



اثر ضد درد کاربامازپین در آزمون فرمالین

احمد عبدی حسین آباد

دانشگاه آزاد اسلامی تهران، گروه زیست‌شناسی

پرویز حیدری

گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیوشیمی و

بیوفیزیک

دکتر موسی صاحبقرانی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی،

گروه فارماکولوژی

دکتر محمدرضا زرین دست^۱

دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی،

گروه فارماکولوژی

هدف: هدف این تحقیق، بررسی تأثیر پرازوسین (آنتاگونیست گیرنده‌های α_1 آدرنرژیک)، یوهمبین (آنتاگونیست گیرنده‌های α_2 آدرنرژیک)، بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده‌های $GABA_A$)، CGP₃₅₃₄₈ (آنتاگونیست گیرنده‌های $GABA_B$) و لیدوکائین (مسدودکننده کانال سدیم) بر خاصیت ضد درد کاربامازپین در هر دو فاز آزمون فرمالین، در موش کوچک سفید آزمایشگاهی نژاد NMRI بود. **روش:** در این مطالعه تجربی - مداخله‌ای اثر ضد درد کاربامازپین، پرازوسین، یوهمبین، بیکوکولین، CGP₃₅₃₄₈ و لیدوکائین با تزریق داخل صفاقی این داروها در آزمون فرمالین مورد ارزیابی قرار گرفت. به علاوه، تأثیر داروهای فوق بر اثر ضد درد کاربامازپین نیز بررسی گردید. از آزمون فرمالین به عنوان یک مدل درد مزمن استفاده شد. در این مدل، فرمالین ۰/۵ درصد به عنوان یک ماده محرک دردزا به کف پای موش سوری تزریق گردید و به رفتار حیوان در قبال تزریق فرمالین داده شد. داده‌های مربوط به دقایق صفر تا پنج به عنوان معیارهای اندازه‌گیری درد حاد و دقایق ۱۵ تا ۶۰ به عنوان معیار اندازه‌گیری درد مزمن در نظر گرفته شدند. **یافته‌ها:** تزریق داخل صفاقی مقادیر متفاوت کاربامازپین (۰/۳، ۰/۵، ۰/۷، ۱۵ و ۳۰ mg/kg)، لیدوکائین (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg)، پرازوسین (۰/۱۲۵ و ۰/۲۵ mg/kg)، یوهمبین (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ mg/kg)، بیکوکولین (۱، ۳ و ۵ mg/kg) و CGP₃₅₃₄₈ (۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg) در هر دو فاز آزمون فرمالین اثرات ضد درد داشت. هیچ یک از این داروها به استثنای لیدوکائین، تأثیری بر پاسخ ضد درد کاربامازپین نداشت. تجویز همزمان لیدوکائین اثر ضد درد کاربامازپین در فاز اول آزمون فرمالین را تقویت کرد، اما بر فاز دوم تأثیری نداشت. البته ذکر این نکته لازم است که تجویز بیکوکولین (۰/۷۵ mg/kg) به بروز هیپرالژیا در فاز دوم آزمون فرمالین منجر گردید، که احتمالاً به علت انسداد گروهی از گیرنده‌های $GABA_A$ و در نتیجه القای درد می‌باشد. **نتیجه‌گیری:** با توجه به اثر لیدوکائین بر کاربامازپین در فاز حاد، می‌توان نتیجه گرفت که دست کم بخشی از اثرات ضد درد کاربامازپین در فاز اول با ساز و کار کانال‌های سدیمی مرتبط می‌باشد.

مقدمه

داروهای ضد صرع، در عین حال که نقش مهمی در کنترل و درمان صرع دارند، دارای خواص ضد درد نیز می‌باشند. نکته مهم در مورد این داروها آن است که معمولاً برای درمان دردهای

نوروپاتی‌ک مورد استفاده قرار می‌گیرند، به ویژه هنگامی که علت درد پارگی یا سوختگی باشد (ژاکوکس^۲، کار^۳ و پاین^۴، ۱۹۹۴). این در حالی است که تعدادی از گزارش‌ها نشان می‌دهند که داروهای ضد صرع برای درمان برخی از انواع دردها مؤثر نیستند

1- Jacox
3- Payne

2 - Carr

۱- نشانی تماس: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی.

E-mail: Zarinmr@ams.ac.ir



اثر داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های فوق بر کاربامازپین در آزمون فرمالین مورد مطالعه قرار گرفت. مزیت آزمون فرمالین در آن است که مدلی برای مطالعه هر دو نوع درد حاد و مزمن محسوب می‌گردد.

روش

حیوانات مورد آزمایش

در این آزمایش از موش سوری نر از نژاد NMRI با وزن تقریبی ۲۲-۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات از انستیتو پاستور کرج خریداری و قبل از آزمایش برای سازگاری با محیط جدید به مدت دو تا سه روز در شرایط استاندارد آب، غذا و نور و در دمای ۲۴-۲۵ درجه سانتی‌گراد، به صورت گروه‌های هشت‌تایی در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند.

روش آزمایش

آزمون فرمالین یکی از آزمون‌های استاندارد جهت اندازه‌گیری پاسخ‌های ایجاد شده به محرک‌های دردزای شیمیایی می‌باشد که اولین بار به وسیله دویوسون و دنیس (۱۹۷۷) معرفی گردید. در این آزمون، حیوان در یک جایگاه ویژه که شامل یک چهار پایه آلومینیومی است و روی آن یک صفحه شیشه‌ای قرار دارد مستقر می‌شود. روی صفحه شیشه‌ای اتاقک‌هایی از جنس فیبر گلاس به ابعاد ۳۰ × ۳۰ × ۳۰ (سانتی‌متر) قرار می‌گیرد.

(مک‌کوای^۱، کارول^۲، جداد^۳، ویفرن^۴ و مور^۵، ۱۹۹۵)، برخی از گزارش‌ها نیز نشان می‌دهند که این داروها برای کنترل درد پس از عمل جراحی (مارتین^۶، مارتین و رود^۷، ۱۹۸۸) و دردهای ناشی از عفونت هرپس زوستر (ککزکس^۸ و بشیر^۹، ۱۹۸۰) هم مؤثر نیستند و بنابراین استفاده از آنها برای کنترل دردهای حاد توصیه نمی‌شود، اگرچه اثرات درمانی مهم دیگری دارند (مک‌کوای و همکاران، ۱۹۹۵). در حال حاضر، برای درمان دردهای نوروپاتیکی داروهای بی‌حس‌کننده موضعی و ضدصرع تجویز می‌گردند (همان‌جا). خصوصیت اصلی این داروها، انسداد کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ است. آزمایش‌های به عمل آمده روی مدل‌های حیوانی درد نوروپاتیکی نشان می‌دهد که انسداد کانال‌های سدیمی مسئول بروز اثر ضد درد می‌باشد (ابرام^{۱۰} و یاکش^{۱۱}، ۱۹۹۴؛ کوچ^{۱۲}، فارت^{۱۳}، مک‌گیرک^{۱۴}، کلارک^{۱۵} و هانتز^{۱۶}، ۱۹۹۶؛ چپلان^{۱۷}، باخ^{۱۸}، شافر^{۱۹} و یاکش، ۱۹۹۵). در عین حال در مورد اثرات ضد درد برخی مسدودکننده‌های کانال‌های سدیمی دلایل قانع‌کننده‌ای وجود ندارد (ساکائو^{۲۰}، هوندا^{۲۱}، تاناها^{۲۲} و اونو^{۲۳}، ۲۰۰۴).

کاربامازپین (از دسته دارویی ضد صرع) در درمان دردهای نوروپاتیکی تری‌ژمینال داروی موثری محسوب می‌گردد. دیگر داروهای ضد صرع همچون فنی‌توین و گاباپنتین نیز برای کنترل انواع دردهای نوروپاتیکی مورد استفاده قرار می‌گیرند (مک‌کوای و همکاران، ۱۹۹۵). کاربامازپین دارای اثرات فارماکولوژیکی متعدد مثل انسداد کانال‌های سدیم (چاپینسکی^{۲۴}، پلازیچ^{۲۵} و چیچوار^{۲۶}، ۲۰۰۵؛ مرکادسردا^{۲۷}، ۱۹۹۶)، اثرات متقابل با گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک (دیلساور^{۲۸}، پک^{۲۹}، تراماتا^{۳۰} و سوان^{۳۱}، ۱۹۹۳) و کاهش آزادسازی نوراپی‌نفرین (پوردی^{۳۲}، جولین^{۳۳}، فیهرست^{۳۴} و تری^{۳۵}، ۱۹۹۷) می‌باشد. به علاوه، در برخی گزارش‌های مرتبط، به دخالت سیستم گابائوژیک در خواص فارماکولوژیکی کاربامازپین اشاره شده است (والدمیر^{۳۶} و همکاران، ۱۹۹۵؛ ولف^{۳۷}، استرل^{۳۸} و امریچ^{۳۹}، ۱۹۹۳؛ آساهی^{۴۰} و یونه‌هارا^{۴۱}، ۲۰۰۱).

اما آنچه تا به حال به‌طور کامل روشن نشده است، دخالت کانال‌های سدیم، گیرنده‌های گابائوژیک و آلفا آدرنرژیک در بروز اثرات ضد درد کاربامازپین می‌باشد. بنابراین، در این مطالعه

1- McQuay	2 - Carroll
3- Jadad	4 - Wiffen
5- Moore	6 - Martin
7- Rud	8 - Keczkcs
9- Basheer	10 - Abram
11- Yaksh	12 - Koch
13- Faurot	14 - McGuirk
15- Clarke	16 - Hunter
17- Chaplan	18 - Bach
19- Shafer	20 - Sakaue
21- Honda	22 - Tanabe
23- Ono	24 - Czapinski
25- Blaszczyk	26 - Czuczwar
27- Mercade Cerda	28 - Dilsaver
29- Peck	30 - Traumata
31- Swan	32 - Purdy
33- Juline	34 - Fairhurst
35- Terry	36- Waldmeier
37- Wolf	38 - Strehle
39- Emrich	40 - Asahi
41- Yonehara	



به روش تحلیل واریانس (ANOVA) یکطرفه و دوطرفه و به دنبال آن آزمون Student Newman-Keuls انجام گرفت. اختلاف با $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

داروها

داروهای لیدو کابین، پرازوسین، یوهیمین و CGP₃₅₃₄₈ از شرکت سیگما-آلدریش^{۱۱} و داروی کاربامازپین از شرکت داروسازی سبحان رشت خریداری شد. پرازوسین در دکستروز ۵ درصد، بیکولین در مخلوط ۱۰ میلی لیتر سالین و یک قطره اسید استیک غلیظ، کاربامازپین در یک حامل ویژه^{۱۲} (شامل ۹ میلی لیتر CMC^{۱۳} یک درصد، ۰/۵ میلی لیتر پروپیلین گلایکول و ۰/۵ میلی لیتر اتانول) و بقیه داروها نیز در سالین حل شدند. همه داروها با حجم ۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی (I.P.)^{۱۴} تزریق گردیدند.

تعیین اثرات کاربامازپین و پرازوسین در حضور یا در غیاب یکدیگر در آزمون فرمالین

به یک گروه از موش‌ها، محلول دکستروز ۵ درصد (به عنوان شاهد برای پرازوسین) به میزان ۱۰ ml/kg و به سه گروه دیگر نیز ۳۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالینی مقادیر متفاوت پرازوسین (۰/۱۲۵ و ۰/۲۵ و ۰/۵ mg/kg) به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. در سری دیگری از آزمایش‌ها، به یک گروه (شاهد) برای کاربامازپین حاملی (شامل ۹ میلی لیتر CMC یک درصد، ۰/۵ میلی لیتر پروپیلین گلایکول و ۰/۵ میلی لیتر اتانول) به میزان mg/kg ۱۰ و به گروه‌های دیگر نیز ۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین، مقادیر متفاوت کاربامازپین (۷، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) در غیاب یا حضور پرازوسین ۰/۲۵ mg/kg تزریق گردید.

در زیر صفحه آینه‌ای با زاویه ۴۵ درجه تعبیه شده است که مشاهدات را آسان‌تر و دقیق‌تر می‌کند. قبل از هر آزمایش، حیوان مورد نظر به طور دقیق وزن شد و برای سازگاری با محیط جدید ۲۰-۳۰ دقیقه قبل از آزمایش درون اتاقک‌های فیبر گلاس قرار گرفت. سپس محلول فرمالین ۲/۵ درصد، به میزان ۲۵ میکرولیتر به عنوان ایجاد کننده درد به کار گرفته شد. این محلول به صورت زیر جلدی و به کف پای^۱ حیوان تزریق گردید. بلافاصله پس از تزریق، موش به اتاقک‌های مورد نظر منتقل و پاسخ‌های حیوان به محرک درازا به مدت ۶۰ دقیقه ثبت شد.

این آزمون دو فاز داشت؛ فاز اول^۲ پنج دقیقه طول کشید. پس از آن حیوان به مدت ۱۰ دقیقه آرام گرفت و رفتار خاصی نشان نداد. بعد از ۱۵ دقیقه، فاز دوم^۳ شروع شد و تا دقیقه ۶۰ به طول انجامید.

رفتارهای ناشی از درد بر اساس مقالات ابوت^۴، فرانکلین^۵ و وست بروک^۶ (۱۹۹۵)، کودره^۷، فاندیتوس^۸، مک کنا^۹، دلال^{۱۰} و ملزاک (۱۹۹۳) به صورت زیر نمره‌دهی شدند:

صفر: حیوان کف پا را روی زمین گذاشته بود و هیچ علامتی مبنی بر احساس درد نشان نداد.

یک: حیوان کف پا یا نوک انگشتان خود را با احتیاط بر زمین گذاشت، اما وزن خود را روی آن قرار نداد.

دو: حیوان پای خود را کاملاً از زمین بلند کرده، بدون تماس با زمین نزدیک بدن خود نگه داشت.

سه: حیوان علاوه بر بالا آوردن پای خود، شروع به تکان دادن، لیسیدن و گاز گرفتن پای خود نمود.

در طول دو فاز فوق الذکر رفتارهای ناشی از درد در پایان هر ۱۵ ثانیه بررسی شده، بالاترین نمره حاصله توسط حیوان ثبت می‌شود و در پایان هر فاز مجموع نمرات داده شده محاسبه می‌گردد.

تحلیل آماری

در هر سری از آزمایش‌ها اثر بی‌دردی مقادیر مختلف دارو، به صورت میانگین و انحراف معیار هشت عدد موش ثبت شد. محاسبه آماری برای تعیین وجود اختلاف معنی‌دار میان گروه‌های آزمایش،

1- hind paw	2 - early
3- late phase	4 - Abbott
5- Franklin	6 - Westbrook
7- Coderre	8 - Fundytus
9- Mckenna	10 - Dalal
11- Sigma – Aldrich	12 - vehicle
13- Carboxy Methyl Cellulose	14- Intraperitoneal



(mg/kg) در غیاب یا در حضور کاربامازپین (۳/۵ یا ۷ mg/kg) تزریق گردید. کاربامازپین ۱۵ دقیقه قبل از فرمالین تزریق شد.

یافته‌ها

اثرات ضد درد کاربامازپین و پرازوسین در غیاب یا در حضور یکدیگر در آزمون فرمالین

در نمودار ۱ (A) اثرات ضد دردی مقادیر مختلف کاربامازپین (۷ و ۵ و ۳۰ mg/kg) و پرازوسین (۰/۲۵، ۰/۱۲۵ و ۰/۵ mg/kg) در غیاب یا در حضور یکدیگر در فاز اول آزمون فرمالین نشان داده شده است. آزمون آماری ANOVA یک طرفه نشان می‌دهد که پرازوسین (۰/۵ mg/kg) دارای اثرات ضد درد در فاز اول آزمون فرمالین می‌باشد [$F(۳/۲۸) = ۳/۲۵$ ، $p < ۰/۰۵$]. به علاوه، تجویز مقادیر متفاوت کاربامازپین (۷، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) موجب بروز اثرات ضد درد می‌شود [$F(۳ و ۲۸) = ۱۶۰ و ۲۴$ ، $p < ۰/۰۰۱$] و در بخش سوم، نتایج آزمون آماری ANOVA دو طرفه بیانگر آن است که با تجویز مقادیر متفاوت کاربامازپین (۷، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) در حضور پرازوسین (۰/۲۵ mg/kg) هیچ‌گونه تأثیر متقابلی بین پاسخ‌های ضد درد پرازوسین و کاربامازپین در فاز اول آزمون فرمالین مشاهده نمی‌شود.

در نمودار ۱ (B) اثرات ضد درد مقادیر متفاوت کاربامازپین (۷، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) و پرازوسین (۰/۲۵، ۰/۱۲۵ و ۰/۵ mg/kg) در غیاب یا در حضور یکدیگر در فاز دوم آزمون فرمالین نشان داده شده است. نتایج آزمون آماری ANOVA یک طرفه حاکی از آن است که تجویز مقادیر متفاوت پرازوسین [$F(۳ و ۲۸) = ۴۸/۶۱$ ، $p < ۰/۰۰۱$] و کاربامازپین [$F(۳ و ۲۸) = ۳۷/۲۲$ ، $p < ۰/۰۰۱$] موجب بروز اثرات ضد درد معنی‌دار می‌گردد.

در بخش دیگری از آزمایش‌ها، نتایج آزمون آماری ANOVA دو طرفه بیانگر آن است که با تجویز پرازوسین (۰/۲۵ mg/kg) در حضور مقادیر مختلف کاربامازپین، هیچ‌گونه تأثیر متقابلی بین پاسخ‌های ضد درد پرازوسین و کاربامازپین در فاز دوم آزمون فرمالین دیده نمی‌شود.

تعیین اثرات کاربامازپین و یوهمبین در حضور یا در غیاب یکدیگر در آزمون فرمالین

به یک گروه از موش‌ها (شاهد) سالیسین ۱۰ ml/kg و به گروه‌های دیگر نیز ۳۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین مقادیر متفاوت یوهمبین (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ mg/kg) تزریق شد. در سری دیگر آزمایش‌ها به یک گروه حامل ویژه کاربامازپین (۱۰ ml/kg) و به گروه‌های دیگر نیز ۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین مقادیر متفاوت کاربامازپین (۷، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) در غیاب یا حضور یوهمبین (۰/۲۵ mg/kg) تزریق شد.

تعیین اثر کاربامازپین و بیکوکولین در غیاب یا در حضور یکدیگر در آزمون فرمالین

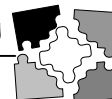
به یک گروه از موش‌ها (شاهد) برای بیکوکولین یک قطره اسید استیک غلیظ در ۱۰ میلی‌لیتر سالیسین (۱۰ mg/kg) و به سه گروه دیگر نیز ۳۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین مقادیر متفاوت بیکوکولین (۰/۷۵، ۱/۵ و ۳ mg/kg) تجویز شد و به گروه‌های دیگر ۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین مقادیر مختلف کاربامازپین (۷، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) در غیاب یا حضور بیکوکولین (۳، ۱/۵ و ۰/۷۵ mg/kg) ۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین تجویز شد.

تعیین اثرات CGP₃₅₃₄₈ در غیاب یا در حضور کاربامازپین در آزمون فرمالین

به یک گروه از موش‌ها (شاهد) برای CGP₃₅₃₄₈ سالیسین به میزان (۱۰ ml/kg) و به دو گروه دیگر نیز ۳۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین مقادیر مختلف CGP₃₅₃₄₈ (۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg) تزریق گردید. به گروه‌های دیگری نیز مقادیر مختلف CGP₃₅₃₄₈ (۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg) در یا حضور کاربامازپین (۵ mg/kg) تزریق گردید. کاربامازپین ۱۵ دقیقه قبل از فرمالین تزریق شد.

تعیین اثرات لیدوکائین در غیاب یا در حضور کاربامازپین در آزمون فرمالین

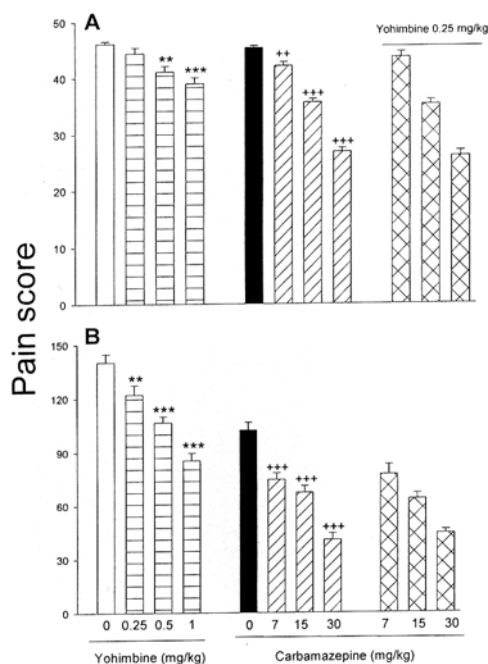
به یک گروه از موش‌های گروه شاهد سالیسین به میزان ml/kg ۱۰ و به سه گروه دیگر مقادیر متفاوت لیدوکائین (۵، ۱۰ و ۱۵



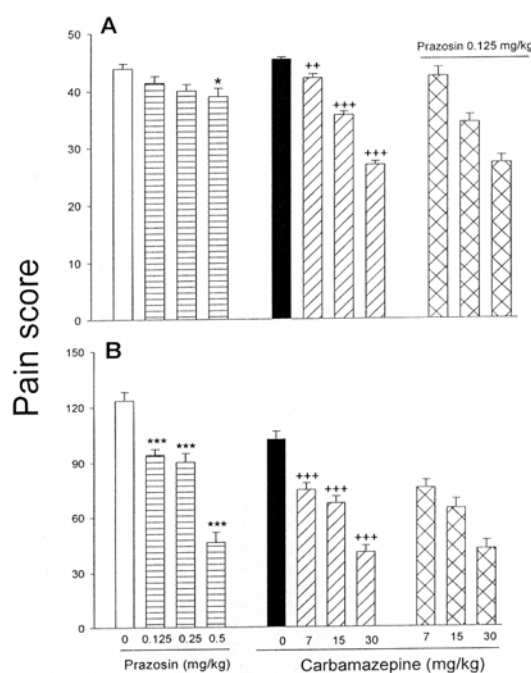
مختلف کاربامازپین در فاز اول آزمون فرمالین نداشته است.

نمودار ۲ (B) اثرات ضد درد مقادیر مختلف کاربامازپین (۷، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) و یوهیمین (۰/۵، ۰/۲۵ و ۱ mg/kg) را در غیاب یا در حضور یکدیگر در فاز دوم آزمون فرمالین نشان می‌دهد. بر اساس نتایج آزمون ANOVA یکطرفه، تجویز مقادیر مختلف یوهیمین [F(۳، ۲۸)=۲۷/۲۴، $p < 0.05$] و کاربامازپین [F(۳، ۲۸)=۳۷/۲۲، $p < 0.001$] اثرات ضد درد معنی‌داری در فاز دوم آزمون فرمالین ایجاد می‌کند.

در بخش دیگری از آزمایش‌ها نیز نتایج آزمون ANOVA دو طرفه حاکی از آن است که تجویز مقادیر مختلف کاربامازپین در حضور یوهیمین (۰/۲۵ mg/kg) هیچ تأثیری بر اثرات ضد درد کاربامازپین در فاز دوم آزمون فرمالین نداشته است.



نمودار ۳-۲ پاسخ درد ناشی از تجویز مقادیر مختلف یوهیمین و کاربامازپین و نیز مقادیر مختلف کاربامازپین در حضور یوهیمین ۰/۲۵ mg/kg. A- فاز اول آزمون فرمالین، B- فاز دوم آزمون فرمالین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۸ آزمایش است ($p < 0.001$ و $p < 0.01$ اختلاف گروه داروی یوهیمین نسبت به گروه کنترل آن در نظر گرفته می‌شود. $p < 0.001$ و $p < 0.01$ اختلاف گروه داروی کاربامازپین نسبت به گروه کنترل آن در نظر گرفته می‌شود).



نمودار ۱-۱ پاسخ درد ناشی از تجویز مقادیر مختلف پرازوسین و کاربامازپین و نیز مقادیر مختلف کاربامازپین در حضور پرازوسین ۰/۱۲۵ mg/kg. A- فاز اول آزمون فرمالین، B- فاز دوم آزمون فرمالین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۸ آزمایش است ($p < 0.05$ و $p < 0.001$ اختلاف گروه داروی پرازوسین نسبت به گروه شاهد آن در نظر گرفته می‌شود. $p < 0.001$ و $p < 0.01$ اختلاف گروه داروی کاربامازپین نسبت به گروه شاهد آن در نظر گرفته می‌شود).

اثرات ضد درد کاربامازپین و یوهیمین در غیاب یا در حضور یکدیگر در آزمون فرمالین

نمودار ۲ (A) اثرات ضد درد مقادیر مختلف کاربامازپین (۷، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) و یوهیمین (۰/۵ و ۱ mg/kg) را در غیاب یا در حضور یکدیگر در فاز اول آزمون فرمالین نشان می‌دهد. بر اساس نتایج آزمون ANOVA یکطرفه، تجویز مقادیر مختلف یوهیمین (۰/۵ و ۱ mg/kg) دارای اثرات ضد درد معنی‌دار می‌باشد [F(۳، ۲۸)=۳/۲۵، $p < 0.05$]. به علاوه، تزریق داخل صفاقی مقادیر مختلف کاربامازپین اثرات ضد درد را در فاز اول آزمون فرمالین نشان داد [F(۳، ۲۸)=۳۷/۲۲، $p < 0.001$]. در بخش دیگری از آزمایش‌ها، نتایج آزمون آماری ANOVA دو طرفه بیانگر آن است که تجویز یوهیمین (۰/۲۵ mg/kg) همراه با مقادیر متفاوت کاربامازپین تأثیری بر کاهش اثرات ضد درد مقادیر



(۰/۷۵، ۱/۵ و ۳ mg/kg) در فاز دوم آزمون فرمالین را نشان می‌دهد. بر اساس نتایج آزمون ANOVA یکطرفه، تجویز بیکوکولین (۰/۷۵ mg/kg) نسبت به سالین (به عنوان یک ماده بدون اثر) تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد. اما تجویز بیکوکولین (۱/۵ mg/kg) [$F(۳ و ۲۸) = ۶/۲۷, p < ۰/۰۰۱$] و بیکوکولین (۳ mg/kg) [$F(۳ و ۲۸) = ۲۳/۷۵, p < ۰/۰۰۱$] در فاز دوم آزمون فرمالین اثرات ضد درد معنی‌داری را نشان می‌دهند.

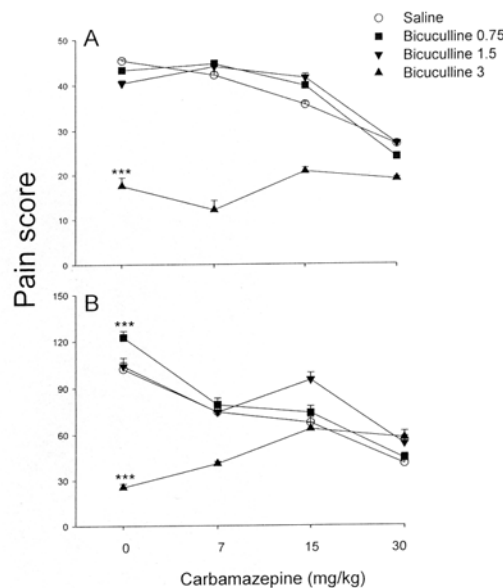
در بخش دیگری از آزمایش‌ها، نتایج آزمون آماری ANOVA دو طرفه بیانگر آن است که تجویز مقادیر مختلف کاربامازپین (۷، ۱۵ و ۳ mg/kg) در حضور بیکوکولین (۰/۷۵، ۱/۵ و ۳ mg/kg) تأثیری بر خواص ضد درد کاربامازپین در فاز دوم آزمون فرمالین نداشته است.

اثرات ضد درد CGP₃₅₃₄₈ در غیاب یا در حضور کاربامازپین در آزمون فرمالین

نمودار ۴ (A) اثرات ضد درد مقادیر مختلف CGP₃₅₃₄₈ (۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg) را به تنهایی یا در حضور کاربامازپین (۱۵ mg/kg) در فاز اول آزمون فرمالین نشان می‌دهد. آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون ANOVA یک طرفه نشان می‌دهد که CGP₃₅₃₄₈ (۱۰ mg/kg) [$F(۴, ۳۵) = ۱۹/۳۲, p < ۰/۰۰۱$] و CGP₃₅₃₄₈ (۲۰۰ mg/kg) [$F(۴, ۳۵) = ۱۹/۵۵, p < ۰/۰۰۱$] در فاز اول آزمون فرمالین دارای اثرات ضد درد می‌باشند.

در بخش دیگری از آزمایش‌ها، مقادیر مختلف CGP₃₅₃₄₈ در حضور کاربامازپین (۱۵ mg/kg) تجویز گردید. نتایج آزمون آماری ANOVA دو طرفه بیانگر آن است که تجویز CGP₃₅₃₄₈ (۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg) در فاز اول آزمون فرمالین هیچ گونه تأثیری بر خواص ضد درد کاربامازپین نداشته است.

نمودار ۴ (B) اثرات ضد درد CGP₃₅₃₄₈ (۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg) را در غیاب یا در حضور کاربامازپین (۱۵ mg/kg) در فاز دوم فرمالین نشان می‌دهد. آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون ANOVA یک طرفه نشان می‌دهد که CGP₃₅₃₄₈ (۱۰۰ mg/kg) [$p < ۰/۰۰۱$], CGP₃₅₃₄₈ (۲۰۰ mg/kg) [$F(۴, ۳۵) = ۲۸/۰۵, p < ۰/۰۰۱$] و CGP₃₅₃₄₈ (۲۰۰ mg/kg) [$F(۴, ۳۵) = ۲۸/۱۹, p < ۰/۰۰۱$] در فاز دوم آزمون فرمالین دارای اثرات ضد درد می‌باشند.



نمودار ۳- پاسخ درد ناشی از تجویز مقادیر مختلف کاربامازپین و نیز کاربامازپین در حضور مقادیر مختلف بیکوکولین (۳، ۱/۵ و ۰/۷۵ mg/kg). A- فاز اول آزمون فرمالین، B- فاز دوم آزمون فرمالین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۸ آزمایش است ($p < ۰/۰۰۱$ *** اختلاف گروه داروی بیکوکولین نسبت به گروه کنترل آن در نظر گرفته می‌شود).

اثرات ضد درد کاربامازپین و بیکوکولین در غیاب یا در حضور یکدیگر در آزمون فرمالین

نمودار ۳ (A) اثرات ضد درد مقادیر مختلف کاربامازپین (۷، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) در غیاب یا در حضور مقادیر مختلف بیکوکولین (۰/۷۵، ۱/۵ و ۳ mg/kg) در فاز اول آزمون فرمالین را نشان می‌دهد. آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون ANOVA یکطرفه نشان می‌دهد که بیکوکولین با مقادیر (۰/۷۵ و ۱/۵ mg/kg) فاقد اثرات قابل توجهی می‌باشد، اما تجویز بیکوکولین (۳ mg/kg) موجب بروز اثر ضد درد معنی‌دار [$p < ۰/۰۰۱$] [$F(۳, ۲۸) = ۲۳/۰۶$] در فاز اول آزمون فرمالین می‌گردد.

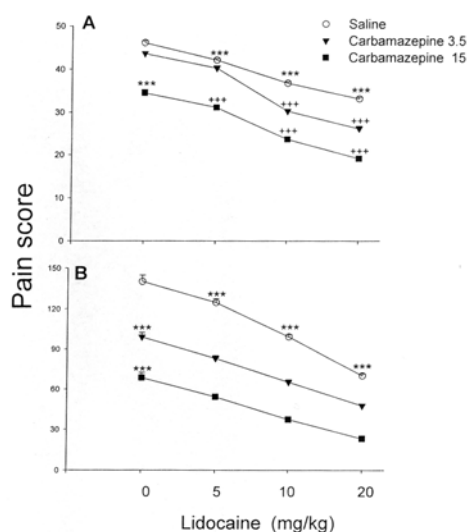
در بخش دیگر از آزمایش‌ها نیز نتایج آزمون ANOVA دو طرفه حاکی از آن است که تجویز مقادیر مختلف کاربامازپین (۷، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) در حضور بیکوکولین (۰/۷۵، ۱/۵ و ۳ mg/kg) تأثیری بر اثرات ضد درد کاربامازپین در فاز اول آزمون فرمالین نداشته است.

نمودار ۳ (B) اثرات ضد درد مقادیر مختلف کاربامازپین (۷، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) در غیاب یا در حضور مقادیر مختلف بیکوکولین



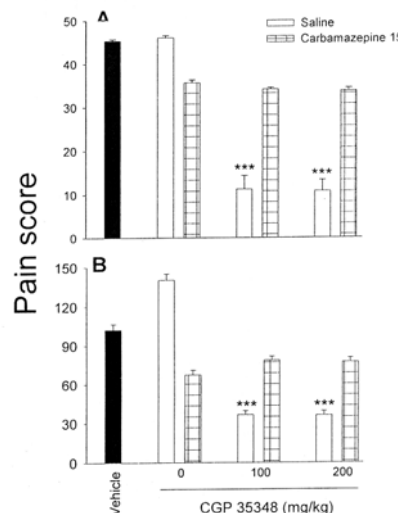
کاربامازپین (۳/۵ mg/kg)، [F(۳،۵۶)=۴۰/۷، $p<۰/۰۰۱$] و همچنین کار با مازپین (۱۵ mg/kg)، [F(۳،۵۶)=۵/۶۷، $p<۰/۰۱$] در فاز اول آزمون فرمالین تأثیر متقابل وجود دارد.

نمودار ۵ (B) اثرات ضد درد مقادیر مختلف لیدوکائین (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) را در غیاب یا در حضور کاربامازپین (۳/۵ یا ۱۵ mg/kg) در فاز دوم آزمون فرمالین نشان می‌دهد. بر اساس نتایج حاصل از آنالیز آماری با ANOVA یک طرفه، تجویز مقادیر مختلف لیدوکائین (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) دارای اثرات ضد درد در فاز دوم آزمون فرمالین می‌باشد [F(۳،۲۸)=۱۰۲/۷۴، $p<۰/۰۰۱$]. در بخش دیگری از آزمایش‌ها، مقادیر مختلف لیدوکائین (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) در حضور کاربامازپین (۳/۵ و ۱۵ mg/kg) تجویز گردید. نتایج آماری ANOVA دو طرفه نشان می‌دهد که بین اثرات ضد درد مقادیر مختلف لیدوکائین و کاربامازپین (۳/۵ mg/kg)، [F(۳،۵۶)=۲۲/۰۵، $p<۰/۰۰۱$] و همچنین کاربامازپین (۱۵ mg/kg)، [F(۳،۵۶)=۴۰/۷۶، $p<۰/۰۰۱$] در فاز دوم آزمون فرمالین تأثیر متقابل وجود دارد.



نمودار ۵- پاسخ درد ناشی از تجویز مقادیر مختلف کاربامازپین (۱۵ و ۳/۵ mg/kg) و نیز مقادیر مختلف کاربامازپین در حضور لیدوکائین (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg).

A- فاز اول آزمون فرمالین، B- فاز دوم آزمون فرمالین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۸ آزمایش است ($p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۰۱$ *** اختلاف گروه داروی یوهیمین نسبت به گروه کنترل آن در نظر گرفته می‌شود. $p<۰/۰۱$ ++ و $p<۰/۰۰۱$ +++ اختلاف گروه داروی کاربامازپین نسبت به گروه کنترل آن در نظر گرفته می‌شود).



نمودار ۴- پاسخ درد ناشی از تجویز کاربامازپین ۱۵ mg/kg و مقادیر مختلف CGP35348 و نیز مقادیر مختلف CGP35348 در حضور کاربامازپین ۱۵ mg/kg.

A- فاز اول آزمون فرمالین، B- فاز دوم آزمون فرمالین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۸ آزمایش است ($p<۰/۰۰۱$ *** اختلاف گروه داروی CGP35348 نسبت به گروه کنترل آن در نظر گرفته می‌شود).

در بخش دیگری از آزمایش‌ها، مقادیر مختلف CGP35348 در حضور کاربامازپین (۱۵ mg/kg) تجویز گردید. نتایج آماری ANOVA دو طرفه بیانگر آن است که تجویز CGP35348 (۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg) در فاز دوم آزمون فرمالین هیچ‌گونه تأثیری بر خواص ضد درد کاربامازپین (۱۵ mg/kg) نداشته است.

اثرات ضد درد کاربامازپین و لیدوکائین در غیاب یا در حضور یکدیگر در آزمون فرمالین

نمودار ۵ (A) اثرات ضد درد مقادیر مختلف لیدوکائین (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) را در غیاب یا در حضور کاربامازپین (۳/۵ و ۱۵ mg/kg) در فاز اول آزمون فرمالین نشان می‌دهد. بر اساس نتایج حاصل از آنالیز آماری با ANOVA یک طرفه، تجویز مقادیر مختلف لیدوکائین (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) در فاز اول آزمون فرمالین موجب بروز اثرات ضد درد می‌گردد [F(۳،۲۸)=۲۱۶/۳، $p<۰/۰۰۱$].

در بخش دیگری از آزمایش‌ها، مقادیر مختلف لیدوکائین (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) در حضور کاربامازپین (۳/۵ و ۱۵ mg/kg) تجویز گردید. نتایج از آزمون آماری ANOVA دو طرفه بیانگر آن است که بین اثرات ضد درد مقادیر مختلف لیدوکائین و



بحث

(۱۹۸۶).

با توجه به وجود مقادیر زیاد کانال‌های یونی در انتهای محیطی نورون‌های حسی آوران و گره‌های عصبی شاخص پشتی نخاع (اسلوبودان^۱ و تودورویک^۲، ۲۰۰۳)، ما فرض کردیم که تجویز کاربامازپین و لیدوکائین می‌تواند باعث کاهش پاسخ‌های درد ناشی از تزریق فرمالین به سطح پشتی پای موش سفید آزمایشگاهی گردد. در این مطالعه، تزریق کاربامازپین در حضور لیدوکائین به موش‌های سفید آزمایشگاهی، در کاهش درد در فاز اول آزمون فرمالین نوعی تأثیر متقابل را نشان می‌دهد، اگرچه در فاز دوم این تداخل دیده نمی‌شود. این تأثیر متقابل در فاز اول آزمون فرمالین می‌تواند تا حدودی نقش آنها را به عنوان مسدودکننده کانال‌های سدیمی نشان دهد.

کاربامازپین علاوه بر انسداد کانال‌های سدیمی، باز جذب نوراپی نفرین و رهاسازی گابا را مهار می‌کند. لذا در این مطالعه، برای بررسی امکان دخالت سایر نوروترانسمیترها در اثرات ضد دردی کاربامازپین، داروهای دیگری نیز مورد استفاده قرار گرفت که در این بخش به آنها اشاره می‌شود. پرازوسین به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های α_1 آدرنرژیک، یوهیمین آنتاگونیست گیرنده‌های α_2 آدرنرژیک، بیکوکلین آنتاگونیست گیرنده‌های $GABA_A$ و CGP_{35348} آنتاگونیست گیرنده‌های $GABA_B$ همگی دارای اثرات ضد درد در هر دو فاز آزمون فرمالین بودند. البته باید متذکر شد که هیچ‌یک از داروهای فوق بر خاصیت ضد درد کاربامازپین تأثیر نداشتند. یادآوری این نکته لازم است که بیکوکلین (3 mg/kg) دارای اثرات ضد درد می‌باشد، در حالی که بیکوکلین (0.75 mg/kg) بر پاسخ حیوان در آزمون فرمالین تأثیری ندارد. برای توجیه این اثر می‌توان فرض نمود که انسداد گیرنده‌های پیش‌سیناپسی $GABA$ و عدم آزادسازی آن، در نهایت موجب افزایش پاسخ‌های درد می‌گردد، در حالی که مقادیر زیاد بیکوکلین با انسداد این گروه از گیرنده‌های پیش‌سیناپسی، موجب کاهش درد می‌شود.

آزمون فرمالین نخستین بار به وسیله دوبیوسون و دنیس (۱۹۷۷) معرفی گردید. این آزمون به علت وجود دو فاز متفاوت پاسخ به محرک دردزا در حیوانات مورد توجه قرار گرفت. فاز اول (فاز حاد) بر اثر تحریک مستقیم و فعال شدن اعصاب حسی ناشی از فرمالین ایجاد می‌شود، در حالی که فاز دوم (فاز مزمن) به علت التهاب ناشی از فرمالین است و ساز و کار مشابه سایر دردهای مزمن و یا دردهای نوروپاتیکیک دارد. نکته جالب آن است که به صورت بالینی نیز اکثر داروهایی که موجب توقف و یا کاهش پاسخ حیوان در فاز مزمن این آزمون می‌گردند و برای درمان دردهای مزمن و نوروپاتیکیک به کار می‌روند، بر دردهای حاد و معمولی تأثیری نداشته و یا اثر آنها بسیار ناچیز می‌باشد (کاپون^۱ و آلویسی^۲، ۲۰۰۴؛ کودر و همکاران، ۱۹۹۳).

کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، در طول یک پتانسیل عمل، مسئول آغاز سریع دپلاریزاسیون در سلول‌های عصبی هستند. بنابراین، مسدود شدن کانال‌های سدیمی ساز و کاری است که از طریق آن کاربامازپین باعث کاهش میزان درد می‌شود. استفاده از داروهایی مانند کاربامازپین و مگزلیتین موجب انسداد کانال‌های سدیمی می‌گردند و در کنترل درد نتایج جالبی داشته‌اند (تانلیان^۳ و بروز^۴، ۱۹۹۱). در این تحقیق نیز ثابت شد که کاربامازپین به عنوان یک مسدودکننده کانال‌های سدیم، در هر دو فاز آزمون فرمالین دارای اثرات ضد درد می‌باشد. کانال‌های سدیم علاوه بر انتقال، در زمان التهاب نیز بسیار فعال می‌باشند، به طوری که کاربامازپین و آگزامپازپین موجب بروز کاهش معنی‌دار تحریکات ناشی از concanavalin A (به عنوان یک ماده التهاب‌زا) می‌گردند (تومیک^۵ و همکاران، ۲۰۰۴). مطالب مطرح شده با نتایج آزمایش‌های ما نیز مطابقت دارد، چرا که کاربامازپین منجر به کاهش تحریکات ناشی از درد در فاز مزمن آزمون فرمالین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی می‌شود. اثرات محیطی داروهای مسدودکننده کانال‌های سدیم، تا حد زیادی مشابه سیستم عصبی مرکزی می‌باشند. به عنوان مثال، کاربامازپین و فنی‌توین همانند سیستم عصبی مرکزی، موجب کاهش فعالیت کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ در اعصاب آوران اولیه می‌شوند (مک‌لین^۶ و مک‌دونالد^۷،

1- Capone
3- Tanelian
5- Tomic
7- Macdonald
9- Todorovic

2 - Aloisi
4 - Brose
6 - Mclean
8- Slobodan



سپاسگزاری

بدینوسیله از همکاری سرکار خانم جمیله اسماعیلی و آقای علیرضا پرتوآذر که در این مطالعه همکاری داشته‌اند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

در پایان می‌توان نتیجه گرفت که لیدوکائین باعث تقویت اثرات ضد درد کاربامازپین در فاز اول آزمون فرمالین می‌شود، ولی بر فاز دوم تأثیری ندارد. این نتایج بیانگر آن است که بخشی از اثرات ضد درد کاربامازپین با میانجیگری کانال‌های سدیمی صورت می‌گیرد.

منابع

- Abbott, F. V., Franklin, K. B. & Westbrook, R. F. (1995). The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. *Pain*, 60, 91-102.
- Abram, S. E., & Yaksh, T. L. (1994). Systemic lidocaine blocks nerve injury-induced hyperalgesia and nociceptor-driven spinal sensitization in the rat. *Anesthesiology*, 80, 383-391.
- Asahi, Y., & Yonehara, N. (2001). Involvement of GABAergic systems in manifestation of pharmacological activity of desipramine. *Japanese Journal of Pharmacology*, 86, 316-22.
- Capone, F., & Aloisi, A. M. (2004). Refinement of pain evaluation techniques. The formalin test. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 40, 223-29.
- Chaplan, S. R., Bach, F. W., Shafer, S. L., & Yaksh, T. L. (1995). Prolonged alleviation of tactile allodynia by intravenous lidocaine in neuropathic rats. *Anesthesiology*, 83, 775-785.
- Coderre, T. J., Fundytus, M. E., McKenna, J. E., Dalal, S., & Melzack, R. (1993). The formalin test: a validation of the weighted-scores method of behavioural pain rating. *Pain*, 54, 43-50.
- Czapinski, P., Blaszczyk, B., & Czuczwar, S. J. (2005). Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5, 3-14.
- Dilsaver, S. C., Peck, J. A., Traumata, D., & Swan, A. C. (1993). Treatment with carbamazepine may enhance alpha 2-noradrenergic autoreceptor sensitivity. *Biological Psychiatry*, 34, 551-557.
- Jacox, A., Carr, D. B., & Payne, R. (1994). Management of cancer pain. Clinical practice guideline No 9. Agency for Health Care Policy and Research, US Department of Health and Human Services (pp. 41-74). Rockville: Public Health Service.
- Keczkes, K., & Basheer, A. M. (1980). Do corticosteroids post-herpetic neuralgia? *British Journal of Dermatology*, 102, 551-555.
- Koch, B. D., Faurot, G. F., McGuirk, J. R., Clarke, D. E., & Hunter, J. C. (1996). Modulation of mechano-hyperalgesia by clinically effective analgesics in rats with a peripheral mononeuropathy. *Analgesia*, 2, 157-164.
- Martin, C., Martin, A., Rud, C., & Valli, M. (1988). Comparative study of sodium valproate and ketoprofen in the treatment of postoperative pain. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*, 7, 387-392.
- Mclean, W., & Macdonald, R. L. (1986). Carbamazepine and 10-11- epoxy carbamazepine produce use – and voltage – dependent Limitation of rapidly firing action potentials of mouse censual – root ganglia. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 238, (2), 727-738.
- McQuay, H., Carroll, D., Jadad, A. R., Wiffen, P., & Moore, A. (1995). Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *British Medical Journal*, 311, 1047-1052.
- Mercade Cerda, J. M. (1996). Antiepileptic drugs: mechanism of action. *Neurologia*, 11, 93-99.
- Purdy, R. E., Juline, R. M., Fairhurst, A. S., & Terry, M. D. (1997). Effect of carbamazepine on the in vitro uptake and release of norepinephrine in adrenergic nerves of rabbit aorta and in whole brain synaptosomes. *Epilepsia*, 18, 251-57.
- Sakaue, A., Honda, M., Tanabe, M., & Ono, H. (2004). Antinociceptive effects of sodium channel-blocking agents on acute pain in mice. *Journal of Pharmacological Sciences*, 95, 181-188.
- Slobodan, M., & Todorovic, A. J. (2003). Tedorovic, S. M., Rastogi, A. J., & Jevtovic-Todorovic, V. Potent analgesic effects of anticonvulsants on peripheral thermal nociception in rats. *British Journal of Pharmacology*, 140, 255-260.
- Tanelian, D. L., & Brose, W. G. (1991). Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependent sodium channel blockers; lidocaine, carbamazepine, and mexiletine. *Anesthesiology*, 74, 949-951.
- Tomic, M. A., Vuckovic, S. M., Stepanovic-Petrovic, R. M., Ugresic, N., Prostran, M. S., & Boskovic, B. (2004). The anti-hyperalgesic effects of carbamazepine and oxcarbazepine are attenuated by treatment with adenosine receptor antagonists. *Pain*, 111, 253-260.
- Waldmeier, P. C., Baumann, P. A., Wicki, P., Feldtrauer, J. J., Stierlin, C., & Schmutz, M. (1995). Similar potency of carbamazepine, oxcarbazepine, and lamotrigine in inhibiting the release of glutamate and other neurotransmitters. *Neurology*, 45, 1907-1913.
- Wolf, R., Strehle, F., & Emrich, H. M. (1993) Carbamazepine effects on preoptic GABA release and pituitary luteinizing hormone secretion in rats. *Epilepsia*, 34, 1110-1116.