دکتر مهدی رضایت
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی مشهد

اثرات سایکولوژیک تریاک از زمانِ سومریهای باستان شناخته شده بود. تئوفراطوس در قرن سوم قبل از میلاد از آن نام برده است. خود کلمه اوپیم Opium نامی است یونانی که به شیرابه میوه خشخاش اطلاق می‌شود. پزشکان عرب از زمانهای دور این ترکیب را برای کنترل دیسانتری بکار می‌برده‌اند. در اروپا نیز، استفاده از آن در حدود سالهای ۱۹۴۳ رواج داشته و دسترسی بدان براحتی میسر بوده است.

خود مرفین در سال ۱۸۰۶ کشف گردیده است و در اواسط قرن نوزدهم استفاده از آلکالوئیدهای خالص به جای فرآورده‌های خام اوپیم در دنیای پزشکی

شروع گردیده.

مشکلات ناشی از اعتیاد و عوارض وحشتناک ناشی از آن همراه با مسائلی که در پی سوء استفاده‌های وسیع جوامع انسانی دربرداشته است، پژوهشهای فراوانی را برای تهیه ترکیباتی با خواص ضد دردی مشابه ولی عوارض کم یا بدون عوارض جانبی سبب گشته است (٤).

مکانیزم اثر:

چندین نوع از رسپتورهای اوپیوئیدی در محلهای مختلفی از سیستم عصبی مرکزی و محیطی مشخص شده است.

اثرات ضد دردی در سطح فوق نخاعی، افوریا Euphoria،دپرسیون تنفسی، وابستگی فیزیکی به مرفین به عنوان یک آگونیست شاخص، اساساً در نتیجه اتصال آن با رسپتورهای میو است.

رسپتورهای کاپا، سیگما، و دلتا و زیر گروه‌های دیگر از این رسپتورها نیز براساس تجربیات در نظر گرفته شده‌اند که برای هر یک اثرات مشخصی ذکر گردیده است ترکیبات سنتزی و نیمه سنتزی داروهای شبیه مرفینی هر یک دارای خواص مختلف آگونیستی آنتاگونیستی، آگونیست - آنتاگونیستی هستند که مربوط به ترکیب آنها با رسپتورهای فوق است.

در سال ۱۹۷۵ جداسازی دوپنتاپپتید از مغز خوک اعلام گردیده که دارای فعالیت مستقیم اوپیوئیدی بودند. این دوپنتاپپتید که به نامهای متیونین انکفالین Met-Enk ولوسین انکفالین Leu-Enk می‌باشند که در اسید آمینه پنجم با هم تفاوت دارند و در اولی متیونین و در دومی لوسین است (T^1yr-G^2Ly-G^3ly-P^4he-^{5}) هر دو این‌ها دارای سه پرکورسور اصلی پروتئینی مشترک می‌باشند که دارای تعداد اسید آمینه تقریباً مشابهی هستند (۲۵۷-۵٦۲ اسید آمینه) شکل ۱ (۵).

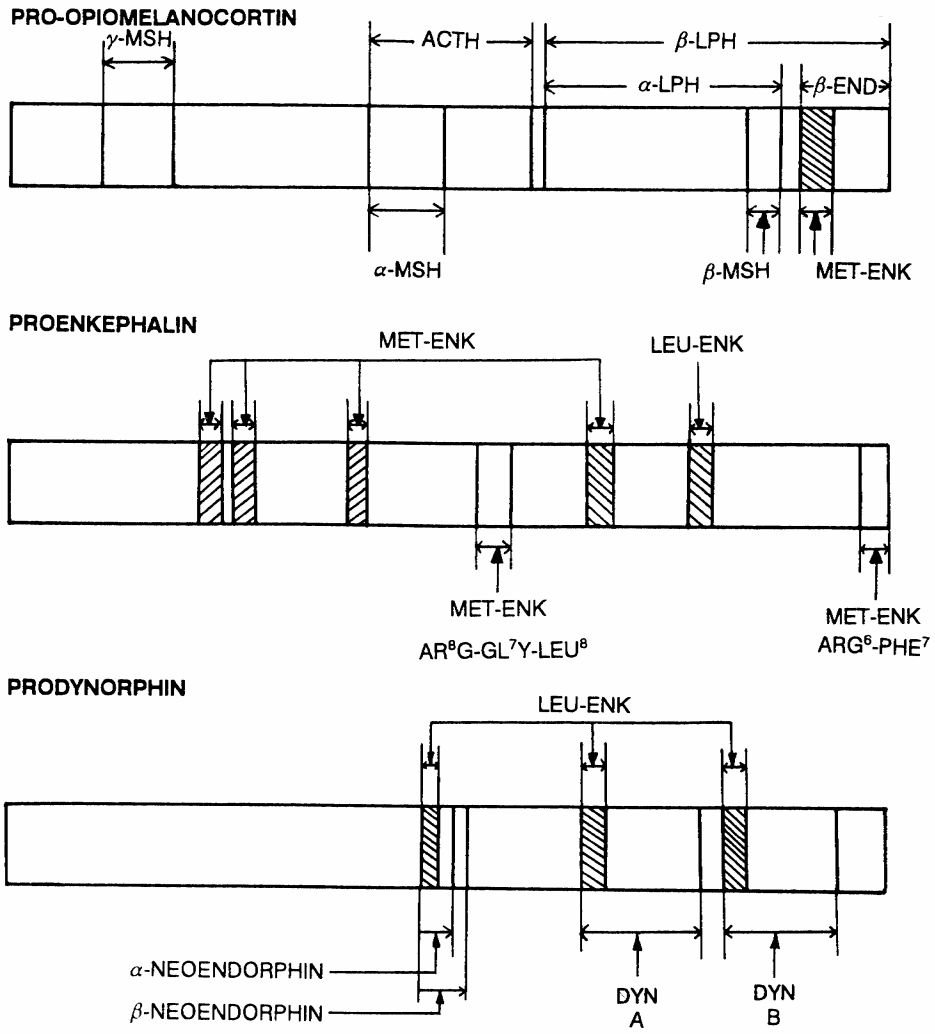
● کربوکسی انکفالیناز دارای توزیع وسیعی در بافتهای پستانداران بوده، حتی در محل‌هائی که انکفالینها وجود ندارند نیز حضور دارد.

خصوصیات فیزیولوژیکی و بیوشیمیائی و آناتومیکی این دوپنتاپپتید، آنها را بعنوان یک نوروترانسمیتر مطرح می‌نماید (۲). به طور معمول در محلهایی که رسپتورهای اوپیوئیدی افینیتی بالایی برای مرفین و ترکیبات مشابه نشان می‌دهند، حاوی غلظتهای بالایی از انکفالینها هستند که‌دارای خاصیت شبیه اوپیوئیدی می‌باشند.

مرفین و دیگر ضد دردهای اوپیوئیدی عمل این لیگاندهای داخلی را با اتصال بر رسپتورهای آنها در سیستم عصبی مرکزی تقلید می‌کند.

با اینکه انکفالینها در سال ۱۹۷۵ کشف شده‌اند، بر روی اثرات گوناگون آنها پژوهشهای متعددی صورت گرفته است. برخلاف این پیشرفت در شناخت نقش آنها در بدن، شناسائی مکانیسم غیرفعال شدن آنها پیشرفت آهسته‌ای داشته است. از طریق مشابهی که بین سیستمهای نوروترانسمیتری وجود دارد، غیرفعال شدن این دو پنتاپپتید نیز ممکن است هم به صورت خارج سلولی (مثل‌استیل‌کولین) باشد، و یا دارای Uptake مجدد و سپس متابولیسم داخل سلولی شبیه گاماآمینوبوتیریک اسید GABA (۱۱).

با توجه به اینکه عمل این پپتیدها در مغز مختصر و کوتاه است، به نظر می‌رسد که خاتمه اثر آنها به صورت خارج سلولی باشد. بدین دلیل توجه بیشتر معطوف به پپتیدازهای غشائی است که در سطح غشای سلولی قرار داشته و می‌توانند این عمل را انجام دهند (۱۲و۱۱) با یک حساب ساده اگر مسیر اصلی کنترل



Abbreviations: ENK = enkephalin; DYN = dynorphin; END = endorphin. Other abbreviations are defined in the text. The sequence of met-enkephalin is Tyr-Gly Gly-Phe-Met. while that of leu-enkephalin is Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu. (Modified from Akil et al., 1984.)

شکل شماره (۱) ساختمان شماتیکی پیشتازهای انکفالینی

یک نوروترانسمیتر آنزیماتیک باشد، با شناخت آنزیم یا آنزیمهای مربوطه، از طریق مهار آنها باید انتظار اثرات فارماکولوژیک مشابه نوروترانسمیتر مربوطه را داشته باشیم. این اساس دارو درمانی در موارد مهمی مثل مهارکننده‌های منوآمینواکسیداز (MAOI)ومهارکننده‌های کولین استراز است. براین

● بهرحال ایده‌آل در مورد انکفالینها این بود که آنزیم اختصاصی برروی آنها اثر داشته باشد و در سیناپسهای سیستم انکفالینرژیک جایگزین شود.

اساس تمرکز بر روی آنزیمهای است که در غیرفعال کردن فیزیولوژیک انکفالین‌ها دست‌اندرکارند و طبعاً باید بدنبال آنزیمهایی بود که در CNS فعالیت دارند، گرچه ممکن است مشابه همین آنزیمها در سایر قسمتهای بدن نیز وجود داشته باشند (۲).

مشخص نمودن این پپتیدازها علاوه‌بر روشن نمودن‌مکانیسم اثر انکفالینها به عنوان نوروترانسمیتر می‌تواند منجر به طراحی عوامل سرنوشت‌سازی در درمان درد شود.

انکفالینها فعالیت اوپیوئیدی از خود نشان داده و تجویز داخل بطنی آنها در مغز ایجاد اثر ضد دردی می‌نماید. در آزمایشات invitro، پاسخ ایلئوم خوکچه هندی به تحریک الکتریکی را مهار نموده و همین عمل را در مورد وازودفران موش صحرائی انجام می‌دهند (۱۳).

قدم اولیه در شناسایی آنزیمهای مربوط به متابولیسم انکفالینها، خالص‌سازی یک پپتیداز از میکروویلیهای کلیه خرگوش می‌باشد که قادر به هیدرولیز انکفالینها است.

این آنزیم که Neutral-metallo-endopeptidase نام دارد، بعدها در بافتهای دیگر و از جمله مغز نیز پیدا شد و کلمه انکفالیناز ENK-ase نام اطلاق شده بر همین آنزیم بوده است. این آنزیم نقش قابل توجهی در خاتمه بخشیدن به فعالیت بیولوژیکی انکفالینها دارد ولی بعدها مشخص گردید که تنها این آنزیم نیست که فعالیت انکفالیناز دارد، بلکه آنزیمهای دیگری هم هستند که چنین فعالیتی دارند.

انکفالیناز، یک کربوکسی اندوپپتیداز می‌باشد که حاوی اتم روی در جایگاه فعال خود می‌باشد آنزیم بر روی باند $GLy\text{-}phe^4$ انکفالین موثر است به علاوه این آنزیم قادر است کوله سیستوکینین C.C.K نوروتانسین، و برادی کینین و زنجیره B انسولین را نیز هیدرولیز کند، لذا احتمالاً نقشی در خاتمه دادن به اثرات بیولوژیکی هر یک از پپتیدها را دارد (٤ و ۷ و ۸ و ۹)

آنزیم دیگری که در خاتمه دادن به فعالیت انکفالین‌ها مطرح است، آمینوپپتیداز Amino Peptidase می‌باشد. این نام اکنون چندین آنزیم را دربرمی‌گیرد که وجه اشتراک آنها، عمل بر انتهای آمینی باند مورد اثر است. یکی از این آنزیمها که از دیگران نقش مهمتری را در هیدرولیز انکفالینها دارد Amino peptidase – M می‌باشد که حاوی اتم روی در جایگاه فعال خود است و بر روی باند $T^2yr\text{-}G^2ly$ انکفالین مؤثر است. خود آنزیم به دو نوع سیتوزولی و غشایی وجود دارد که نقش اصلی را نوع غشایی ایفا می‌نماید. (۱ و ۲ و ۱۱)

از همین دسته آنزیمها (آمینوپپتیدازها)، پپتیدازی تحت عنوان آنزیم آمینوپپتیداز محلول و حساس به پورومایسین (solub. puromycin. sensi) مشخص گردیده است که اثر ناچیزی بر متابولیسم انکفالینها دارد (۱۳)

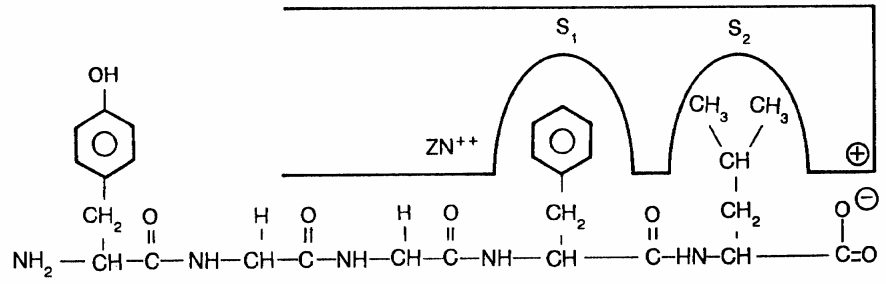
آنزیم دیگری که در متابولیسم این دو پپتید مغزی اهمیت دارد، اندوانکفالیناز Endo-Enk'ase یا انکفالیناز B، می‌باشد که با انکفالیناز A تفاوت زیادی دارد.

شکسته شدن باند $G^2ly\text{-}G^3ly$ را به این آنزیم نسبت داده‌اند. جهت فهم و افتراق بیشتر پیشنهاد شده است که به انکفالیناز A کربوکسی انکفالینازو به

انکفـالیناز B انـدوانکفـالیناز و به آمـینوپپتیداز M آمـینوانکفـالیناز گویند. بـه هـمین روال، تـحت نـام انکفالینازهای کاذب Psudo-Enk'ase پپتیدازهایی با ویژگی گسترده در نوع سوبسترا مشخص می‌شوند که بر انکفالینها و سایر پپتیدها مؤثرند. از این میان بـه آمینوپپتیداز A و P و آنزیم موثر بر روی آنژیوتانسین (A.C.E) و حتی استیل کولین استراز می‌توان اشـاره می‌دانسته‌اند. (۸ و ٦)

برای طراحی مهارکننده‌های آنـزیم کـه در واقـع لیگاندهای کمپلکس دهنده با یـون روی هسـتند، از مهارکننده‌های آنزیم A.C.E که آنزیمی با ساختمان مشابه و حتی با توانائی شکستن انکفالینها است، بـه عنوان مدل اولیه استفاده شده است.

گروه سولفیدریل SH-کاپتوپریل به عنوان لیگاند



Leu^5 - Enkephalin

Tyr - Gly - Gly - Phe - Leu

Hypothetical model of enkephalinase.

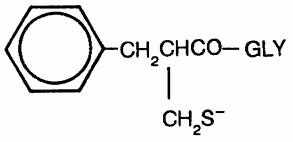
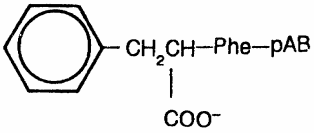
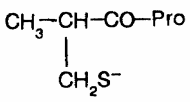
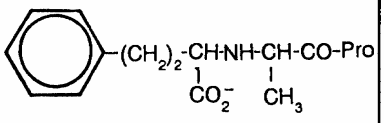
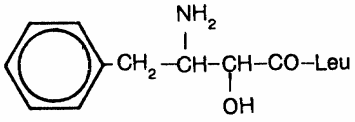
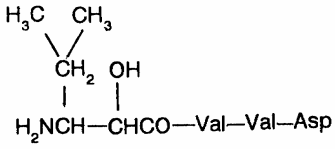
شکل شماره (۲) مدل فرضی برای آنزیم انکفالیناز

کرد. (۳ و ۲)

کـربوکسی انکفـالیناز دارای تـوزیع وسـیعی در بافتهای پستانداران بوده حتی در محلهائی که انکفالینها وجود ندارند نیز حضور دارند. مغز غنی از این آنزیم بوده و در استریاتوم و نخاع، نسبتاً فراوان‌تر است. روی هم رفته توزیع این آنـزیم تنـاقضی بـا نـقش آن در متابولیسم انکفالینها ندارد. در شکل (۲) مدلی جهت فهم چگونگی عمل آنزیم پیشنهاد شده است در مورد این آنزیم و مهارکننده‌های آن بیش از سایر آنزیمها تحقیق صورت گرفته است و در اوایل مهار اختصاصی آن را مـنجر بـه ایجـاد خـاصیت ضـد دردی کـامل

کمپلکس دهنده موفق در مهار A.C.E مورد توجه قرار گرفت و از این گروه تیورفان thiorphan در سال ۱۹۸۰ توسط Roquest سنتز شد این دارو، آنزیم را در غلظتهای نانوملار nM مهار می‌کرد و با اینکه تمایل بالایی برای آنزیم داشت ولی آفینیتی مـتوسطی نـیز برای A.C.E نشان داده است. آنالوگ‌های متفاوت با قدرتهای مختلف و از جنبه‌های گوناگون در مقایسه با تیورفان سنتز شده است که در جدول (۱) به تعدادی از آنها اشاره شده است. به جز تیورفان، فسفورامیدون Phosphoramidon کـه پـایه اصـلی آن گـروه فسـفوریل است بـه عـنوان مهـارکننده قـوی

(Ic_{50}=2-5nm) کربوکسی انکفالیناز معرفی شده است. این ترکیبات یک محصول طبیعی است که از یک نوع میکروارگانیزم بدست می‌آید. (جدول ۱ و ۲)

Enzyme	Inhibitors	Structured*	References
Endopeptidase-24.11	Phosphoramidon	α-L-Rhamnopyranossyl O P Leu-Trp	[27,96]
	Thiorphan		[33]
	CPAB		[94]
Peptidyl dipeptidase A	Captopril		[48]
	MK 422 (enalapril diacid)		[91]
Aminopeptidases	Bestatin		[97,98]
	Amastatin		[98,99]

* pAB = p-aminobenzoate; and CPAB = N-[1(R,S)-carboxyl-2-phenylethyl]-Phe-p- aminobenzoate.

جدول (۱) مشخصات بعضی از مهارکننده‌های انکفالیناز

Drug	C_{55} or K_i	
	Enk'ase	ACE
Natural compounds		
Rhamnosyl-O-P (O)(OH)-Leu-Tip	1.1 nM	150 μM
Phosphoryl compounds		
$PO(OH)_2$-Leu-Phe	0.3 nM	1 μM
Phosphoemidates		
CH_3-CONH-CH_2-PO_2-Na^+-Phe-Met	140 nM	3.4 μM
Phosphonic acids		
$PO(OH)_2$-CH_2-CH(CH_2-O)CO-βAla	20 nM	>100 μM
$PO(OH)_2$-CH(CH_2-ϕ)CO-Leu	130 nM	–

جدول (۲) تعدادی از مهارکننده‌های کربوکسی انکفالیناز

مطالعات انجام شده برروی برشهای جدا شده از استریاتوم موش صحرائی نشان داده است که تیورفان می‌تواند به طور مشخصی تشکیل (H^3)Tyr-Gly-Gly را مهار کند. چندین مطالعه نشان داده است که مهارکننده‌های کربوکسی انکفالیناز پاسخهای ضد دردی انکفالینرژیکی را که با عوامل محرک استرس‌زا ایجاد شده است تقویت نموده‌اند. (جدول ٤) و همه این اثرات با نالوکسان Naloxone برگشت‌پذیر بوده‌اند(۲و۳).اثرضددردی‌ناشی‌از تحریک الکتریکی، بطورواضحی‌باتجویزهمزمان‌تیورفان‌بادوز 750 mg/kg وبااستورفان که دارای لیپوفیلیسیته‌بالاترولی‌مشابه‌تیورفان است‌بادوز (15mg/kg)افزایش یافته است.

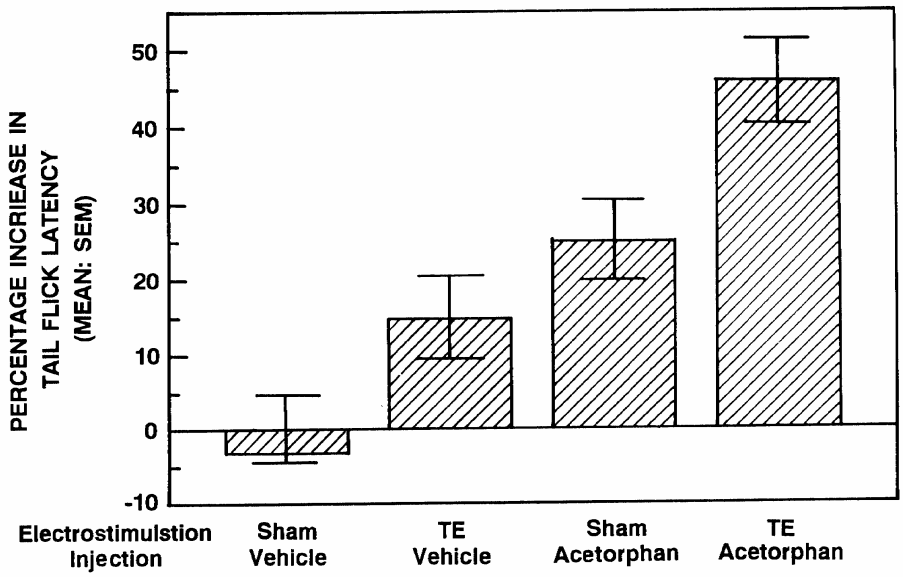
نکته جالب در این تحقیق این بوده است که برای تحریک الکتریکی از جریان فوق‌العاده کم الکتریکی (۱۰ میکروآمپر) که هیچ آزاری را برای حیوان ایجاد نمی‌کند استفاده شده است. (شکل ۳)

نویسندگان مقاله این روش را بعنوان شروع مطالعه برای ایجاد اثر ضد دردی از این طریق پیشنهاد کرده‌اند (۱۰) در مورد آنزیم آمینوانکفالیناز (آمینوپپتیداز M)، نیز کارهایی صورت گرفته است لیکن به اندازه آنزیمهای قبلی نیست. این آنزیمها باند بین T^1yr-G^2ly پپتیدهای انکفالینی را می‌شکنند. وجود اسید آمینه تیروزین برای اتصال انکفالینها به مرکز فعال رسپتورهای اوپیوئیدی لازم است به گونه‌ای که ترکیب Gly-Gly-Phe-met/Leu غیرفعال است.

نقش این آنزیم در متابولیسم سایر نوروپپتیدها به اندازه کافی روشن نیست گرچه تعدادی از آنها نظیر کوله سیستوکینین CCK به عمل آنزیم حساسیت نشان داده‌اند. مطالعات انجام شده بر روی اسلایسهای استریاتوم‌موش‌صحرائی‌نشان‌داده شده‌است‌که‌اثر تیورفان در حضور مهارکننده‌های این آنزیم (آمینوانکفالیناز) خیلی بیشتر شده است. بستاتین Bestatin و آماستاتین Amastatin دو محصول طبیعی هستند که اثر مهاری قوی بر روی آنزیم نشان داده‌اند. (جدول ۱) این دو ترکیب اثر ضد دردی از خود نشان داده و اثرات آنها با نالوکسان مهار شده است (۱۱) در ایلئوم خوکچه هندی

Test	Species	Activity
Stress-induced analgesia		
4-Paw footshock SIA	Rat	Yes
Immobilization SIA	Mouse	Yes
Warm water swim SIA	Mouse	Yes
Hindpaw SIA	Rat	Yes
Front paw SIA	Rat	No
Classically conditioned SIA	Rat	NO
Low-temperature hot plate test	Mouse	Yes
Nokious stimulus-induced writhing	Mouse	Yes
Tail-flick	Rat	No
Randall and Selirto test	Rat	NO

جدول شماره (۳) اثر ضددردی مهارکننده‌های کربوکسی انکفالیناز



شکل (۳): اثر ضد دردی استرفان، مهارکننده کربوکسی انکفالیناز

Peptides degraded by Enk'ase.

Peptide	IC_{50} or K_m vs. Enk'ase (μM)
Met^5-Enk	5.4
	22
	17
	1.4
Leu^5-Enk	28
	85
	1
Angiotensin I	13
	36
	2.8
Insulin	10
Insulin β-chain	2.1
	4.7
Substance P	109
Bradykinin	162
Cholecystokinin octapeptide (sulfated)	66
LHRH	77
β-Endorphin	100
Neurotensin	-
Dynorphin	-

جدول (٤): حساسیت آنزیم کربوکسی انکفالیناز بر روی پپتیدهای مختلف نشان داده شده است

بستاتین اثر انکفالینها را به صورت وابسته به دوز افزایش داده است. در حالیکه تیورفان هیچ اثری نداشته است.

این پدیده احتمالاً ناشی از عدم نقش حقیقی آنزیم کربوکسی انکفالیناز (که تیورفان آن را مهار می‌کند) در این اندام می‌باشد (شکل ٥)

بستاتین اثر اختصاصی بر روی آنزیم داشته (Lc_{50}1-10μm) و اثر ضد دردی ایجاد شده با نالوکسان مهار گردیده است. با توجه به تجربیات صورت گرفته به نظر می‌رسد که نقش آمینوانکفالیناز مهم‌تر از کربوکسی انکفالیناز می‌باشد.

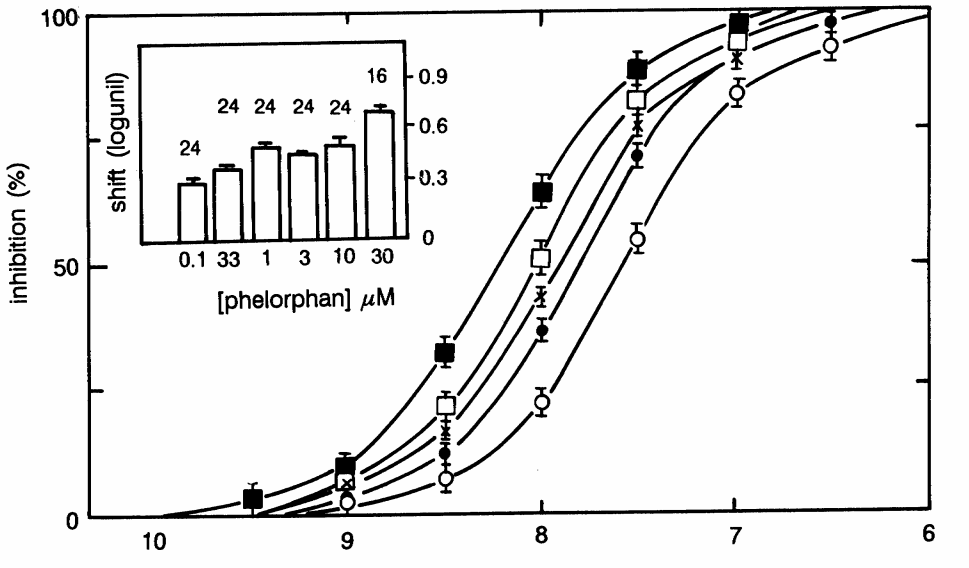
گفته شده است که مخلوطی از مهارکننده‌های سه آنزیم یعنی کربوکسی آنکفالیناز، آمینو آنکفالیناز و اندوانکفالیناز باعث ۱۸-۱۳ برابر شدن اثر هر یک به تنهائی در انقباض ایلئوم خوکچه هندی می‌گردد.

در مورد آنزیم اندوانکفالیناز تا سال ۱۹۸۵ آن را

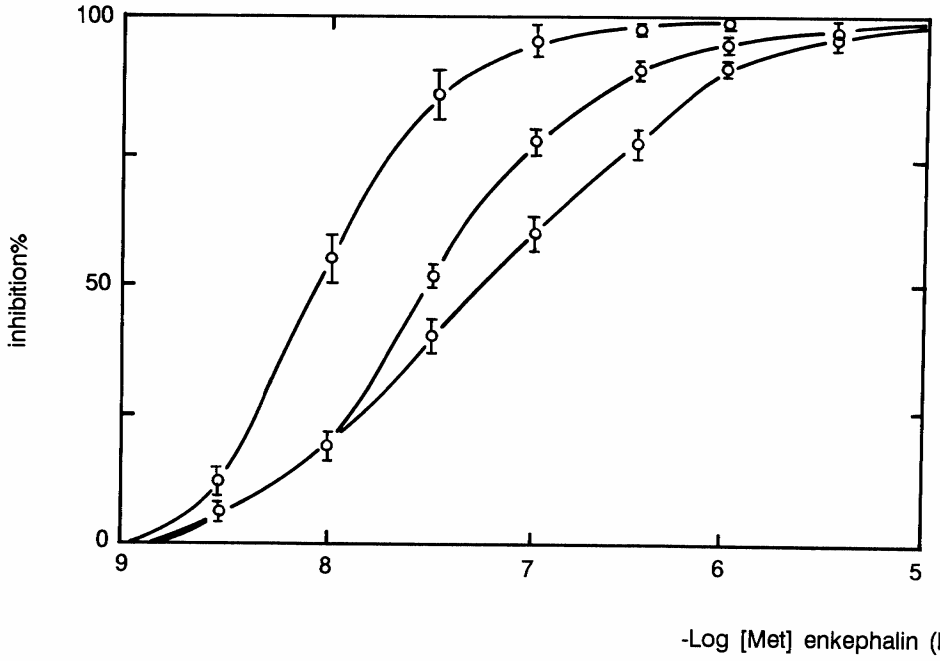
مورد شک قرار می‌دادند ولی اخیراً نقش این آنزیم در شکستن اتصال بین G^2ly-G^3ly انکفالینی تأیید شده است و حتی آن را دارای آفینیتی بیشتری برای انکفالینها می‌دانند. مهارکننده‌های این آنزیم در ایلئوم خوکچه اثر قوی از خود نشان داده‌اند و در ساختمان خود بعضی از آنها دارای گروه سولفیدریل می‌باشند. در حال حاضر توجه بر روی ترکیباتی معطوف شده است که بتوانند برروی همه آنزیمهای متابولیزه کننده انکفالینی دارای اثر مهارکنندگی با ویژگی بالا باشند.در این رابطه فلورفان phelorphan با ساختمان شبیه تیورفان (mercapto-acetyl-phe-phe) این خصوصیات را تقریباً داراست. (شکل ٤). ترکیب xam 501999 که دارای ساختمان مشابه فلورفان است نیز در آزمایشات Invitro اثرات خوبی از خود نشان داده است. از ترکیباتی مثل پوروماپسین و باستیراسین نیز که دارای یک اثر مهارکننده عمومی بر روی آنزیمها هستند، در مطالعات استفاده شده است ولی دارای ویژگی و قدرت بالایی نیستند (۱۳).

به هر حال ایده‌آل در مورد انکفالینها این بود که این آنزیم اختصاصی بر روی آنها اثر داشته باشد و در سیناپسهای سیستم انکفالینرژیک جایگزین شود. همراه بودن انکفالینها با سایر نوروترانسمیترها مثل استیل کولین، نوراپی نفرین،ماده P(SP) در نقاط مختلف بدن شاید توجیهی بر وجود آنزیمهای مختلف برای شکستن آنها باشد. به نظر می‌رسد کاری که در این زمینه قابل انجام است اولاً توسعه عوامل مهار کننده‌ای باشد که بر آنزیمهایی موثر باشند که حساسیت آنها نسبت به آنکفالینها بالا باشد.

زیرا اولاً آنزیمهایی که موثر بر متابولیسم انکفالینها هستند تنها در حالتی نسبت به سایر پپتیدهای مغزی موثرند که از نظر غلظت و نیز ویژگی ساختمان (IC_{50}) در حد انکفالینها باشند ثانیاً در این رابطه شاید



شکل (٤): اثر فلورفان، مهارکننده عمومی پپتیدازهای انکفالینی بر روی ایلئوم خوکچه هندی



شکل (۵): اثر بستاتین، یک مهارکننده آمینوانکفالیناز بر روی ایلئوم خوکچه هندی

جدیدترین بخش داستان سنتز عواملی است که بر روی همه یا اکثر آنزیمهای موثر بر انکفالینها موثر باشند که در این رابطه به فلورفان اشاره شد (۲ و ۸ و ۱۱) از دیگر نکات جالب این داستان، که مشخص شده است، این است که وقتی تیورفان یا مهارکننده‌های دیگر به حیوان در حالت عادی و دور از هرگونه استرس داده شود، هیچ اتفاقی نمی‌افتد و حتی دوزهای بالای تیورفان هیچ اثر رفتاری نداشته‌اند. تفسیر این حالت این بوده است که سیستم انکفالینرژیک به صورت تونیک فعال نیست به عبارت دیگر در صورتی که انکفالین‌ها آزاد نشوند، که در حالت عادی ظاهراً این گونه است، سوبسترابی برای تقویت وجود ندارد پس استراتژی قضیه در شناخت این اثرات، فعال کردن این سیستم و ایجاد هیپرانکفالینیزم و سپس تجویز مهارکننده‌های انکفالیناز است. کشف رفتارهای وابسته به هیپراکتیویتی انکفالینرژیک مشکل است. تصور خودمان عبارت از در نظر گرفتن رفتارهایی مشابه به تجویز انکفالین‌ها از خارج است که البته با آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی مهار می‌گردد. مطالعات اشاره بر این دارند که مهار درد وظیفه این سیستم است و لذا مهارکننده‌های انکفالیناز وقتی ضد درد هستند که سیستم فعال شده باشد، در غیر این صورت این داروها از نظر فارماکولوژیکی خاموش هستند.

مزیت‌های عوامل مهارکننده انکفالیناز:

در مطالعات آزمایشگاهی چون آثار مهارکننده‌های انکفالیناز با ضد دردهای مخدر مقایسه شده‌اند این اطلاعات ترکیبات فوق را ضد دردهای

قوی نشان می‌دهد. در ضمن گفته شده است بعضی از این ترکیبات مثل تیورفان بر روی تست‌های مربوط به رفتارهای وابسته به افسردگی،موثر بوده است و حتی بعضی از آنها از حملات تشنجی جلوگیری کرده‌اند.

بیشترین اطلاعات در مورد این ترکیبات، حاصل مطالعه بر روی تیورفان است. بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که دوزهای بالای تیورفان اثری بر سیستم قلبی - عروقی نداشته است که با توجه به احتمال تأثیر آن بر متابولیزم آنژیوتانسیون نکته جالبی است.

در مورد وابستگی و اعتیاد به این ترکیبات مطالعات حاکی از طبیعت بسیار ملایم سندرم محرومیت در آنها بوده است و این مسئله خیلی مطرح نیست. سایر عوارض جانبی ضد دردهای مخدر نظیر؛ یبوست، دپرسیون تنفسی و تسکین و تولرانس در تجربیات حیوانی مشاهده نشده است (۲ و ۱۰)

در مجموع با مطالعات و آزمایشات محدودی که صورت گرفته است اطلاعات کمی در مورد اثرات و قدرت این عوامل وجود دارد و طبعاً موارد استعمال درمانی آنها نیازبه زمان دارد.

شکی نیست که ایده مطرح شدن مهارکننده‌های انکفالیناز و قدمهایی که در این زمینه برداشته شده، افق جدیدی راگشوده است که شاید بتوان به آرزوی دیرینه بشرکه پیدایش ترکیب و یا ترکیباتی است که بتوانند بر تمام دردهای جسمی بدون ایجاد عوارض وحشتناک داروهای شبیه مرفینی موثر باشند را جامه عمل پوشاند.

مآخذ:

1. Batman, R.C., et al. Identification of the active-site arginine in rat neutral endopeptidase 24.11 (Enkefalinase) as arginine 102 and analysis of a glutamine 102 mutant, J. Biochem. Chem. 264: 6151-6157 1989.

2. Chipkin, R.E., Inhibitors of enkephlinase: The next generation of analgesics. Drugs of The Future 11: 593-606, 1986.

3. Dua, A.K., et al. Peptidase that terminate the action of enkephalins. Considerationof physiological importance for amino-, carboxy-, endoandpsedoeunkephalinase. LifeSciences 37: 985-992, 1985.

4. Jaffe, J.H. and Martin,W.R in: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (Gilman, a.G., et al) 8th. ed. pergamon press. pp. 485-488, 1990.

5. Kerr, M.A. and Kenny,a.J. The purification and specificity of a neutral endopeptidase from rabbit kidney brush border. Biochem. J. 137: 477-488, 1974.

6. Kerr, M.A. and A.J. Kenny, The molecular weight and properties of neutral metallo - endopeptidase from rabbit kidney brush border. biochem. J. 137: 489-495, 1974.

7. Malforg, B. et al., Adminstration of recombinant enkephalinase (neutral endopeptidase) prevents capsaicin-induced miosis in the rabbit eye invivo, J. Pharmacol. Exp. Thera. 252: 462-465, 1990.

8. Malforg, B. and Schwartz, J.C. Enkephalinase from rat kidney. J. Biol. chem. 259: 14365-14370, 1984.

9. Malin, D.H., et al. Augmented analgesic effects of enkephalinase inhibitors combined with transcranial electrostimulation. Life Sciences 44: 1371-1376, 1989.

10. Turner, A.J., et al Are there neuropeptide - specific peptidases? Biochem. Pharmacol. 34: 1347-1356, 1985.

11. Umen., E. et al. Inhibition of neutral endopeptidase potentiates neurogenic inflammation in the rat trachea. J. Appl. Physiol. 66: 2647-2652, 1989.

12. Van Amsterdam, J.G.C. et al. Effect of inhibitors of enkephalin degradation in the isolatin guinea-pig ileum. Life sciences 43: 1529-1536, 1988.

13. Way, W.L. and Way,L. in:Basic&clinical pharmacology (Katzung, B.G.) 4th. ed. Lange medical publications. pp. 368-373, 1989.