip) به همراه سالین (۵µl/Rat) در گروه کنترل بررسی شد. تحمل به اثرات ضددردی مرفین در روز هفتم از تجویز مرفین کامل گردید.

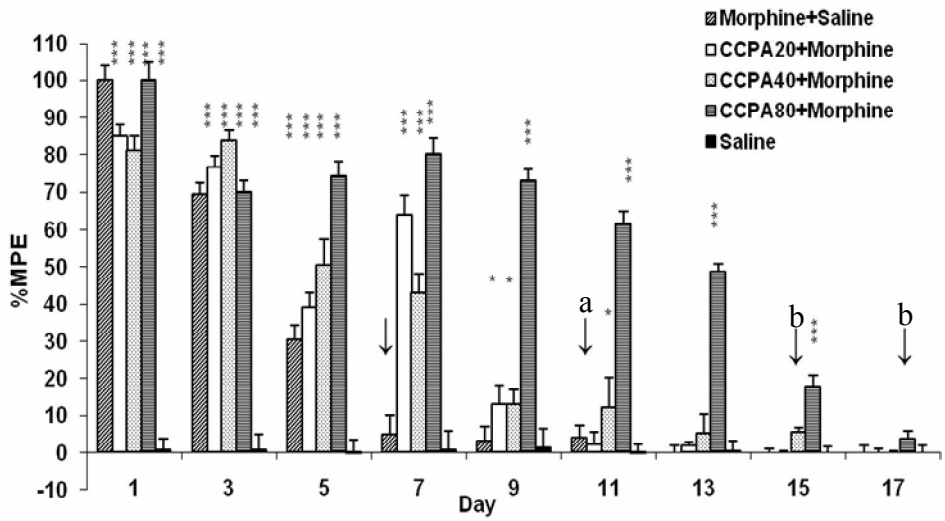
همچنین تزریق داخل بطن مغزی دوزهای مختلف CCPA (۲۰,۴۰, ۸۰ µg/5µl/rat) تحمل به اثرات ضد دردی ناشی از مصرف مزمن مرفین را به ترتیب ۴، ۸ و ۱۰ روز به تعویق انداخت.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]



نمودار ۱: اثر ضددردی تجویز روزانه مرفین (۱۰mg/kg/ip) به همراه سالین (۵µl/Rat) در گروه کنترل. تحمل به اثرات ضددردی مرفین در روز هفتم از تجویز مرفین کامل شده است. در این روز تفاوت معنی‌داری بین MPE% گروه کنترل و سالین وجود نداشت. هر ستون بیانگر میانگین MPE٪ ± SEM برای ۸ موش صحرایی می‌باشد. P<۰/۰۰۱* وجود اختلاف آماری معنی‌دار، نسبت به گروه کنترل (Saline) مقایسه شده است.**

↓ نشان دهندهٔ روز کامل شدن تحمل می‌باشد.

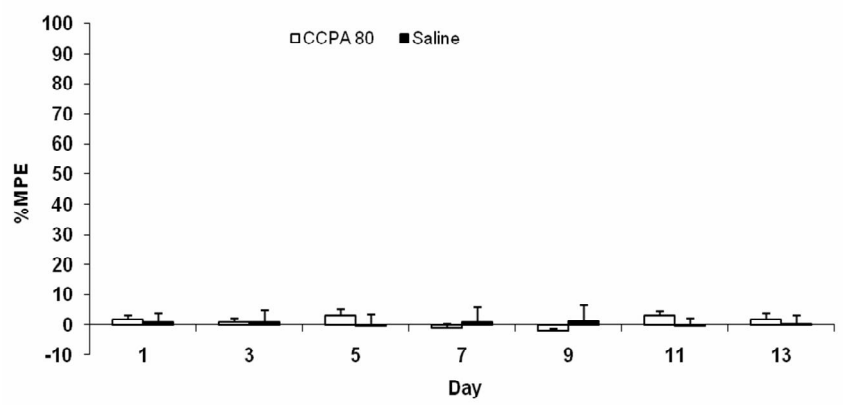


نمودار ۲: تأثیر تزریق داخل بطن مغزی دوزهای مختلف CCPA (۲۰،۴۰، ۸۰ µg/۵µl/rat) بر تحمل به اثرات ضد دردی ناشی از مصرف مزمن مرفین. هر ستون بیانگر میانگین MPE٪ ± SEM برای ۶ موش صحرایی می‌باشد. تفاوت بین گروه‌های درمانی CCPA و گروه سالین در هر روز جهت یافتن روز کامل شدن تحمل با آنالیز آماری T test انجام شد. P<0.05 معنی‌دار در نظر گرفته شد. p<۰/۰۵*و p<۰/۰۱ و p<۰/۰۰۱ *** حاکی از تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه سالین برای آن روز است. ↓ نشان دهندهٔ روز کامل شدن تحمل می‌باشد. a و b به ترتیب نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل با p<۰/۰۵ و p<۰/۰۱ می‌باشد.**

مقایسه اثر ضددردی موثرترین دوز CCPA نسبت به سالین

همانطور که در نمودار ۳ مشاهده می گردد CCPA با موثرترین دوز در کاهش تحمل به اثرات ضددردی مرفین (۸۰µg/۵µl/Rat)، اثر ضددردی معنی داری به لحاظ آماری نسبت به سالین نداشت. این نتیجه مؤید آن است که اثر CCPA در کاهش تحمل به خاطر اثرات ضد دردی آن نبوده است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]



نمودار ۳: مقایسه اثر ضددردی تزریق داخل بطن مغزی مؤثرترین دوز CCPA (۸۰µg/5µl/Rat) نسبت به سالین (5µl/Rat). هر ستون بیانگر میانگین MPE٪ ± SEM برای ۸ موش صحرایی می‌باشد. تفاوت بین گروه CCPA با گروه سالین با آنالیز آماری t-test بررسی شد. P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

ارزیابی اثر ضد دردی تام مرفین در گروه کنترل و گروه‌های درمانی

همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، سطح زیر منحنی (AUC) بیشترین اثر ممکن (%MPE) برای هر گروه در مدت ۱۷ روز محاسبه شده است. برای محاسبه AUC از قاعده ذوزنقه استفاده شد. تفاوت بین گروه‌های درمانی CCPA با گروه کنترل (Morphine+Saline) با آنالیز آماری ANOVA یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey بررسی شد. نتایج نشان دادند که سطح زیر منحنی %MPE در گروه کنترل با گروه های درمانی CCPA (۸۰µg/5µl/Rat و ۴۰ و ۲۰) اختلاف معنی‌داری داشت که نشان دهندهٔ افزایش اثرات ضد دردی مرفین در تجویز همزمان با دوزهای مختلف CCPA است.

جدول ۱: اثر ضد دردی کلی مورفین در گروه‌های کنترل و درمان در طی ۱۷ روز

درمان	سطح زیر منحنی (AUC)	SEM
مرفین + سالین	۲۹/٤٦	٤/٥
مرفین + CCPA (۲۰ µg/5 µl/rat)	**٤۳/٥	۳/۹
مرفین + CCPA (۴۰ µg/5 µl/rat)	** ٤٦/۲	٦/۸
مرفین + CCPA (۸۰ µg/5 µl/rat)	***۸٦/۹٤	۲/۹

سطح زیر منحنی (AUC) بیشترین اثر ممکن (MPE٪) برای هر گروه در مدت ۱۷ روز محاسبه شده است برای محاسبه AUC از قاعده ذوزنقه استفاده شد. p<۰/۰۵٪ معنی‌دار در نظر گرفته شد. p<۰/۰۱ ** و p<۰/۰۰۱ * وجود اختلاف آماری معنی‌دار، نسبت به گروه کنترل (Morphine+Saline) را نشان می‌دهد.**

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

بحث

مرفین یکی از مهمترین داروهای بکار رفته در تسکین دردهای متوسط تا شدید بوده است. مصرف طولانی مدت اُپیوئیدها با بروز تحمل، وابستگی فیزیکی و سوء استفاده همراه است (۱۵).

علاوه بر سیستم‌های مختلف نوروترانسمیتری گلوتاماترژیک، دوپامینرژیک و سروتونرژیک، یکی از نوروموددولاتورهای دیگری که در پدیده تحمل مورد توجه محققین قرار گرفته است، آدنوزین می‌باشد. آدنوزین بعنوان یک نوروموددولاتور مهاری در CNS عمل می کند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که CCPA (آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آدنوزینی A1) سبب کاهش تحمل به اثرات ضد دردی مرفین می‌شود.

بیشترین پراکندگی گیرنده‌های آدنوزینی A1 در سیستم اعصاب مرکزی رتها در قشر مغز، مخچه و هیپوکامپ و ناحیه استریاتوم دیده شده است (۱۶). از عمده وظایف ارتباط داده شده به این گیرنده، می‌توان به آثار ضد دردی (۱۹-۱۷)، تنظیم ریلیز گلوتامات (۲۱ و۲۰)، اثر ضد تشنجی (۲۲) و اثرات نوروپروتکتیوی (۲۳) آن اشاره کرد. یافته‌های بدست آمده از مطالعات پیشین نشان داده اند که فعال شدن گیرنده A1 سبب مهار فعالیت آدنیل سیکلاز (AC) می‌گردد. از طرف دیگر بر خلاف اثر حاد اُپیوئیدها، مصرف مزمن آنها باعث تنظیم افزایشی AC و مسیرهای پیام رسان وابسته به پروتئین کیناز A (PKA) می‌شود (۹). بنابراین به نظر می‌رسد که احتمالاً CCPA با پیشگیری از افزایش آدنیل سیکلاز متعاقب مصرف مزمن اپیوئیدها سبب کاهش تحمل به آثار ضد دردی اپیوئیدها می‌گردد. بعلاوه گیرنده‌های آدنوزینی اثرات مهم دیگری نیز دارند مانند مهار پیش سیناپسی ریلیز نوروترانسمیترها، کاهش ورود کلسیم به داخل سلولها و افزایش جریان پتاسیم، که در پدیده تحمل به اثرات ضد دردی اپیوئیدها می‌توانند نقش‌های مهمی ایفاء نمایند (۱۳-۹).

تایج مطالعهٔ ما نشان دادند که تزریق داخل بطن مغزی دوزهای مختلف CCPA (۸۰ µg/۵ µl/rat ,۲۰,۴۰) تحمل به اثرات ضد دردی ناشی از مصرف مزمن مرفین را کاهش داده و روز کامل شدن تحمل را به ترتیب ٤ ، ۸ و۱۰ روز به تعویق انداخته‌اند. از طرف دیگر در برخی مطالعات آثار ضد دردی توسط آگونیست‌های اختصاصی گیرنده‌های A1 دیده شده که باعث افزایش اثر ضد دردی مرفین در مدل‌های حیوانی و مطالعات انسانی گشته است (۲۷-۲۴).

بر خلاف مطالعات پیشین، یافته‌های مطالعهٔ ما با دوزهای به کار رفته از CCPA، اثر ضد دردی معنی‌داری را نشان نداد، به طوری که مؤثرترین دوز CCPA (۸۰ µg/۵ µl/rat) در کاهش تحمل اثرات ضد دردی مرفین اثر ضد دردی معنی‌داری نسبت به سالین نداشت. این نتیجه مؤید آن است که تأثیر CCPA در کاهش تحمل به اثرات ضد دردی مرفین در این مطالعه به علت اثر ضد دردی آن نبوده است. همچنین نتایج نشان دادند که سطح زیر منحنی (AUC) بیشترین اثر ممکن (MPE٪) برای هر گروه در مدت ۱۷ روز در مصرف همزمان مرفین و CCPA به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل افزایش نشان می‌دهد. هر چند به نظر می‌رسد افزایش سطح زیر منحنی (AUC) وابسته به دوز باشد اما برای اثبات این ادعا بررسی‌های بیشتر با محدودهٔ وسیعتری از دوزها ضروری می‌باشد. نتایج مطالعات قبلی حاکی از آن است که آگونیست‌های رسپتورهای آدنوزینی A1 و A2a علائم قطع مصرف اپیوئیدها را کاهش داده‌اند (۲۸). که این شواهد نشان دهنده تأثیر

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

آگونیست‌های فوق‌الذکر بر پدیده وابستگی به اپیوئیدها می‌باشد. از آنجاییکه در مسیرهای دخیل در تحمل و وابستگی اشتراکاتی وجود دارد، این نتایج با یافته‌های ما همخوانی دارد.

آگونیست‌های گیرنده‌های A1 و آنتاگونیست‌های گیرنده A2a به عنوان عوامل محافظت‌کننده در مقابل آسیب عصبی ناشی از سموم و یا ایسکمی شناخته شده‌اند. این ترکیبات همچنین می‌توانند در مقابل آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن نقش محافظت کنندگی داشته باشند (۲۳). این در حالی است که مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مصرف مزمن اپیوئیدها سبب القاء آپوپتوزیس شده و یک همراهی بین تحمل به اثرات ضد دردی اپیوئیدها و نوروتوکسیسیته در سطح نخاع دیده شده است (۲۹).

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب بیان شده به این صورت می‌توان نتیجه گرفت که CCPA (آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آدنوزینی A1) سبب کاهش تحمل به اثرات ضد دردی مرفین شده است. در این زمینه تداخل گیرنده‌های آدنوزینی با ریلیز نوروترانسمیترهای مختلف از جمله گلوتامات به عنوان مکانیسم احتمالی مطرح می‌باشد.

تشکر و قدردانی

با تشکر فراوان از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که هزینه انجام این مطالعه را برعهده گرفت.

References

1. Nesteler EJ. Molecular neuropharmacology. 4th ed. New York: Mc Grow-hill, 2001. p. 355-380.
2. Ueda H, Ueda M. Mechanisms underlying morphine analgesic tolerance and dependence. Front Biosci 2009; 1:5260-5272.
3. Raith K, Hochhaus G. Drugs used in the treatment of opioid tolerance and physical dependence: a review. Int J Clin Pharmacol Ther 2004; 42:191-203.
4. Powell KJ, Hosokawa A, Bell A, Sutak M, Milne B, Quirion R, and et al. Comparative effects of cyclo-oxygenase and nitric oxide synthase inhibition on the development and reversal of spinal opioid tolerance. Br J Pharmacol 1999; 127: 631-644.
5. Aley KO, Levine JD. Different mechanisms mediate development and expression of tolerance and dependence for peripheral mu-opioid antinociception in rat. J Neurosci 1997; 17: 8018-8023.
6. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. Pain 1995; 62: 259-274.
7. Tortorici V, Nogueira L, Salas R, Vanegas H. Involvement of local cholecystokinin in the tolerance induced by morphine microinjections into the periaqueductal gray of rats. Pain 2003; 102: 9-16.
8. Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, Malan Jr, TP and Porreca F. Machanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: descending facilitation and spinal dynorphin. Pain 2001; 92: 5-9.
9. Jeong HJ, Jang IS, Nabekura J, Akaike N. Adenosine A1 receptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic transmission in immature rat hippocampal CA1 neurons. J Neurophysiol 2003; 89: 1214-1222.
10. Lopes LV, Cunha RA, Kull B, Fredholm BB, Ribeiro JA. Adenosine A (2A) receptor facilitation of hippocampal synaptic transmission is dependent on tonic A(1) receptor inhibition. Neuroscience 2002; 112: 319-29.
11. Lupica CR, Dunwiddie TV. Release of endogenous adenosine does not mediate electrophysiological responses to morphine in the hippocampus in vitro. Neuropharmacology 1990; 29: 1131-9.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

12. Khavandgar S, Homayoun H, Torkaman-Boutorabi A, Zarrindast MR. The effects of adenosine receptor agonists and antagonists on morphine state-dependent memory of passive avoidance. Neurobiol Learn Mem 2002; 78: 390-405.
13. Stella L, de Novellis V, Maione S, Leyva J, D'Amico M, Berrino L, and et al. Relationship between purinergic and glutamatergic systems in the opiate withdrawal syndrome. Res Commun Mol Path Pharmacol 1995; 87: 55-56.
14. Paxinos G and Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 4th ed. Academic Press, London. 1998.
15. Cami J and Farre M. Mechanism of disease: Drug addiction. N Engl J Med 2003; 349: 975-86.
16. Mahan LC, McVittie LD, Smyk-Randall EM, Nakata H, Monsma Jr FJ, Gerfen CR. Cloning and expression of an A_1 adenosine receptor from rat brain. Mol Pharmacol 1991; 40: 1-7.
17. Sawynok J, Liu XJ. Adenosine in the spinal cord and periphery: release and regulation of pain. Prog Neurobiol 2003; 69: 313-340.
18. Yamamoto S, Nakanishi O, Matsui T, Shinohara N, Kinoshita H, Lambert C. Intrathecal adenosine A1 receptor agonist attenuates hyperalgesia without inhibiting spinal glutamate release in the rat. Cell Mol Neurobiol 2003; 23: 175 - 185.
19. Furuta S, Onodera K, Kumagai M, Honma I, Miyazaki S, Sato T. Involvement of adenosine A1 receptors in forced walking stress-induced analgesia in mice. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2003; 25: 793-796.
20. Malva JO, Silva AP, Cunha RA. Presynaptic modulation controlling neuronal excitability and epileptogenesis: role of kainate, adenosine and neuropeptide Y receptors. Neurochem Res 2003; 28:1501-1515.
21. Dulla CG, Dobelis P, Pearson T, Frenguelli BG, Staley KJ and Masino SA. Adenosine and ATP link PCO2 to cortical excitability via pH. Neuron 2005; 48: 1011-1023.
22. O'Shaughnessy CT, Aram JA and Lodge D. A1 adenosine receptor-mediated block of epileptiform activity induced in zero magnesium in rat neocortex in vitro. Epilepsy Res 1988; 2: 294-301.
23. MacGregor DG, Miller WJ and Stone TW. Mediation of the neuroprotective action of R-phenylisopropyl-adenosine through a centrally located adenosine A1 receptor. Br J Pharmacol 1993; 110: 470-476.
24. Segerdahl M, Ekblom A, Sollevi A. The influence of adenosine, ketamine, and morphine on experimentally induced ischemic pain in healthy volunteers. Anesth Analg 1994; 79: 787-91.
25. Tao PL, Liu CF. Chronic morphine treatment causes down-regulation of spinal adenosine A1 receptors in rats. Eur J Pharmacol 1992; 215: 301-4.
26. Capasso A, Gallo C. Functional interaction between purinergic system and opioid withdrawal: in vitro evidence. Curr Drug Saf 2009; 4: 97-102.
27. Giffin NJ, Kowacs F, Libri V, Williams P, Goadsby PJ and Kaube H. Effect of the adenosine A1 receptor agonist GR79236 on trigeminal nociception with blink reflex recordings in healthy human subjects. Cephalalgia 2003; 23: 287-292.
28. Stella L, De Novellis V, Vitelli MR, Capuano A, Mazzeo F, Berrino L, and et al. Interactive role of adenosine and dopamine in the opiate withdrawal syndrome. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2003; 368: 113-8.
29. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Neuronal apoptosis associated with morphine tolerance: evidence for an opioid-induced neurotoxic mechanism. J Neurosci 2002; 22: 7650-61.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]