بررسی کارایی کتورولاک بر بروز تحمل و وابستگی به مورفین در موش سوری نر

مهدیه انوش[1*]، مریم افروغ[2]

۱) مرکز تحقیقات داروشناسی کاربردی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۲) گروه فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۶/۴ **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۲**

چکیده

مقدمه: با توجه به شیوع نسبتاً بالای وابستگی فیزیولوژیک و روانی به مورفین به عنوان یک ضد درد اپیوییدی قوی از سویی و بروز تحمل به اثرات ضد دردی آن از سویی دیگر، یافتن راهکارهایی جهت کاهش این پیامدها اجتناب ناپذیر به نظر می رسد. داروهای مختلفی نظیر ضد تشنج ها و ضد سایکوزها تاکنون برای این منظور مطالعه شده اند. هدف مطالعه حاضر، بررسی اثرات کتورولاک بر بروز تحمل و وابستگی به اثرات ضد دردی مصرف مزمن مورفین در موش های سوری نر می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه، ۹ گروه موش های سوری نر بالغ استفاده شد. به منظور بررسی تحمل، مورفین و کتورولاک در ۵ روز متوالی یا به صورت تک دوز در روز پنجم به موش ها تزریق شدند. سپس جهت بررسی درد حاد حرارتی از تست صفحه داغ استفاده شده و زمان های شروع پاسخ، ثبت گردید. جهت بررسی درد شیمیایی، از تزریق فرمالین به کف پا استفاده شد و نمرات درد، ثبت گردید. نهایتاً جهت سنجش وابستگی از تست تزریق نالوکسان در روز پنجم، استفاده گردید و علایم سندرم ترک، به ثبت و بررسی شد.

یافته های پژوهش: پس از انتخاب دوز بهینه از هر دو دارو(۵ mg/kg مورفین و ۲ mg/kg کتورولاک)، در بررسی تحمل، تفاوت معناداری($P<0.05$) بین مصرف تک دوزمورفین و مصرف مزمن مورفین، هم چنین بین مصرف مزمن مورفین و کتورولاک با مورفین بدون کتورولاک در موش های وابسته، مشاهده شد. اما مصرف تک دوز مورفین با مصرف مزمن کتورولاک در موش های وابسته تفاوت معناداری نداشت($P>0.05$). در بررسی وابستگی نیز بین مصرف مزمن مورفین ومصرف مزمن مورفین همراه کتورولاک تفاوت معنادار وجود داشت($P<0.05$). به علاوه اثر ضد دردی و نیز کاهندگی تحمل نسبت به مورفین در مدل درد شیمیایی اثبات شد.

بحث و نتیجه گیری: کتورولاک علاوه بر دارا بودن اثر کاهندگی در درد شیمیایی، تحمل به اثر ضد دردی مورفین را به طور معنی داری کاهش می دهد و از طرفی نیز علایم سندرم ترک ناشی از تجویز نالوکسان را می کاهد.

واژه های کلیدی: مورفین، کتورولاک، تحمل، وابستگی

* نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات داروشناسی کاربردی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

Email: anoushm@zums.ac.ir

Copyright © 2018 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.183]

مقدمه

سوء مصرف دارویی، محرکی لذت بخش است که باعث ایجاد رفتار جست و جو گرایانه برای یافتن مجدد دارو می شود. این رفتار نشانه وابستگی روانی به ماده ای است که تحریک کننده مراکز پاداشی مغز است(۱). اثرات سرخوشی و پاداش ناشی از مصرف اپیوئیدها در تحریک مسیرهای دوپامینرژیک در مغز میانی قابل پیش بینی است. اثرات داروهای اپیوئیدی بر سیستم اعصاب مرکزی شامل تهوع(استفراغ) کاهش درد و خواب آلودگی است(۲،۳) اپیوئیدها انتشار گلوتامات، ژن مربوط به پروتئین کلسی تونین (CGRP)، و ماده P را، از منظر نقش آن ها در جریان و انتقال درد، مهار می کنند(۴) بعضی از مکانیسم های CNS که احساس درد را کاهش می دهند حالت سرخوشی هم ایجاد می کنند. این پتانسیل سوء مصرف باعث می شود محققین به دنبال راهی برای کاهش اثرات ناشی از قطع مصرف باشند(۳،۵) سوء مصرف مواد باعث ایجاد تحمل می شود که به صورت حاد اتفاق می افتد و فرد به دنبال استفاده مداوم، برای دستیابی به اثر اولیه، دوز مصرفی را بالا می برد(۶) تحمل ناشی از طیف گسترده ای از پاسخ ها، از تغییرات بیوشیمیایی در گیرنده گرفته تا تغییرات عمومی تر در درون ان-متیل-دی-آسپارتات(NMDA) مدارهای نورونی است(۷،۸) نقش سیستم های نوروترنسمیتری، از جمله گیرنده های NMDA و اکسید نیتریک، جالب توجه است(۹،۱۰)، چرا که مهارکننده های نیتریک اکساید سنتاز و آنتاگونیست های گیرنده NMDA می توانند تحمل را در مدل های حیوانی کاهش دهند یا معکوس کنند(۱۲،۱۱) حتی بیمارانی که دارو را برای اندیکاسیون پزشکی خاصی و در دوز درست دریافت می کنند ممکن است علائم تحمل وابستگی فیزیکی و ترک مصرف را در صورت قطع ناگهانی دارو نشان دهند(۶) با توجه به شیوع بالای وابستگی فیزیولوژیک و پاتولوژیک به مصرف مزمن مورفین به عنوان یک ضد درد قوی اپیوئیدی و عواقب بعدی آن که شامل تحمل نسبت به اثرات مورفین و وابستگی فیزیولوژیک و روانی می باشد که در بسیاری موارد برگشت ناپذیر می نماید، لزوم یافتن راهکارهایی جهت کاهش این وابستگی امری اجتناب ناپذیر برای جوامع پیشرفته و در حال رشد امروز به نظر می رسد. به طوری که در بسیاری کشورهای جهان مطالعات مختلفی با این هدف در جریان است تا بتوان داروهایی را یافت که با شدت عوارض کمتر، یا سبب کاهش دوز ضد دردی مورد نیاز مورفین شده و یا با تاثیر بر رسپتورهای خاص بتوانند میزان وابستگی یا تحمل به اثرات مورفین را بکاهند(۱۳،۱۴) و داروها یا رژیم های چند دارویی که بتوانند هر دو این اثرات را داشته باشند در اولویت قرار دارند لذا با توجه به این که تاثیر استفاده از برخی داروهای داروهای ضد التهاب غیر استروییدی نظیر دیکلوفناک در بهبود اثر بخشی مورفین مطالعه شده(۱۵)، لذا دست یابی به یک رژیم از یک ضد التهاب غیر استروییدی جدیدتر با عوارض کمتر نسبت به دیکلوفناک که احتمال کاهش وابستگی به مورفین از آن انتظار می رود، ضروری به نظر می رسد. لذا در این مطالعه بر آن شدیم تا اثرات یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی نسبتاً جدید را بر عوارض تحمل و وابستگی به مورفین بررسی کنیم.

مواد و روش ها

در این مطالعه که در آزمایشگاه فارماکولوژی دانشکده داروسازی انجام گرفت، ۹ گروه از موش های سوری نر در محدوده وزنی ۳۵-۲۵ گرم استفاده شد. هر یک از این حیوانات پس از وزن شدن(وزن اولیه) در گروه های ۸ تایی در قفس های مجزا با شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۵ درجه سانتی گراد با دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد قرار گرفتند و تمامی اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مورد تایید کمیته اخلاق، در این پژوهش اعمال شد. تمامی مطالعات بین ساعت ۱۱ تا ۱۶ انجام گرفته و حیوانات ۴ ساعت قبل از مطالعه به آزمایشگاه انتقال پیدا می کردند.

داروها: در این آزمایش مورفین سولفات (داروپخش-ایران) با دوز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی، مورد استفاده قرار گرفت. پودر کتورولاک خالص تولیدی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.183]

شرکت ایران هورمون(شماره بچ: ABEH000696 و شماره QC:4681)، پس از انحلال در آب قابل تزریق، به صورت داخل صفاقی با چهار دوز یک، دو، چهار و شش میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن به کار رفت. همین طور، آمپول نالوکسان شرکت تولید دارو- ایران، با دوز ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم ، به صورت داخل صفاقی، مورد استفاده قرار گرفت.

روش القاء اعتیاد: موش های سوری بر اساس روش معتبر موجود در منابع با دریافت یک دوز مورفین ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم، در هر ۲۴ ساعت به صورت داخل صفاقی در ۷ روز متوالی علایم وابستگی از خود نشان دادند(۱۶).

تست بررسی تحمل: جهت بررسی تحمل ایجاد شده به اثرات ضد دردی مورفین، موش ها یک ساعت بعد از دریافت آخرین دوز دارو، روی هات پلیت قرار گرفتند، حیوان در صورت احساس درد دست هایش را می لیسید. لیسیدن دست ها معیار و مارکر تعیین زمان تاخیر در پاسخ دهی Latency time(L.T) در نظر گرفته شد و زمان پاسخ به درد حرارتی به صورت بلند کردن پا ثبت شد. زمان خاتمه آزمون (Cut-off time) ۴۵ ثانیه در نظر گرفته شد(۱۶).

MPE=Maximum Possible Effect=((TL-BL)/Cut-off time-BL]
TL=Test Latency Time
BL=Base Latency Time

تست بررسی وابستگی: پس از وابسته کردن حیوان به مورفین طی پروتکل استاندارد با تزریق تک دوز نالوکسان(۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) علایم ناشی از سندرم ترک از جمله تعداد پرش برای مدت ۳۰ دقیقه بررسی و ثبت شد.

برای یافتن دوز اپتیمم کتورولاک، موش ها پس از دریافت چهار دوز از داروی کتورولاک، روی دستگاه هات پلیت قرار گرفتند.

نحوه القاء و سنجش درد شیمیایی: بدین منظور مقدار ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد به صورت زیرجلدی به کف پای راست حیوان تزریق شده بلافاصله پس از تزریق حیوان در محفظه مخصوص قرار داده می شود. پاسخ رفتاری درد به کمک آینه ای که با زاویه ۴۵ درجه نسبت به سطح افق در زیر محفظه تعبیه شده مشاهده شده و هر ۱۵ ثانیه پاسخ حرکتی درد(نمره درد) به صورت اعداد صفر، ۱ و ۲ و ۳ به شرح زیر ثبت گردید:

عدد صفر: برای زمانی که حیوان در راه رفتن تعادل کامل داشته و وزنش روی هر دو پا توزیع شده بود.

عدد ۱: برای زمانی که حیوان وزن خود را روی پای تزریق شده تحمل نکرده و یا در راه رفتن مشکل داشت.

عدد ۲: برای زمانی که حیوان پنجه دردناک را بلند می کرد و هیچ گونه تماسی با کف محفظه نداشت.

عدد ۳: برای زمانی که حیوان پنجه دردناک را می لیسید یا به شدت تکان می داد.

نمره درد(Pain Score) در طی ۶۰ دقیقه به صورت ۱۲ بلوک ۵ دقیقه ای محاسبه و میانگین نمره درد در هر بلوک طبق فرمول زیر محاسبه گردید.

میانگین نمره درد مساوی است با

$$\frac{\circ T_{\circ} + 1T_1 + 2T_2 + 3T_3}{20}$$

که در آن T_0و T_1 و T_2 و T_3 تعداد ۱۵ ثانیه هایی است که حیوان در یک دوره ۵ دقیقه ای به ترتیب رفتارهای ۰ و ۱ و ۲ و ۳ را نشان می دهد در همه گروه ها زمان صفر تا ۵ دقیقه به عنوان مرحله حاد و زمان ۱۶ تا ۶۰ دقیقه به عنوان مرحله مزمن درد در نظر گرفته شد.

طراحی مطالعه: در بررسی اثر حاد داروی کتورولاک، در پایان پروتکل القای اعتیاد و در روز پنجم با توجه به آنالیز داده های حاصل از سنجش فعالیت آنزیم آنتی اکسیدانی CAT، مقادیر CAT بین گروه کنترل و گروه MS و هم چنین بین گروه کنترل و گروه های دریافت کننده استرادیول (۱ µg/µl ۴ و ۱ µg/µl ۲) تفاوت

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.183]

معنـی داری را نشـان داد($P<0.05$)(جـدول شـماره ۱). نجـم، ۱ سـاعت بعـد از دریافـت آخـرین دوز مورفین، دوز اپتیمم کتـورولاک بـه مـوش هـا تزریـق شـد و پـس از گذشـت ۱ سـاعت، روی دسـتگاه هـات پلیت قرار گرفتند.

در بررسـی اثـر مـزمن داروی کتـورولاک، موش ها به مـدت ۵ روز، هـم زمـان بـا مـورفین و بـا فاصـله ۱ سـاعت، دوز اپتـیمم کتـورولاک را هـم دریافـت کردنـد و در روز پـنجم، ۱ سـاعت بعـد از دریافـت آخـرین دوز، روی دسـتگاه هـات پلیـت قـرار گرفتند.

بـرای بررسـی وابسـتگی نیـز، نالوکسـان بـا دوز ۴ میلـی گـرم بـه ازای هـر کیلـوگرم در روز پـنجم و ۱ سـاعت پـس از دریافـت آخـرین دوز، بـه کـار رفـت و علایـم ناشـی از سـندرم تـرک از جملـه تعـداد پـرش برای مدت ۳۰ دقیقه بررسی و ثبت شد.

بـرای بررسـی درد شـیمیایی ۲ گـروه وابسـته بـه مورفین و یک گروه کنترل منفی در نظـر گرفتـه شـد. کتـورولاک مـزمن بـا دوز(۲ میلـی گـرم بـه ازای هـر کیلوگرم) در مـوش هـای وابسـته، بـه صـورت داخـل صفاقی تزریق شد و گروه وابسته کنترل نرمـال سـالین که ۴ روز مورفین دریافت کـرده بـود در روز پـنجم بـه جای دارو نرمال سالین دریافت نمود. گروه کنترل منفی نیز به جای مـورفین در هـر ۴ روز تنهـا نرمـال سـالین دریافت کرد. در هر سه گروه ۱۵ دقیقه بعـد، مقـدار ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد به صورت زیرجلـدی بـه کف پای راست حیوان تزریق شد.

تجزیه و تحلیل داده ها: داده ها جهت مقایسه وارد نرم افزار آماری SPSS شـدند.پـس از بررسـی همگـن بودن داده ها، از آزمون های آماری آنالیز واریانس یـک طرفـه ANOVA و بـرای مقایسـه نمـره درد، تعـداد دفعات پرش و MPE جفت گـروه هـا از پـس آزمـون Tukey اسـتفاده شـده و $P<0.05$ در مقایسـه جفـت گروه ها، به لحاظ آماری، معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش

نتایج به دست آمده از مطالعـه بـر روی ۸۱ مـوش سوری نر که به طـور رنـدوم در ۹ گـروه تقسـیم شـده بودند به شرح زیر است:

بر اسـاس نمـودار شـماره ۱، دوزهـــای ۱، ۴ و ۶ میلی گرم به ازای کیلوگرم از داروی کتورولاک تفـاوت معنی داری با دوز ۲ میلی گرمی دارو نشان دادند به این ترتیب که میزان MPE به دست آمـده بـرای دوزهـای یک تا ۶ میلـی گـرم بـه ترتیـب ۰/۲۵، ۰/۷۹، ۰/۵۴ و ۰/۵۴ بود. با توجه به این داده ها دوز ۲ میلی گرمی بـا توجه به میزان MPE بـالاتر نسـبت بـه سـایرین، بـه عنوان دوز اپتیمم یا بهینه انتخاب شد(نمودار شماره ۱).

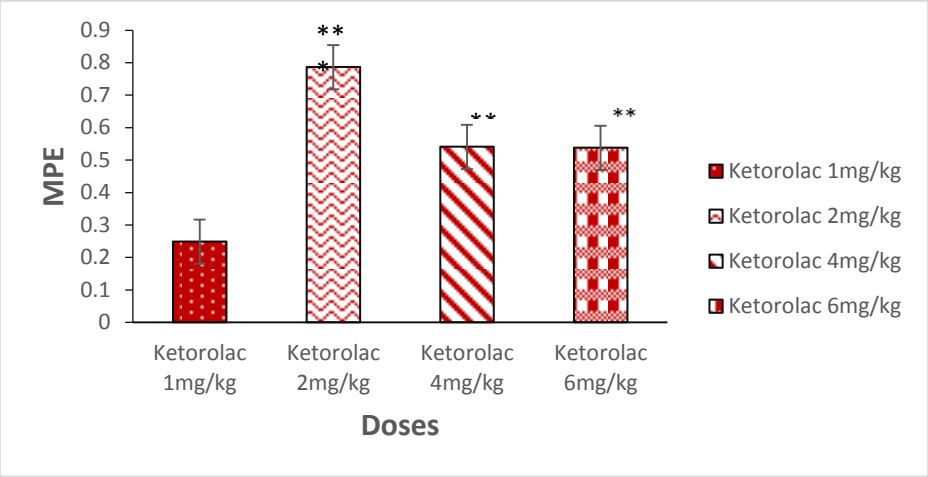
از سوی دیگر در این مطالعه بـر اسـاس نتـایج بـه دست آمده از نمودار شماره ۲، تفـاوت هـای معنـاداری بین گروه های دریافت کننده تک دوز مورفین و مـزمن مـورفین در پاسـخ بـه محـرک هـای دردزای حرارتـی مشاهده شد که صحت پروتکـل وابسـتگی و تحمـل را نشان می دهد. چرا که گروهی که به مـورفین وابسـته شـــده بـــودند در دوزهـــای یکســـان پاســـخ ضعیف تری($MPE=0.42$) نسبت به مورفین تـک دوز ($MPE=0.65$) نشان دادند. این داده ها بیان کننده نیاز به افزایش دوز مورفین برای دریافت پاسخ اولیـه اسـت. به علاوه نمـودار شـماره ۲ نشـان دهنـده تـاثیر مثبـت کتورولاک بر روند تحمل به اثرات مورفین اسـت. چـرا که تجویز هم زمان کتـورولاک و مـورفین در پروتکـل پنج روزه، تـاثیر نهـــایی را در مـــقایســـه بـا گـروه دریافت کننـده مـورفین بـه صـورت مـزمن، بـه طـرز معناداری افزایش داده است($P<0.05$).

مطابق نمودار شماره ۳، در تست وابسـتگی نیـز در گروه دریافت کننده مورفین به شـکل مـــزمن، تعـداد پرش های ناشی از مصرف نالوکسان در روز پـنجم بـه طور میانگین، ۴۱ مـورد بـود کـه ایـن تعـداد در گـروه دریافت کننده مورفین همراه با کتورولاک به ۱۲ مـورد کاهش یافته بود کـه کـاهش معنـاداری($P<0.001$) را نشان می دهـد. بـه عـلاوه، در گـروه دریافـت کننـده مورفین همراه کتورولاک، تعداد پرش ها بـه ۱۲ پـرش کاهش یافتـه بـود کـه تفـاوت آشکـــاری بـا گـروه دریافت کننده مورفین به شکل مـزمن دارد. هـر چنـد، نتایج نشان می دهند که شدت کاهش علایم، به اندازه گروه سالم نبوده و علایم سندرم ترک به طور کامـل از بین نرفته اند، لیکن شدت علایم که با تعداد پـرش هـا مشخص می شود، کـاهش قابـل ملاحظـه ای داشـته

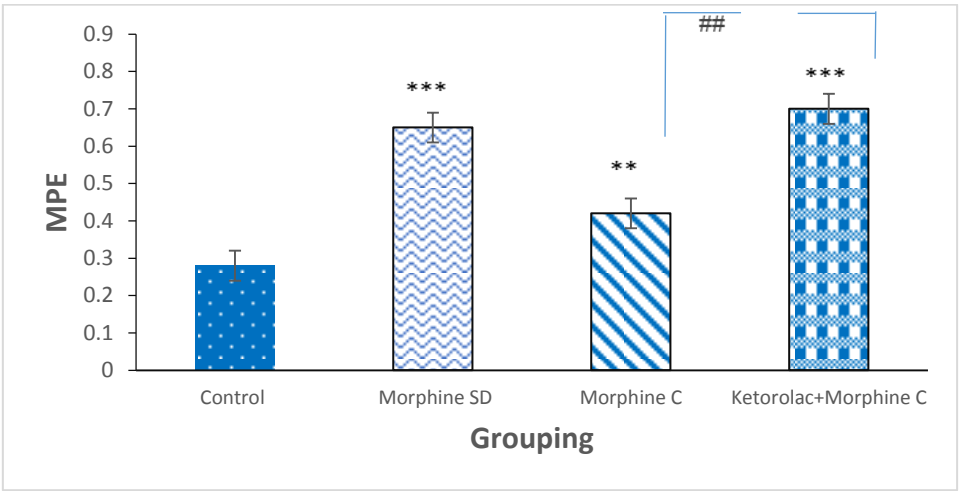
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.183]

است(نمودار شماره ۳). در تست درد شیمیایی، و بر طبق نمودار شماره ۴، نتایج به دست آمده از تست فرمالین یک رفتار درد چهار مرحله ای را نشان داد، شامل دو دوره پاسخ های رفتاری با فاصله زمانی حدود ۱۰–۱۵ دقیقه. بدین ترتیب که فاز ۱ کوتاه بوده ولی فوراً پس از تزریق فرمالین شروع می شود و ۵ دقیقه به طول می انجامد. در فاز ۲ پاسخ طولانی تر بوده و از دقایق ۱۶ شروع شده و تقریباً در دقیقه ۵۰ به پایان می رسد. بر اساس داده های حاصل از نمودار شماره ۴، تجویز مزمن مورفین در مقایسه با گروه نرمال سالین به طور معنی داری موفق به کاهش درد شد، و هم چنین تجویز کتورولاک همراه با مورفین نیز در ۴ بلوک انتهایی که عمدتاً مربوط به فاز دوم درد شیمیایی بودند، موفق به کاهش معنی دار نمرات درد از ۰/۹۱–۰/۷۸– ۰/۶۳–۰/۵۹ در چهار بلوک انتهایی به ترتیب به ۰/۷۹– ۰/۴۵–۰/۲۶–۰/۲۳ شده و این نتایج نشان می دهند که دو گروه اثرات ضد درد شیمیایی خود را حفظ کرده اند(نمودار شماره ۴).



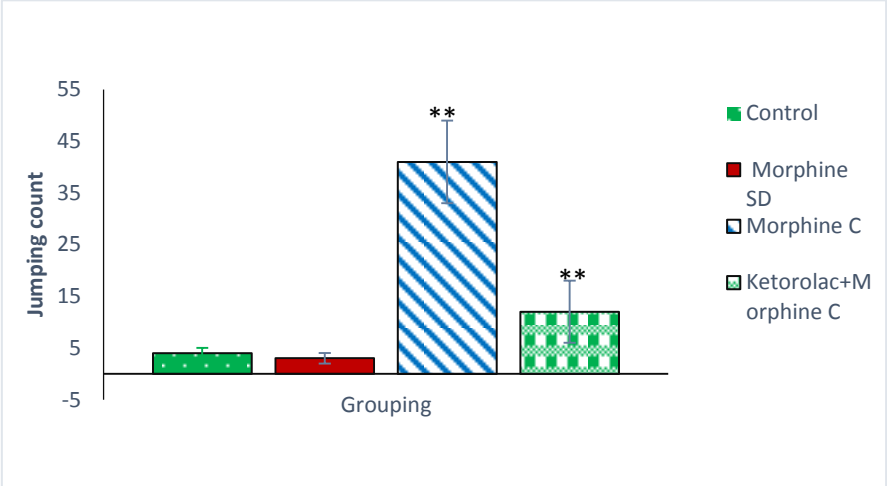
نمودار شماره ۱. مقایسه MPE در گروه های دریافت کننده ٤ دوز از داروی کتورولاک. داده ها به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده است. تعداد نمونه ها در هر گروه ۸ عدد بوده اندازه گیری ها دوبار تکرار شدند. ** نشانگر تفاوت معنی داردر سطح(P<0.01) با کمترین دوز و * نشانگر تفاوت معنی دار در سطح(P<0.001) با کمترین دوز می باشد.**



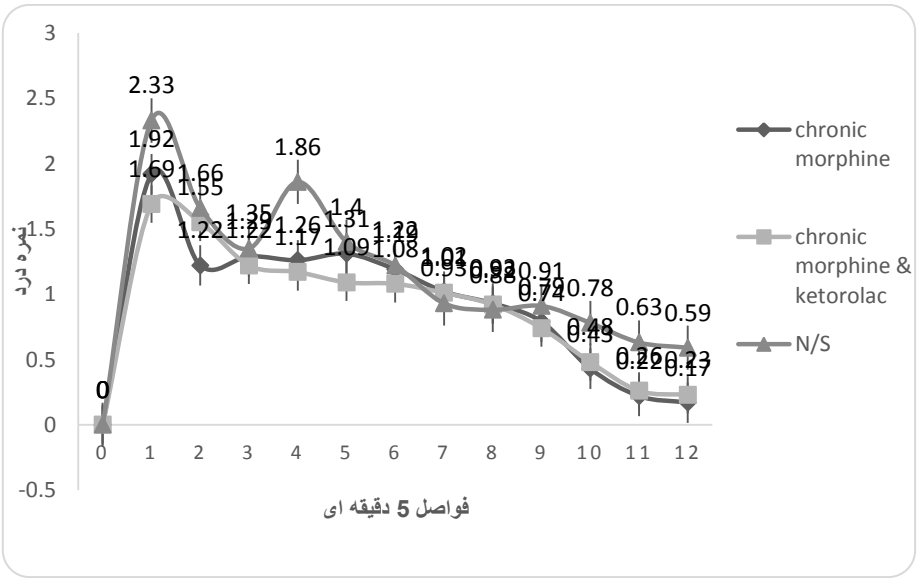
نمودار شماره ۲. مقایسه MPE در گروه کنترل(دریافت کننده N/S)، گروه دریافت کننده تک دوز مورفین(Morphine SD)، گروه دریافت کننده مزمن مورفین(Morphine C)، و گروه وابسته دریافت کننده دوز بهینه(۲ میلی گرم بر کیلوگرم) کتورولاک +Ketorolac) (Morphine C. داده ها به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده است. ** نشانگر تفاوت معنی دار در سطح(P<0.01) با گروه کنترل و * نشانگر تفاوت معنی دار در سطح(P<0.001) با گروه کنترل می باشد. ## نشان دهنده تفاوت معنا دار بین گروه دریافت کننده مورفین به شکل مزمن با گروه مورفین مزمن و کتورولاک می باشد(P<0.01).**

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.183]



نمودار شماره ۳. مقایسه تعداد پرش در گروه کنترل(دریافت کننده N/S)، گروه دریافت کننده تک دوز مورفین(Morphine SD)، گروه دریافت کننده مزمن مورفین(Morphine C)، و گروه وابسته دریافت کننده دوز بهینه(۲ میلی گرم بر کیلوگرم) کتورولاک +Ketorolac (Morphine C). داده ها به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده است. ** نشانگر تفاوت معنی داردر سطح(P<0.01) با گروه کنترل و * نشانگر تفاوت معنی دار در سطح (P<0.001) با گروه کنترل می باشد.**



نمودار شماره ٤. مقایسه نمره درد در گروه کنترل(دریافت کننده N/S)، گروه دریافت کننده مزمن مورفین، و گروه وابسته دریافت کننده کتورولاک و مورفین. داده ها به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده است و P<0.05 نشانگر تفاوت معنادار با گروه کنترل می باشد. گروه دریافت کننده مورفین مزمن، تفاوت معناداری در هیچ یک از فواصل زمانی با گروه دریافت کننده مورفین و کتورولاک نشان نداد.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، دوز دو میلی گرم بر کیلوگرمی کتورولاک نتایج ضد دردی بهتری در مقایسه با دوز ۴ و ۶ میلی گرم بر کیلوگرم دارو نشان داد که با محدوده دوز موثر کتورولاک در مقالات پیشین که برای اولین بار توسط جت و همکاران در سال ۱۹۹۹ انجام شد هم خوانی دارد(۱۷). درسال ۲۰۱۳ نیز مطالعه ای توسط Gaines و همکاران انجام شد که در آن به بررسی تاثیر دوزهای مختلف کتورولاک بر تحریک پتانسیل اعصاب وستیبولار پرداختند و نشان داده شد که در دوزهای بالا که با تجمع دارو در بدن همراه است، اثرات دارو کاهش می یابد(۱۸). علت کاهش اثرات ضد

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.183]

دردی در موش ها را بر اساس مقاله ای که در سال ۲۰۱۲ توسط Tsagareli و همکاران چاپ شد، می توان به بروز تحمل به این دارو و برخی دیگر از ضد التهاب های غیر استروییدی نسبت داد. به طوری که در اثر افزایش دوز دارو و اشباع شدن گیرنده های هدف دارو(نظیر آنزیم های COX و پدیده کاهش پاسخ رخ می دهد(۱۹). مطالعه Guo و همکاران در سال ۲۰۰۶ اثر برخی داروها نظیر هالوپریدول را بر تحمل و وابستگی به مورفین با مکانیسم های نامشخص نشان داد(۲۰). به علاوه Jun و همکاران در سال ۲۰۱۳ تاثیر تزریق داخل نخاعی لاموتریژین را بر بهبود اثر بخشی مورفین بررسی کردند(۲۱) و بیان احتمال تاثیر COX و نیز رسپتورهای کاپا در این مطالعه ها گزارش شد به طوری که برای برخی از این داروها اثر ضد دردی ذاتی نیز پیشنهاد شده بود که به نوعی تقلیدکننده اثر مورفین بوده اند(۲۰،۲۱) که نتایج مطالعه حاضر نیز همسو با این نتایج بوده و اثر ضد درد شیمیایی برای کتورولاک مطرح شده است. بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر داروی کتورولاک نیز هم چون هم گروه های خود نظیر دیکلوفناک توانست تحمل به مورفین در درد حرارتی حاد را تا حدودی کنترل نماید و نتایج مطالعه حاضر، انجام آزمایشات بافتی و بررسی مکانیسم در سطح سلولی را پیشنهاد می کند و نتایج به دست آمده بر روی اثرات کتورولاک بر درد حرارتی، همسو با مقاله چاپ شده در سال ۲۰۱۱ است(۲۲).

نتایج مطالعه حاضر دو یافته جدید را به دست داد: یکی این که کتورولاک به طور معنی داری توانست تحمل نسبت به مورفین را کاهش دهد. یافته جدید دیگر این مطالعه اثر کتورولاک به تنهایی و در حضور تجویز تک دوز و یا مزمن مورفین و بر روی درد شیمیایی القاء شده با فرمالین بود که بر اساس نتایج به دست آمده، برای نخستین بار اثر ضد درد شیمیایی برای کتورولاک گزارش گردید که می تواند همسو با نتایج مطالعه ای در سال ۲۰۱۲ در نظر گرفته شود که تاثیر مثبت تجویز هم زمان کتورولاک و مورفین بر تولید سیتوکاین ها در دردهای پس از عمل جراحی نشان داده بود(۲۳). این یافته ها در مجموع نشان می دهد که تاثیر این دارو بر روی پروسه های تحمل نسبت به مورفین ممکن است ارتباطی با اثر ضد التهابی یا ضد دردی احتمالی دارو نداشته و با احتمال قوی مرتبط با مکانیسم های پیچیده تحمل نظیر اینترنالیزاسیون گیرنده ها و یا ترانسمیترهای واسطی نظیر NMDA یا اکسید نیتریک می باشد(۱،۹،۱۰)

در بررسی تحمل، تفاوت معناداری بین موش های وابسته به مورفین و موش های وابسته ای که همزمان کتورولاک هم دریافت می کردند مشاهده شد. به این معنی که داروی کتورولاک که به عنوان یک داروی ضد التهاب با قدرت اثر انتخابی بر روی آنزیم Cox2 شناسایی شده است تحمل به مورفین را به طور معناداری کاهش داد. اما مصرف تک دوز مورفین با مصرف مزمن کتورولاک در موش های وابسته تفاوت معناداری نداشت. در بررسی وابستگی، بین مصرف مزمن مورفین و مصرف مزمن مورفین همراه کتورولاک تفاوت معنادار وجود داشت. مکانیسم های متفاوت و منحصر به فردی برای عملکرد کتورولاک در مقایسه با سایر ضد التهاب های غیر استروییدی پیشنهاد شده است. برای نمونه Guo همکاران در سال ۲۰۱۵ مکانیسم های جدیدی برای کتورولاک پیشنهاد دادند نظیر تاثیر بر GTPase های خانواده Rho و اثر ضد سرطانی دارو(۲۴) و یا گزارش، که پس از آن، در چندین مقاله دیگر نیز به اثرات ضد سرطانی کتورولاک اشاره شد. از جمله می توان به مقاله ای در سال ۲۰۱۸ اشاره کرد که توسط Desmedt و همکاران منتشر شده و به اثر بخشی کتورولاک و بی اثر بودن دیکلوفناک در کاهش عود سرطان پستان در افراد با توده چربی بالا اشاره شده و مکانیسم احتمالی را نیز، دخالت این دارو در مسیرهای آدیپوژنز گزارش کرده است(۲۵). به علاوه اثبات اثر بخشی قابل ملاحظه کتورولاک در بیماران با پیوند کبد درمقایسه با مورفین(۲۵) در سال ۲۰۱۲ گزارش شده است. لذا با توجه به نتایج این مطالعات که یافته های این پژوهش را تایید می کنند، به نظر می رسد، یافته های این پژوهش راهگشای جدیدی در کنترل بهینه درد مزمن در بیماران مبتلا به سرطان و یا نوروپاتی باشد(۲۶). در مطالعات وابسته به درد شیمیایی بین فاز ۱ و ۲ یک دوره میانی از دقایق ۶ تا ۱۵ وجود

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.183]

دارد که کمترین رفتار درد مشاهده می شود این تئوری وجود دارد کـه دو فـاز متفـاوت نشـان دهنـده دو نـوع متفـاوت از درد اسـت فـاز ۱ در اثـر تحریـک مسـتقیم عصب به وسیله فرمالین به وجـود مـی آیـد و فـاز دوم دردی است که در اثر عکس العمل التهابی در محل بـه وجود می آید(۱۶). تاثیر مثبت کتورولاک بر این مـدل در راستای نتایج گزارشی است کـه در سـال ۲۰۱۱ از آثـار مثبـت تجـویز کتـــورولاک بـر درد بیـــماران دریافـت کننـده کـاتتر داخـل نخـاعی توسـط Ray و همکاران منتشر شده است(۲۲). از سوی دیگر با توجـه به عدم تاثیر کتورولاک بر درد حـاد، مـی تـوان چنـین استنباط نمـود کـه احتمـال تحریـک گیرنـده هـای μ متوسط این دارو بسیار ضعیف می باشد کـه ایـن یافتـه نیـز قـبلاً توسـط Sukhtandar و همکـاران در سـال ۲۰۱۴ بررسـی و گـزارش شـده اسـت(۲۷). بـه عـلاوه عوارضی نظیر دپرسیون تنفسی یا تغییر در خلـق بـرای کتورولاک مطرح است که بـرای نخسـتین بـار توسـط Uphouse و همکاران بـا رسـپتورهای کاپـا اپیوییـدی مرتبط دانسته شد(۲۸). لذا می توان به این نتیجه رسید که کتورولاک می تواند بر سایر گیرنده های اپیوییـدی نظیر δ و κ تاثیر گذاشته و از این طریق وابستگی ناشی از نالوکسان را کـاهش دهـد. لـیکن بـرای اثبـات ایـن مکانیسم به مطالعات بیشتر و جداسـازی گیرنـده هـای فوق نیاز است.

در پایان با توجه به داده هـــای پـژوهش حاضـر می توان چنین نتیجه گیری کرد که داروی کتـورولاک قادر به کاهش تحمـل و وابـــستگی بـه مـورفین در موش های سوری شده و نیز توانایی مهار درد شیمیایی را نیز دارا می باشد. بنا بر این با توجه به یافته های این پژوهش و نیز پژوهش های اشاره شده در بخش بحـث و بررسی می توان تداخل با گیرنده های کاپا اپیوییدی، تاثیر بر گیرنده های Rho و مهار تولید سیتوکاین هـا و هم چنین جلـوگیری از سـنتز ایکوزانوییـدهای التهـابی تظیر پروستاگلاندین هارا که علت اصلی مهار فـاز دوم درد شیمیایی ناشی از تزریق موضعی فرمـالین هسـتند، به عنوان مکانیسم های عمل پیشـنهادی بـرای اثـرات مشاهده شده از کتورولاک در نظر گرفت.

سپاسگزاری

مقاله حاضر از پایان نامه تصویب شـده در معاونـت پژوهشی دانشگاه علوم پزشـکی زنجـــان بـا شناسـه A12-323-2 اسـتـــــخراج شـده و نویسـندگان مقالـه بدین وسیله از معاونـت محترم پژوهشی دانشـگاه بـه دلیل تامین بودجه پژوهـــش حاضر تقـــدیر و تشـکر می نمایند.

کد اخلاق:10/90-323-01

References

1.Zarrindast MR, Ahmadi S, Haerirohani A, Rezayof A, Jafari M R, Jafarisabet M. GABA receptors in the basolateral amygdala are involved in mediating morphine reward. Brain Res 2004; 1006:49-58. doi:10.1016/j.brainres.2003.12.048

2.Nummenmaa L, Saanijoki T, Tuominen L, Hirvonen J, Tuulari J, Nuutilaμ P. Opioid receptor system mediates reward processing in humans. Nat Commun2018; 9:1500. doi: 10.1038/s41467-018-03848-y

3. Pasternak GW, Pan YX. Mu opioids and their receptors evolution of a concept. Pharmacol Rev2013; 65: 1257-317 doi: 10.1124/pr.112.007138

4. Yaksh TL. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41:94-111. doi: 10.1312/actanes.0412-17.1997

5.Gendron L, Cahill CM, Zastrow MV, Schiller PW, Pineyro G. Molecular pharmacology of δ-opioid receptors. Harmacol Rev2016; 68: 631-700 .doi:10.1124/pr.114.008979

6. Woller SA, Moreno GL, Hart N, Wellman PJ, Grau JW, Hook MA. Analgesia or addiction? : Implications for morphine use after spinal cord injury. J Neurotrauma 2012; 29: 1650-62. doi: 10.1089/neu.2011.2100

7. Tao PL, Lao PY, Loh HH. Search for the ideal analgesic in pain treatment by engineering the muopioid receptor. IUBMB Life 2010; 62: 103-11. doi:10.1002/iub.292

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.183]

8. Pasternak GW, Kolesnikov YA, Babey AM. Perspectives on the N-methyl-D-aspartate nitric oxide cascade and opioid tolerance. Neuropsychopharmacology. 2005; 13: 309-13. doi: 10.1016/0893-133X(95)00084-Q
9. Dang VC, Christie MJ. Mechanisms of rapid opioid receptor desensitization, resensitization and tolerance in brain neurons. Br J Pharmacol 2012; 165:1704-16. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01482.x
10. Sang L, Wu C, Zuo Y. Melatonin prevents morphine-induced hyperalgesia and tolerance in Rats role of protein kinase C and N-methyl-D-aspartate receptors. BMC Anesthesiol 2015; 15: 1-8. doi: 10.1186/1471-2253-15-12
11.Babey AM, Kolesnikov Y, Cheng J. Role of nitric oxide on dopamine release and morphine ependency. Basic Clin Neurosci 2016;7: 283-90 doi: 10.15412/J.BCN.03070401
12. Maaruf A, Kolesnikov YA, Pick CG, Pasternak GW. Removal of polysialylated neural cell adhesion molecule increases morphine analgesia and interferes with tolerance in mice. Brain Res2011; 1404: 55-62. doi:10.1016/j.brainres.2011.06.021
13. Rosen JM, Yaggie RE, Woida PJ, Miller RJ, Schaeffer AJ, Klumpp DJ. TRPV1 and the MCP-1/CCR2 axis modulate post-UTI chronic pain. Trends Pharmacol Sci 2018; 8:1-7. doi: 10.1038/s41598-018-24056-0
14. Seo YJ, Yoon H. The effects of preemptive analgesia of morphine and ketorolac on post-operative pain cortisol O2 saturation and heart Rate. J Kore Acad Nurs 2007; 38: 720-29. doi: 10.4040/jkan.2008.38.5.720
15.SSanchez L, Slosky LM, Thompson BJ, Zhang Y, Laracuente M, Demarko KM, et al. , P-glycoprotein modulates morphine uptake into the CNS a role for the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Plos One2014, 9: 88516. doi: 10.1371/journal.pone.0088516
16. Nasri S, Anoush M, Khatami N. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory effects of fresh onion juice in experimental animals. Af Pharm Pharmacol2012; 6: 1679-84.
17. Jet MF, Ramesh CS, Brown CD, Chiu S, Emmet C, Voronin T, et al. Characterization of the analgesic and anti-inflammatory activities of ketorolac and its enantiomers in the Rat. J Pharm Exp Ther 1999; 288:1288-97.
18. Gaines GC, Jones TA. Effects of acute administration of ketorolac on mammalian vestibular sensory evoked potentials. J Am Assoc Lab Anim Sc i2013; 52: 57-62.
19. Tsagareli MG, Tsiklauri N, Nozadze I, Gurtskaya G. Tolerance effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs microinjected into central amygdala, periaqueductal grey, and nucleus raphe: Possible cellular mechanism. Neural Regen Res 2012; 7: 1029-39. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.13.010
20. Guo S L, Lin C J, Huang H H,Chen L K, Sun W Z. Reversal of morphine with naloxone precipitates haloperidol induced extrapyramidal side effects. J Pain Sym Manage 2006; 31: 391-02. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.03.002
21. Jun G, Kim SH, Yoon YI, Park JY. Intrathecal lamotrigine attenuates antinociceptive morphine tolerance and suppresses spinal glial cell activation in morphine tolerant Rats. J Korean Med Sci2013; 28: 300-07. doi: 10.3346/jkms.2013.28.2.300
22.Ray SB, Saini R, Kumar R. Intrathecal catheterization and drug delivery in rats to compare the analgesic effects of morphine with ketorolac. J Anaesthesiol Clin Pharmacol2011; 27:84-09.
23.Gomezvazquez ME, Hernandezsalazar E, Novelootanez JD, Cabrerapivaral CE, Davalosrodriguez IP, Salazarparamo M. Effect of endovenous morphine vs ketorolac on proinflammatory cytokines during postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. Cir Cir2012; 80:56-62.
24. Uo Y, Kenny R, Cook L, Adams SF, Rutledge T, Romero E, Et al. A novel pharmacologic activity of ketorolac for therapeutic benefit in ovarian cancer patients. Clin Cancer Res 2015; 21: 5064-72 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0461
25.Desmedt C, Demicheli R, Fornili M, Bachir I, Duca M, Viglietti G, etal. Potential benefit of intra operative administration of ketorolac on breast cancer recurrence according to the patient body mass index. J Natl Cancer Inst 2018; 110:1115-22. doi: 10.1093/jnci/djy042

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.183]

26.Kao CW, Wu SC, Lin KC, Chen CL, Huang CJ, Cheng KW, et al. Pain management of living liver donors with morphine with or without ketorolac. Transplant Proc 2012; 44: 360-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.12.040.
27. Sukhtandar DD, Lee H, Rice KC, Ko MC. Differential effects of opioid related ligands and NSAIDs in nonhuman primate models of acute and inflammatory pain. Psychopharmacology 2014; 231:1377-87. doi: 10.1007/s00213-013-3341-0
28. Uphouse LA, Welch SP, Ward CR, Ellis EF, Embrey JP. Antinociceptive activity of intrathecal ketorolac is blocked by the kappa opioid receptor antagonist nor-binaltorphimine. Eur J Pharmacol 1993; 242:53-08.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.183]

Evaluation of the Effects of Ketorolac on Tolerance and Dependence to Morphine in Male Mice

Anoush M[1], Afroogh M[2]*

(Received: August 26, 2018 Accepted: December 23, 2018)

Abstract

Introduction: According to the high prevalence of pathologic and physiologic dependence to morphine as a strong opioid analgesics and tolerance to analgesic effects, it seems inevitable to find solutions to reduce these consequences. Previous studies addressed different types of drugs, such as anti-seizure drugs and anti-psychotics. This study aimed to investigate the effects of ketorolac on tolerance and dependence to the analgesic properties of the chronic use of morphine in male mice.

Materials & Methods: In this study, adult male albino mice were divided into 9 groups. In order to investigate the analgesic tolerance, mice received morphine plus ketorolac either on 5 consecutive days or a single dose in the fifth day. The hot plate test was performed and latency times were recorded. For the evaluation of chemical pain, formalin subplantar injection was administered and the pain marks were recorded. Finally, dependence assessment was performed using naloxone hydrochloride injection on the fifth day, and the withdrawal symptoms were recorded.

Ethic Code:10/90-323-01

Findings: There was a significant difference ($P<0.05$) among the single dose of morphine, normal saline (as the negative control group), and chronic morphine administration; with no significant difference between taking a single dose of morphine or ketorolac in the addicted mice. Regarding the dependence, there was a significant difference ($P<0.05$) between the chronic use of morphine and chronic morphine plus ketorolac administration were reported.

Discussion & Conclusions: It can be concluded that ketorolac have an anti-analgesic effect on chemical pain. It reduces tolerance to morphine anti-analgesic effect and it is capable of reducing the withdrawal syndrome symptoms induced by naloxone.

Keywords: Morphine, Ketorolac, Tolerance, Dependence

1. Applied Pharmacology Research Centre, School of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
2. Dep of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
**Corresponding author Email: Anoushm@zums.ac.ir*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.6.183]