مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره شانزدهم/ زمستان ۱۳۹۰/۶۹-۶۰

اثر تجویز نیکوراندیل و گلی بنکلامید بر تحمل به اثرات ضد دردی مورفین

بهلول حبیبی اصل[۱]، امیر هوشنگ براتی[۲]، نازیلا درویشی[۳]، اسماعیل ایزدپناه[۴]، مهدی مفاخری[۵]، کامبیز حسن زاده[۶]

۱- دانشیار گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- استادیار گروه فیزیک پزشکی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۳- پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان توحید، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

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

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

۶- 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: تجویز مزمن اپیوئیدها منجر به بروز تحمل به اثرات ضد دردی می‌شود. با وجود تحقیقات فراوان در این زمینه، هنوز مکانیسم سلولی دخیل در تحمل و وابستگی به اپیوئیدها به خوبی روشن نشده است. مطالعات زیادی در این زمینه نشان داده‌اند که سیستم نیتریک اکساید در پدیده تحمل به مورفین نقش کلیدی ایفاء می‌کند. هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات نیکوراندیل (یک دهنده نیتریک اکساید و باز کننده کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP) و گلی بن کلامید (مسدود کنندهٔ کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP) بر تحمل به اثرات ضد دردی مورفین بود.

روش بررسی: در این مطالعه موشهای سوری نر (با وزن۳۰-۲۰ گرم) در گروههای ۸ تایی به صورت تصادفی انتخاب و رژیمهای دارویی متفاوتی را به مدت ۵ روز دریافت کردند. گروه‌های مختلف مورد مطالعه مورفین (۵۰ mg/kg, ip) به همراه نرمال سالین، نیکوراندیل (۲/۵, ۵, ۱۰ mg/kg, ip) یا گلی بن کلامید (۱۵و۱۰و ۵ mg/kg, ip) را در هر روز دریافت می‌کردند. میزان احساس درد با استفاده از دستگاه Hotplate در روز ششم مورد بررسی قرار گرفت. اثر درد زایی با استفاده از تست hotplate وقتی ثبت می‌گردید که موش پای عقب خود را می‌لیسید یا نسبت به حرارت به صورت پرش واکنش نشان می داد.

یافته‌ها: بررسیها نشان دادند در گروه‌هایی که مورفین به همراه نیکوراندیل (۱۰ و۵ mg/kg,ip) دریافت کرده بودند، میزان تحمل به اثرات ضد دردی مورفین به صورت معنی‌داری افزایش یافت ($p<۰/۰۵$)، اما در گروه‌هایی که مورفین را به همراه گلی بن کلامید دریافت کرده بودند، تحمل به اثرت ضد دردی مورفین بطور معنی‌داری کاهش نشان داد ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان داد که تجویز داخل صفاقی نیکوراندیل تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را افزایش، در حالی که گلی بن کلامید آنرا کاهش داد. به نظر می‌رسد اثرات فوق به نقش سیستم نیتریک اکساید و کانال‌های پتاسیمی حساس بهATP در پدیده تحمل به مورفین مربوط باشد.

کلید واژه‌ها: مورفین، تحمل، نیکوراندیل، گلی بن کلامید

وصول مقاله: ۸۹/۱۱/۱۹ اصلاحیه نهایی: ۹۰/۴/۴ پذیرش مقاله:۹۰/۸/۱۴

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-16]

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 مسأله بروز تحمل و به دنبال آن بروز وابستگی به آنها می‌باشد. مطالعات مختلفی 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 پدیده‌ها شناخت مکانیسم‌های دخیل در تحمل و وابستگی ضروری است (۲و۱).

یکی از مهمترین شاخه‌های مطالعه در نوروفارماکولوژی بررسی مکانیسم‌های بروز تحمل به اپیوئیدها و یافتن راه‌هایی برای جلوگیری و یا به تعویق انداختن آن می‌باشد که در صورت توانایی جلوگیری از بروز این پدیده، کاربرد کلینیکی این داروها افزایش خواهد یافت. بطور قطع از بین مکانیسم‌های درگیر در پدیده تحمل به ترکیبات اپیوئیدی، سیستم نوروترانسمیتری گلوتامات، نیتریک اکساید و گیرنده‌های اسیدهای آمینه تحریکی خصوصاً گیرنده‌های NMDA از جایگاه مهمی برخوردارند (۶-۳). فعال شدن گیرنده‌های اپیوئیدی منجر به ورود کلسیم به داخل سلول، افزایش فعالیت نیتریک اکساید سنتاز (NOS) و افزایش تولید نیتریک اکساید (NO) می‌شود. نیتریک اکساید منجر به افزایش آزاد شدن گلوتامات از نورون‌های پیش سیناپسی می‌شود و این افزایش سطح گلوتامات خود منجر به سمیت در سلول‌های عصبی می‌گردد (۹-۷ و۳).

آزاد شدن پس سیناپسی NO در پی فعال شدن گیرنده NMDA، آغازگر آزاد شدن گلوتامات از نورون پیش سیناپسی است. یعنی NO به عنوان یک ناقل عصبی به صورت فیدبک مثبت منجر به آزاد سازی بیشتر گلوتامات می‌شود (۸ و۷). افزایش تولید نیتریک اکساید در بدن به واسطه افزایش Ca^{2+} داخل سلولی سبب افزایش تحمل و وابستگی به اپیوئیدها می‌شود (۷ و۵و۳).

این افزایش کلسیم داخل سلولی با افزایش تحریک‌پذیری سلول و در نتیجه افزایش حساسیت به درد، اینترنالیزاسیون و تنظیم کاهشی گیرنده‌های اپیوئیدی، فسفریلاسیون برخی پروتئین‌های کلیدی و مهار پاسخ‌های فیزیولوژیک همراه بوده و در نهایت همه این عوامل منجر به کاهش اثرگذاری مورفین بر سلول شده و تحمل و وابستگی به مورفین را افزایش می‌دهند (۸ و۷).

موارد ذکر شده نشان دهنده نقش و اهمیت نیتریک اکساید (NO) در فعالیت گیرنده‌های NMDA می‌باشد. مطالعات حاکی از آنند که ترکیبات مهارکننده نیتریک اکساید توانسته اند میزان تحمل به اثرات ضد دردی و شدت علائم محرومیت ترکیبات اپیوئیدی را کاهش دهند. همچنین نشان داده شده که مهارکننده‌های نیتریک اکساید توانایی کاهش رفتارهای تقویتی ناشی از مصرف الکل و مورفین را نیز دارند (۹).

از طرفی، کانال‌های پتاسیمی خانواده بزرگی از کانال‌های یونی هستند که در بین انواع مختلف این کانال‌ها، کانالهای پتاسیمی حساس به ATP (K_{ATP}) در بخشی از عملکردهای فیزیولوژیکی بدن انسان نقش بسزایی اعمال می‌کنند (۱۰). در مطالعات پیشین در رابطه با نقش کانال‌های پتاسیمی (K_{ATP}) در پدیده تحمل به مورفین عنوان شده که داروی دیازوکساید (بازکننده کانال پتاسیم) و گلی بنکلامید (بلوک کننده کانال پتاسیم) نیز در زمینه تحمل و وابستگی به ترکیبات اپیوئید

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-16]

نقش داشته‌اند به شکلی که دیازوکساید سبب افزایش و گلی بن کلامید سبب کاهش تحمل به مورفین می‌گردد (۱۱). با توجه به مطالب ذکر شده در رابطه با سیستم نیتریک اکساید و نقش آن در تحمل و وابستگی به ترکیبات اپیوئیدی (۱۲و۵). نیکوراندیل یک داروی دهنده نیترات مشتق شده از نیکوتین آمید است که به عنوان گشادکننده شریانچه‌ها و شریان‌های کرونری به کار می‌رود. نیکوراندیل بعلت گروه نیترو عملکرد شبه نیتراتی داشته که دهنده نیتریک اکساید (NO) و همچنین باز کننده کانال پتاسیم حساس به ATP می‌باشد (۵).

از طرفی گلی بنکلامید به عنوان بلوک کننده کانال پتاسیمی، در این مطالعه به تنهایی و به همراه نیکوراندیل مورد ارزیابی قرار گرفت. به این منظور که در مصرف توأم، با بلوک کردن کانالهای پتاسیمی، صرفاً تأثیر نیکوراندیل از طریق مسیر نیتریک اکساید ارزیابی شود.

در مطالعه حاضر به بررسی اثر دو داروی نیکوراندیل و گلی بن کلامید بر تحمل به اثرات ضد دردی مورفین پرداخته شد.

روش بررسی

حیوانات

نوع مطالعه تجربی بود که بررسی‌ها در ۱۱ گروه (شامل ۸۸ سر موش سوری نژاد آلبینو) انجام شد. در این مطالعه از موشهای سوری نر (مؤسسه رازی، تهران، ایران) در محدودهٔ وزنی ۳۰- ۲۰ گرم جهت انجام مطالعه استفاده شد. موشها در یک اتاق در درجه حرارت کنترل شده ۲±۲۵ درجه سانتیگراد با دوره‌های تاریکی روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند 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 ۱۱ گروه موش سوری نر (۸ سر در هر گروه) به ترتیب زیر و به صورت تصادفی وارد مطالعه شدند:

- گروه‌های کنترل

دو گروه ۸ تایی از حیوانات به مدت ۵ روز هر روز یک بار نرمال سالین یا دی متیل سولفوکساید (DMSO) دریافت می‌کردند و ٦٠ دقیقه بعد مورفین (mg/kg, ip ۵۰) گرفتند. در روز ششم ابتدا تست Base Line صورت گرفته و بعد یک تست دوز مورفین (mg/kg, ip۹) به حیوانات تزریق شد. سپس اثرات ضد دردی این تست دوز به وسیله دستگاه Hotplate به مدت یک ساعت (در دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰) مورد ارزیابی قرار گرفت.

- گروه های دریافت کننده نیکوراندیل و گلی بن کلامید

گروه های ۸ تایی موش سوری به مدت ۵ روز، روزانه نیکوراندیل با دوز های (۲/۵, ۵, ۱۰ mg/kg, ip) یا گلی بن کلامید با دوزهای (۵, ۱۰, ۱۵ mg/kg, ip) را یک ساعت قبل از تزریق روزانه مورفین (mg/kg, ip۵۰) دریافت می‌کردند و در روز ششم به منظور بررسی اثر ضد دردی مورفین یک تست دوز آن (۹ mg/kg, ip) تزریق شد و سپس اثرات ضد دردی مورفین توسط دستگاه Hotplate در همه گروه‌ها ارزیابی شد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-16]

-گروه دریافت‌کننده توام نیکوراندیل و گلی بن کلامید

یک گروه ۸ تایی موش به مدت ۵ روز نیکوراندیل با دوز ۱۰mg/ kg, ip و گلی بن کلامید با دوز mg/kg, ip۵ (مؤثرترین دوزهای این دو دارو بر تحمل) را به صورت توأم دریافت کردند و در روز ششم به منظور بررسی اثر ضد دردی مورفین یک تست دوز آن (۹ mg/kg, ip) تزریق شد و سپس اثرات ضد دردی مورفین توسط دستگاه Hotplate در همه گروه‌ها ارزیابی شد.

روش ایجاد تحمل

گروه‌های ۸ تایی موش سوری بطور تصادفی انتخاب شدند. مورفین ۵۰ mg/kg بصورت داخل صفاقی (ip) در گروه کنترل (مورفین + سالین) و گروه‌های درمانی (مورفین + نیکوراندیل و مورفین + گلی بن کلامید) روزی یکبار به مدت ۵ روز تزریق شد. جهت ارزیابی میزان تحمل ایجاد شده، اثرات ضد دردی مورفین با تزریق ۹ mg/kg, ip مورفین در روز ششم در هر یک از گروه‌های کنترل و تست با استفاده از دستگاه Hotplate اندازه‌گیری شد.

تشخیص احساس درد

احساس درد با استفاده از دستگاه hotplate (۰/۵± ۵۲ درجه سانتیگراد) 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 ٤٠ ثانیه‌ای برای جلوگیری از آسیب بافتی در نظر گرفته شد و در صورت عدم پاسخدهی آزمایش قطع می‌گردید. اثر دردزایی تست hotplate بعنوان درصد حداکثر اثر ممکن (%MPE = Maximum Possible Effect) با استفاده از رابطه زیر بیان گردید.

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

BL: Base line
TL: Latency time
Cut-off Time: 40 sec

Base line برای هر موش یک بار در روز، قبل از تزریق روزانه مورفین 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 مورفین) اندازه‌گیری و سپس MPE % برای آن روز محاسبه می‌شد.

ارزیابی اثرات کلی تسکین درد

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

آنالیز آماری

داده‌ها به صورت میانگین MPE ± SEM % برای ۸ موش در هر گروه بیان شده است. 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 معنی دار در نظر گرفته شد. ۰/۰۵>p*و ۰/۰۱ >p**و ۰/۰۰۱ > p *** حاکی از تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل (مورفین + سالین یا DMSO) است.

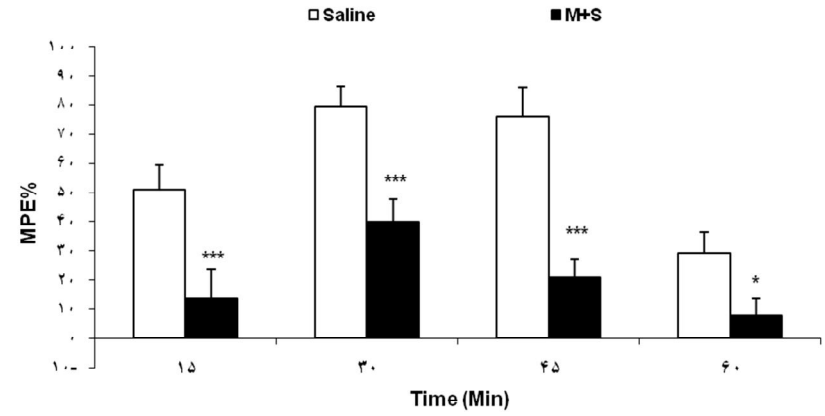
یافته‌ها

ایجاد تحمل نسبت به اثرات ضد دردی مورفین

همانطوریکه در نمودار ۱ نشان داده شده است تحمل به اثرات ضد دردی مورفین در حیواناتی که روزانه مورفین (۵۰ mg/kg, ip) به مدت ۵ روز دریافت کرده بودند معنی‌دار بود به عبارت دیگر استفاده از

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-16]

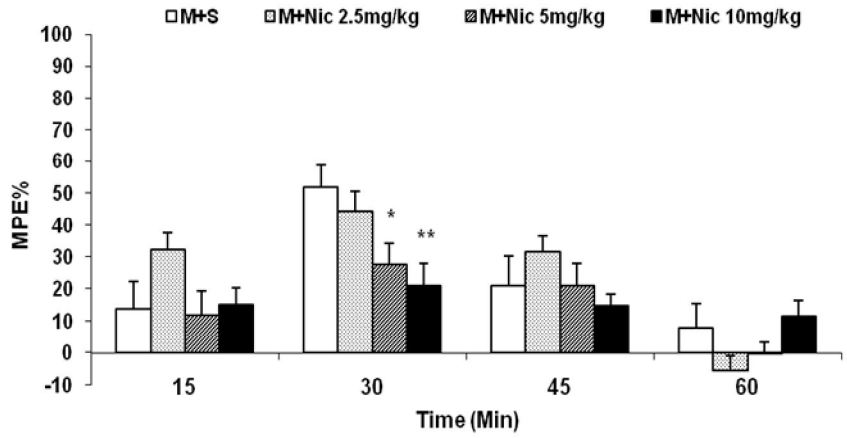
پروتکل (۵۰ mg/kg , ip) قادر به ایجاد تحمل نسبت به اثر ضد دردی مورفین می‌باشد.



نمودار ۱: اثر ضد دردی ناشی از تست دوز مرفین (۹ mg/kg, ip) در روز ششم در حیواناتی که به مدت ۵ روز تحت رژیم های سالین (۱۰ ml/kg , ip) یا مورفین (۵۰ mg/kg, ip) + سالین قرار گرفته بودند. هر ستون بیانگر Mean ±SEM برای ۸ موش سوری می باشد .p<۰/۰۵ * و p< ۰/۰۰۱ * نشانگر وجود اختلاف معنی دار با گروه سالین می باشد . M = مورفین و S= سالین.**

اثر دوزهای مختلف نیکوراندیل بر تحمل به اثرات ضد دردی مورفین

همانگونه که در نمودار۲ مشاهده می‌شود، نیکوراندیل در دوزهای (۵, ۱۰ mg/kg, ip) تحمل به اثر ضد دردی مورفین را نسبت به گروه کنترل (مورفین + سالین) بطور معنی‌داری افزایش داد.

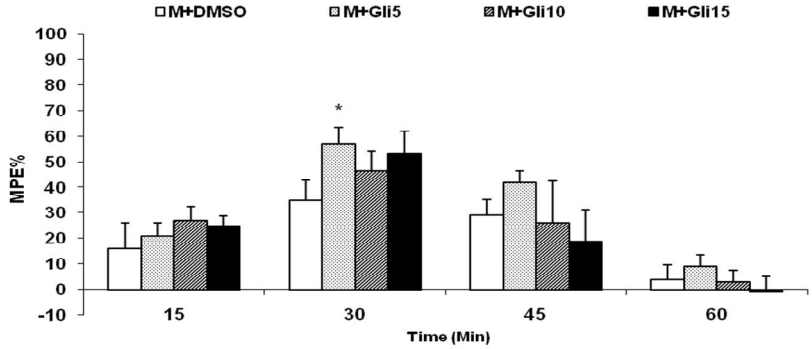


نمودار ۲. اثر ضد دردی ناشی از تست دوز مرفین (۹ mg/kg, ip) در روز ششم در گروه کنترل (مرفین + سالین) در مقایسه با گروه‌های درمانی نیکوراندیل (۲/۵, ۵, ۱۰mg/kg,ip). نتایج بر اساس MPE ٪ بیان شده است هر ستون بیانگرMean ±SEM برای ۸ موش سوری می‌باشد. p<۰/۰۵ * و p< ۰/۰۱ **، نشانگر اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (مورفین + سالین) می‌باشد. M = مورفین، S= سالین، Nic= نیکوراندیل.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-16]

اثر دوزهای مختلف گلی بن کلامید بر تحمل به اثرات ضد دردی مورفین

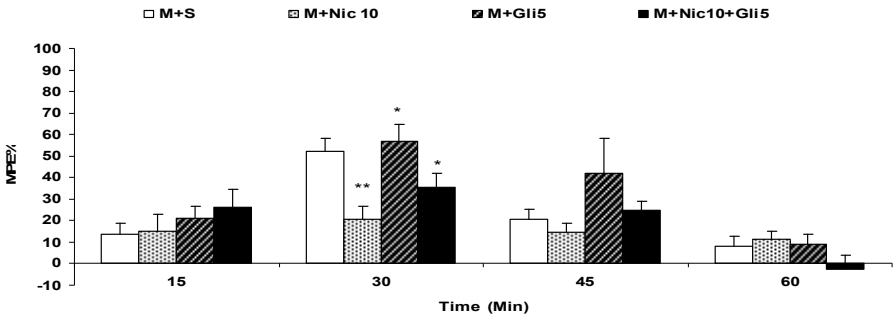
همانگونه که در نمودار ۳ نشان داده شده است، گلی بن کلامید با دوزهای (۵, ۱۰, ۱۵ mg/kg, ip) تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را کاهش داده است، اما در این میان فقط در دوز ۵ mg/kg با گروه کنترل (دریافت‌کننده مورفین + DMSO) دارای اختلاف معنی‌دار بود.



نمودار ۳: اثر ضد دردی ناشی از تست دوز مورفین (۹ mg/kg, ip) در روز ششم در گروه کنترل (مرفین + DMSO) در مقایسه با گروه‌های درمانی گلی بن کلامید (۵, ۱۰, ۱۵ mg/kg, ip). نتایج بر اساس MPE ٪ بیان شده است. هر ستون بیانگر Mean ±SEM برای ۸موش سوری نر می‌باشد. $p<0/05$ ×، نشانگر اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (مورفین + DMSO) می باشد . M = مورفین، DMSO = دی متیل سولفو اکساید، Gli = گلی بن کلامید.

اثرات رژیم درمانی مؤثرترین دوز نیکوراندیل و گلی بن کلامید به تنهایی و به صورت توام بر تحمل به اثرات ضد دردی مورفین

جهت بررسی اثر توام مؤثرترین دوز نیکوراندیل (۱۰mg/kg, ip) و گلی بن کلامید (۵ mg/kg, ip)، ابتدا دوزهای فوق‌الذکر از داروها ۶۰ دقیقه قبل از تجویز روزانه مورفین (۵۰ mg/kg, ip) به مدت ۵ روز تزریق شد. گلی بن کلامید با دوز به کار رفته میزان افزایش تحمل ایجاد شده توسط نیکوراندیل را در دقیقه ۳۰ بطور معنی‌داری کاهش داد.



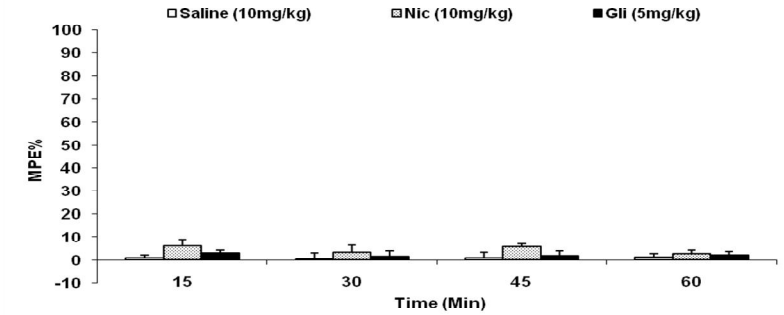
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-16]

نمودار ۴: اثر ضد دردی ناشی از تست دوز مورفین (9 mg/kg, ip) در روز ششم در گروه کنترل (مرفین + سالین) در مقایسه با گروه‌های درمانی گلی بن کلامید 5 mg/kg, ip، نیکوراندیل 10 mg/kg, ip و دوز توأم آنها. نتایج بر اساس MPE ٪ بیان شده است. هر ستون بیانگر Mean ±SEM برای ۸موش سوری می باشد. $p<0/05$ ×، $p<0/01$ ××، نشانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل (مورفین + سالین) می باشد . M = مورفین، S= سالین، Nic= نیکوراندیل و Gli = گلی بن کلامید.

کلامید (5 mg/kg) بر پدیده تحمل، خود دارای هیچ گونه اثر ضد دردی یا دردزایی نبوده و اثر ضد دردی آنها با گروه سالین تفاوت معنی‌دار نداشت.

ارزیابی اثر ضد دردی نیکوراندیل و گلی بن کلامید

همانگونه که در نمودار ۵ مشاهده می‌شود، مؤثرترین دوز نیکوراندیل (10mg/kg) و گلی بن



نمودار ۵: اثر ضد دردی نیکوراندیل (10 mg/kg, ip) و گلی بن کلامید (5 mg/kg, ip) در مقایسه با گروه سالین (10 mg/kg, ip). نتایج بر اساس MPE ٪ بیان شده است. هر ستون بیانگر Mean ±SEMبرای ۸موش سوری می باشد. Gli= گلی بن کلامید، Nic= نیکوراندیل.

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) نمودار MPE% برای هر گروه به مدت ۶۰ دقیقه بلافاصله بعد از تزریق مورفین محاسبه شده است. برای محاسبه AUC از قاعده ذوزنقه استفاده شد. تفاوت بین گروه‌های درمانی با گروه کنترل با آنالیز آماری ANOVA یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey بررسی شد. نتایج نشان دادند که نیکوراندیل (mg/kg, ip ۱۰و۵) سبب کاهش اثر ضد دردی مورفین به صورت تام گردیده، در حالیکه گلی بن کلامید با دوز (5 mg/kg,ip) سبب افزایش اثر ضد دردی مورفین شد.

جدول ۱: اثر ضد دردی تام مورفین در گروه‌های کنترل و درمانی به مدت ۶۰ دقیقه بعد از تزریق مورفین

رژیم دارویی	AUC	رژیم دارویی	AUC
M+DMSO	۱۲۳۰±۱۳	M+S	۱۳۵۶±۱۵
M+Gli5	××۱۸۶۲±۱۴/۲	M+Nic2.5	۱۵۸۸±۱۷/۲
M+Gli10	××۱۵۱۰±۱۲/۱	M+Nic5	×××۹۰۶±۱۰
M+Gli15	۱۱۴۷±۱۲	M+Nic10	×××۸۴۲±۹/۱

××$p<0/01$

×××$p<0/001$

سطح زیر منحنی (AUC) نمودار MPE ٪ برای گروه های کنترل و درمانی در مدت ۶۰ دقیقه پس از تزریق مورفین. M = مورفین، S = سالین، DMSO = دی متیل سولفواکسید، Nic = نیکوراندیل، Gli = گلی بن کلامید.

بحث

در مطالعه حاضر از نیکوراندیل به عنوان دهنده نیتریک اکساید (NO) و بازکننده کانال‌های پتاسیمی و از گلی بن کلامید به عنوان بلوک‌کننده کانال‌های پتاسیمی استفاده گردید. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که تجویز مورفین (50mg/kg, ip) به مدت ۵

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-16]

روز به صورت معنی‌داری سبب ایجاد تحمل نسبت به اثرات ضد دردی مورفین در گروه‌های کنترل (دریافت کننده مورفین + سالین یا DMSO) گردید.

در بخش دیگری از مطالعه حاضر نشان داده شد که دوزهای مختلفی از نیکوراندیل (۱۰mg/kg,ip و ۵) سبب افزایش تحمل به اثرات ضد دردی مورفین می‌گردد و میزان پاسخ به اثرات ضد دردی مورفین در دقیقه ۳۰ پس از تزریق مورفین کاهش نشان داد. به علاوه نتایج نمودار ۲ نشان داد که دوزهای مختلف نیکوراندیل تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را نسبت به گروه کنترل بطور معنی‌داری افزایش داد. نتایج این مطالعه مؤید یافته‌های حاصل از مطالعات پیشین است که با استفاده از مهارکننده‌های تولید نیتریک اکساید و یا دیگر تولیدکننده‌های اگزوژن نیتریک اکساید صورت گرفته است (۱۵-۱۴و۱۳ و۱۱). در مطالعه‌ای که اخیراً توسط Hosseini و همکاران انجام شده است، نقش مهارکننده نیتریک اکساید سنتاز در افزایش زمان پاسخ دهی به درد در موش‌های تحمل یافته بررسی و نشان دادند که در موش‌های نر، ترکیب فوق‌الذکر زمان پاسخدهی به درد را افزایش می‌دهد و این مطالعه مؤید نتایج بررسی ماست (۱۶). همچنین Wang و همکاران نشان دادند که بلوک رسپتورهای آدرنومدولین با کاهش بیان نیتریک اکساید سنتاز تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را کاهش می‌دهد (۱۷). این مشاهدات، در مجموع نشان داده‌اند که افزایش تولید نیتریک اکساید تحمل نسبت به اثرات ضد دردی مورفین را افزایش می‌دهد.

نیتریک اکساید در دستگاه عصبی مرکزی به عنوان یک ناقل عصبی و یا یک تنظیم‌کننده گیرنده‌های دریچه‌دار لیگاندی و یا هر دو آنها ایفای نقش می‌کند (۷). همانطور که پیشتر نیز گفته شد، افزایش تولید نیتریک اکساید در بدن از طریق مکانیسم‌های مختلف به واسطه افزایش یون کلسیم داخل سلولی سبب افزایش تحمل به اثرات ضد دردی مورفین می‌شود (۱۵و۱۳و۷).

در این رابطه در مطالعه‌ای، نشان داده شد که دوزهای پایین نیتروگلیسرین (۰/۱ mg/kg/day) به عنوان دهنده نیتریک اکساید سبب کاهش تحمل، در حالی که دوزهای بالاتر (۱۰mg/kg/day و ۱) تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را افزایش داد. این اثر نیتروگلیسرین در دوزهای پایین به علت اثر آنتاگونیستی آن بر گیرنده‌های NMDA ذکر گردیده است (۱۸).

یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از آن است که تجویز دوزهای مختلف نیکوراندیل (۱۰mg/kg, ip و۵) نیم ساعت قبل از تزریق روزانه مورفین (۵۰ mg/kg , ip) موجب افزایش تحمل به اثر ضد دردی مورفین گردید (جدول۱). این نتیجه نشانگر این است که احتمالاً نیکوراندیل با دوزهای به کار رفته از طریق افزایش نیتریک اکساید سبب افزایش تحمل به اثرات ضد دردی مورفین شده و سطح زیر منحنی (AUC) نمودار MPE ٪ را نسبت به گروه کنترل کاهش داده است. همچنین مطالعهٔ دیگری حاکی از کاهش اثر ضد دردی مورفین در تجویز همزمان آن به همراه عوامل فعال کننده آنزیم مولد نیتریک اکساید می‌باشد (۱۹).

با توجه به اینکه بخشی از اثرات مورفین از طریق تأثیر بر کانال‌های پتاسیمی اعمال می‌شود، و از طرفی گلی بن کلامید از طریق تأثیر بر کانال‌های پتاسیمی اثر می‌نماید، در این مطالعه نقش احتمالی گلی بن کلامید در تحمل به اثر ضد دردی مورفین مورد ارزیابی قرار گرفت. گلی بن کلامید از دسته داروهای سولفونیل اوره نسل دوم است که با مسدود کردن کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP در سلول‌های ارگانهای مختلف اثر

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-16]

می‌کند. اتصال گلی بن کلامید از خروج یونهای پتاسیم از طریق کانال ممانعت به عمل آورده و باعث دپولاریزاسیون سلولها می‌شود (۷).

نتایج ما نشان داد که گلی بن کلامید فقط با دوز ۵ mg/kg, ip که کمترین دوز مورد ارزیابی بود سبب کاهش تحمل به اثرات ضد دردی مورفین شد (نمودار ۳). نتایج این مطالعه مؤید نتایج مطالعات پیشین است که در آنها گلی بن کلامید با دوزهای پائین″۱۲و۶ و۳″ تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را کاهش داده است (۱۰).

اوکانا و همکارانش در سال ۱۹۹۶ در مطالعات جداگانه نشان دادند که بلوک کننده‌های کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP اثر ضد دردی اپیوئیدها را مهار می‌کنند. همچنین آنها نشان دادند که کروماکالین به عوامل بازکننده کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP اثرات ضد دردی اپیوئیدها را افزایش داد (۲۰).

یافته‌ها در نمودار ۵ نشان داد که مؤثرترین دوز داروهای مورد استفاده (نیکوراندیل ۱۰mg/kg و گلی بن کلامید ۵mg/kg) به تنهایی دارای اثر ضد دردی نبوده و بنابراین تأثیر این داروها در روند تحمل ارتباطی به اثرات ضد دردی آنها ندارد.

در مصرف همزمان مؤثرترین دوز نیکوراندیل (۱۰mg/kg) و گلی بن کلامید (۵ mg/kg) نتایج نشان داد که گلی بن کلامید با دوز بکار رفته افزایش تحمل ایجاد شده توسط نیکوراندیل را بطور معنی‌داری کاهش داد. این نتایج فرضیه مطالعه را تأیید می‌کند. به این صورت که احتمالاً بخشی از افزایش تحمل ایجاد شده توسط نیکوراندیل به اثر آن در باز کردن کانالهای پتاسیمی مربوط باشد که در مصرف توأم این اثر خنثی شده است.

نتیجه‌گیری

نیکوراندیل تحمل نسبت به اثرات ضد دردی مورفین را افزایش داد و گلی بن کلامید سبب کاهش تحمل نسبت به اثرات ضد دردی مورفین شد.

تشکر و قدردانی

این طرح مصوب مرکز تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز می‌باشد و بدینوسیله نویسندگان این مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسئولین آن مرکز اعلام می‌دارند.

References

1. Mayer Dj, Mao J. Mechanisms of opioid tolerance current view of cellular mechanisms. Pain Forum 1999;8:14-18.
2.Leonard AS, Hell JW. Cyclic AMP–dependent protein kinase and protein kinase C phosophorylate N-methyl–D–aspartate receptors at different sites. J Biology Chem 1997; 272:12107-12115.
3. Wei-Mng Lue, Mie-Tsu Su ,Wei-Bin Lin, Pao-Luh Tao. The role of the nitric oxide in the development of morphine tolerance in rat hippocampal slices. European Journal of Pharmacology 1999;383:129-135.
4. Montague PR, Gancayco CD, Winn M J, Marchase RB, Friedlander M J. Role of NO production in NMDA receptor mediated neurotransmitter release in cerebral cortex. Sciences 1994;263-273.
5. Pasternak GW, Kolesnikov YA, Babey AM. Perspectives on the N-Methyl-D-spartate /

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-16]

Nitric Oxide cascade and opioid tolerance. Neuropsychopharmacology 1995;13:309-313.
6. Eri L Heinzen, Early M.Pollack. Pharmacodynamics of morphine-induced neuronal Nitric Oxide production and antinociceptive tolerance development. Brain Research 2004; 1023:175-184.
7. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, 9 th ed. Mc Growhill: New York 2004.P.403-410,626-647.
8. Adams ML, Kalicki JM, Meyer ER, Cicero TJ. Inhibition of the morphine withdrawal syndrome by Nitric Oxide syntheses inhibitor, N-nitro-L-Arginine methyl ester. Life Sciences 1993;52:245-249.
9. Yu SS, Lefkowitz RJ, Hausdorff WP. Beta adrenergic receptor sequestration a potential mechanisms of receptor resensitization. J Biol Chem 1993;268:337-341.
10. Sandhiya S,Dkhar-ibor S. Potassium in health, disease & development of channel modulators. Indian J Res 2009;223-232.
11. Zarrindast MR, Sattari-Naeini M,Khalilzadeh A. Involvement of glucose and ATP-sensitive potassium (k^+) channels on morphine-induced conditioned place preference. Eur J Pharmacol 2007;573:133-138.
12. Gholami P. Evaluation the effects of nitroglycerin and L-nitro-N arginine methyl ester on morphine-induced tolerance to the analgesic effect in mice [dissertation]. Faculty of Pharmacy, Tabriz University of medical sciences, 2007.
13. Bichoy H Gabra, Elham A. The Role of the NO/NMDA pathway in the development of morphine withdrawal induced by naloxane invitro. Pharmacol Res 2005;51:319-327.
14. Dunbar S, Tony LYaksh. Effect of spinal infusion of L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor, on spinal tolerance and dependence induced by chronic intrathecal morphine in the rat. Neurosci Lett 1996;207:33-36.
15. Adams ML, Kalicki JM, Meyer ER, Cicero TJ. Inhibition of the morphine withdrawal syndrome by nitric oxide synthase inhibitor, N- nitro- L-Arginine methyl ester. Life Sci 1993; 52:245-249.
16. Hosseini M, Taiarani Z, Hadjzadeh MA, Salehabadi S, Tehranipour M, Alaei HA. Different responses of nitric oxide synthase inhibition on morphine-induced antinociception in male and female rats. Pathophysiology 2011;18:143-9.
17. Wang D, Chen P, Li Q, Quirion R, Hong Y. Blockade of adrenomedullin receptors reverses morphine tolerance and its neurochemical mechanisms. Behav Brain Res 2011;221:83-90.
18. Cha EY, Harris JR. Nitroglycerin inhibits the development of morphine tolerance and dependence in rats. Pharmacol Biochem Behav 2003;74:551-557.
19. Hervera A, Negrete R, Leánez S, Martín-Campos JM, Pol O. Peripheral effects of morphine and_expression of μ-opioid receptors in the dorsal root ganglia during neuropathic pain: nitric oxide signaling. Mol Pain 2011;7:25.
20. Ocaña M, Barrios M, Baeyens JM. Cromakalim differentially enhances antinociception induced by agonists of alpha(2)adrenoceptors, gamma-aminobutyric acid(B), mu and kappa opioid receptors. J Pharmacol Exp Ther 1996; 276:1136-42.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-16]