مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ششم، شماره اول، بهار ۱۳۸۶، ۱۴-۷

بررسی اثر گاباپنتین در افزایش اثر ضد دردی مرفین درآزمون زمان تأخیری پس کشیدن دم (Tail Flick) در موش‌های صحرایی نر

دکتر غلامرضا سپهری[۱]، منظومه شمسی‌میمندی[۲]، مینا مبشر[۳]، رضیه محمدی[۴]، عادله محلاتی[۴]

دریافت مقاله: ۸۵/۳/۱۶ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۵/۸/۱۰ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۵/۱۲/۲۴ پذیرش مقاله: ۸۶/۲/۹

چکیده

زمینه و هدف: اوپیوییدها به عنوان داروهای انتخابی در درمان درد حاد، دارای عوارض جانبی زیادی می‌باشند. استفاده از داروهای دیگر همراه با دوزهای کمتر اپیوییدها موجب کاهش عوارض جانبی، تحمل و وابستگی 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 تنهایی 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 ($p<۰/۰۵$). 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 (۰/۵میلی‌گرم بر کیلوگرم) موجب افزایش معنی‌دار شاخص اثر ضددردی سطح زیر منحنی AUC در مقایسه با مرفین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) گردید ($p<۰/۰۰۱$). تجویز هم‌زمان هر دو دوز گاباپنتین (۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با دوزهای ضددردی ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($p<۰/۰۰۵$) و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین نیز موجب افزایش معنی‌دار شاخص اثر ضددردی AUC نسبت به مرفین تنها شد ($p<۰/۰۵$).

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 وابسته به دوز افزایش داد.

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

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

۲- مربی 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

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.2.4]

مقدمه

اوپیوییدها هنوز داروهای انتخابی در درمان دردهای شدید می‌باشند. با این وجود مصرف مزمن داروهای فوق دارای محدودیت‌هایی است [۱]. استفاده از دوزهای بالای مرفین در درمان درد شدید موجب بروز عوارض جانبی مانند: تهوع، استفراغ و حتی دپرسیون تنفسی می‌شود [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 وابستگی می‌گردد. به علاوه انواع خاصی از درد حتی با تجویز اپیوییدها نیز درمان نمی‌شوند [۳]. وابستگی، تحمل و عدم ایجاد اثر ضددردی مطلوب، استفاده از اوپیوییدها را محدود کرده و در نتیجه استفاده هم‌زمان از داروهای همراه را مطرح می‌سازد [۱].

گاباپنتین یک مشابه ساختمانی آمینوبوتیریک اسید است که به عنوان یک داروی ضدصرع عوارض جانبی محدودی دارد [۵-۴] و اثرات ضددردی آن بر طیف وسیعی از انواع درد ثابت شده است [۶]. مطالعات موجود نشان داده است که گاباپنتین در مدل حیوانی، درد نوروپاتیک [۷]، نوروپاتی دیابتی [۸]، درد عصب سه قلو [۹] و درد ناشی از عفونت ویروس هرپس در موش سوری [۱۰] را بهبود می‌بخشد. هم‌چنین اثر ضددردی گاباپنتین در تست فرمالین (درد التهابی) در موش‌های صحرایی [۱۲-۱۱] و درد بعد از جراحی بررسی شده است [۱۴-۱۳]. به نظر می‌رسد که گاباپنتین موجب کاهش انتقال حس درد می‌گردد [۱۵]. به طوری که هرگاه یک صدمه عصبی وجود داشته باشد، گاباپنتین قادر است اثر ضددردی مرفین را افزایش دهد. برای مثال، در مدل درد نوروپاتی در موش صحرایی، گاباپنتین اثر ضددردی مرفین را افزایش داده است [۱۶].

هم‌چنین بعضی مطالعات بالینی نشان داده‌اند که گاباپنتین موجب کاهش دوز مرفین مورد نیاز بعد از عمل جراحی برداشتن پستان [۱۳] و عمل جراحی ستون فقرات شده است [۱۴]. با این وجود اکثر مطالعات انجام شده مربوط به اثرات گاباپنتین بر دردهای مزمن و دردهای التهابی بوده و اثر گاباپنتین بر دردهای حاد مورد بررسی دقیق قرار نگرفته است. لذا، مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر ضددردی گاباپنتین به تنهایی و هم‌چنین مصرف توأم آن با مقادیر زیر ضددردی و مقادیر ضددردی مرفین در مدل درد حاد با استفاده از آزمون Tail-Flick در موش‌های صحرایی نر انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی ۳۶ سر موش در ۶ گروه ۶ تایی مورد آزمایش قرار گرفتند.

۱- حیوان‌ها: موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (۳۰۰-۲۰۰ گرم) در قفس‌های سه یا چهار تایی در دمای کنترل شده (۲۲±۲°C) و دوره‌های تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. غذا و آب بدون محدودیت در دسترس حیوان‌ها بود. آزمایش‌ها در همه گروه‌ها در دوره روشنایی و در یک زمان انجام شد. هر حیوان فقط یک بار استفاده شد و داروها به صورت زیرجلدی تزریق شد. هیچ مورد مرگ حیوان طی آزمایش‌ها مشاهده نشد. آزمایش‌ها با رعایت ملاحظات اخلاقی در پژوهش انجام شد. این طرح پژوهشی مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان قرار گرفت.

۲- داروها: داروهای مورد استفاده گاباپنتین (کمپانی Park Davis، ایتالیا) و سولفات مرفین (تماد، ایران) بود. داروها در نرمال سالین حل شدند. گروه کنترل فقط نرمال سالین دریافت کردند.

۳- اندازه‌گیری پاسخ ضددردی: درد حاد توسط آزمون Tail-Flick اندازه‌گیری شد. بدین منظور نور حرارتی به ۸-۵ سانتی‌متر انتهای دم حیوان توسط دستگاه Tail-Flick (PANLAB۷۱۶۰) تابانده شد و زمان تأخیری پس کشیدن دم Tail Flick Latency (TFL) از زمان شروع تاباندن حرارت تا برداشتن دم بر حسب ثانیه اندازه‌گیری شد. شدت نور اشعه به گونه‌ای تنظیم شد که زمان تأخیری پس کشیدن دم در حیوان‌های گروه کنترل ۵-۳ ثانیه باشد (Base line). جهت جلوگیری از آسیب بافتی، حداکثر زمان تابانیدن نور به دم، ۲۰ ثانیه در نظر گرفته شد [۱۷].

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.2.4]

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 ۱۵ دقیقه تا ۱۰۵ دقیقه بعد از تجویز دارو یا سالین نرمال اندازه‌گیری شد.

اثر ضددردی به صورت سطح زیر منحنی پاسخ‌های تأخیری پس کشیدن دم از ۱۵دقیقه تا ۱۰۵ دقیقه بعد از تجویز دارو در نظر گرفته شد. برای محاسبه سطح زیر منحنی یا Area Under the Curve(AUC) براساس قانون ذوزنقه‌ها از روش زیر استفاده شد: سطح زیر منحنی بر اساس TFL (زمان تأخیری پس کشیدن دم) در دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۷۵، ۹۰، ۱۰۵ بر اساس فرمول ذیل محاسبه می‌گردد [۱۸].

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

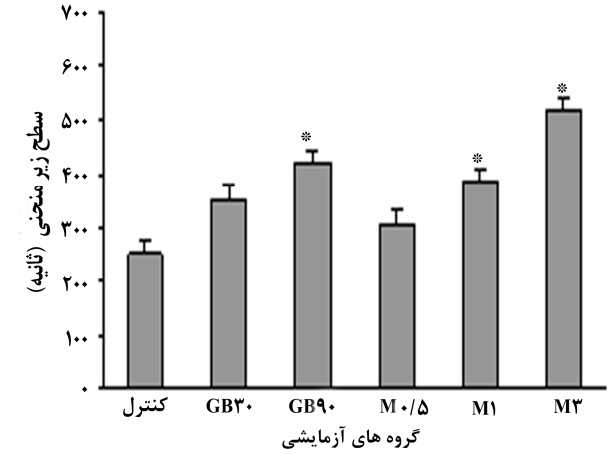
۴-آزمایش‌ها: در این مطالعه تجربی حیوان‌ها در آزمایش اول، ابتدا نرمال سالین دریافت کردند (۰/۵cc). بعد از ۱۰ دقیقه نرمال سالین (۰/۵cc)، یا گاباپنتین با دوزهای ۳۰ یا ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و یا مرفین (دوزهای ۰/۵، ۱ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کرده و سپس زمان‌های تأخیر پس کشیدن دم طبق روش کار به مدت ۱۰۵ دقیقه اندازه‌گیری شد.

در آزمایش دوم حیوان‌ها، ابتدا محلول تازه گاباپنتین با دوز ۳۰ یا ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و پس از ده دقیقه دوزهای مختلف مرفین (۰/۵، ۱ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را دریافت می‌کردند و سپس زمان‌های تأخیری پس کشیدن دم توسط دستگاه Tail Flick اندازه‌گیری می‌شد. حیوان‌ها گاباپنتین را ۱۰ دقیقه قبل از مرفین دریافت کردند، زیرا حداکثر اثر ضددردی مرفین بعد از حدود ۶۰ دقیقه حاصل می‌شود در حالی که حداکثر اثر ضددردی گاباپنتین بعد از ۷۰ 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±SEM در حداقل ۶ موش صحرایی در هر گروه می‌باشند. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل آنالیز گردید و با مقادیر $p<۰/۰۵$ معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

اثر ضددردی مرفین و گاباپنتین در آزمون Tail Flick: تزریق مجزای مرفین و گاباپنتین در دوزهای مختلف، مرفین (۰/۵، ۱ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گاباپنتین (۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به حداقل ۶ موش صحرایی نر بالغ به صورت زیرجلدی انجام شد. تجویز مرفین با مقادیر ۱ و ۳ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش معنی‌داری ($p<۰/۰۵$) در اثر ضددردی مرفین و سطح زیر منحنی (AUC) در مقایسه با گروه کنترل گردید. ولی تجویز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین به موش‌های صحرایی موجب تغییر معنی‌داری در اثر ضددردی و سطح زیر منحنی در مقایسه با گروه کنترل نشد و این دوز به عنوان دوز زیر ضددردی (Subanalgesic) در نظر گرفته شد (نمودار ۱).



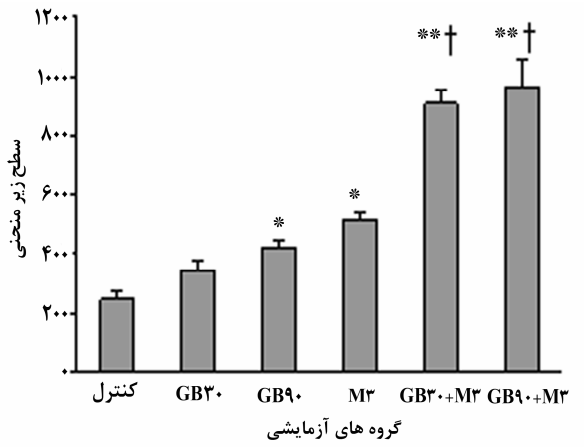
نمودار ۱- اثر ضددردی تزریق زیر جلدی دوزهای مختلف گاباپنتین و مرفین در آزمون Tail Flick در موش‌های صحرایی. گاباپنتین با دوزهای ۳۰ (GB۳۰) و ۹۰ (GB۹۰) میلی‌گرم بر کیلوگرم و مرفین با دوزهای ۰/۵ (M۰/۵)، ۱ (M۱) و ۳ (M۳) میلی‌گرم بر کیلوگرم به گروه درمانی و یا نرمال سالین (۰/۵ میلی‌لیتر) به گروه کنترل (vehicle) تزریق شد. سطح زیر منحنی نشانگر اثر ضددردی در هر گروه است. گاباپنتین در دوز ۹۰ میلی‌گرم و مرفین در دوزهای ۱ و ۳ میلی‌گرم موجب افزایش معنی‌دار AUC نسبت به گروه کنترل گردید. داده‌ها به صورت Mean± SEM برای حداقل ٦ سر حیوان در هر گروه بیان شده‌اند.

****: $p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه کنترل (Vehicle).***

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.2.4]

هم‌چنین تجویز گاباپنتین با مقادیر ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب اثر ضددردی معنی‌داری (p<۰/۰۵) 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 توام گاباپنتین با مقادیر ضددردی مرفین در آزمون Tail Flick: سطح زیر منحنی پس از تزریق ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین به تنهایی و همراه با هر دو دوز گاباپنتین افزایش معنی‌داری (p< ۰/۰۰۵، p< ۰/۰۵) نسبت به گروه کنترل داشت (نمودار ۲).



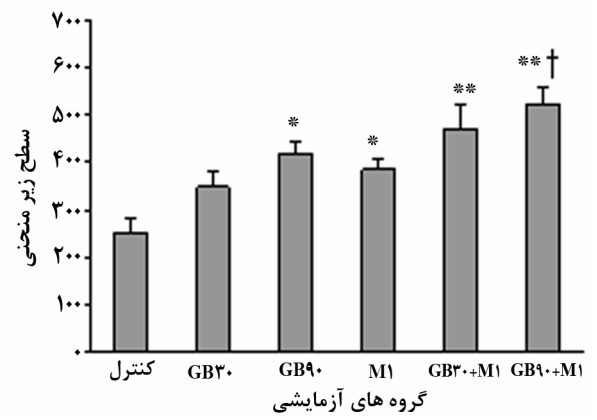
نمودار ۲- اثر ضددردی دوزهای مختلف گاباپنتین و اثر تجویز توام آن با دوز ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین در آزمون Tail Flick در موش‌های صحرایی.

گاباپنتین به میزان ۳۰ (GB۳۰) و ۹۰ (GB۹۰) میلی‌گرم بر کیلوگرم و مرفین به میزان ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم (M۳)، گاباپنتین ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین (GB۳۰+M۳) و گاباپنتین به میزان ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین (GB۹۰+M۳) از طریق زیر جلدی به موش‌های صحرایی تزریق گردید. تجویز مرفین به تنهایی و همراه گاباتنین (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± SEM برای حداقل ٦ حیوان در هر گروه بیان شده‌اند.

: p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل. **: p<۰/۰۰۵ در مقایسه با گروه کنترل.†: p<۰/۰۰۵ در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین.

برای تعیین تأثیر گاباپنتین، AUC متعاقب تجویز توام با AUC مرفین تنها نیز مقایسه شد. آنالیز واریانس نشان داد که تجویز هم‌زمان گاباپنتین در هر دو دوز (۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) موجب افزایش معنی‌دار AUC در مقایسه با مرفین به تنهایی، شده است (p<۰/۰۰۵). 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 تنهایی، AUC را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری (p<۰/۰۵) 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 (GB۳۰) و ۹۰ (GB۹۰) میلی‌گرم بر کیلوگرم و مرفین به میزان ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم (M۱)، گاباپنتین ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین (GB۳۰+M۱) و گاباپنتین به میزان ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین (GB۹۰+M۱) از طریق زیر جلدی به موش‌های صحرایی تزریق گردید. سطح زیرمنحنی AUC نشانگر اثر ضددردی در هر گروه است. تجویز مرفین به تنهایی و همراه گاباتنین (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± SEM برای حداقل ٦ حیوان در هر گروه بیان شده‌اند

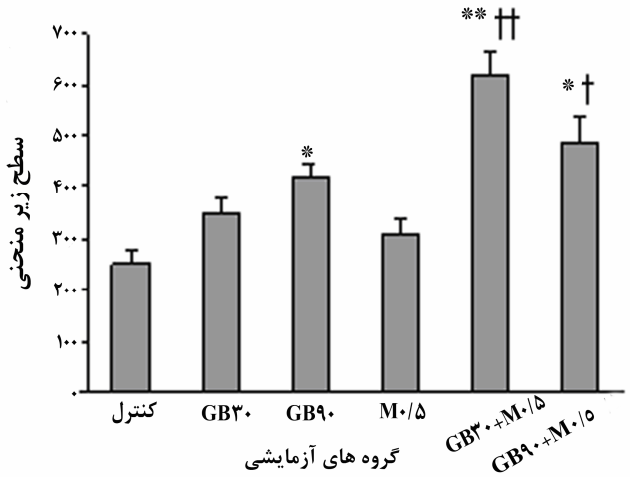
: p<۰/۰۵ و **: p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل. †: p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین.

برای تعیین تأثیر تجویز توأم گاباپنتین و مرفین، سطح زیر منحنی متعاقب تجویز توام با AUC مرفین به تنهایی مقایسه گردید. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تجویز گاباپنتین (۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با مرفین (۳میلی‌گرم بر کیلوگرم)،

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.2.4]

موجب افزایش معنی‌دار AUC در مقایسه با مرفین به تنهایی شد ($p<۰/۰۰۵$) 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 تنهایی شود ($p<۰/۰۵$) (نمودار ۳).

اثر تجویز توام گاباپنتین برمقادیرزیر ضددردی مرفین در آزمون Tail Flick: در حالی که سطح زیر منحنی (AUC) اثر ضددردی مرفین در دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نداشت ولی تجویز توام آن با گاباپنتین در هر دو دوز ۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش AUC نسبت به گروه کنترل شد ($p<۰/۰۰۵$ و $p<۰/۰۰۱$) (نمودار ۴).



نمودار ٤- اثر ضددردی دوزهای مختلف گاباپنتین روی مرفین ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در آزمون Tail-Flick .گاباپنتین به میزان ۳۰ (GB۳۰) و ۹۰ (GB۹۰) میلی‌گرم بر کیلوگرم، مرفین به میزان ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (M۰/۵) و گاباپنتین ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین (GB۳۰+M۰/۵) و گاباپنتین به میزان ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین (GB۹۰+M۰/۵) از طریق زیر جلدی به موش‌های صحرایی تزریق گردید. سطح زیرمنحنی AUC نشانگر اثر ضددردی در هر گروه است. تجویز گاباپنتین به میزان ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و مرفین همراه گاباتین 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. داده‌ها به صورت Mean± SEM برای حداقل ٦ حیوان در هر گروه بیان شده‌اند.

: $p<۰/۰۵$ و **: $p<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه کنترل.† = $p<۰/۰۵$ و †† = $p<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه دریافت کننده مرفین

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 ۳۰میلی‌گرم بر کیلوگرم (دوز زیر ضددردی) با دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین می‌تواند سطح زیر منحنی اثر ضددردی را در مقایسه با مرفین به تنهایی، به صورت معنی‌داری افزایش دهد ($p<۰/۰۵$ و $p<۰/۰۰۱$) (نمودار ۴). در واقع مرفین ۰/۵ 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 اوپیوییدها، درمان انتخابی درد حاد به شمار می‌روند اما موجب بروز تحمل، وابستگی و بسیاری عوارض جانبی دیگر نیز می‌گردند [۱]. از این‌رو بکارگیری هم‌زمان داروهایی که بتواند اثر ضددردی مقادیر کم مرفین را تقویت کند از نظر بالینی حایز 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 گیرنده‌های GABA (B)، 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

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.2.4]

نخاع را به عنوان محل اصلی اثر گاباپنتین پیشنهاد کرده‌اند [۵،۱۴،۲۱].

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز دوز بالای گاباپنتین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، زیرجلدی) در موش‌های صحرایی دارای اثر ضددردی همانند مرفین با دوزهای (۳ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، زیرجلدی) در آزمون Tail-Flick است. در تأیید این یافته Dixit نیز در مطالعه خود دریافت که گاباپنتین به صورت وابسته به دوز زمان تأخیری را در تست حرارتی Hot-plate افزایش می‌دهد و در موش‌های صحرایی با دوز ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، اثر ضددردی مشابه ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین، ایجاد می‌کند [۱۱]. در سطح نخاعی نیز ۵۰۰ میکروگرم گاباپنتین اثر ضددردی مشابه ۳۰۰ میکروگرم مرفین داشته است [۱۷]. اما در مقابل مطالعات دیگر نشان داده‌اند که گاباپنتین در آزمون Tail-Flick [۲۱] و هم‌چنین در فاز اولیه آزمون فرمالین که مدل دیگر درد حاد است، اثر ضددردی ندارد [۱۵،۲۲]. این تفاوت در نتایج می‌تواند این مسئله را مطرح کند که گاباپنتین در انتقال درد در محل گیرنده و در آستانه درد تغییری ایجاد نمی‌کند اما ممکن است اثر تسهیل‌کننده‌ای بر پاسخ‌های ضددردی در نرون‌های شاخ خلفی نخاع داشته باشد [۶].

گاباپنتین می‌تواند به عنوان یک درمان کمکی در درمان درد مطرح شود. مطالعهٔ حاضر نیز نشان داد که این دارو می‌تواند اثر ضددردی دوزهای ۱ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین را، به طور معنی‌داری در موش‌های صحرایی افزایش دهد. در تعدادی از داوطلبین سالم، گاباپنتین به تنهایی هیچ اثر ضددردی نشان نداد، اما اثر ضددردی مرفین را افزایش داد [۲۳]. این یافته در مطالعات دیگری نیز دیده شده است به طور مثال دوز منفرد گاباپنتین، نیاز مرفین بعد از عمل جراحی برداشتن پستان را کاهش داد [۲۴] که عملکرد آن مشابه عملکرد آنتاگونیست‌های NMDA بود [۱۳،۲۳]. در مدل‌های حیوانی درد نیز نتایج مشابه به دست آمده است. در مدل درد احشایی، تجویز داخل نخاعی دوزهای زیر ضددردی گاباپنتین و مرفین به صورت معنی‌داری رفتارهای درد را کاهش داده است [۱۶]. علاوه بر این، در مطالعه دیگری، تجویز همزمان داخل نخاعی گاباپنتین با مرفین، درد التهابی را در فاز دوم آزمون فرمالین در موش‌های صحرایی کاهش داده است [۲۵]. هم‌چنین تجویز داخل نخاعی دوزهای زیر ضددردی گاباپنتین به صورت معنی‌داری زمان تأخیری پس کشیدن دم را بعد از دوز زیر ضددردی مرفین افزایش داد [۱۷]. در این مطالعه تقویت اثر ضددردی مرفین، به وسیله مقادیر کم گاباپنتین به خوبی نشان داده شد. زیرا در نمودار ۴ دوز زیر ضددردی گاباپنتین همراه با دوز زیر ضددردی مرفین نه تنها بی دردی ایجادکرد بلکه AUC آن حتی بیش از حداکثر دوز مؤثر یا ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین بود.

مطالعه حاضر می‌تواند بیانگر این پدیده باشد که گاباپنتین مکانیسم‌های ضددردی نخاعی را نه فقط در یک سیستم عصبی آسیب دیده، بلکه در مدل درد حاد Tail Flick نیز تقویت می کند. زیرا آزمونTail Flick عملکرد رفلکسی درد را در یک سیستم نرمال نشان می‌دهد که می‌تواند به وسیله مکانیزم‌های نخاعی و فوق نخاعی کنترل شود [۲۶]. از اینروست که این مدل درد حاد می‌تواند نشان دهنده اثر ضددردی گاباپنتین به تنهایی و یا همراه با مرفین در سطح نخاعی باشد.

بنابراین، گاباپنتین به عنوان یک داروی مطمئن [۵-۴] می‌تواند همراه با مرفین در درمان درد حاد در یک سیستم عصبی سالم نیز به کار رود. حتی مطالعات نشان داده‌اند که تجویز طولانی مدت این ترکیب از ایجاد تحمل به مرفین جلوگیری کرده و بعضی از علایم سندرم ترک مرفین را کاهش می‌دهد [۱۹]. بدین ترتیب گاباپنتین در درمان سندرم ترک اوپیوییدها می‌تواند مفید باشد [۲۴].

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه نتایج مطالعه حاضر نشان داد که گاباپنتین به صورت وابسته به دوز بر دردهای حاد در آزمون Tail Flick در موش‌های صحرایی مؤثر است. بعلاوه تجویز توأم مقادیر زیر ضددردی و مقادیر ضددردی آن موجب تقویت اثر ضددردی مقادیر زیر ضددردی و مقادیر ضددردی مرفین در آزمون Tail

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.2.4]

flick در موش‌های صحرایی نر گردیده است. هم‌چنین دوز زیر ضددردی گاباپنتین، اثر دوزهـای ضـددردی و زیـر ضـددردی مرفین را افزایش می‌دهد.

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" Analagesic? *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 Taxanomy, H.B. Mersky, N, Editor. Seattle , USA. 1994; pp: 209-14.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.2.4]

[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 v olunteers. *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.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.2.4]