● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال اول، شمارهٔ ۱، صفحه ۷ الی ۱۱، ۱۳۷۷

مطالعه اثر کافئین روی خاصیت ضد درد پنتازوسین

دکتر اردشیر ارضی [۱]، دکتر علیمدد دهقانی [۲]

خلاصه

مقدمه: پنتازوسین از ترکیبات اپیوئیدی گروه بنزومورفان است که دارای خاصیت آگونیست - آنتاگونیست بر روی رسپتورهای اپیوئیدی می‌باشد. کافئین از ترکیبات گزانتینی است که اثرات محرک مرکزی دارد. با توجه به اینکه کافئین بر سیستم عصبی مرکزی مؤثراست ، مطالعهٔ تداخل اثر آن بر بیدردی ناشی از پنتازوسین جالب توجه است.

مواد و روشها: دراین تحقیق با استفاده از روش Tail-immertion test، اثر کافئین بر روی خاصیت ضد درد پنتازوسین در موشهای صحرائی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: زمان عکس العمل نسبت به محرک درد زا برای گروه شاهد ۲-۱/۵ ثانیه بود .زمان عکس العمل برای گروه هائی که دوزهای ۲۵، ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم کافئین به تنهائی دریافت نمودند و تا حجم معادل پروپیلن گلیکول ۴۰ درصد (حلال کافئین) گرفتند، در طی ۲ ساعت آزمایش تفاوت قابل ذکری با گروه شاهد نداشتند.

نتیجه گیری: زمان عکس العمل نسبت به محرک درد زا در موشهائی که تحت تزریق ۱۰۰ mg/kg کافئین قرار گرفته و نیم ساعت بعد ۲۰ mg/kg پنتازوسین دریافت نمودند در زمانهای ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق پنتازوسین بطور معنی داری بیشتر از گروهی بود که صرفاً ۲۰ mg/kg پنتازوسین دریافت نموده بودند. دوزهای کمتر کافئین فاقد چنین اثر برجسته‌ای بودند. باید یادآور شد که کافئین با دوز ۱۰۰ mg/kg بیشترین اثر را روی خاصیت ضد درد پنتازوسین در دقیقه ۳۰ آزمایش از خود نشان داد.

واژه‌های کلیدی: خاصیت ضد دردی، پنتازوسین، کافئین، تداخل اثر دارویی .

۱ ـ دانشیار فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید چمران اهواز.

۲ ـ فارغ التحصیل داروسازی.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.1.2]

مقدمه

پنتازوسین از ترکیبات اپیوئیدی گروه بنزومورفان است که دارای خاصیت آگونیست - آنتاگونیست بر روی رسپتورهای اپیوئیدی می‌باشد. این دارو اولین بار درسال ۱۹۶۲ میلادی توسط ارکر سنتز شد(۱). بررسیهای بالینی نشان می‌دهند که ترکیبات اپیوئیدی می‌توانند با نحو موثری آستانه احساس درد را بالا برند. اثر ضد درد این داروها در قسمتهای مختلف سیستم اعصاب مرکزی به ویژه نخاع و نواحی فوقانی آن اعمال می‌شود. حداقل دو نوع از گیرنده‌های اپیوئیدی یعنی مو و کاپا در رابطه با اثر ضد دردی ترکیبات اپیوئیدی هستند. در حالی که گیرنده سیگما مربوط به اثر ضد درد نبوده بلکه تحریک آنها موجب بروز آثار شبیه جنون می‌شود که این آثار از مشخصات بارز پنتازوسین به عنوان یک ترکیب آگونیست - آنتاگونیست می‌باشد. مورفین و آگونیست‌های دیگر اپیوئیدی اثر ضد درد خود را از طریق گیرنده های مو اعمال می‌کنند، در حالی که پنتازوسین اثر ضد درد خود را از طریق اثر روی گیرنده های کاپا نشان می‌دهد.

کافئین از ترکیباتی است که به راحتی در دسترس همگان قرار داشته و به طور وسیعی در سراسر جهان مورد استفاده قرار می‌گیرد. کافئین از مشتقات متیل گزانتین بوده و برای اولین بار در سال ۱۹۲۰ در آلمان توسط راونج از دانه‌های سبز قهوه استخراج شد. در سال ۱۸۹۵ دو دانشمند به نامهای فیشر و اک موفق به سنتز کافئین شدند (۳و۲). امروزه کافئین به تعداد زیادی از ترکیبات ضددرد و ضد التهاب غیر استروئیدی افزوده می‌شود. حداقل ۳۶ فرآورده داروئی در آمریکا وجود دارد که حاوی کافئین هستند (۵و۴).

از آنجائیکه ترکیبات اپیوئیدی دارای خاصیت اعتیادزا هستند و همچنین این ترکیبات ایجاد دپرسیون تنفسی می‌نمایند، لذا جهت کاهش دوز مصرفی اپیوئیدها از جمله پنتازوسین و در نتیجه کاهش احتمال اعتیادزائی و دپرسیون تنفسی ناشی از اثر کافئین، روی خاصیت ضد درد پنتازوسین مؤرد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

در این مطالعه از روش Tail-immersion Test استفاده شد. جهت انجام آزمایش، ابتدا موشهای صحرائی جوان از گونه N-MARI از هر دو جنس نر و ماده در محدودهٔ وزنی ۱۶۰-۱۲۰ گرم انتخاب و در روز آزمایش جهت عادت کردن حیوان به محیط، یک ساعت قبل از شروع آزمایش از اطاق حیوانات به آزمایشگاه منتقل و در قفسهای جداگانه مستقر شدند. موشها در دستگاه رستراینر قرار گرفته به طوری که دم حیوان از دستگاه بیرون بود و قادر بودند تا در برابر محرک دردزا آزادانه واکنش نشان دهند. ۵ سانتیمتر انتهای دم موش درحمام آب گرم +۵۵ درجه سانتی گراد قرار گرفت و زمان بین تماس دم حیوان با آب تا خارج شدن آن از آب به عنوان واکنش در مقابل محرک دردزا با کرونومتر اندازه‌گیری شد و به عنوان زمان واکنش حیوان به محرک دردزا محسوب گردید، حداکثر مدت زمان پاسخ به محرک دردزا ۱۵ ثانیه انتخاب شد، زیرا در مدت زمان بیشتر، دم حیوان دچار آسیب شده و نتایج آزمایشات بعدی مختل می‌گردید.(۶و۳). زمان واکنش برای گروههای تحت آزمایش قبل از تزریق زیر جلدی پنتازوسین (زمان صفر) و در زمانهای ۱۲۰،۱۰۵،۹۰،۷۵،۶۰،۴۵،۳۰ و ۱۵ دقیقه پس از تزریق پنتازوسین اندازه‌گیری شد. لازم به یادآوری است که زمان واکنش برای گروه شاهد ۲-۱/۵ ثانیه بود.

برای مطالعه اثر کافئین روی اثر ضد درد پنتازوسین،

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.1.2]

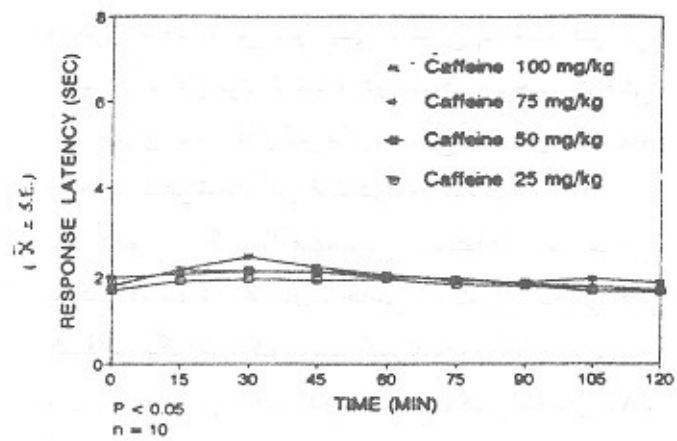
دوزهای مختلف کافئین ۱۰۰ و ۷۵ و ۵۰ و ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم در پروپیلن گلیکول ۴۰ درصد به عنوان حلال (۷) از طریق داخل صفاقی تزریق شد (به استثنای گروهی که حجم معادل سرم فیزیولوژی و گروهی که حجم مشابه پروپیلن گلیکول ۴۰ درصد دریافت نمودند) نیم ساعت بعد تمام حیوانات تحت تزریق زیر جلدی پنتازوسین به میزان ۲۰ میلی گرم قرار گرفته و سپس در زمانهای تعیین شده ۷ زمان پاسخ حیوانات به محرک دردزا مورد سنجش قرار گرفت و یادداشت شد.

داده‌های این مطالعه با استفاده از دو روش Student's test و آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها

نتایج حاصل از انجام این مطالعه‌به شرح ذیل است:

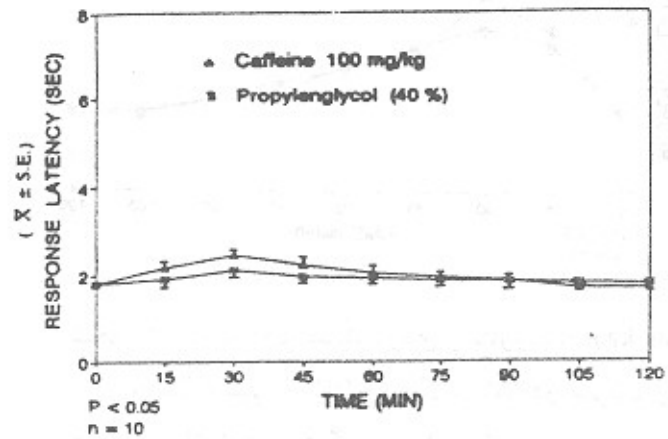
الف.دوزهای‌مختلف‌کافئین (25,50,75,100mg/kg) اثر ضد دردی از خودنشان ندادند (شکل ۱).



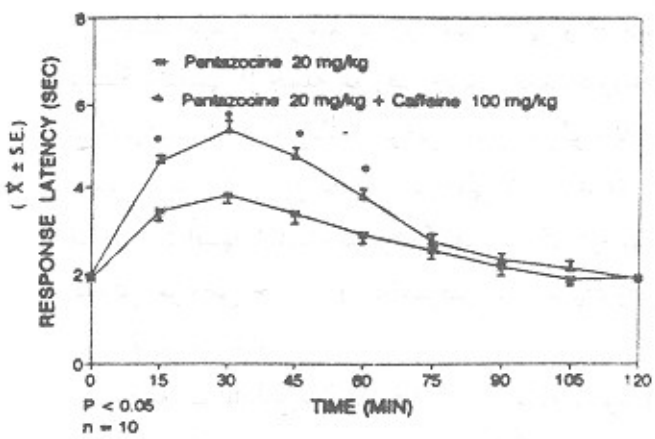
شکل ۱. مقایسهٔ اثر ضد دردی دوزهای مختلف کافئین با تست Tail-immersion در موشهای صحرایی (تعداد در هرگروه، ۱۰ سر)

ب. پروپیلن گلیکول ۴۰ درصد (به عنوان حلال کافئین) اثر ضد دردی از خود نشان نداد (شکل ۲).

ج. کافئین با دوز ۱۰۰ mg/kg اثر ضد درد پنتازوسین (۲۰ mg/kg) را به طور معنی داری افزایش داد (شکل ۳).



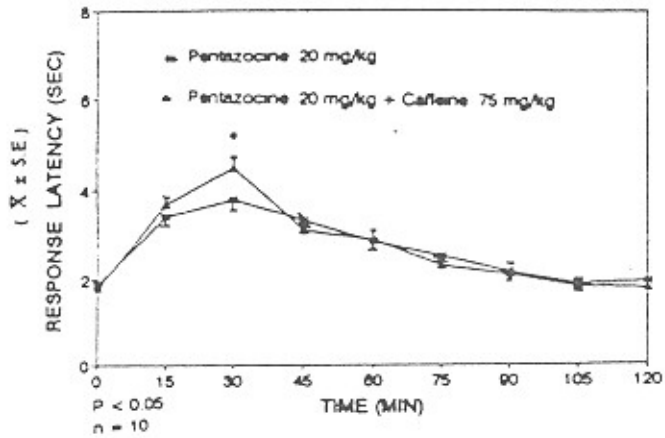
شکل ۲. مقایسهٔ اثر ضد دردی کافئین (100 mg/kg) و پروپیلن گلیکول ۴۰ ٪ با تست Tail-immersion در موشهای صحرایی (تعداد در هرگروه، ۱۰ سر)



شکل ۳. مقایسهٔ اثر ضددردی پنتازوسین (20 mg/kg) با تست Tail-immersion در موشهای صحرایی (تعداد در هرگروه، ۱۰ سر)

د. کافئین با دوز ۷۵ mg/kg صرفاً در دقیقه ۳۰ آزمایش اثر ضد درد پنتازوسین را به طور معنی داری افزایش داد (شکل ۴).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.1.2]



شکل ۴. مقایسهٔ اثر ضد دردی پنتازوسین (mg/kg ۲۰) و پنتازوسین + کافئین(mg/kg ۷۵)در موشهای صحرایی (تعداد در هرگروه، ۱۰ سر)

بحث

ترکیبات اپیوئیدی از ایام قدیم به عنوان داروهای ضد درد مورد استفاده قرارگرفته‌اند. امروزه این ترکیبات به عنوان مهمترین داروهای ضد درد قوی مطرح می‌باشند. بایدیادآور شد که اثر اعتیاد زائی و تضعیف دستگاه تنفسی از جمله عوارض جانبی عمده داروهای ضد درد اپیوئیدی می‌باشد. بر این اساس هرگونه تلاش جهت کاهش دوز این داروها، درحالی که از قدرت اثر ضد درد آنها کاسته نشود، گامی بزرگ درجهت کاهش عوارض جانبی و بخصوص اثر اعتیاد زائی این ترکیبات است.

مطالعات Jain درسال ۱۹۷۸ نشان داد که کاربرد ۳۲ میلی گرم کافئین به همراه ۴۰۰ میلیگرم آسپیرین، اثر ضد دردی بهتر از ۶۵۰ میلی گرم آسپیرین، اثر ضد دردی بهتر از ۶۵۰ میلیگرم آسپیرین به تنهائی دارد(۸). Laska در سال ۱۹۸۳ گزارش نمود که افزودن ۶۵ میلی گرم کافئین به ۵۰۰ میلی گرم استامینوفن به میزان مطلوبی اثر ضد درد استامینوفن را افزایش می‌دهد که mg/kg ۱۰۰ کافئین بر اثر ضد درد مورفین را مورد مطالعه قرار داد و نتیجه گرفت که mg/kg ۱۰۰ کافئین (نه دوزهای پائین‌تر (باعث افزایش قدرت اثر ضد درد دوز mg/kg ۵ مورفین درانسان می‌گردد (۹).

بر اساس مطالعه حاضر کاربرد توام پنتازوسین (mg/kg S.C ۲۰) همراه با کافئین(mg/kg I.P ۱۰۰) به طور معنی داری اثر ضد درد بیشتری از پنتازوسین به تنهائی دارد. کافئین با دوز mg/kg ۷۵ اثر ضد درد پنتازوسین را به طور ناچیزی افزایش می‌دهد. در حالی که کافئین با دوزهای mg/kg ۲۵ و ۵۰ اثری روی قدرت ضد درد پنتازوسین ندارد. باید یاد آوردشد که مکانیسم تقویت اثر پنتازوسین توسط کافئین کاملاً روشن نیست و دراین رابطه چند مکانیسم پیشنهاد شده است که به قرار ذیل می باشند:

الف. ماده P به عنوان یک نروپپتاید درفرآیند درد در سطح نخاع نقش مهم و اساسی دارد. احتمالاً کافئین از طریق دخالت در سنتز وباز جذب آمینهای مغزی بخصوص نوراپی نفرین باعث افزایش غلظت آنها درخون شده و در نتیجه موجب کاهش آزاد سازی ماده P از فیبرهای حسی شده و درنتیجه موجب ظاهر شدن آثار ضد درد می‌گردد.

ب. آدنوزین یکی از مهمترین واسطه‌های شیمیایی شرکت کننده در اعمال نخاعی است .از آنجائی که کافئین یک آنتاگونیست گیرنده‌های (A) آدنوزین می‌باشد، لذا با مسدود نمودن گیرنده‌های (A) آدنوزینی موجب افزایش اثر ضد درد ترکیبات اپیوئیدی می‌گردد(۱۰).

ج. دوزهای بالای کافئین درانسان و موش صحرائی موجب تحریک محور هیپوفیز - آدرنال می‌گردد. دراثر تحریک غده هیپوفیز ترشح ACTH و بتا اندورفین افزایش می‌یابد. این دو ماده دارای یک پپتاید پیشتاز مشترک هستند. ACTH از طریق

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.1.2]

تحریک قسمت قشری غدد آدرنال موجب افزایش غلظت کورتیکوستررون و کورتیزول در خون می‌گردد. افزایش غلظت پلاسمایی بتااندورفین توسط کافئین دراثر تزریق نالوکسان تا حدود ۴۰ درد کاهش می‌یابد. این پدیده احتمال دخالت گیرنده‌های اپیوئیدی دربروز برخی از آثار کافئین را افزایش می‌دهد.

د. از آنجائی که کافئین مهارکننده آنزیم فسفودی استراز است، لذا موجب بالا رفتن غلظت cAMP می‌گردد. قبلاً تصور می‌شد که اثر ضد درد کمکی کافئین در رابطه با افزایش غلظت cAMP می‌باشد. اما بعدها مشاهده شد که دی پیریدامول علیرغم مهار آنزیم فسفودی استراز قادر به افزایش اثر ضد درد مورفین نیست.

لازم به یاد آوریست که کافئین دارای آثار فارماکولوژیک متنوعی است که ممکن است بعضی از این آثار درافزایش اثر ضد درد ترکیبات اپیوئیدی نقش داشته باشند که پی بردن به مکانیسم دقیق آنها مستلزم مطالعات و تحقیقات بیشتری می‌باشد. همانگونه که قبلاً بیان شد پنتازوسین و سایر داروهای ضد درد اپیوئیدی مصارف بالینی زیادی دارند. یکی از مشکلات عمده تجویز این ترکیبات، عوارض جانبی آنها و بخصوص اعتیاد زائی و تضعیف تنفسی می‌باشد. درصورتی که با تجویز توأم کافئین و اپیوئیدها بتوان از میزان دوز مصرفی اپیوئیدها کاست. در نتیجه احتمال اعتیاد زائی و دیگر عوارض جانبی این داروها کاهش می‌یابد. از طرفی کافئین به عنوان یک محرک سیستم تنفسی، می‌تواند ازاختلالات تنفسی ترکیبات اپیوئیدی بخصوص درکودکان جلوگیری نماید(۱۰).

****

منابع

۱- تشید م‌ا، کاوسیان ع. **فارماکولوژی داروهای بیهوشی و داروهای مورد نیاز در اطاق عمل و اکسیژن درمانی**. جلد اول، چاپ چهارم، ۱۳۶۹؛ ۳۶۰-۳۴۷.

2. Gilnman AG et al. The pharmacological basis of therapeutics Vol 1, 8 th ed. Peragmon press 1991: 461-508

3. Dews PB. **Caffein persepective from research**, springer varlag , Berlin Heidelberg 1984: 108-121.

4. Lake RC et al. **Phenylpropanolamine increase plasma caffeine levels**. Clinical pharmacology and Therapeutics 1990; 47(6): 675-685.

5. Laska EE et al. **Caffein as an analgesic adjuvant**, JAMA 1984; 25(13): 1711-1718.

6. Potenoy RK. **Mechanism of Neurologic clinics** BMJ 1989; 7(2): 205-230

7. Reynolds JEF. Martindale the extra pharmacopoeia 8th ed. pharmaceutical press London 1993; 1031-1033.

8. Laska EM et al. **Effect of caffeine on acetaminophen analgesia**. Clin Pharmacol & Ther 1983; 33(4): 498-509.

9. Misra AL et al. **Potentiation of morphine on analgesia by caffeine**. British J of Pharmacol 1985; 84:189-191 .

۱۰- زرین دست م‌ر. **اثر گیرنده‌های آدنوزنین بر بی دردی ناشی از مورفین**، خلاصه مقالات یازدهمین کنگره فیزیولوژی ایران. دانشگاه علوم پزشکی تبریز پوستر شماره ۱۹۹، ۱۳۷۲.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.1.2]