

مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ششم، شماره اول، بهار ۱۳۸۶، ۷-۱۴

بررسی اثر گاباپنتین در افزایش اثر ضد دردی مرفین در آزمون زمان تأخیری پس کشیدن دم (Tail Flick)

دکتر غلامرضا سپهری^۱، منظومه شمسی میمندی^۲، مینا بشیر^۳، رضیه محمدی^۴، عادله محلاتی^۵

دریافت مقاله: ۸۵/۳/۱۶ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۵/۸/۱۰ پذیرش مقاله: ۸۵/۲/۹

چکیده

زمینه و هدف: اوپیوپیدها به عنوان داروهای انتخابی در درمان درد حاد، دارای عوارض جانبی زیادی می‌باشند. استفاده از داروهای دیگر همراه با دوزهای کمتر اپیوپیدها موجب کاهش عوارض جانبی، تحمل و واپستگی به این داروها می‌گردد. لذا در مطالعه حاضر اثر تجویز همزمان گاباپنتین و مرفین در یک مدل درد حاد بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۳۶ سر موش صحرایی نر در ۶ گروه ۶ تایی مورد بررسی قرار گرفتند. اثر ضد دردی گاباپنتین (۳۰ یا ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، زیرجلدی) و مرفین (۰/۵، ۱ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم، زیرجلدی) به تنها یا در ترکیب دو دارو به وسیله آزمون Tail-Flick (زمان تأخیری پس کشیدن دم) در موش‌های صحرایی نر بالغ سالم هر ۱۵ دقیقه تا ۱۰۵ دقیقه اندازه‌گیری شد. گروه کنترل نرمال سالین دریافت کردند. سطح زیر منحنی AUC (Area Under Curve) پس از تزریق در هر گروه به عنوان معیار اثر ضددردی محاسبه شد.

یافته‌ها: گاباپنتین با دوز ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و مرفین در دوزهای ۱ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن اثر ضد دردی معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند ($p < 0.05$). سطح زیر منحنی پس از تزریق ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گاباپنتین در مقایسه با موش‌های کنترل اختلاف معنی‌داری نداشته و به عنوان دوزهای زیر ضددردی محسوب شد. اما تجویز همزمان دو دوز زیر ضددردی گاباپنتین (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و مرفین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) موجب افزایش معنی‌دار شاخص اثر ضددردی سطح زیر منحنی AUC در مقایسه با مرفین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) گردید ($p < 0.001$). تجویز همزمان هر دو دوز گاباپنتین (۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با دوزهای ضددردی ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($p < 0.005$) و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین نیز موجب افزایش معنی‌دار شاخص اثر ضددردی AUC نسبت به مرفین تنها شد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: سطح زیر منحنی پس از تزریق گاباپنتین اثر ضددردی مرفین را چه در مقادیر زیر ضددردی و چه در مقادیر ضددردی در مدل درد حاد به صورت واپسته به دوز افزایش داد.

واژه‌های کلیدی: گاباپنتین، مرفین، تجویز توأم، درد حاد، ضددردی

۱- (نویسنده مسئول) استاد گروه آموزشی فیزیولوژی فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان تلفن: ۰۳۴۱-۳۲۲۰۰۸۱، فاکس: ۰۳۴۱-۳۲۲۱۶۷۲، پست الکترونیکی: gsepehri@yahoo.com

۲- مریب گروه آموزشی فیزیولوژی فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۳- پژوهشگر مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان

۴- دانشجو، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، پژوهشگر مرکز تحقیقات فیزیولوژی کرمان

مقدمه

است. لذا، مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر ضددردی گاباپنتین به تنهاي و همچنین مصرف توازن آن با مقادير زير ضددردي و مقادير ضددردي مرفين در مدل درد حاد با استفاده از آزمون Tail-Flick در موش هاي صحرائي نر انجام گرفت.

مواد و روش ها

در اين مطالعه تجربى ۳۶ سر موش در ۶ گروه ۶ تايی مورد آزمایش قرار گرفتند.

۱- حيوان ها: موش هاي صحرائي نر نژاد ويستار (۳۰۰-۲۰۰ گرم) در قفس هاي سه يا چهار تايی در دماي کنترل شده ($22\pm2^{\circ}\text{C}$) و دوره هاي تاريکي و روشناني ۱۲ ساعته نگهداري شدند. غذا و آب بدون محدوديت در دسترس حيوان ها بود. آزمایش ها در همه گروه ها در دوره روشناني و در يك زمان انجام شد. هر حيوان فقط يك بار استفاده شد و داروها به صورت زير جلدی تزريق شد. هیچ مورد مرگ حيوان طی آزمایش ها مشاهده نشد. آزمایش ها با رعایت ملاحظات اخلاقی در پژوهش انجام شد. اين طرح پژوهشی مورد تأييد كميته اخلاق در پژوهش مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان قرار گرفت.

۲- داروها: داروهاي مورد استفاده گاباپنتين (کمپاني Park، ایتالیا) و سولفات مرفین (تماد، ایران) بود. داروها در نرمال سالين حل شدند. گروه کنترل فقط نرمال سالين دریافت کردند.

۳- اندازه گيري پاسخ ضددردي: درد حاد توسط آزمون Tail-Flick اندازه گيري شد. بدین منظور نور حرارتی به سانتي متر انتهای دم حيوان توسط دستگاه Tail-Flick (PANLAB ۷۱۶۰) تابانده شد و زمان تأخيری پس کشیدن دم (Tail Flick Latency (TFL)) از زمان شروع تاباندن حرارت تا برداشت دم بر حسب ثانیه اندازه گيري شد. شدت نور اشعه به گونه اي تنظيم شد که زمان تأخيری پس کشیدن دم در حيوان هاي گروه کنترل ۳-۵ ثانیه باشد (Base line). جهت جلوگيري از آسيب بافتی، حداکثر زمان تابانیدن نور به دم، ۲۰ ثانیه در نظر گرفته شد [۱۷].

اپيوبيدها هنوز داروهای انتخابی در درمان دردهای شدید می باشند. با این وجود مصرف مزمن داروهای فوق دارای محدودیت هایی است [۱]. استفاده از دوزهای بالای مرفین در درمان درد شدید موجب بروز عوارض جانبی مانند: تهوع، استفراغ و حتی دپرسیون تنفسی می شود [۲]. در دردهای پایدار، میزان مرفین مورد نیاز به علت کاهش اثر ضددردی باید افزایش یابد و در نتیجه منجر به بروز پدیده تحمل و واستگی می گردد. به علاوه انواع خاصی از درد حتی با تجویز اپيوبيدها نیز درمان نمی شوند [۳]. واستگی، تحمل و عدم ایجاد اثر ضددردی مطلوب، استفاده از اپيوبيدها را محدود کرده و در نتیجه استفاده هم زمان از داروهای همراه را مطرح می سازد [۱].

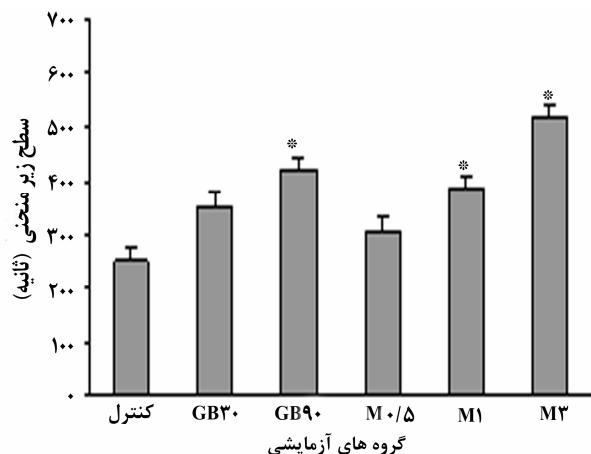
گاباپنتين يك مشابه ساختمني آمينوبوتيريك اسيد است که به عنوان يك داروي ضدصرع عوارض جانبی محدودی دارد [۴-۵] و اثرات ضددردی آن بر طيف وسیعی از انواع درد ثابت شده است [۶]. مطالعات موجود نشان داده است که گاباپنتين در مدل حيواني، درد نوروپاتيک [۷]، نوروپاتي ديباتي [۸]، درد عصب سه قلو [۹] و درد ناشی از عفونت ويروس هرپيس در موش سوری [۱۰] را بهبود می بخشد. همچنین اثر ضددردی گاباپنتين در تست فرمالين (درد التهابي) در موش هاي صحرائي [۱۱-۱۲] و درد بعد از جراحی بررسی شده است [۱۳-۱۴]. به نظر مي رسد که گاباپنتين موجب کاهش انتقال حس درد می گردد [۱۵]. به طوری که هرگاه يك صدمه عصبي وجود داشته باشد، گاباپنتين قادر است اثر ضددردی مرفین را افرايش دهد. برای مثال، در مدل درد نوروپاتي در موش صحرائي، گاباپنتين اثر ضددردی مرفين را افرايش داده است [۱۶].

همچنین بعضی مطالعات باليني نشان داده اند که گاباپنتين موجب کاهش دوز مرفین مورد نیاز بعد از عمل جراحی برداشتن پستان [۱۳] و عمل جراحی ستون فقرات شده است [۱۴]. با اين وجود اکثر مطالعات انجام شده مربوط به اثرات گاباپنتين بر دردهای مزمن و دردهای التهابي بوده و اثر گاباپنتين بر دردهای حاد مورد بررسی دقیق قرار نگرفته

موس صحرایی در هر گروه می‌باشدند. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل آنالیز گردید و با مقادیر $p < 0.05$ معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

اثر ضددردی مرفین و گاباپنتین در آزمون Tail Flick: تزریق مجازی مرفین و گاباپنتین در دوزهای مختلف، مرفین $10/0$ ، 3 و 1 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گاباپنتین (30 و 90 میلی‌گرم بر کیلوگرم) به حداقل 6 موس صحرایی نر بالغ به صورت زیرجلدی انجام شد. تجویز مرفین با مقادیر 1 و 3 میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش معنی‌داری (AUC) در اثر ضددردی مرفین و سطح زیر منحنی (ZFL) در مقایسه با گروه کنترل گردید. ولی تجویز $5/0$ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین به موش‌های صحرایی موجب تغییر معنی‌داری در اثر ضددردی و سطح زیر منحنی در مقایسه با گروه کنترل (Subanalgesic) نشد و این دوز به عنوان دوز زیر ضددردی در نظر گرفته شد (نمودار ۱).



نمودار ۱- اثر ضددردی تزریق زیر جلدی دوزهای مختلف گاباپنتین و مرفین در آزمون Tail Flick در موش‌های صحرایی. گاباپنتین با دوزهای 30 و 90 (GB^{30} و GB^{90}) میلی‌گرم بر کیلوگرم و مرفین با دوزهای $0/0$ ($M^{0/0}$)، 1 (M^1) و 3 (M^3) میلی‌گرم بر کیلوگرم به گروه درمانی و یا نرمال سالین ($0/0$ میلی‌لیتر) به گروه کنترل (vehicle) تزریق شد. سطح زیر منحنی نشانگر اثر ضددردی در هر گروه است. گاباپنتین در دوز 90 میلی‌گرم و مرفین در دوزهای 1 و 3 میلی‌گرم موجب افزایش معنی‌دار AUC نسبت به گروه کنترل گردید. داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ برای حداقل 6 سر حیوان در هر گروه بیان شده‌اند.

*: $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل (Vehicle).

برای هر حیوان زمان تأخیری پس کشیدن دم قبل از تجویز داروها سه بار اندازه‌گیری شد و میانگین سه اندازه‌گیری قبل از تجویز دارو، Base line به عنوان زمان تأخیری پس کشیدن دم در نظر گرفته شد و زمان‌های تأخیری در هر 15 دقیقه تا 105 دقیقه بعد از تجویز دارو یا سالین نرمال اندازه‌گیری شد.

اثر ضددردی به صورت سطح زیر منحنی پاسخ‌های تأخیری پس کشیدن دم از 15 دقیقه تا 105 دقیقه بعد از تجویز دارو در نظر گرفته شد. برای محاسبه سطح زیر منحنی یا AUC (Area Under the Curve) براساس قانون ذوزنقه‌ها از روش زیر استفاده شد: سطح زیر منحنی بر اساس TFL (زمان تأخیری پس کشیدن دم) در دقایق 15 ، 30 ، 45 ، 60 ، 75 ، 90 ، 105 بر اساس فرمول ذیل محاسبه می‌گردد [۱۸].

$$AUC_{(min.sec)} = 15 \times TFL [(min 15) + (min 30) + (min 45) + (min 60) + \dots + (min 105)/2]$$

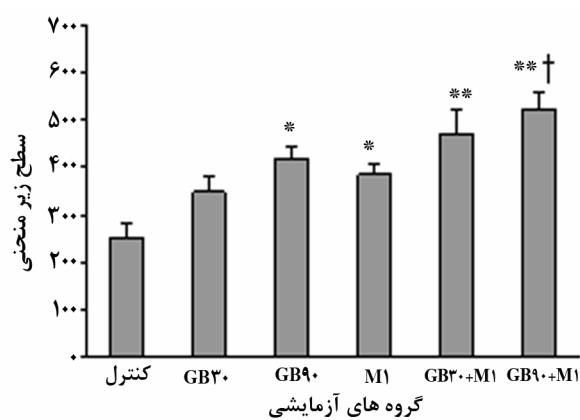
۴- آزمایش‌ها: در این مطالعه تجربی حیوان‌ها در آزمایش اول، ابتدا نرمال سالین دریافت کردند ($0/5cc$). بعد از 10 دقیقه نرمال سالین ($0/5cc$ ، یا گاباپنتین با دوزهای 30 یا 90 میلی‌گرم و یا مرفین (دوزهای $0/0$ ، 1 و 3 میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کرده و سپس زمان‌های تأخیری پس کشیدن دم طبق روش کار به مدت 105 دقیقه اندازه‌گیری شد.

در آزمایش دوم حیوان‌ها، ابتدا محلول تازه گاباپنتین با دوز 30 یا 90 میلی‌گرم بر کیلوگرم و پس از 5 دقیقه دوزهای مختلف مرفین ($0/0$ ، 1 و 3 میلی‌گرم بر کیلوگرم) را دریافت می‌کردند و سپس زمان‌های تأخیری پس کشیدن دم توسط دستگاه Tail Flick اندازه‌گیری می‌شد. حیوان‌ها گاباپنتین را 10 دقیقه قبل از مرفین دریافت کردند، زیرا حداکثر اثر ضددردی مرفین بعد از حدود 60 دقیقه حاصل می‌شود در حالی که حداکثر اثر ضددردی گاباپنتین بعد از 70 دقیقه ظاهر می‌گردد [۱۹].

۵- آنالیز آماری: آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و سپس آزمون Dunnet برای ارزیابی سطح معنی‌داری نتایج استفاده شد. داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ در حداقل 6

تجویز هم‌زمان گاباپنتین در هر دو دوز (۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) موجب افزایش معنی‌دار AUC در مقایسه با مرفین به تنها‌ی، شده است ($p < 0.005$). بدین معنی که تجویز مقادیر ضددردی و زیر ضددردی گاباپنتین موجب تشدید اثر ضددردی دوز مؤثر مرفین شده است.

آنالیز واریانس نشان داد که گاباپنتین در دوز ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (اما نه ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و مرفین در دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به تنها‌ی AUC را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری ($p < 0.005$) افزایش داده است (نمودار ۳).



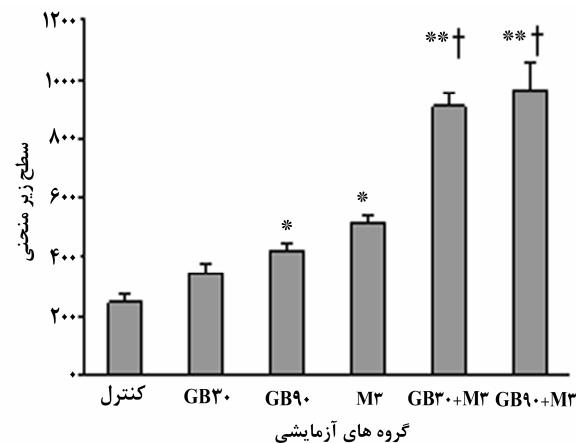
نمودار ۳- اثر ضددردی دوزهای مختلف گاباپنتین روی مرفین ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم در آزمون Tail-Flick. گاباپنتین به میزان ۳۰ (GB30) و ۹۰ (GB90) میلی‌گرم بر کیلوگرم و مرفین به میزان ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم (M1)، گاباپنتین ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین (GB30+M1) و گاباپنتین به میزان ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین (GB90+M1) از طریق زیر جلدی به موش‌های صحرایی تزریق گردید. سطح زیرمنحنی AUC نشانگر اثر ضددردی در هر گروه است. تجویز مرفین به تنها‌ی و همراه گاباپنتین (۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) موجب افزایش معنی‌دار AUC نسبت به کنترل شد. تجویز گاباپنتین به میزان ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم همراه با مرفین موجب افزایش معنی‌دار AUC نسبت به مرفین تنها شد. داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ برای حداقل ۶ حیوان در هر گروه بیان شده‌اند.

*: $p < 0.05$ و **: $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل. †: $p < 0.05$ در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین.

برای تعیین تأثیر تجویز توأم گاباپنتین و مرفین، سطح زیر منحنی متعاقب تجویز توأم با AUC مرفین به تنها‌ی مقایسه گردید. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تجویز گاباپنتین (۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با مرفین (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)،

هم‌چنین تجویز گاباپنتین با مقادیر ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب اثر ضددردی معنی‌داری ($p < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل شد. ولی تجویز گاباپنتین به میزان ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش‌های صحرایی، اثر ضددردی قابل ملاحظه‌ای را در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد و لذا به عنوان دوز زیر ضددردی در نظر گرفته شد.

اثر تجویز توأم گاباپنتین با مقادیر ضددردی مرفین در آزمون Tail Flick: سطح زیر منحنی پس از تزریق ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین به تنها‌ی و همراه با هر دو دوز گاباپنتین افزایش معنی‌داری ($p < 0.05$) نسبت به گروه کنترل داشت (نمودار ۲).



نمودار ۲- اثر ضددردی دوزهای مختلف گاباپنتین و اثر تجویز توأم آن با دوز ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین در آزمون Tail Flick به موش‌های صحرایی.

گاباپنتین به میزان ۳۰ (GB30) و ۹۰ (GB90) میلی‌گرم بر کیلوگرم و مرفین به میزان ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم (M3)، گاباپنتین به میزان ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین (GB30+M3) و گاباپنتین به میزان ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین (GB90+M3) از طریق زیر جلدی به موش‌های صحرایی تزریق گردید. تجویز مرفین به تنها‌ی و همراه گاباپنتین (۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) موجب افزایش معنی‌دار AUC نسبت به کنترل شد. گاباپنتین (۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) همراه با مرفین موجب افزایش معنی‌دار AUC نسبت به مرفین تنها شد. داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ برای حداقل ۶ حیوان در هر گروه بیان شده‌اند.

*: $p < 0.05$ و **: $p < 0.005$ در مقایسه با گروه کنترل. †: $p < 0.05$ در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین.

برای تعیین تأثیر گاباپنتین، AUC متعاقب تجویز توأم با مرفین تنها نیز مقایسه شد. آنالیز واریانس نشان داد که

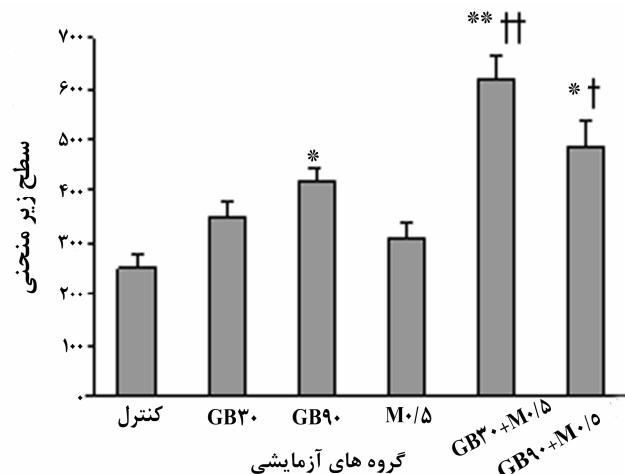
برای تعیین تأثیر گاباپنتین، گروههایی که هر دو دارو را دریافت کرده بودند با گروهی که تنها مرفین تجویز شده بود نیز مقایسه شدند. ANOVA نشان داد که ترکیب گاباپنتین ۹۰ و نیز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (دوز زیر ضددردی) با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین می‌تواند سطح زیر منحنی اثر ضددردی را در مقایسه با مرفین به تنها، به صورت معنی‌داری افزایش دهد ($p < 0.05$ و $p < 0.001$) (نمودار ۴). در واقع مرفین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گاباپنتین ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم که اثر ضددردی نداشتند پس از تجویز همزمان، اثر ضددردی معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند (نمودار ۴).

بحث

درد، یک احساس ناخوشایند و یا تجربه هیجانی است که می‌تواند همراه با آسیب بالقوه بافتی [۲۰] باشد. به علت پیچیدگی و تظاهرات چندگانه درد، درمان درد حاد، موضوع بسیاری از مطالعات بالینی و آزمایشگاهی است. مرفین و سایر اوپیوپیدها، درمان انتخابی درد حاد به شمار می‌روند اما موجب بروز تحمل، وابستگی و بسیاری عوارض جانبی دیگر نیز می‌گردند [۱۱]. از این‌رو بکارگیری همزمان داروهایی که بتوانند اثر ضددردی مقادیر کم مرفین را تقویت کند از نظر بالینی حائز اهمیت است. مطالعات نشان داده است گاباپنتین که یک آنالوگ گاما‌آمینوبوتیریک اسید (گابا) است علاوه بر خاصیت ضدصرع بر علیه دردهای نوروپاتیک، التهابی و همچنین بر بسیاری از انواع دیگر درد مؤثر بوده و می‌تواند در این خصوص به عنوان یک داروی ضد درد و یا داروی همراه مطرح شود. مکانیزم اثر گاباپنتین بر دردهای نوروپاتیک و التهابی دقیقاً مشخص نشده است. مکانیزم‌های متعددی برای توجیه اثر ضددردی گاباپنتین در دردهای التهابی و نوروپاتیک پیشنهاد شده است، این مکانیسم‌ها پیوند با گیرندهای (B) GABA، فعال شدن کانال‌های پتاسیم حساس به ATP، تغییر در جریان ورود یون کلسیم به سلول را، شامل می‌شود ولی اخیراً جزء آلفا-۲ دلتای کانال‌های نوع N-وابسته به کلسیم در

موجب افزایش معنی‌دار AUC در مقایسه با مرفین به تنها بی شد ($p > 0.05$) ولی تنها تجویز توأم دوز ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گاباپنتین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین توانست موجب افزایش معنی‌دار AUC در مقایسه با مرفین به تنها بی شود ($p < 0.05$) (نمودار ۳).

اثر تجویز توأم گاباپنتین برقادیرزیر ضددردی مرفین در آزمون Tail Flick: در حالی که سطح زیر منحنی (AUC) اثر ضددردی مرفین در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نداشت ولی تجویز توأم آن با گاباپنتین در هر دو دوز ۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش AUC نسبت به گروه کنترل شد ($p < 0.05$ و $p < 0.001$) (نمودار ۴).



نمودار ۴- اثر ضددردی دوزهای مختلف گاباپنتین روی مرفین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در آزمون Tail-Flick. گاباپنتین به میزان ۳۰ (GB30) و ۹۰ (GB90) میلی‌گرم بر کیلوگرم، مرفین به میزان ۵۰ (M50) و گاباپنتین ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین (GB30+M50) و گاباپنتین ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین (GB90+M50) از طریق زیر جلدی به موش‌های صحرایی تزریق گردید. سطح زیر منحنی AUC نشانگر اثر ضددردی در هر گروه است. تجویز گاباپنتین به میزان ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و مرفین همراه گاباپنتین موجب افزایش معنی‌دار AUC نسبت به کنترل شد. تجویز گاباپنتین به همراه دوز زیر ضددردی مرفین، موجب افزایش معنی‌دار AUC نسبت به مرفین تنها شد. دادهای به صورت Mean \pm SEM برای حداقل ۶ حیوان در هر گروه بیان شده‌اند.

*: $p < 0.05$ و **: $p < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل. †: $p < 0.05$ و ‡: $p < 0.01$ در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین

کاهش داده است [۱۶]. علاوه بر اين، در مطالعه ديگري، تجويز همزمان داخل نخاعي گاباپنتین با مرفين، درد التهابي را در فاز دوم آزمون فرمالين در موش هاي صحرائي کاهش داده است [۲۵]. همچنين تجويز داخل نخاعي دوز هاي زير ضدردي گاباپنتین به صورت معني داري زمان تأخيری پس کشیدن دم را بعد از دوز زير ضدردي مرفين افزایش داد [۱۷]. در اين مطالعه تقويت اثر ضدردي مرفين، به وسile مقادير کم گاباپنتین به خوبی نشان داده شد. زيرا در نمودار ۴ دوز زير ضدردي گاباپنتین همراه با دوز زير ضدردي مرفين نه تنها بي دردي ايجاد كرد بلكه AUC آن حتی بيش از

حداكثر دوز مؤثر يا ۳ ميلى گرم بر كيلو گرم مرفين بود.

مطالعه حاضر می تواند بيانگر اين پدیده باشد که گاباپنتین مکانيسم هاي ضدردي نخاعي را نه فقط در يك سистем عصبي آسيب ديده، بلكه در مدل درد حاد Tail Flick نيز تقويت می کند. زيرا آزمون Tail Flick عملکرد رفلکسي درد را در يك سистем نرمال نشان می دهد که می تواند به وسile مکانيزم هاي نخاعي و فوق نخاعي کنترل شود [۲۶]. از اينروスト که اين مدل درد حاد می تواند نشان دهنده اثر ضدردي گاباپنتین به تنها يي و يا همراه با مرفين در سطح نخاعي باشد.

بنابراین، گاباپنتین به عنوان يك داروي مطمئن [۴-۵] می تواند همراه با مرفين در درمان درد حاد در يك سистем عصبي سالم نيز به کار رود. حتی مطالعات نشان داده اند که تجويز طولاني مدت اين ترکيب از ايجاد تحمل به مرفين جلوگيری کرده و بعضی از علائم سندروم ترك مرفين را کاهش می دهد [۱۹]. بدین ترتیب گاباپنتین در درمان سندروم ترك اوپیوپیدها می تواند مفید باشد [۲۴].

نتيجه گيري

به طور خلاصه نتایج مطالعه حاضر نشان داد که گاباپنتین به صورت وابسته به دوز بر دردهای حاد در آزمون Tail Flick در موش هاي صحرائي مؤثر است. علاوه تجويز توأم مقادير زير ضدردي و مقادير ضدردي آن موجب تقويت اثر ضدردي Tail مقادير زير ضدردي و مقادير ضدردي مرفين در آزمون

نخاع را به عنوان محل اصلی اثر گاباپنتین پيشنهاد کرده اند [۲۱، ۲۴، ۵].

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجويز دوز بالاي گاباپنتین (۰ ميلى گرم بر كيلو گرم، زير جلدی) در موش هاي صحرائي داراي اثر ضدردي همانند مرفين با دوز هاي (۳ و ۱ ميلى گرم بر كيلو گرم، زير جلدی) در آزمون Tail-Flick است. در تأييد اين يافته Dixit نيز در مطالعه خود در يافت که گاباپنتین به صورت وابسته به دوز زمان تأخيری را در تست حرارتی Hot-plate افزایش می دهد و در موش هاي صحرائي با دوز ۹۰ ميلى گرم بر كيلو گرم، اثر ضدردي مشابه ۳ ميلى گرم بر كيلو گرم مرفين، ايجاد می کند [۱۱]. در سطح نخاعي نيز ۵۰۰ ميكرو گرم گاباپنتین اثر ضدردي مشابه ۳۰۰ ميكرو گرم مرفين داشته است [۱۷]. اما در مقابل مطالعات ديگر نشان داده اند که گاباپنتین در آزمون Tail-Flick [۲۱] و همچنان در فاز اوليه آزمون فرمالين که مدل ديگر درد حاد است، اثر ضدردي ندارد [۱۵، ۲۲]. اين تفاوت در نتایج می تواند اين مسئله را مطرح کند که گاباپنتین در انتقال درد در محل گيرنده و در آستانه درد تغييری ايجاد نمي کند اما ممکن است اثر تسهيل کننده ای بر پاسخ هاي ضدردي در نرون هاي شاخ خلفي نخاع داشته باشد [۶].

گاباپنتین می تواند به عنوان يك درمان کمکي در درمان درد مطرح شود. مطالعه حاضر نيز نشان داد که اين دارو می تواند اثر ضدردي دوز هاي ۱ و ۳ ميلى گرم بر كيلو گرم مرفين را، به طور معني داري در موش هاي صحرائي افزایش دهد. در تعدادي از داوطلبين سالم، گاباپنتین به تنها يي هيج اثر ضدردي نشان نداد، اما اثر ضدردي مرفين را افزایش داد [۲۳]. اين يافته در مطالعات ديگري نيز ديده شده است به طور مثال دوز منفرد گاباپنتین، نياز مرفين بعد از عمل جراحی برداشتمن پستان را کاهش داد [۲۴] که عملکرد آن مشابه عملکرد آنتاگونويست هاي NMDA بود [۱۳، ۲۳]. در مدل هاي حيواني درد نيز نتایج مشابه به دست آمده است. در مدل درد احشائي، تجويز داخل نخاعي دوز هاي زير ضدردي گاباپنتین و مرفين به صورت معني داري رفتارهای درد را

مرفین را افزایش می‌دهد.

flick در موش‌های صحرابی نر گردیده است. همچنین دوز زیر ضددردی گاباپنتین، اثر دوزهای ضددردی و زیر ضددردی

References

- [1] Way W, Fields HL, Schumacher MA. Opioid analgesics and antagonists, in Basic and Clinical Pharmacology, B.G. Katzung, Editor. Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies, USA. 2001; pp: 512-32.
- [2] Dickenson AH. Neurophysiology of opioid poorly responsive pain. *Cancer Surv*, 1994; 21: 5-16.
- [3] Portenoy RK. Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. *Cancer Surv*, 1994; 21: pp: 49-65.
- [4] Haig GM, Bockbrader HN, Wesche DL, Boellner SW, Ouellet D, Brown RR. Single-dose gabapentin pharmacokinetics and safety in healthy infants and children. *J Clin Pharmacol*, 2001; 41(5): 507-14.
- [5] Rose MA, Kam PC. Gabapentin:pharmacology and its use in pain management. *Anesthesia*, 2002; 57(5): 451-62.
- [6] Mao J, Chen LL. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg*, 2000; 91(3): 680-7.
- [7] Abdi S, Lee DH, Chung JM. The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin, and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg*, 1998; 87(6): 1360-6.
- [8] Cesena RM, Calcutt NA. Gabapentin prevents hyperalgesia during the formalin test in diabetic rats. *Neurosci Lett*, 1999; 262(2): 101-4.
- [9] Christensen D, Gautron M, Guilbaud G, Kayser V. Effect of gabapentin and lamotrigine on mechanical allodynia-like behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Pain*. 2001; 93(2): 147-53.
- [10] Takasaki I, Andoh T, Nojima H, Shiraki K, Kuraishi Y. Gabapentin antinociception in mice with acute herpetic pain induced by herpes simplex virus infection. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001; 296(2): 270-5.
- [11] Dixit R, Bhargava VK, Kaur N. Antinociceptive effect of gabapentin in the formalin test. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1999; 21(7): 481-2.
- [12] Patel S, Naeem S, Kesinghand A, Froest I, Capogno M, Jrban L, et al. The effects of GABA(B) agonists and gabapentin on mechanical hyperalgesia in models of neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Pain*. 2001; 90(3): 217-26.
- [13] Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology*. 2002; 97(3): 560-4.
- [14] Turan A, Karamanlioglu B, Memis D, Usar P, Pamukcu Z, Ture M. Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery. *Anesthesiology*. 2004; 100(4): 935-8.
- [15] Gilron I. Is gabapentin a “Broad Spectrum” Analgesic? *Anesthesiology*, 2002; 97: 537-9.
- [16] Smiley MM, Lu Y, Vera-Portocarrero LP, Zidan A, Westlund KN. Intrathecal gabapentin enhances the analgesic effects of subtherapeutic dose morphine in a rat experimental pancreatitis model. *Anesthesiology*. 2004; 101(3): 759-65.
- [17] Shimoyama M, Shimoyama N, Inturrisi CE, Elliott KJ. Gabapentin enhances the antinociceptive effects of spinal morphine in the rat tail-flick test. *Pain*. 1997; 72(3): 375-82.
- [18] Sahebgharani M, Zarrindast M. Effect of alpha-adrenoceptor agents on imipramine-induced antinociception in nerve-ligated mice. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2001; 11(2): 99-104.
- [19] Meimandi MS, Mobasher M, Sepehri GR. Gabapentin increases analgesic effect of chronic use of morphine while decreases withdrawal signs. *Int J Pharmacol*, 2005; 1(1): 161-5.
- [20] Pain , IASP pain terminology. Classification of pain, in IASP Task force on Taxonomy, H.B. Mersky, N, Editor. Seattle , USA. 1994; pp: 209-14.

- [21] Taylor CP. Mechanisms of action of gabapentin. *Rev Neurol (Paris)*, 1997; 153 (Suppl 1): 39-45.
- [22] Field MJ, Oles RJ, Lewis AS, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol*, 1997; 121(8): 1513-22.
- [23] Eckhardt K, Amman S, Hofmann U, Riebe A, Guyeler N, Mikus G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg*, 2000; 91(1): 185-91.
- [24] Martinez-Raga J, Sabater A, Perez-Galvez B, Castellano M, Cervera G. Add-on gabapentin in the treatment of opiate withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004; 28(3): 599-601.
- [25] Grabow TS, Dougherty PM. Gabapentin produces dose-dependent antinociception in the orofacial formalin test in the rat. *Reg Anesth Pain Med*, 2002; 27(3): 277-83.
- [26] Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR, Jacobson LO, Kassotakis L, Thomapson J, et al. The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol*, 1997; 324(2-3): 153-60.