

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

Satarian L, Javan M* and Fathollahi Y

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

Abstract

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

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

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

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

Keywords: Tolerance, Morphine, Opioids, Epinephrine.

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

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

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

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

چکیده

مقدمه: یافته های تحقیقاتی دال بر این است که استرس با فعال سازی محور HPA (هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال) مانع از تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین می شود. بنابراین در این مطالعه سعی شده است اثر اپی نفرین (محصول بخش مرکزی غده فوق کلیه) بر تحمل اپیوئیدی بررسی شود.
روشها: برای القاء تحمل به مرفین، دوز ۱۵ میکروگرم مرفین دو بار در روز به مدت پنج روز به شیوه داخل نخاعی (i.t.) به موشهای صحرایی نر تزریق می شد. برای بررسی اثر اپی نفرین، بیست دقیقه قبل از مرفین اپی نفرین با دوز ۲، ۵، ۱۰ و یا ۲۰ میکروگرم به طور داخل نخاعی تجویز می گردید. اثر ضد دردی مرفین توسط آزمون Tail-Flick سنجیده می شد.
یافته ها: نتایج نشان داد در گروهی از حیوانات که بمدت پنج روز همزمان با دریافت مرفین، اپی نفرین را هم در یکی از دوزهای ۲، ۵، ۱۰ و یا ۲۰ میکروگرم دریافت می کردند، مرفین در روز ششم بی دردی بارزی ایجاد کرد. پس از ایجاد تحمل با ۵ روز مصرف مرفین، تزریق داخل نخاعی اپی نفرین با دوز ۱۰ $\mu\text{g}/\text{rat}$ از روز ششم همزمان با ادامه مصرف مرفین داخل نخاعی، باعث گردید که مرفین در روز یازدهم در مقایسه با روز ششم همان گروه بی دردی بیشتری ایجاد کند.
نتیجه گیری: بر اساس این یافته ها، اپی نفرین درون نخاعی نه تنها از ایجاد تحمل جلوگیری می کند، بلکه آن را نیز درمان می نماید. پس بخشی از اثرات استرس در کاهش ایجاد تحمل به مرفین می تواند از فعال شدن بخش مرکزی غده فوق کلیه و افزایش سطح اپی نفرین ناشی شود.

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

مقدمه

مطالعات بالینی نشان داده اند هنگامی که اپیوئیدها برای کنترل درد مورد استفاده قرار می گیرند تحمل و وابستگی به عنوان اثرات جانبی مصرف اپیوئیدها کمتر بروز می کنند [۱۸]. در توجیه این اثر نظر بر این است که درد بعنوان یک فشار روانی، باعث افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) می شود [۳۱].
گفته می شود که محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) در پاسخ به تحریکات استرس زا از جمله تحریکات مکانیکی [۴] و تزریق فرمالین به کف پا [۳۱ و ۱۳] فعال می گردد و از این طریق باعث مهار روند تحمل می گردد. مشخص شده که آدرنالکتومی و هیپوفیزکتومی اثر آنتاگونیستی درد بر روند تحمل را حذف می کنند. همچنین هورمون آدرنو کورتیکو تروپین (ACTH) از تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین جلوگیری می کند [۹]. در سوبه ای از موشهای صحرایی که فاقد محور HPA هستند، درد قادر به مهار روند تحمل به مرفین نمی باشد [۳۰]. مصرف مکرر و طولانی مدت مرفین منجر به هیپرتروفی آدرنال [۲۶] و تحریک ترشح ACTH گشته که بصورت افزایش سطوح پلاسمایی

مرفین و داروهای اپیوئیدی با فعال سازی گیرنده های اپیوئیدی بی دردی ایجاد می کنند. این داروها برای کنترل درد استفاده گسترده ای در مراکز درمانی دارند، هر چند مصرف آن ها از دیر باز به علت بروز تحمل و وابستگی ناشی از مصرف مکرر و طولانی محدود شده است. با توجه به اهمیت اپیوئیدها در کنترل درد و همچنین مصرف نا متعارف و فزاینده آن ها، هر یافته تحقیقاتی که به راهکارهایی مؤثر در مهار تحمل به این داروها منجر شود، ارزش فراوانی خواهد داشت [۱۷].
به دنبال مصرف مزمن مرفین، طیفی از تغییرات و سازشها در درون یاخته های عصبی از جمله کاهش گیرنده های اپیوئیدی، فرار گیرنده ها به درون یاخته و جفت و جور نشدن گیرنده ها با پروتئینهای G ایجاد می شود که این وقایع با غیر حساس شدن گیرنده های اپیوئیدی در ارتباط است [۲۳ و ۲۲].

* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:

mjavan@modares.ac.ir