

تأثیر Nimesulide بر هیپر آلتزیا در مدل درد نوروپاتی در موش صحرایی

ترانه معینی زنجانی^۱، معصومه ثابت کسای^۱، هما مناهاجی^۱

۱- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

۱- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

چکیده

درد نوروپاتی به علت اختلال عملکرد سیستم اعصاب مرکزی و محیطی می‌باشد. هیپر آلتزیا و آلودینیا در این شرایط به علت ریلیز پروستاگلاندین‌ها در نخاع ایجاد می‌شود. به نظر می‌رسد COX₁ در مراحل ابتدای آسیب افزایش چشمگیری نسبت به COX₂ داشته باشد.

نیمسولید مهار کنندهٔ پر قدرت آنزیم COX با اثر بیشتر بر COX₂ در هیپر آلتزیای ناشی از عوامل التهاب‌زای محیطی نظیر فرمالین اثر ضد دردی مناسبی نسبت به مهار کننده‌های اختصاصی COX₂ ایجاد نموده است. بر این اساس نقش نیمسولید در هیپر آلتزیای ایجاد شده در مدل درد نوروپاتی بررسی شد.

در موش‌های صحرایی نر از نژاد Sprague-Dawley به وزن ۱۵۰-۲۰۰ گرم و به تعداد ۶ سر در سه گروه بر اساس مدل (Bennet & Xie 1988) درد نوروپاتی ایجاد شد. شامل: گروه Left Ligation (LL)، گروه Sham، گروه LL+ دارو. نیمسولید با مقادیر ۱/۲۵، ۲/۵ و ۵ و سلکو کسب ۱۲/۷ میلی‌گرم/کیلوگرم استفاده شد. جهت بررسی هیپر آلتزیا از آب ۴۲°C و ۱۰°C جهت بررسی آلودینیای مکانیکی و حرارتی به ترتیب از تارهای Von Frey Filaments و حباب استون استفاده شد. کلیه آزمایشات قبل و در روزهای ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۰ و ۱۴ بعد از عمل انجام شدند. روش آماری ANOVA و آزمون Tuckey بود و $P < 0.05$ به عنوان پاسخ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نیمسولید با دوزهای ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کاهش معنی‌داری در تست هایپر آلتزیا، آلودینیای مکانیکی و حرارتی در مقایسه با گروه (کنترل) LL ایجاد نمود ($P < 0.001$). گروه Sham تفاوت بارزی با گروه‌هایی که دارو دریافت نمودند نداشت. اثر سلکو کسب ۱۲/۷ در مقایسه با گروه (کنترل) LL و نیمسولید ۲/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم دیرتر شروع شد و تأثیری در کاهش آلودینیا نداشت.

به نظر می‌رسد نیمسولید در کاهش هیپر آلتزیا و آلودینیا در درد التهابی عصب در مدل درد نوروپاتی در مقایسه با سلکو کسب مؤثرتر است. همچنین در مقایسه با نتایج درد مزمن التهابی ناشی از تجویز فرمالین در گزارشات قبلی به نظر می‌رسد نیمسولید در کنترل رفتار درد در این مطالعه نیز اثرات مناسبی ایجاد کرده است.

واژه‌های کلیدی: Nimesulide، هیپر آلتزیا، نوروپاتی.

مقدمه

درد از مهمترین علل شکایت بیماران می باشد. درد مزمن از دردهای رایج بیماران است و در این میان درد نوروپاتی با اتیولوژی مختلف از دلایل شکایت بیماران است که تا کنون درمان قانع کننده ای برای این نوع درد شناخته نشده است. درد نوروپاتی به دردی اطلاق می شود که بدنبال آسیب به سیستم اعصاب مرکزی و محیطی ایجاد می شود. این درد می تواند ناشی از صدمات مکانیکی عصب، بیماریهای متابولیک، ویروسی، مواد شیمیائی، التهاب، ایسکمی و اختلال عملکرد نوروترانسمیترها باشد. از شایعترین علل ایجاد درد نوروپاتی آسیب به اعصاب محیطی است. از علائم مشخصه این نوع درد هیپرالژیا و آلودینیا می باشد که به ترتیب بیمار نسبت به محرکهای ملایم درد را مثل محرکهای حرارتی دچار درد شدید و نسبت به محرکهای غیر دردزا مثل تماس ملایم مکانیکی پوست دچار درد می شود. [۱]. صدماتی که منجر به ایجاد درد نوروپاتی می گردند نهایتاً باعث تغییرات ثانویه در نورونهای شاخ خلفی نخاع گشته و تغییراتی در بیان مواد شیمیائی درونی که تعادل بین مدارهای تحریکی و مهارتی را برقرار می نمایند ایجاد نموده و بسیاری از این تغییرات مسئول بوجود آوردن درد می باشند [۲]. در این رابطه نقش اسیدهای آمینه تحریکی، سیتوکین های التهابی، پروستاگلاندین ها، برادی کینین و فاکتورهای نسخه برداری شناخته شده است. این عوامل در ایجاد درد خودبخودی نقش دارند [۳-۱].

همچنین گزارش شده است افزایش در فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز نخاع در درد ناشی از التهاب بافتی بوجود می آید [۴-۶]. مشخص شده است که پروستاگلاندین ها در ایجاد هیپرالژیا دخالت داشته و نقش مهمی در انتقال اطلاعات دردناک در سطح نخاع دارند [۷]. این عوامل از سلولهای نرونی و غیر نرونی منشأ گرفته و از ایزوفرمهای

مختلف آنزیم سیکلواکسیژناز بوجود می آیند [۸]. هر دو نوع آنزیم COX_1 و COX_2 در سطح نخاع بیان می شوند [۴ و ۸]. شرایط مرتبط با التهاب و درد موجب القای بیان COX_2 در نخاع می گردد [۴، ۹ و ۱۰]. از طرف دیگر گزارشات مبنی بر دخالت پروستاگلاندین ها در ایجاد هیپرالژیا ناشی از صدمه عصب می باشد [۴ و ۱۱]. طناب نخاعی یکی از جایگاههای عملکرد NSAIDs ها در رابطه با اثرات ضد دردی آنها می باشد. بیان آنزیم COX_1 و COX_2 در نخاع و آورانههای اولیه اثرات این داروها را در مهار سنتز پروستاگلاندین ها در این ناحیه توجیه می کند [۸ و ۱۲]. نیمسولید یک داروی مهار کننده سیکلواکسیژناز با تمایل بسیار زیاد برای مهار COX_2 می باشد و این دارو بطور وسیعی در درمان درد بکار می رود [۱۴-۱۲]. از طرف دیگر Celecoxib از مهار کننده های اختصاصی COX_2 می باشد که اخیراً بعنوان NSAIDs های با عوارض کمتر مطرح شده است. این دارو در دردهای آرتری روماتوئید و استئوآرتری اثرات بی دردی از خود نشان داده است [۱۵-۱۸]. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بطور رایج بعنوان ضد درد خصوصاً در درمان دردهای التهابی بکار می روند. از علائم مشخصه دردهای کلینیکی هیپرالژیا می باشد. گزارش شده است که نیمسولید درد التهابی ناشی از تجویز فرمالین داخل دم حیوان را بطور کامل مهار نموده است در حالیکه Celecoxib کم اثر و Rofecoxib بی تأثیر بوده است. همچنین نیمسولید در مقایسه با Celecoxib و Rofecoxib در کاهش هیپرالژیا مکانیکی ناشی از تجویز Freund's complete adjuvant بداخل پای حیوان مؤثرتر بوده است و در مقایسه با مهار کننده های اختصاصی COX_2 پاسخ سریعتر و مؤثرتری ایجاد نموده است [۱۳].

براین اساس اثر نیمسولید و Celecoxib در کاهش هیپرالژیا در مدل درد نوروپاتی در موش صحرائی نر بررسی و مقایسه شد [۹ و ۱۳].

مواد و روش‌ها

روش تحقیق

در این تحقیق از موش صحرایی نر از نژاد Sprague Dawley در محدوده وزنی ۲۰۰-۱۵۰ گرم استفاده شد. جهت آشنائی با محیط آزمایش حیوانات به مدت یک هفته قبل از انجام آزمایش تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنائی، ۱۲ ساعت تاریکی در دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد قرار گرفتند. در تمام مدت آزمایش به مقدار کافی آب و غذا در اختیار حیوانات قرار می گرفت. حیوانات به صورت تصادفی در ۳ گروه آزمایشی تقسیم شدند و در هر گروه از ۶ حیوان استفاده شد.

گروههای آزمایشی شامل - گروه (LL) Left ligation، گروه LL+ دارو و گروه Sham بود. در گروه LL عصب سیاتیک پای چپ حیوان به روش Bennett and Xie 1988 تحت فشار قرار گرفت. در گروه Sham اعمال جراحی صورت گرفت اما بعد از مشاهده عصب بدون گره زدن آن مجددا عضلات و پوست بخیه شدند. در گروه LL+ دارو نیمسولید با دوزهای (۱/۲۵ - ۲/۵ - ۵) میلیگرم/کیلوگرم و Celecoxib با دوز ۱۲/۷ میلیگرم/کیلوگرم بصورت I.P به ترتیب ۰/۵ و ۱ ساعت قبل از انجام آزمایش تجویز شدند. از تمام حیوانات در روز صفر یعنی قبل از انجام عمل جراحی، تست های رفتاری بعمل آمد که این روز بعنوان روز کنترل در نظر گرفته شد. سپس در روزهای ۱۴، ۱۰، ۷ و ۳ تست ها تکرار شدند. در کلیه موارد اعم از جراحی یا بررسی تست های رفتاری از روشهای استاندارد مربوط به قوانین اخلاقی انجمن بین المللی مطالعه و بررسی درد (IASP) استفاده گردید.

روش جراحی - تمام اعمال جراحی در محیط استریل انجام شد.

روش ایجاد نوروپاتی - جهت ایجاد فشردگی روی عصب سیاتیک ابتدا حیوانات با تزریق مخلوط کتامین ۶۰ میلیگرم/کیلوگرم و کلرپرومازین ۰/۱ میلیگرم به ازای حیوان، بیهوش می شدند. پس از اطمینان از بیهوشی کامل موهای ناحیه ران حیوان در روی پای چپ تمیز شد و با اسکالپل ۱، شکافی به طول ۲ سانتیمتر روی پوست و سپس عضله حیوان در ناحیه ران ایجاد گردید. پس از مشاهده عصب سیاتیک آن را از بافتهای اطراف جدا نموده و براساس مدل ارائه شده توسط Bennett and Xie قبل از ناحیه سه شاخه شدن با استفاده از نخ ۴/۰ کرومیک ۴ گره شل به فواصل یک میلیمتر روی عصب زده شد. سپس عضله و پوست بخیه و روی آن با پماد تتراسیکلین پوشیده شد [۲۰]. حیوانات را در قفس گذاشته و پس از به هوش آمدن به اتاق مخصوص نگهداری حیوانات منتقل گشتند.

مشاهده مستقیم رفتار حیوان - جهت بررسی رفتار درد در حیوان از تست های زیر استفاده شد :

۱- تست هیپرالژزیای حرارتی - در این روش پاسخ حیوان نسبت به حرارت سنجیده شد. پای حیوان بداخل ظرف آب با حرارتهای ۴۲ و ۱۰ درجه سانتیگراد قرار داده شد و فاصله زمانی بین وارد کردن پا بداخل آب و عقب کشیدن آن توسط یک کرونومتر اندازه گیری و برای هر درجه حرارت این عمل ۲ بار تکرار می گردید (Paw Withdrawal Latency (PWL) از فرمول زیر محاسبه می شد: زمان مربوط به پای سالم - زمان مربوط به پای آسیب دیده = تفاوت زمانی بین ۲ پا

فاصله های زمانی بین دفعات آزمایش برای هر درجه حرارت حداقل ۵ دقیقه بود. میانگین ۲ زمان بدست آمده هر درجه حرارت نشان دهنده میزان تحمل حیوان بود.

۲- تست آلودینیای حرارتی - این تست با حباب استون انجام شد. حیوان در یک محفظه شفاف روی یک شبکه

نتایج

پاسخ نسبت به آب 10°C - نمودار شماره ۱ مدت زمان تحمل حیوان را در زمانی که پای آسیب دیده در آبی با درجه حرارت 10°C قرار گرفته بود از روز پنجم بعد از عمل کاهش معنی داری در زمان تحمل به درد نسبت به روز کنترل (روز قبل از عمل) مشاهده شد ($P < 0.001$) که این کاهش نشان دهنده حس درد بود و تا آخرین روز آزمایش بطور معنی داری وجود داشت ($P < 0.001$). در حیوانات گروه Sham در هیچیک از روزهای آزمایش تغییر معنی داری نسبت به روز کنترل مشاهده نشد ولی از روز پنجم در مقایسه با گروه کنترل LL تفاوت معنی داری ایجاد شد که تا آخرین روز ادامه داشت ($P < 0.001$). در حیواناتی که دارو دریافت کردند نيمسولید ۱/۲۵ میلیگرم / کیلوگرم در روز هفتم در مقایسه با گروه کنترل LL موجب افزایش زمان تحمل به درد شد ($P < 0.05$) و در روزهای بعد تغییر ایجاد نمود. در حالیکه این تغییر برای دوزهای ۲/۵ و ۵ میلیگرم/کیلوگرم به ترتیب از روزهای هفتم و پنجم بطور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل LL قابل مشاهده بود و تا آخرین روز آزمایش ادامه داشت ($P < 0.001$) و نشان دهنده تأثیر دارو در کاهش هیپرآلژیا بوده است. در نمودار شماره ۲ مشاهده می شود اثرات بی دردی Celecoxib با دوز ۱۲/۷ میلیگرم/کیلوگرم از روزهای ۱۰ و ۱۴ آزمایش در مقایسه با گروه کنترل LL+vehicle به ترتیب با ($P < 0.01$) و ($P < 0.001$) آغاز گشته است. در حالیکه تأثیر بی دردی نيمسولید با دوز ۲/۵ میلیگرم/کیلوگرم از روز ۷ آزمایش (نمودار ۱) معنی دار بوده است ($P < 0.001$).

پاسخ به آب 42°C - نمودار شماره ۳ نشان دهنده تفاوت زمان تحمل بین پای آسیب دیده و پای سالم در گروههای مورد آزمایش است. در این نمودار حیواناتی که تحت عمل

میله ای قرار داده می شد در صورتیکه حباب استون ایجاد پاسخ می نمود علامت مثبت و در شرایطی که بدون پاسخ بود علامت منفی می گرفت و این عمل ۵ بار تکرار می شد و تعداد دفعات مثبت باتوجه به فرمول زیر بصورت درصد بیان می گردید [۲۱].

$$\text{PWF} = 100 \times \frac{\text{تعداد کل پاسخ}}{\text{تعداد پاسخ مثبت}}$$

۳- تست آلودینیای مکانیکی - در این روش تارهای Von Frey (VFF) جهت ارزیابی حساسیت پوست به تحریکات تماسی مورد استفاده قرار گرفت تارهای (VFF) در هنگام اعمال فشار در جهت خصوصیات نیروی خمش آن کالیبره شده اند. به جهت تطابق با محیط، ۱۵ دقیقه قبل از آزمایش حیوانات درون یک محفظه شفاف و بر روی یک صفحه مشبک قرار می گرفتند. سپس تارهای (VFF) را به ترتیب از ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۵، ۲۶ و ۶۰ گرم به ترتیب در جهت افزایش قطر تارها بصورت فشار ملایم در سطح کف پای چپ در قسمت پاشنه پا اعمال نموده و آستانه کشیدن پا Paw Withdrawal Threshold (PWT) را بعنوان حداقل گرم نیروی وارده برای پای تحت فشار در نظر گرفته شد، به عبارت دیگر حداقل فشار مورد نیاز جهت رفلکس، کشیدن پا می باشد [۲۲-۲۳]. برای هر تار دو بار متوالی به فاصله یک دقیقه رفتار درد را در حیوان بررسی نموده و میانگین نیروی وارده براساس کالیبراسیون تارها را در حیوانات محاسبه می شد [۲۴].

نتایج حاصل از تستهای رفتاری با استفاده از آنالیز آماری ANOVA بررسی شدند و در صورتی که $P < 0.05$ بود بعنوان پاسخ معنی دار در نظر گرفته می شد. تجزیه و تحلیل داده ها توسط تست Tuckey انجام شد. داده ها بصورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ بیان شدند.

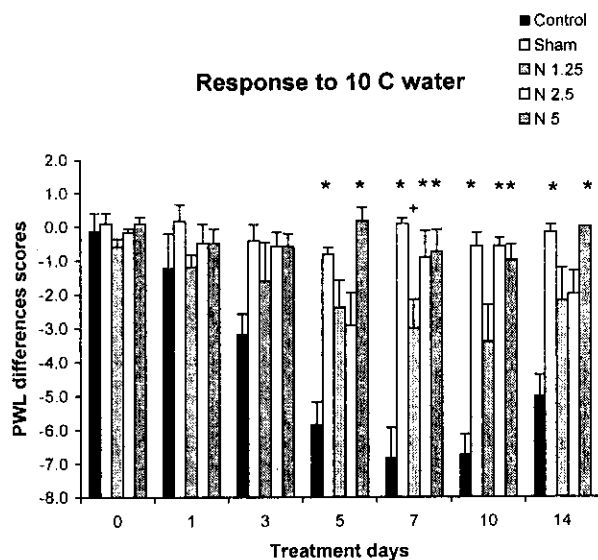
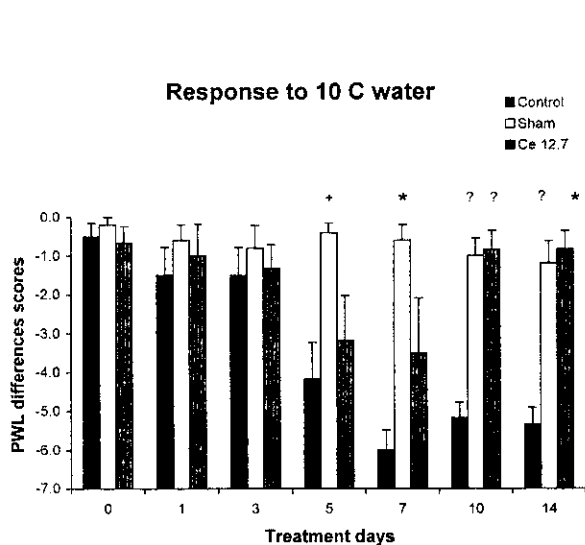
تأثیری در کاهش درد نداشت. در حالی که دوزهای ۲/۵ و ۵ میلیگرم/کیلوگرم به ترتیب از روز پنجم ($P < 0.001$) و سوم ($P < 0.01$) قادر به کاهش پاسخ در مقایسه با گروه کنترل LL بودند. همانطور که در نمودار ۶ مشاهده می شود Celecoxib با دوز ۱۲/۷ میلیگرم/کیلوگرم تغییر معنی داری در مقایسه با گروه کنترل LL+vehicle ایجاد نکرد. به عبارت دیگر اثرات بیدردی ایجاد نمود. این تأثیر برای نیمسولید ۲/۵ میلیگرم/کیلوگرم از روز پنجم آزمایش (نمودار ۵) معنی دار بوده است ($P < 0.001$).

پاسخ به تارهای Von Frey - نمودار ۷ آستانه تحمل حیوان را نسبت به نیروی وارده توسط VFF نشان می دهد در گروهی که تحت عمل فشردگی عصب قرار داشتند از روز سوم کاهشی در آستانه تحمل به تارها نسبت به روز کنترل ایجاد شد ($P < 0.001$) که تا روز آخر ادامه داشت ($P < 0.001$). در حیوانات Sham تغییری در هیچیک از روزها مشاهده نشد. این تغییر از روز سوم شروع و تا روز آخر نسبت به گروه کنترل LL معنی دار بود ($P < 0.001$).

در حیواناتی که دارو دریافت نمودند نیمسولید ۱/۲۵ میلیگرم/کیلوگرم تأثیری در کاهش آلودینای مکانیکی نداشت در حالی که دوزهای ۲/۵ و ۵ میلیگرم/کیلوگرم از روز سوم با ($P < 0.001$) قادر به افزایش آستانه تحمل (PWT) حیوان نسبت به فشار وارده بودند که تا روز آخر آزمایش ادامه یافت ($P < 0.001$). در نمودار ۸ مشاهده می شود که Celecoxib با دوز ۱۲/۷ میلیگرم/کیلوگرم قادر به کاهش آلودینای مکانیکی در مقایسه با گروه کنترل LL+vehicle نبود در حالی که نیمسولید با دوز ۲/۵ میلیگرم/کیلوگرم از روز سوم آزمایش (نمودار ۷) اثرات بی دردی ایجاد نموده است ($P < 0.001$).

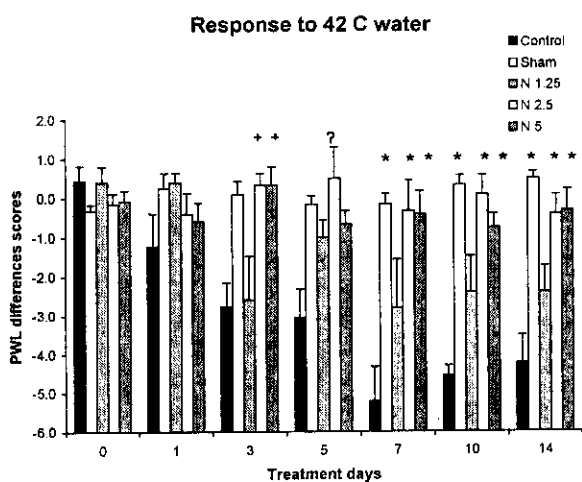
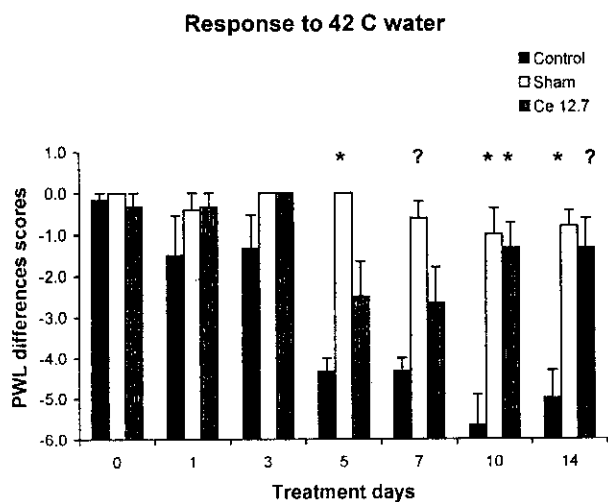
فشردگی عصب قرار گرفته بودند از روز سوم، کاهش معنی داری در میزان تحمل نسبت به آب $42^{\circ}C$ در مقایسه با روز کنترل ایجاد شد ($P < 0.05$) و تا آخرین روز آزمایش وجود داشت ($P < 0.001$) که نشان دهنده حس درد در حیوان بوده است. در حیوانات گروه Sham تغییری در هیچیک از روزهای آزمایش نسبت به روز کنترل مشاهده نشد. این تغییر از روز هفتم در مقایسه با گروه کنترل LL معنی دار بود که تا آخرین روز آزمایش ادامه داشت ($P < 0.001$). در حیواناتی که دارو دریافت کردند نیمسولید با دوز ۱/۲۵ میلیگرم/کیلوگرم قادر به کاهش حس درد نبوده است. دوزهای ۲/۵ و ۵ میلیگرم/کیلوگرم از روز سوم افزایش معنی داری در زمان تحمل به درد در مقایسه با گروه کنترل LL ایجاد نمودند ($P < 0.05$) که تا روز آخر ادامه داشت ($P < 0.001$). در نمودار ۴ مشاهده می شود که Celecoxib با دوز ۱۲/۷ میلیگرم/کیلوگرم در روزهای ۱۰ و ۱۴ آزمایش تغییر معنی داری به ترتیب با ($P < 0.001$) و ($P < 0.01$) نسبت به گروه کنترل LL+vehicle ایجاد نمود. در حالی که این تغییر برای نیمسولید ۲/۵ میلیگرم/کیلوگرم از روی ۳ آزمایش (نمودار ۳) معنی دار بوده است ($P < 0.05$).

پاسخ به حباب استون - در نمودار ۵ مشاهده می شود که حیواناتی که تحت عمل فشردگی عصب در پای چپ قرار گرفته بودند از روز سوم بعد از عمل افزایش پاسخ نسبت به روز کنترل مشاهده شد ($P < 0.001$). این افزایش تا آخرین روز آزمایش ادامه داشت ($P < 0.001$). در حیوانات گروه Sham تغییر قابل گزارشی مشاهده نشد در حالی که در مقایسه با گروه کنترل LL از روز سوم تغییرات معنی داری ایجاد نمودند ($P < 0.001$) و تا روز آخر ادامه یافت. در حیواناتی که دارو دریافت کردند، نیمسولید ۱/۲۵ میلیگرم/کیلوگرم



نمودار ۲: پاسخ نسبت به آب ۱۰ درجه سانتیگراد در گروههای آزمایشی مختلف. تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) با علامت + ($P < 0.01$) با علامت ● و ($P < 0.001$) با علامت * نشان داده شده است.
Ce=Celecoxib PWL=Paw Withdrawal Latency

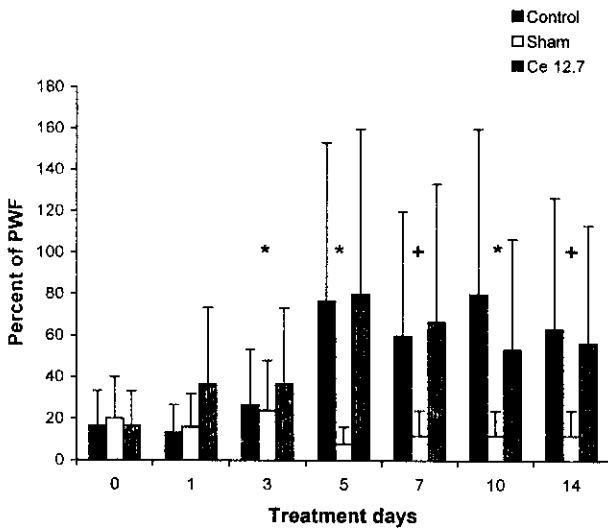
نمودار ۱: پاسخ نسبت به آب ۱۰ درجه سانتیگراد در گروههای آزمایشی مختلف. تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) با علامت + ($P < 0.01$) با علامت ● و ($P < 0.001$) با علامت * نشان داده شده است.
N=Nimesulide PWL=Paw Withdrawal Latency



نمودار ۴: پاسخ نسبت به آب ۴۲ درجه سانتیگراد در گروههای آزمایشی مختلف. تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) با علامت + ($P < 0.01$) با علامت ● و ($P < 0.001$) با علامت * نشان داده شده است.
Ce= Celecoxib PWL=Paw Withdrawal Latency

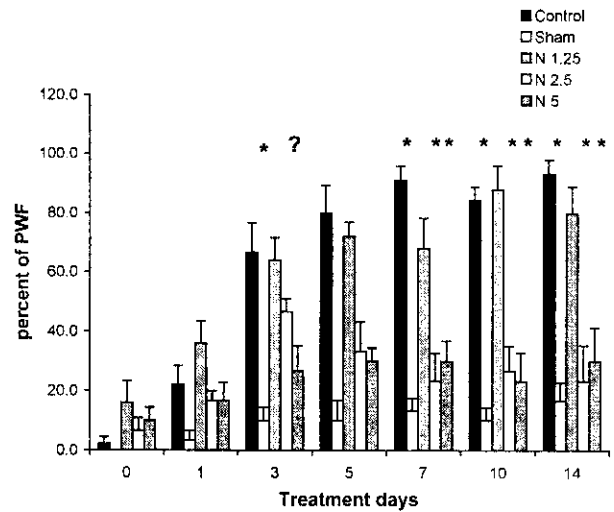
نمودار ۳: پاسخ نسبت به آب ۴۲ درجه سانتیگراد در گروههای آزمایشی مختلف. تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) با علامت + ($P < 0.01$) با علامت ● و ($P < 0.001$) با علامت * نشان داده شده است.
N=Nimesulide PWL=Paw Withdrawal Latency

Response to acetone test



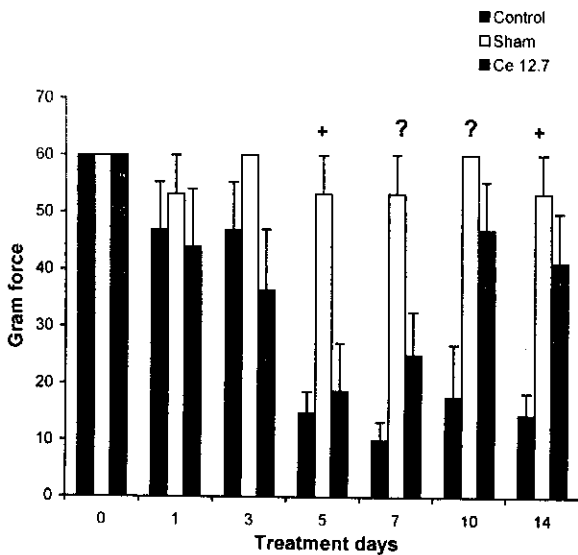
نمودار ۶: پاسخ نسبت به حباب استون در گروههای آزمایشی مختلف. تفاوت معنی دار (P<0.05) با علامت + (P<0.01) با علامت • و (P<0.001) با علامت * نشان داده شده است. Ce=Celecoxib PWF=Paw Withdrawal Frequency

Response to acetone test



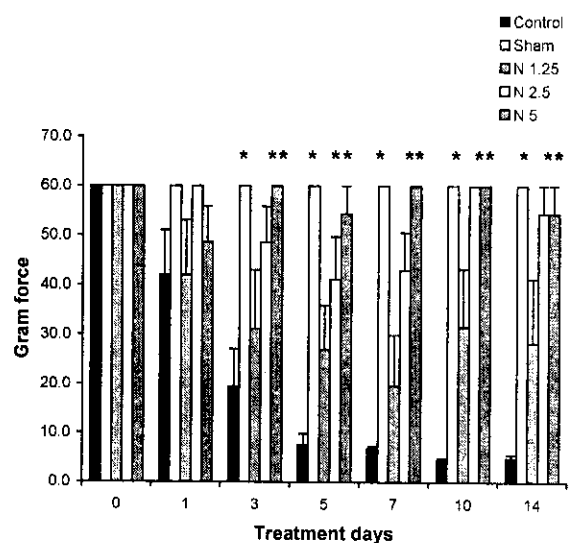
نمودار ۵: پاسخ نسبت به حباب استون در گروههای آزمایشی مختلف. تفاوت معنی دار (P<0.05) با علامت + (P<0.01) با علامت • و (P<0.001) با علامت * نشان داده شده است. N=Nimesulide PWF=Paw Withdrawal Frequency

Response to Von Frey Filaments



نمودار ۸: پاسخ نسبت به تارهای Von Frey در گروههای آزمایشی مختلف. تفاوت معنی دار (P<0.05) با علامت + (P<0.01) با علامت • و (P<0.001) با علامت * نشان داده شده است. Ce=Celecoxib

Response to Von Frey Filaments



نمودار ۷: پاسخ نسبت به تارهای Von Frey در گروههای آزمایشی مختلف. تفاوت معنی دار (P<0.05) با علامت + (P<0.01) با علامت • و (P<0.001) با علامت * نشان داده شده است. N=Nimesulide

بحث

درد نوروپاتی از دردهای شایع بیماران و یک درد مزمن با منشأ محیطی و مرکزی است که به دلایل مختلف ایجاد می‌شود [۲۵ و ۲۶] و هنوز درمان قاطعی برای آن مشخص نشده است. مکانیزم‌های مختلفی در ایجاد درد نوروپاتی نقش دارند که مهمترین آنها صدمات طناب نخاعی و اعصاب محیطی است. مشخص شده است که بدنبال این صدمات تغییراتی در سطح سلولی خصوصاً سلولهای عصبی و سلولهای گلیال ایجاد می‌گردد [۲]. این سلولها در دردهای مزمن و التهابی فعال می‌شوند و عوامل مختلفی نظیر سیتوکین‌ها و ایکوزانوئیدها را تولید می‌نمایند [۸ و ۲۷]. بعلاوه نقش پروستاگلاندین‌ها در پاتوژنز درد نوروپاتی شناخته شده است [۲۸]. همچنین مشخص شده است که بیان آنزیم سیکلواکسیژناز بطور طبیعی در آورانه‌های اولیه نخاع صورت می‌گیرد [۸ و ۲۹]. پاسخهای ناشی از صدمات نخاعی نقش مهمی در مکانیزم‌های مرکزی در رابطه با شروع درد و تداوم آن بعد از صدمات نخاعی خواهند داشت. هیپرآلژزیا و آلودینیا بعنوان پدیده‌های نرونی مطرح شده‌اند که بازتاب تغییرات ناشی از تحریک پذیری نرونها شاخ خلفی نخاع بدنبال تغییرات ناشی از آورانه‌ها می‌باشد. مهارکننده‌های آنزیم Cox درد ناشی از این عوامل را مهار می‌نمایند و بنظر می‌رسد این اثرات وابسته به پروستاگلاندین‌ها باشد [۲، ۳۰ و ۳۱]. گزارشات متعددی حاکی از فعال شدن آنزیم Cox در شرایط التهاب و درد در اعصاب محیطی است [۴، ۹ و ۱۰]. در عین حال آنزیم Cox₁ نیز در سطح نخاع بیان می‌شود [۴-۸]. بنظر می‌رسد مهارکننده‌های انتخابی Cox₂ در مقایسه با مهارکننده‌های غیر انتخابی آنزیم Cox در چنین شرایطی بدلیل عوارض کمتر ارجحیت داشته باشند. با توجه به این مسئله، در این تحقیق اثرات آنتی‌هیپرآلژزیک نيمسولید، مهارکننده

غیرانتخابی آنزیم Cox با تمایل بسیار زیادتر برای مهار Cox₂ با Celecoxib مهارکننده کاملاً اختصاصی Cox₂ در درد التهابی نوروپاتی بررسی و مقایسه شد. گزارشات قبلی حاکی از تاثیر مناسب نيمسولید در کاهش درد التهابی ناشی از تجویز فرمالین و عوامل التهاب زا در موش صحرائی در مقایسه با Celecoxib بوده است. در این رابطه، نيمسولید اثرات آنتی‌هیپرآلژزیک مناسبی ایجاد نموده است در حالیکه Celecoxib کم اثر و Rofecoxib بی‌تاثیر بوده‌اند [۱۳]. در مطالعه دیگر Celecoxib در مقایسه با SC 560 مهارکننده‌های انتخابی Cox₁ در کاهش درد التهابی ناشی از تجویز فرمالین و کاهش ریلیز PGE₂ بی‌تاثیر بوده‌است [۱۹]. بنابراین، گزارشات حاکی از تاثیر سریعتر و مناسب نيمسولید در مقایسه با Celecoxib در دردهای التهابی است [۱۳]. از طرف دیگر مهارکننده‌های انتخابی Cox₁ نیز اثرات مناسبی در مقایسه با Celecoxib ایجاد کرده‌اند [۱۹]. یافته‌ها حاکی از دخالت هر دو نوع ایزوفرم Cox₁ و Cox₂ در دردهای التهابی می‌باشد [۱۹ و ۳۲]. بنظر می‌رسد در مراحل اولیه التهاب، افزایش سریع PGE₂ ناشی از فعالیت آنزیم Cox₁ بوده و وابسته به Cox₂ نمی‌باشد [۱۹]. در عین حال آنزیم Cox₂ در ایجاد آلودینیا بلافاصله بعد از صدمه عصب نقش دارد ولی در استمرار این نوع درد بی‌تاثیر است [۴]. در این مطالعه Celecoxib با دوز ۱۲/۷ میلی‌گرم/کیلوگرم در درد التهابی نوروپاتی در مراحل اولیه آسیب و صدمه عصب قادر به کاهش هیپرآلژزیای حرارتی نبوده است، بلکه این اثر با یک تاخیر زمانی شروع شده است، در حالیکه نيمسولید با دوز ۲/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم سریعتر از Celecoxib اثرات آنتی‌هیپرآلژزیک و آنتی‌آلودینیک از خود نشان داده است. Celecoxib تا آخرین روز آزمایش اثرات آنتی‌آلودینیک ایجاد نکرد. گزارشات دلالت بر عدم تاثیر آنزیم Cox₂ در استمرار و نگهداری درد هیپرآلژزیک دارند [۴]. در این تحقیق Celecoxib اثر ضدآلودینیک ایجاد نکرد، در

Cox₂ تاثیرات عمیق تری در مقایسه با هر کدام به تنهایی در کاهش دردهای التهابی دارند [۳۲] و این مطالعه نیز تأییدی بر این یافته‌ها می‌باشد. از طرف دیگر نیمسولید دارای اثرات فارماکولوژیک منحصر بفردی نیز در مقایسه با سایر NSAIDsها می‌باشد [۳۳].

حالی که نیمسولید باعث کاهش هیپرآلژزیا و آلودینیا شد. این یافته‌ها مطابق مطالعات قبلی در درد التهابی ناشی از فرمالین [۱۳].

نتایج مشابهی را نشان داد. تحقیقات دیگر دخالت هر دو ایزوفرم Cox₁ و Cox₂ را در دردهای التهابی مطرح می‌کنند و بر این مبنا معتقدند مهار هر دو ایزوفرم Cox₁ و

منابع

- [1] Rang H.P. & Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K. *Pharmacology*, Fifth edition Churchill Livingstone, (2003) P: 563-565.
- [2] Yezieski R.P., Burchiel K.J., Spinal cord injury: Assessment, Mechanisms, Management. Progress in pain research and management Vol 23. *International Association for the Study of Pain*, (2001).
- [3] Page C., Curtis M., Sutter M., Walker M., Hoffman B. *Integrated Pharmacology*, Second edition Mosby. (2002) 272.
- [4] Zhao Z, Chen SR, Eisenach JC, Busija DW, Pan HL. Spinal cyclooxygenase-2 is involved in development of allodynia after nerve injury in rats, *Neurosciences*, (2000) 97 (4): 743-8.
- [5] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nature. New. Biol.*, (1971) 231: 232-5.
- [6] Bars D.L., Adam F. Nocicepteurs et mediateurs dans la douleur aigue inflammatoire. *Ann. Fr. Anesth. Reanim*, (2002) 21: 315-35.
- [7] Taiwo Yo, Levine JD. Prostaglandins inhibit endogenous pain control mechanisms by blocking transmission at spinal noradrenergic synapses, *J. Neurosci.*, (1998) 8: 1346-9.
- [8] Vanegas H, Schaible H-G. Prostaglandins and cyclooxygenase in the spinal cord. *Prog. Neurobiol.*, (2001) 64: 327-63.
- [9] Edersberg, A., Grubb, B.D., Willingate, H.L., Gardiner, N.J., Nebe, J., Schaible, H.G. The intraspinal release of prostaglandin E2 in a model of acute arthritis is accompanied by up-regulation of cyclooxygenase 2 in the spinal cord. *Neuroscience*, (1999) 93: 775-781.
- [10] Hay, C.H., Trevethick, M.A., Wheeldon, A., Bowers, J.S., de bellerocche, J.S. The potential role of spinal cord cyclooxygenase-2 in the development of Freund's complete adjuvant-induced changes in hyperalgesia and allodynia. *Neuroscience*, (1997) 78: 843-850.
- [11] Syriatowicz JP, Hu D, Walker JS, Tracy DJ. Hyperalgesia due to nerve injury: role of prostaglandins. *Neuroscience*, (1999) 94(2) 587-94.
- [12] Tassorelli C., Greco R., Sandrini G. and Nappi G. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of Nimesulide: Studies in animal models of pain and hyperalgesia, *Drugs*, (2003) 63 suppl 1: 9-22.
- [13] Bianchi M, Briggini M. Antihyperalgesic effects of Nimesulide: study in rats and human. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.*, (2002) Jul(128): 11-9.
- [14] Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of Nimesulide. *Clin. Pharmacokinet.*, (1998) Oct; 35(4): 247-74.

- [15] Hinz B. and Brune K. Cyclooxygenase-2 10years later. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, (2002) 300: 367-375.
- [16] Pain Clinical Updates. *Int. Assoc. Study Pain*, (2002) March; vol X, No. 1
- [17] Hawkey C.J. New drug classes. Cox2 inhibitors. *Lancet*, (1999) 353, 23.
- [18] Vane J.R., Botting R.M. Mechanism of action of non steroidal anti inflammatory drugs, *Am. J. Med.*, (1998) March 30, vol 104(3A); 25-85.
- [19] Tegeder I, Niederberger E, Vetter G, Brantigam L, Geisslinger G. Effects of selective Cox1 and Cox2 inhibitors on formalin-evoked nociceptive behaviour and prostaglandin E2 release in the spinal cord, *J. Neuro.*, (2001) 79(4); 777-86.
- [20] Bennet GJ., Xie YKA. Peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in men, *Pain*, (1988) 33: 87-107.
- [21] Choi Y., Yoon Y.M., Na HS., Chung J.M. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathy, *Pain*, (1994) 59: 369-376.
- [22] Stuesse SL, Cruce WL, Lovell JA, Mc Burrey DL, Crisp T. Neuropathic pain in aged rats: behavioral responses and astrocytic activation. *Exp. Brain Res.*, (2001) 137(2): 219-27.
- [23] Fu KY, Light AR, Maixprer W. Relationship between nociceptor activity, peripheral edema, spinal microglial activation and longterm hyperalgesia induced by formalin. *Neuroscience*, (2000) 101(4): 1127-1135.
- [24] Coyle D.E. Partial peripheral nerve injury leads to activation of astroglia and microglia which parallels the development of allodynic behavior. *Glia*, (1998) 23: 75-83.
- [25] Boucher TJ, Mc Mahon SB. Neurotrophic factors and neuropathic pain. *Curr. Opin. Pharmacol.*, (2001) 1(1): 66-72.
- [26] Woolf C.J., Mannion R.J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet*, (1999) 353, 5 1959-1964.
- [27] Deleo JA, Yeziarski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain*, (2000) 90: (1-2): 1-6.
- [28] Ma W. and Eisenach J.C. Morphological and pharmacological evidence for the role of peripheral prostaglandins in the pathogenesis of neuropathic pain. *Eur. J. Neuroscience*, (2002) (15): 1037-1047.
- [29] Ma W., Du W., Eisenach J.C. Role for both Cox1 and Cox2 in maintenance of mechanical hypersensitivity following peripheral nerve injury. *Brain Res.*, (2002) 937: 94-99.
- [30] Haisson P.T., Fields H.L., Hill R.G., Marchettini P. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. progress in pain research and management, *Int. Assoc. Study Pain*, (2001) 21.
- [31] Watkins LR, Maier SF. Implication of immune-to-brain communication for sickness and pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, (1999) 96(14): 7710-7713.
- [32] Martinez RV, Reval M, Campos MD, Terron JA, Dominguez R, Lopez-Munoz FS. Involvement of peripheral cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in inflammatory pain. *J. Pharm. Pharmacol.*, (2002) 54(3): 405-12.
- [33] Bennet A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits Cox-2 and has various unique pharmacological activities. *Exp. Opin. Pharma.*, (2000) 1(2): 277-286.