

# آدنوزین، مسکنی جدید برای درمان درد نوروپاتیک

ترجمه: دکتر محمد شریفی، دکتر نیما شهریر

انجمن بررسی و مطالعه درد در ایران، عضو انجمن جهانی مطالعه درد

## ■ گیرنده‌های پورینژیک **receptors Purinergic**

آدنوزین که یک ماده اندوژن است در تمام سلول‌ها یافت می‌شود. آدنوزین ممکن است مستقیماً از سلول‌ها ترشح شده و یا از تجزیه ATP به دست بیاید و در مکانیسم‌های تنظیمی در شرایط فیزیولوژیک و یا پاتوفیزیولوژیک متعددی دخیل است. پورین‌ها شامل آدنوزین، AMP، ADP و ATP آثار خود را از طریق گیرنده نوظهوری اعمال می‌کنند که به دو گروه عمده تقسیم می‌شوند، گیرنده‌های پورین  $P_1$  و  $P_2$ . ماده اندوژن آدنوزین از نظر دارویی بر روی گیرنده‌های خارج سلولی نوع  $P_1$  اثر می‌نماید. گیرنده  $P_1$  به انواع  $A_1$ ،  $A_{2a}$  و  $A_3$  تقسیم می‌شود. فعال شدن گیرنده‌های  $A_1$  باعث فعالیت آدنیلات سیکلاز شده و در نتیجه، باعث کاهش

درمان‌های دارویی متداول که در دسترس مبتلایان به دردهای نوروپاتیک وجود دارند معمولاً خیلی موثر نبوده و یا این که اکثراً همراه با عوارض شدید و ناراحت‌کننده‌ای می‌باشند. چنین مسأله‌ای در مورد داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، ضد تشنج‌ها، ترامادول و یا داروهای دارای خواص بی‌حسی موضعی صدق می‌کند. با وجودی که روش‌های درمانی در سال‌های اخیر شامل اصول فارماکولوژیک جدیدی شده‌اند، درد نوروپاتیک همچنان برای پزشکان یک چالش و برای بیماران یک معضل می‌باشد. شواهد تجربی و بالینی سیستم آدنوزین را به عنوان یک موثر در رابطه با شرایط افزایش بیش از حد حساسیت، حالتی که اغلب در درد نوروپاتیک دیده می‌شود، ذکر می‌کنند.

میزان cAMP داخل سلول می‌گردد. این در حالی است که تحریک گیرنده  $A_2$  باعث تحریک آدنیلات سیکلاز شده و باعث افزایش میزان داخل سلولی cAMP خواهد شد. گیرنده‌های  $A_1$  و  $A_2$  در مغز و نخاع یافت می‌شوند، گیرنده‌های نوع  $A_2$  بیشتر در ماده ژلاتینی مغز دیده می‌شوند. اخیراً گیرنده نوع سومی ( $A_3$ ) نیز بر اساس ثابت مهاری اتصال آنتاگونیست (Inhibition constant of antagonist binding) تعریف شده است. گیرنده‌های  $A_3$  هنوز در سیستم عصبی کشف نشده‌اند اما آثار محیطی آن‌ها به اثبات رسیده است. فعال شدن گیرنده‌های  $A_3$  موجود بر روی ماست سل‌ها باعث ترشح هیستامین و ۵-هیدروکسی تریپتامین خواهد شد که به نوبه خود بر روی گیرنده‌های مربوط در پایانه عصب حسی اثر کرده و باعث بروز اعمال مربوط به انتقال و درک درد می‌شوند.

## ■ آدنوزین و درد

شاخص‌های بیوشیمیایی مربوط به فعالیت آدنوزین در نخاع مانند آنزیم‌های دخیل در سدنژن آدنوزین، فعالیت ایمنی آدنوزین، گیرنده‌ها، محل‌های برداشت و آنزیم‌های کاتابولیک، همبستگی و ارتباط آناتومیک ناچیزی در سیستم عصبی مرکزی دارند. این مساله در رابطه با ماده ژلاتینی صدق نمی‌کند چون در آن، غلظت‌های مختلفی از شاخص‌های بیوشیمیایی وجود دارند. به علاوه، آدنوزین که احتمالاً از ATP به وجود آمده است توسط سیناپتوزوم‌ها نیز ترشح می‌شود. این یافته‌ها

مطرح کننده نقشی احتمالی برای آدنوزین در تعدیل انتقال حسی درد در سطح نخاع می‌باشند.

مطالعات اولیه حیوانی بر روی موش‌ها که به عنوان هدف نهایی واکنش‌های فرار (Escape reactions) را برای اندازه‌گیری آستانه درد مورد استفاده قرار داده‌اند موید نقش و خواص ضد درد برای آدنوزین و مشتقات آن در مصارف سیستمیک و یا انتراتکال می‌باشند. مطالعات بعدی که از مشتقات آدنوزین با درجات مختلف تمایل برای گیرنده‌های  $A_1$  و  $A_2$  استفاده کرده‌اند، نشان داده‌اند که گیرنده‌های  $A_1$  نخاعی آدنوزین در ایجاد آثار ضد درد دخیل هستند. نقش گیرنده  $A_1$  آدنوزین در مهار انتقال حسی نخاعی توسط اثر مهاری مشتقات  $A_1$  بر روی پاسخ‌های تجمعی و پس از دشارژ نورون‌های شاخ خلفی که در اثر فیبرهای C به وجود می‌آیند نشان داده شده است. ثبت پتانسیل‌های به وجود آمده در نخاع موش‌ها نیز این موضوع را تایید کرده است. آگونیست‌های آدنوزین به طور وابسته به دوز باعث مهار پتانسیل‌های آهسته ریشه شکمی می‌شوند. این پتانسیل‌ها در واقع پاسخ‌هایی تحریکی هستند که توسط فیبرهای C و در ارتباط با اطلاعات حس درد ایجاد می‌شود. مطالعات روی پتانسیل داروها نشان داده که آگونیست‌های آدنوزین از طریق گیرنده‌های  $A_1$  باعث مهار انتقال حسی نخاع می‌شوند. به نظر می‌رسد که آدنوزین انتقال درد در نخاع را از طریق مهار نورون‌های داخل (در اثر افزایش نفوذپذیری به پتاسیم

سیاتیک استفاده می‌شود و به نام مدل آسیب فشاری مزمن (CCI) Constriction Injury (CCI) Chronic شناخته می‌شود. با استفاده از این آزمایش نشان داده شده که NGCA (آگونیست آدنوزین)، در دوزهایی که بر روی میزان تأخیر طبیعی در پنجه حیوان تأثیری ندارد باعث کاهش واکنش افزایش حساسیت به تحریک حرارتی می‌شود. Sjolund نشان داد که R.PIA باعث کاهش رفتار خارش در اثر CCI در موش‌ها پس از تزریق وریدی و یا انتراتکال می‌شود. Cui و همکارانش نیز نشان داده‌اند که پس از تزریق انتراتکال R.PIA کاهش وابسته به دوزی در افزایش حساسیت به تحریک تماسی ایجاد می‌شود. این تأثیر توسط تزریق انتراتکال آنتاگونیست گیرنده  $A_1$ ، سیکلوپنتیل زانتین (Cyclopentylxanthine)، از بین می‌رود. او و همکارانش همچنین مشاهده کردند که پس از تزریق انتراتکال دوز تحت حداکثر R.PIA، تشدید آثار تحریک نخاع به وجود می‌آید. Lee و Yaksh از مدل حیوانی‌ای که Kim و Chung ابداع کرده و در آن از انسداد مسیر اعصاب نخاعی  $L_4$  تا  $S_1$  جهت ایجاد افزایش حساسیت لمسی استفاده می‌شد بهره‌جسته و نشان دادند که آنالوگ‌های آدنوزین به طور وابسته به دوز باعث کاهش به واکنش‌های افزایش حساسیت به تحریک مکانیکی توسط سوزن‌های فون فری (Von Frey Ligaments) می‌شوند. مقایسه آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های  $A_1$  و  $A_2$  آدنوزین نشان داده‌اند که فعال شدن گیرنده  $A_1$  باعث آثار آنتی‌آلدینی آدنوزین و فعال شدن گیرنده  $A_2$  باعث اختلال عملکرد

و مهار پیش‌سیناپسی پایانه‌های اعصاب حسی جهت ترشح ماده P و احتمالاً گلوتامات) تعدیل می‌نمایند. در ۱۹۸۹، Sosnowski و Yaksh نشان دادند که آگونیست‌های آدنوزین R-phenyl-isopropyl adenosine (R-PIA) با تمایل زیاد برای گیرنده  $A_1$  و NECA (N-ethyl-carboxamide adenosine) با تمایلی برابر برای هر دو نوع گیرنده، باعث ایجاد یک اثر مهار و وابسته به دوز بر روی افزایش حساسیت ایجاد شده در اثر تزریق انتراتکال استریکنیم در موش‌ها می‌شوند. این پاسخ در دوزهای ۰/۳ تا ۱ نانومول دیده شده که دوزهایی هستند که فقط آثار ضد درد ملایمی بر روی تحریک حرارتی و آزمایشات قطع ناگهانی دارند (شامل آزمایش صفحه داغ، تحریک حرارتی و یا غوطه‌وری دم) دارند. بررسی مذکور اولین مطالعه‌ای است که به احتمال وجود آثار تعدیلی آدنوزین بر روی دردهای پاتولوژیک مانند دردهای نوروپاتیک اشاره کرده است. مطالعه‌ای دیگر نشان داده است که R.PIA، اضطراب خود به خود و یا در اثر تماس را که پس از تزریق انتراتکال پروستاگلاندین  $F_2$  در موش‌ها به وجود می‌آید، مهار می‌نماید.

در روش‌های تجربی جدید در چونندگان، ایجاد جراحت عصبی باعث بروز حالتی می‌شود که بسیار مشابه یافته‌های بالینی درد نوروپاتیک در انسان است. در چنین حالتی پاسخ‌های افزایش حساسیتی به تحریکات با آستانه پایین مکانیکی و حرارتی دیده می‌شوند. Bennett و Xie روشی ابداع کرده‌اند که در آن از چهار لیگاتور نه چندان محکم دور عصب

دو مطالعه، R.PIA باعث افزایش مختصر ولی قابل توجه در جریان خون نخاع می‌گردد. مطالعات نوروتوکسیکولوژیک با روش‌های مورفولوژیک و مورفومتریک نشان داده‌اند که تجویز انترتاکال مزمن R.PIA روزانه برای مدت ۱۴ روز باعث هیچ تغییری در موش‌ها نمی‌شود. در یک مطالعه مشابه، ۱۰۰ میکروگرم آدنوزین انترتاکال که برای مدت ۱۴ روز، روزانه دو بار به موش‌ها تجویز شده هیچ گونه آثار نوروتوکسیک نشان نداده است.

### ■ مطالعات پیش بالینی در مقابل بررسی‌های بالینی

مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که احتمالاً آدنوزین و مشتقات آن می‌توانند نقش بالقوه‌ای در درمان درد در انسان داشته باشند. از همه مهم‌تر نقش آن‌ها در تعدیل شرایط دردهای پاتولوژیک مانند افزایش تحریک‌پذیری همراه با جراحات وارده به سیستم عصبی مرکزی و محیطی است. مشکلات واضح متعددی در بسط نتایج مطالعات حیوانی به انسان وجود دارد. در انسان جراحات عصبی می‌توانند منجر به واکنش‌های افزایش و یا کاهش حساسیت شوند. حتی گاهی در آزمایشات و معاینات عصبی هر دو نوع واکنش وجود دارند. اکثر بیماران دچار جراحات سیستم عصبی درد ندارند. این موضوع با یافته‌های Ghung و Bennett در تناقض است، آن‌ها طی مطالعات خود دریافتند که موش‌ها همیشه دچار واکنش افزایش حساسیت به تحریک مکانیکی می‌شوند. در انسان‌ها درد نوروپاتی معمولاً به صورت

حرکتی می‌شود. در مطالعه‌ای که اخیراً توسط Lavand'homme و Elsenach انجام گرفته نشان داده شده که آدنوزین انترتاکال باعث بروز کاهش وابسته به دوز در افزایش حساسیت لمسی در موش‌ها به دنبال انسداد مسیر نخاعی می‌گردد. جالب توجه این که یک تک دوز انترتاکال ۳۰ میکروگرم آدنوزین باعث چنین حالتی به مدت ۲۴ ساعت خواهد شد. آن‌ها همچنین متوجه یک تاخیر در شروع اثر دارو شدند به طوری که حداکثر اثر دارو پس از ۱ تا ۲ ساعت ظاهر گردیده است. در مدل جدیدی برای ایجاد جراحات ایسکمیک نخاعی با روش‌های فتوشیمیایی (که باعث بروز افزایش حساسیت به سرما و تحریک مکانیکی می‌شود) ۳ تا ۱۰ نانومول از R.PIA باعث کاهش افزایش حساسیت به هر دو نوع تحریک مکانیکی و سرما گردیده است. تحقیقی دیگر که از همین مدل استفاده کرده نشان داده که تزریق دو بار در روز R.PIA باعث حفظ تاثیر دارو روی افزایش حساسیت به مدت ۵ تا ۷ روز خواهد شد. موارد مذکور در رابطه با تاثیر تزریق آدنوزین و یا آگونیسست‌های آدنوزین با تمایل برای گیرنده A<sub>1</sub> در کنترل درد در انسان باعث انجام مطالعات نوروتوکسیکولوژیک شده است. بررسی آثار بالقوه دردناک بر روی نخاع حیوانات قبل از انجام هر گونه مطالعه‌ای در آن‌ها لازم است. در مطالعات انجام گرفته جهت بررسی آنالوگ آدنوزین (R.PIA) که برای گیرنده A<sub>1</sub> انتخابی است و تاثیر آن روی جریان خون نخاع در موش‌ها از فلومتری داپلر لیزری و یا یدو-آنتی‌پورین استفاده شده است. در هر

درد مزمن طولانی مدت بروز می‌کند، در حالی که این پدیده در جوندگان در اثر انسداد مسیر عصب معمولاً طی چند هفته برطرف خواهد شد. امکان این که واکنش موش‌ها را دقیقاً به علت درد توجیه کنیم، وجود ندارد چون بر اساس تعریف، درد، پردردی و آلودینی همگی جزو واکنش‌های انسانی هستند. علاوه بر این،

خصوص دارویی گیرنده‌های مختلف آدنوزین در بین گونه‌های مختلف متفاوت است. به همین دلیل، اخذ نتایج مطالعات حیوانی و بسط آن‌ها در مورد آثار بالقوه آدنوزین و مشتقات آن در انسان ممکن است آسان نباشد. باید در تفسیر اطلاعات حیوانی دقت کرده و در استفاده از لغات و اصطلاحاتی که مختص انسان می‌باشند پرهیز نمود.

درد مزمن طولانی مدت بروز می‌کند، در حالی که این پدیده در جوندگان در اثر انسداد مسیر عصب معمولاً طی چند هفته برطرف خواهد شد. امکان این که واکنش موش‌ها را دقیقاً به علت درد توجیه کنیم، وجود ندارد چون بر اساس تعریف، درد، پردردی و آلودینی همگی جزو واکنش‌های انسانی هستند. علاوه بر این، خصوص دارویی گیرنده‌های مختلف آدنوزین در بین گونه‌های مختلف متفاوت است. به همین دلیل، اخذ نتایج مطالعات حیوانی و بسط آن‌ها در مورد آثار بالقوه آدنوزین و مشتقات آن در انسان ممکن است آسان نباشد. باید در تفسیر اطلاعات حیوانی دقت کرده و در استفاده از لغات و اصطلاحاتی که مختص انسان می‌باشند پرهیز نمود.

### ■ بررسی‌های بالینی

آثار آدنوزین بر روی انسان اکثراً با استفاده از تجویز داخل وریدی آن تحت مطالعه قرار گرفته‌اند. اولین باری که احتمال وجود خواص تسکین درد برای آدنوزین در انسان مطرح شد، نشان دادن عدم احتیاج به داروی مسکن تکمیلی برای انجام عمل جراحی تحت انفوزیون آدنوزین و بیهوشی با ایزوفلوران و اکسید نیتروژن بوده است. با استفاده از یک روش با تورنیکه در یک مطالعه یک سو کور، نشان داده شده که آدنوزین به مقدار ۷۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن در دقیقه باعث کاهش درد عضلانی ایسکمیک در داوطلبان سالم می‌شود. در یک مطالعه یک سو کور دیگر بر روی داوطلبان سالم دیده شده است که انفوزیون وریدی آدنوزین با مقدار

درد مزمن طولانی مدت بروز می‌کند، در حالی که این پدیده در جوندگان در اثر انسداد مسیر عصب معمولاً طی چند هفته برطرف خواهد شد. امکان این که واکنش موش‌ها را دقیقاً به علت درد توجیه کنیم، وجود ندارد چون بر اساس تعریف، درد، پردردی و آلودینی همگی جزو واکنش‌های انسانی هستند. علاوه بر این، خصوص دارویی گیرنده‌های مختلف آدنوزین در بین گونه‌های مختلف متفاوت است. به همین دلیل، اخذ نتایج مطالعات حیوانی و بسط آن‌ها در مورد آثار بالقوه آدنوزین و مشتقات آن در انسان ممکن است آسان نباشد. باید در تفسیر اطلاعات حیوانی دقت کرده و در استفاده از لغات و اصطلاحاتی که مختص انسان می‌باشند پرهیز نمود.

## ■ جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

شواهد متعددی امروزه نشان می‌دهند که آدنوزین نقش بسیار مهمی در تعدیل حس ناخوشایند و درد دارد. در انسان، تمام مطالعات به عمل آمده از روش‌های تجویز سیستمیک و یا انتراتکال استفاده کرده‌اند که برای گیرنده‌های  $A_1$  و  $A_2$  انتخابی نمی‌باشند. اکثر مطالعات انسانی نتایج بررسی‌های حیوانی را تایید کرده و موید این موضوع می‌باشند که آدنوزین و مشتقات آن احتمالاً در درمان آینده بیماران مبتلا به دردهای پاتولوژیک که با افزایش بیش از حد تحریک‌پذیری همراه هم هستند، نقش خواهند داشت. با وجودی که مطالعات کوچک بر روی عوارض مسمومیت‌های عصبی بالقوه این داروها شواهدی به نفع ایجاد آسیب عصبی پیدا نکرده‌اند، علت درد‌گذرایی که بعضی از بیماران پس از تزریق انتراتکال آدنوزین دچار آن می‌گردند، باید بررسی و توضیح داده شود. قبل از تعریف نقش خاصی برای آدنوزین در زمینه کنترل درد، احتیاج به مطالعات کنترل شده بیشتری بر روی بیماران مبتلا به حالات مختلف و تعریف شده دردناک می‌باشد. آدنوزین هنوز برای درمان بالینی درد نوروپاتیک پیشنهاد نمی‌شود. استفاده از آدنوزین باید محدود به بررسی‌های بالینی گردد که توسط افراد باتجربه‌ای انجام می‌گیرد و روش‌های کار کردن صحیح با دارو را می‌دانند.

### منبع

Adenosine: A New Analgesic for the Treatment of Neuropathic pain. IASP Newsletter. 2000; 10.

تأثیر بر روی منطقه‌ای در نخاع می‌گردند. این موضوع می‌تواند موید این نکته باشد که روش انتراتکال تجویز این گروه دارویی از تجویز سیستمیک آن برتر است. Gordh Jr و Karlsten موردی از یک بیمار مبتلا به درد نوروپاتیک مزمن را گزارش کرده‌اند که با تزریق ۵۰ نانومول از R.PIA، آلودینی شدید تماس سطحی و لرزش به طور کامل و درد خود به خود تا حد بسیار زیادی کاهش پیدا کرده است، پس از تزریق انتراتکال R.PIA آستانه‌های درک تحریک حرارتی و درد برای سرما و گرما بدون تغییر باقی ماندند. علایم حیاتی نیز مانند فشار خون، نبض و وضعیت تنفسی تغییری نداشته‌اند. در یک مطالعه که در آن آدنوزین از راه انتراتکال به ۱۲ داوطلب تجویز شده است (۲۰۰۰ - ۵۰۰  $\mu\text{g}$ ) درجه بندی درد ایسکمیک ساعد کاهش پیدا کرده، همچنین آدنوزین باعث کاهش مناطق آلودینی ثانویه پس از ایجاد التهاب توسط روغن خردل شده است. یک بیمار که ۲۰۰۰  $\mu\text{g}$  آدنوزین دریافت کرده بود به دنبال تزریق دچار درد کمر گذرا شد اما کلاً تا مقادیر ۱۰۰۰ میکروگرم هیچ عارضه جانبی‌ای مشاهده نگردیده است. در یک مطالعه بر روی ۱۴ بیمار مبتلا به درد مزمن نوروپاتیک با منشأ تروماتیک و همراه با پردردی تماسی و یا آلودینی، آدنوزین انتراتکال (۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میکروگرم) باعث کاهش درد خود به خودی و درد برانگیخته شده است. آستانه‌های درد تماسی نیز در این مناطق افزایش یافتند. در کل، درد ۱۲ بیمار در حدود ۲۴ ساعت تسکین یافت. ۵ بیمار نیز از درد گذرای کمر پس از تزریق انتراتکال آدنوزین شکایت داشته‌اند.