

## نقش گیرنده‌های $GABA_B$ در بی‌دردی ایجاد شده توسط ایممی پرامین در مدل حیوانی درد نوروپاتیک

صادق ولی زاده<sup>۱</sup>، محمدرضا زرین دست<sup>۲</sup>

۱- دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات - دانشگاه آزاد اسلامی واحد نوشهر و چالوس

۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

### چکیده

در این مطالعه اثر عوامل  $GABA_B$  بر بی‌دردی ایجاد شده توسط ایممی پرامین در موش‌های سوری نر Ligate شده و Ligate نشده مورد بررسی قرار گرفت.

داده‌ها نشان دادند که دوزهای مختلف مرفین ( $3, 6, 9 \text{ mg/kg}$ ) در موش‌های Ligate شده و Ligate نشده بی‌دردی وابسته به دوز ایجاد می‌کنند. به هر حال پاسخ به مرفین در حیوانات Ligate شده کمتر است. تزریق درون بطنی دوزهای مختلف ایممی پرامین ( $5, 10, 20, 40 \text{ } \mu\text{g/mouse}$ ) در موش‌های Ligate شده و Ligate نشده هیچ‌گونه اثر ضد درد نداشت ولی تزریق درون صفاقی ایممی پرامین ( $10, 20, 30, 40 \text{ mg/kg}$ ) هم در موش‌های Ligate شده و هم در موش‌های Ligate نشده بی‌دردی وابسته به دوز ایجاد می‌کند. با این وجود در دوزهای مختلف با کلوفن چه به صورت درون صفاقی ( $0/5, 1, 2, 4 \text{ mg/kg}$ ) و چه به صورت درون بطنی ( $0/5, 1, 2, 4 \text{ } \mu\text{g/mouse}$ ) در هر دو گروه بی‌دردی ایجاد می‌کند. در این مورد نیز پاسخ‌های ایجاد شده در حیوانات Ligate شده و Ligate نشده اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهند. تزریق درون بطنی دوز پایین باکلوفن ( $0/125 \text{ } \mu\text{g/mouse}$ ) توأم با تزریق درون صفاقی دوزهای مختلف ایممی پرامین ( $10, 20, 30, 40 \text{ mg/kg}$ ) پاسخ ضد درد ایجاد شده توسط ایممی پرامین را در هر گروه تقویت می‌کند. این اثر با تزریق درون بطنی آنتاگونیست رسپتور  $GABA_B$ ، CGP 35348 ( $20 \text{ } \mu\text{g/mouse}$ ) تضعیف می‌شود. تزریق درون بطنی، CGP 35348 ( $20, 40, 100, 200 \text{ } \mu\text{g/mouse}$ ) نیز بی‌دردی وابسته به دوز ایجاد می‌کند. این اثر در هر دو گروه یکسان بوده و اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. بنابراین می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که گیرنده  $GABA_B$  ممکن است بی‌دردی ایجاد شده توسط ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای را میانجی‌گری کند.

**واژه‌های کلیدی:** ایممی پرامین، باکلوفن، CGP 35348، Ligation، درد نوروپاتیک، تست Hot-plate

هیپرآلژی (hyperalgesia) می‌کند که می‌تواند به

عنوان مدل حیوانی درد نوروپاتیک به کار می‌رود. این

مقدمه

تحت فشار قرار دادن یک عصب محیطی ایجاد

## مواد و روش‌ها

**حیوانات مورد آزمایش:** در تمام آزمایش‌ها موش‌های سفید آزمایشگاهی نر از نژاد NMRI به وزن تقریبی ۲۰-۲۵ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در قفس‌های ده‌تایی در اتاقی با درجه حرارت  $21 \pm 23^{\circ}\text{C}$  و چرخه نوری کنترل شده (دوره نوردهی از ۷/۰۰ الی ۱۹/۰۰) نگهداری می‌شدند و به جز در هنگام آزمایش به آب و غذا دسترسی کامل داشتند.

**روش جراحی برای تحت فشار قرار دادن (Ligation) عصب:** مونونوروباتی یک طرفه محیطی بر روی اندام عقبی راست بر اساس روش Seltzer و همکاران [۳۷] انجام می‌گرفت با این تفاوت که حیوان با سدیم تیوپنتال ( $40 \text{ mg/kg}$ ) بیهوش شده و یک رشته سیم مسی نرم به منظور تحت فشار قرار دادن عصب سیاتیک و ایجاد دردهای نوروپاتیک مورد استفاده قرار می‌گرفت. با ایجاد شکافی در اندام عقبی راست، عصب سیاتیک حیوان در معرض دید قرار گرفته و ۲-۳ میلی‌متر از قطعه طولی عصب کالبد شکافی می‌شد. سپس فقط یک حلقه با سیم فلزی نرم به صورت مماس به دور عصب سیاتیک ایجاد می‌شد.

**کانول گذاری:** برای انجام عمل جراحی استریوتاکسیک و کانول گذاری، حیوانات با تزریق سدیم تیوپنتال ( $40 \text{ mg/kg}$ ) به روش درون صفاقی بیهوش می‌شدند.

یک کانول راهنما از جنس استیل زنگ نزن (نمره ۲۳) در بطن جانبی راست بر اساس مختصات اطلس مغز موش ( $1/5 \text{ mm}$  جانبی،  $0/9 \text{ mm}$  دمی نسبت به محل برگما) در عمق ۲ میلی‌متر کار گذاشته می‌شد.

**اندازه گیری بی دردی:** حساسیت به درد از طریق

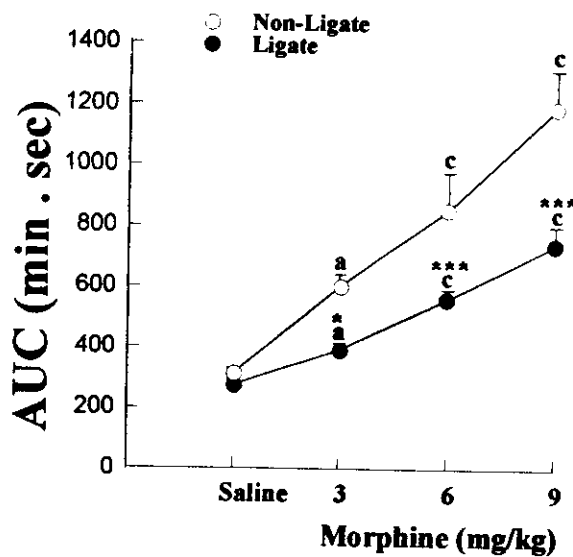
روش در مطالعه دردهای نوروزنیک مورد استفاده قرار گرفته است [۱۰]. درد نوروپاتیک نوعی درد مزمن است که از آسیب به عصب محیطی ناشی می‌شود و اغلب به ضد دردهای رایج از قبیل اپی‌تاما و داروهای ضد التهاب استروئیدی مقاوم است [۲۶،۳۹].

از طرفی ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای احتمالاً معمولترین داروهای تجویز شده برای درمان دردهای مزمن هستند [۱۵]. از سوی دیگر با کلوفن که یک آگونیست رسپتورهای GABA<sub>B</sub> است [۸] ایجاد آنالژزی می‌کند [۳۵،۴۳،۴۴]. با کلوفن اثرش را از طریق جایگاه‌های عمل نخاعی و فوق نخاعی اعمال می‌کند [۳۵]. این دارو عمدتاً به عنوان عامل ضد اسپاسمی مصرف بالینی داشته [۴۲]، درد توأم با حالت اسپاسم را کاهش می‌دهد [۲۹] و در درمان درد عصب سه قلو مفید است [۱۶]. دخالت نوروترنسمیترها در اثرات فارماکولوژیکی با کلوفن توسط نتایج حاصل از مطالعات بیوشیمیایی که اثرات معنی‌دار با کلوفن را بر محتوی، آزادسازی، ساخت و تخریب این عوامل نشان داده‌اند، حمایت می‌شود [۳۶]. رسپتورهای GABA<sub>B</sub> با بسیاری از اعمال مغزی در ارتباط هستند و از این رو ممکن است هدف‌هایی برای داروهای با اثرات مرکزی از جمله ضد افسردگی‌ها باشند [۲۲].

مقالات زیادی در مورد مصرف داروهای ضد افسردگی در کنترل درد منتشر شده‌اند [۲۲،۲۴]. قبلاً نشان داده شده است که گیرنده GABA ممکن است بی‌دردی ایجاد شده توسط ضد افسردگی‌ها را میانجی‌گری کند [۳۳]. در این مطالعه دخالت احتمالی گیرنده GABA<sub>B</sub> در بی‌دردی ایجاد شده توسط ایمی‌پرامین در موش‌های سفید آزمایشگاهی Ligate شده و Ligate نشده مورد بررسی قرار گرفت.

## نتایج

**الف :** بی‌دردی ایجاد شده توسط مرفین و یا ایمی‌پرامین : اثرات دوزهای مختلف مرفین در شکل ۱ نشان داده شده است. آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که تزریق زیر جلدی دوزهای مختلف مرفین (۹ mg/kg، ۳، ۶) در موش‌های Ligate شده و Ligate نشده بی‌دردی وابسته به دوز ایجاد می‌کند. آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که تحت فشار قرار دادن عصب سیاتیک (Ciatic ligation) پاسخ مرفین را کاهش می‌دهد...



**شکل ۱- اثرات ضد درد دوزهای مختلف مرفین در موش‌های سوری نر Ligate شده (●) و Ligate نشده (○) در تست hot-plate.** هر نقطه میانگین ± انحراف معیار سطح زیر منحنی (AUC) مربوط به ۹ موش است. متفاوت با گروه کنترل دریافت کننده سالین  $a P < 0.05$ ،  $c P < 0.001$  متفاوت با گروه کنترل Ligate نشده  $* P < 0.05$ ،  $*** P < 0.001$

اثرات دوزهای مختلف ایمی‌پرامین در شکل A-۲ و B-۲ نشان داده شده است. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق درون بطنی دوزهای مختلف ایمی‌پرامین (۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰ μg /mouse) هیچگونه اثر ضددردی ندارد ولی تزریق درون صفاقی دوزهای مختلف

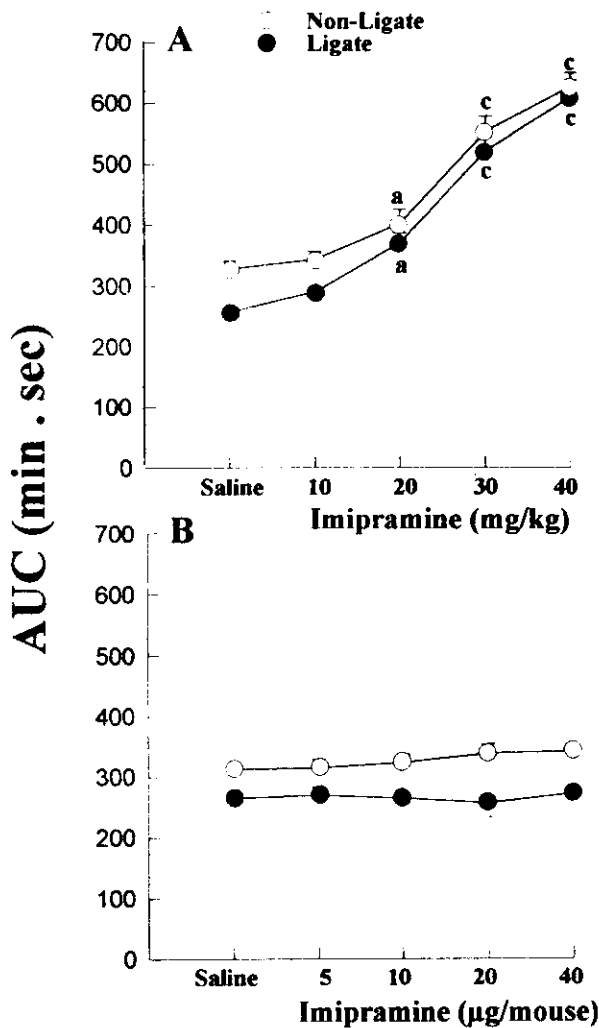
Hot-plate بر طبق روش Leimbach, Eddy (۱۹۵۳) با کمی تغییر اندازه گیری می‌شد. بدین منظور حیوان بر روی یک سطح مدور (قطر ۱۹cm) با درجه حرارت  $55 \pm 0.2^{\circ}C$  محاط شده توسط یک دیواره پلکسی گلاس با ارتفاع ۱۲ cm قرار می‌گرفت. این دستگاه (Harvard, England) مجهز به یک تایمر و یک ترموکوپل برای حفظ درجه حرارت ثابت بود. لیسیدن پاهای جلویی یا بلند کردن پاهای عقبی از سطح به عنوان نقطه پایان برای تعیین دوره‌های عکس‌العمل پاسخ در نظر گرفته می‌شد. ناتوانی در پاسخ دادن تا ۴۵ ثانیه منجر به خاتمه تست بی‌دردی می‌گردید. (cut-off). چهارده روز پس از Ligation عصب سیاتیک بی‌دردی ایجاد شده توسط داروها بصورت سطح زیر منحنی (AUC) پاسخ‌ها ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق اندازه‌گیری می‌شد. AUC با استفاده از قانون دوزنقه‌ها محاسبه شده است.

داروهای زیر در این بررسی مورد استفاده قرار گرفتند : مرفین سولفات (تماد، ایران) سدیم تیوپنتال (اسپشیا - پاریس) با کلوفن (سیبا - سویس) CGP 35348 (سیبا - سویس) ایمی‌پرامین (سیبا - سویس).

همه داروها در سالیین حل می‌شدند. مرفین بصورت زیر جلدی و سایر داروها بصورت درون بطنی یا درون صفاقی در حجم ۱۰ ml/kg تزریق می‌شدند.

**آنالیز آماری :** مقایسه بین گروه‌های آزمایشی با ANOVA و متعاقب آن آزمون NEWMAN-KEULS انجام شده و اختلافات بین میانگین‌ها با احتمال کمتر از ۰/۰۵ بین گروه‌های آزمایشی از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته می‌شد. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار مربوط به ۹ موش است.

نمی دهد. دوز بالاتر CGP 35348 ( $20 \mu\text{g}/\text{mouse}$ ) پاسخ بی دردی ایجاد شده توسط دوز مؤثر ایمی پرامین ( $30 \text{ mg}/\text{kg}$ ) را در هر دو گروه آزمایشی کاهش می دهد.



**شکل ۲-** اثرات ضد دردی دوزهای مختلف ایمی پرامین در موش های سوری نر Ligate شده (●) و Ligate نشده (○) در تست hot-plate. هر نقطه میانگین  $\pm$  انحراف معیار سطح زیر منحنی (AUC) مربوط به ۹ موش است. متفاوت با گروه کنترل دریافت کننده سالین  $a P < 0.05$ ,  $c P < 0.001$

ایمی پرامین ( $10, 20, 30, 40 \text{ mg}/\text{kg}$ ) در هر دو گروه آزمایشی بی دردی وابسته به دوز ایجاد می کند. آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که Ligation پاسخ ایجاد شده توسط ایمی پرامین را تغییر نمی دهد.

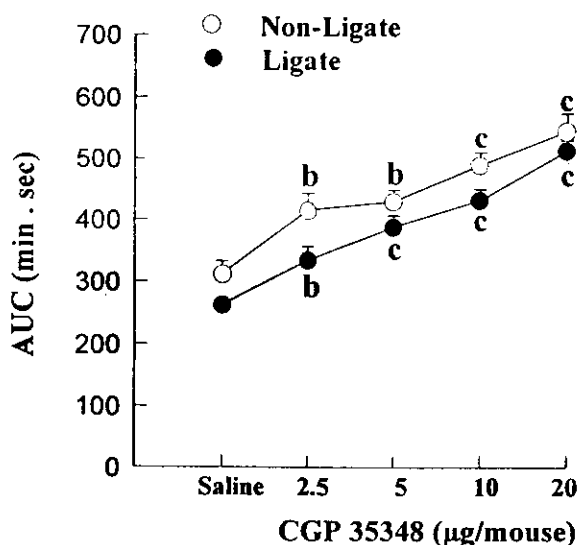
### ب: بی دردی ایجاد شده توسط باکلوفن و

**CGP 35348:** اثرات تزریق محیطی و مرکزی باکلوفن در شکل ۳-A و ۳-B نشان داده شده است. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که هم تزریق درون بطنی دوزهای مختلف با کلوفن ( $0.125, 0.25, 0.5 \mu\text{g}/\text{mouse}$ ) و هم تزریق درون صفاقی دوزهای مختلف آن ( $0.5, 1, 2, 4 \text{ mg}/\text{kg}$ ) بی دردی وابسته به دوز ایجاد می کند. آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که پاسخ ایجاد شده توسط این دارو در دو گروه آزمایشی هیچگونه اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد.

اثرات تزریق درون بطنی CGP 35348 در شکل ۴ نشان داده شده است. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق درون بطنی دوزهای مختلف CGP.55348 ( $2/5, 5, 10, 20 \mu\text{g}/\text{mouse}$ ) در هر دو گروه آزمایشی بی دردی وابسته به دوز ایجاد می کند. آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که پاسخ ایجاد شده توسط این دارو در حیوانات Ligate شده و Ligate نشده هیچگونه اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد.

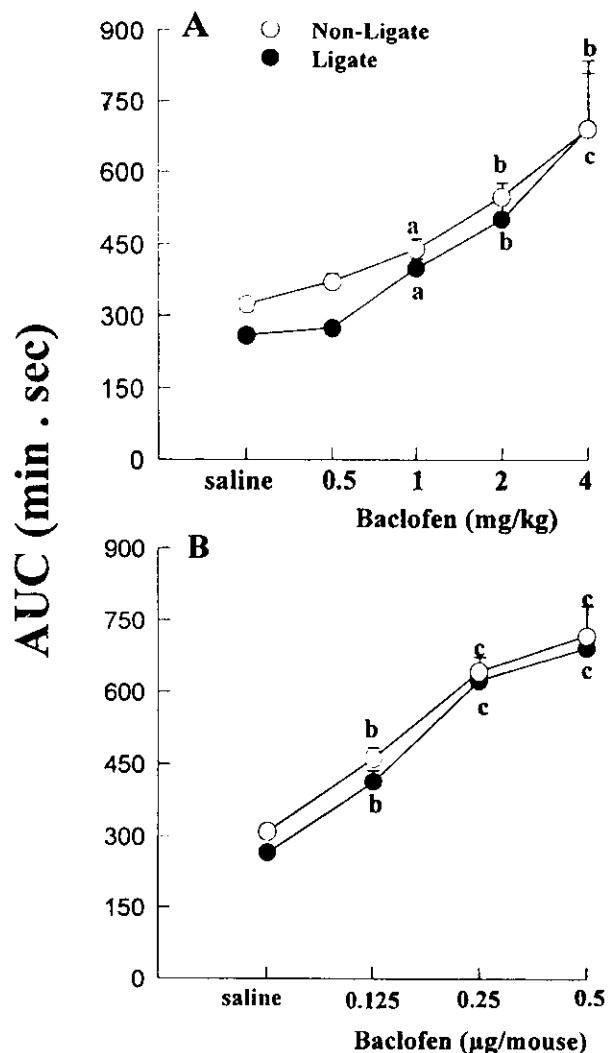
### ج: اثرات CGP 35348 بر بی دردی ایجاد شده

توسط ایمی پرامین: اثرات CGP 35348 در حضور یا غیاب ایمی پرامین در شکل ۵ نشان داده شده است. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق درون بطنی دوزهای مختلف CGP 35348 ( $2/5, 5, 10, 20 \mu\text{g}/\text{mouse}$ ) در هر دو گروه آزمایشی بی دردی ایجاد می کند. آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که این اثر در دو گروه آزمایشی اختلاف معنی داری را نشان



شکل ۴- اثرات ضد دردی دوزهای مختلف CGP 35348 در موش‌های سوری نر Ligate شده (●) و Ligate نشده (○) در تست hot-plate. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار سطح زیر منحنی (AUC) مربوط به ۹ موش است. متفاوت با گروه کنترل دریافت کننده سالین  $b P < 0.01$ ,  $c P < 0.001$

بی‌دردی ایجاد شده توسط ایمی پرامین در شکل ۶ نشان داده شده است. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که با کلوفن در هر دو گروه آزمایشی بی‌دردی ایجاد می‌کند.

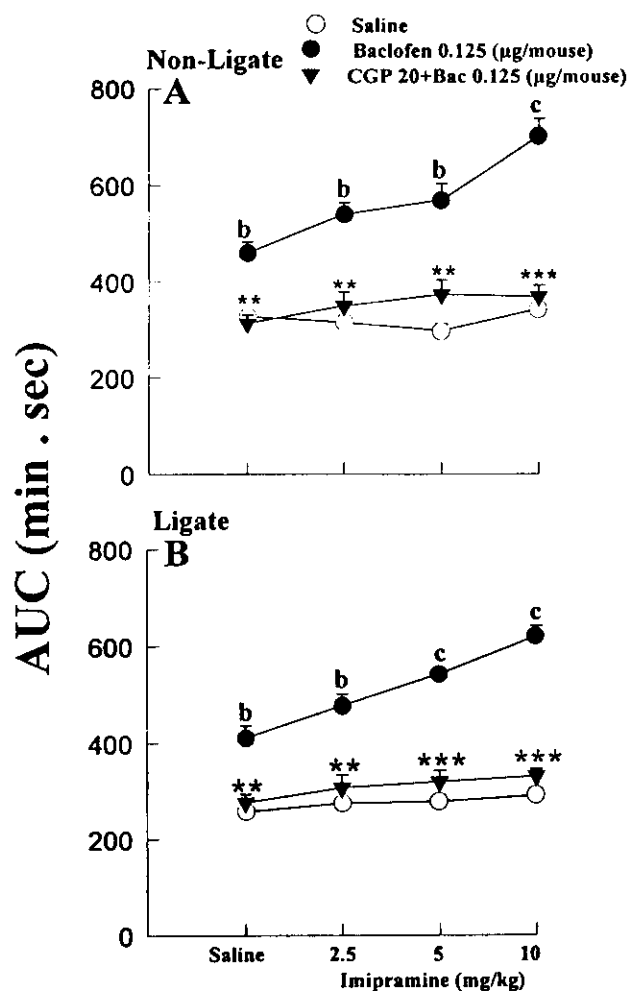


شکل ۳- اثرات ضد دردی دوزهای مختلف باکلوفن در موش‌های سوری نر Ligate شده (●) و Ligate نشده (○) در تست hot-plate. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار سطح زیر منحنی (AUC) مربوط به ۹ موش است. متفاوت با گروه کنترل دریافت کننده سالین  $a P < 0.05$ ,  $b p < 0.01$ ,  $c P < 0.001$

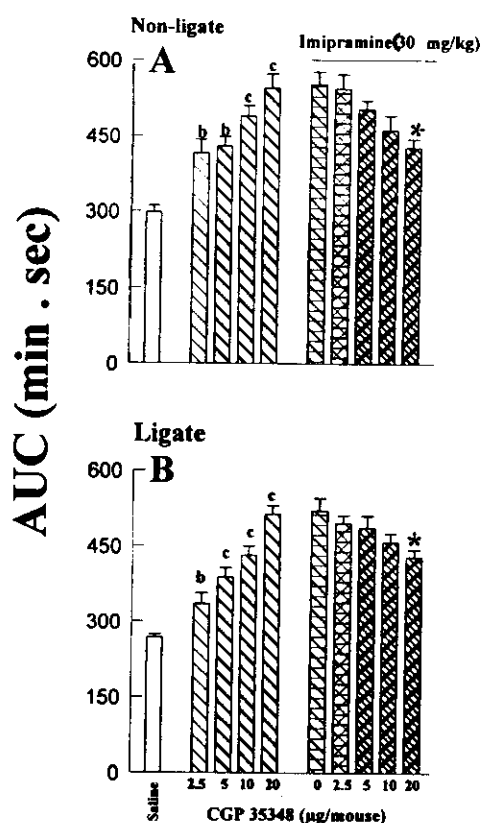
د: اثرات (باکلوفن) و (CGP 35348 + با کلوفن) بر پاسخ بی‌دردی ایجاد شده توسط ایمی پرامین: اثرات (با کلوفن) و (CGP 35348 + با کلوفن) بر

آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که این اثر در دو گروه آزمایشی تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد. تزریق درون بطنی باکلوفن ( $0.125 \mu\text{g}/\text{mouse}$ ) موجب تشدید اثرات ضد دردی دوزهای پایین ایمی پرامین + کاهش می دهد.

آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که این اثر در دو گروه آزمایشی تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد. تزریق درون بطنی باکلوفن ( $0.125 \mu\text{g}/\text{mouse}$ ) موجب تشدید اثرات ضد دردی دوزهای پایین ایمی پرامین + کاهش می دهد.



**شکل ۶- اثرات آگونیست و آنتاگونیست رسپتور GABA<sub>B</sub> بر بی دردی ایجاد شده توسط ایمی پرامین در موش های سوری نر Ligate شده (●) و Ligate نشده (○). هر نقطه میانگین ± انحراف معیار. سطح زیر منحنی (AUC) مربوط به ۹ موش است. متفاوت با گروه کنترل دریافت کننده ایمی پرامین  $c P < 0.001$ ,  $b P < 0.01$ . متفاوت با گروه های کنترل دریافت کننده با کلوفن و ایمی پرامین  $**P < 0.01$ ,  $***P < 0.001$**



**شکل ۵- اثرات CGP 35348 در حضور و یا غیاب ایمی پرامین در موش های سوری نر Ligate شده (●) و Ligate نشده (○). هر نقطه میانگین ± انحراف معیار سطح زیر منحنی (AUC) مربوط به ۹ موش است. متفاوت با گروه کنترل دریافت کننده سالین  $c P < 0.001$ ,  $b P < 0.01$ . متفاوت با کنترل دریافت کننده ایمی پرامین به تنهایی  $*P < 0.05$**

## بحث

نتایج ممکن است با یافته های دیگر محققین که نشان دادند ضدافسردگی ها ایجاد بی دردی می کنند (۲۰،۲۵) و ایمی پرامین ممکن است در درمان دردهای نوروپاتیک مؤثرتر از ضد دردهای اوپیوئیدی باشد، حمایت شوند. داده های اخیر ممکن است نشان دهند که بی دردی ایجاد شده توسط مرفین هم از طریق جایگاه نخاعی و هم از طریق جایگاه فوق نخاعی میانجیگری می شود و از آنجایی که تزریق درون بطنی ایمی پرامین بی دردی ایجاد نمی کند، اختلاف بین پاسخ های ایجاد شده توسط دو دارو در حیوانات Ligate شده و Ligate نشده ممکن است نشان دهد که تحمل نسبت به پاسخ مرفین حداقل تا حدودی از طریق جایگاه فوق نخاعی میانجیگری می شود.

به هر حال ضد افسردگیهای سه حلقه ای سطوح مونوآمین ها در جایگاههای فوق نخاعی را افزایش می دهند. پیشنهاد شده است که مونوآمین ها ممکن است هم در جایگاه نخاعی و هم در جایگاه فوق نخاعی در بی دردی دخالت داشته باشند [۳۵]. ارتباط پیچیده بین درد و افسردگی سردرگمی هایی را ایجاد کرده است. هنوز جای بحث و تردید وجود دارد که آیا ضد افسردگی ها اثراتشان را از طریق مسیر ضد دردی اعمال می کنند یا از طریق مسیرهای ضد افسردگی [۱۵]؟ Feinmann و همکاران (۱۹۸۴) نشان دادند که اثر ضد دردی ضد افسردگیهای سه حلقه ای مستقل از اثر ضد افسردگی آنها است [۱۴]. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می دهد GABA ممکن است نقشی در اختلالات روحی از قبیل افسردگی داشته باشد. تغییر در فعالیت سیستم GABA با افسردگی بالینی همراه است [۵،۱۷]. به نظر می رسد که مونوآمین ها در اثرات بی دردی آگونیست رسپتور  $GABA_B$  یعنی با کلوفن (که ممکن است هم در جایگاههای نخاعی و هم در جایگاههای فوق نخاعی عمل کند) دخالت داشته

تحت فشار قرار دادن عصب سیاتیک مدلی از دردهای نوروپاتیک است که امروزه بطور گسترده ای مورد استفاده قرار می گیرد. این مدل ممکن است ویژگی های مهم دردهای نوروزنیک مزمن در بیماران بدنبال آسیب عصب محیطی را تقلید کند [۱۰]. در این مطالعه اثر ایمی پرامین در حضور یا غیاب یک آگونیست و آنتاگونیست رسپتور GABA در تست hot-plate مورد بررسی قرار گرفته است. پاسخ بی دردی مرفین نیز برای مقایسه اثر داروها در دو گروه آزمایشی (Ligate شده و Ligate نشده) مورد ارزیابی قرار گرفت. اوپیوئیدها سالیان درازی برای تسکین دردهای شدید مورد استفاده قرار گرفته اند [۴،۱۴،۲۰،۲۳،۳۲] یک فاکتور محدود کننده در تجویز بالینی اوپیوئیدها برای تسکین درد این است که تجویز مکرر دارو ممکن است منجر به ایجاد تحمل و وابستگی فیزیکی نسبت به آنها شود. در مطالعه اخیر دوزهای مختلف مرفین در هر دو گروه آزمایشی بی دردی وابسته به دوز ایجاد کرد. پاسخ بی دردی ایجاد شده نسبت به اوپیوئید در موش های Ligate شده کمتر بوده است. بنابراین می توان نتیجه گرفت که Ligation عصب سیاتیک، پاسخ بی دردی ایجاد شده نسبت به مرفین را کاهش می دهد. این اثر با یافته های سایر محققین مطابقت دارد که دریافتند، Ligation عصب (با استفاده از لیگاتور) به عنوان مدلی از درد نوروپاتیک می تواند بی دردی ایجاد شده توسط مرفین را کاهش دهد [۲۵]. به هر حال ما از یک رشته سیم مسی نرم به عنوان لیگاتور به منظور Ligation استفاده کردیم. تزریقی درون صفاقی (نه درون بطنی) ایمی پرامین اختلاف معنی داری را در دو گروه آزمایشی نشان نداد که ممکن است بیانگر آن باشد که مکانیسم فوق نخاعی دخیل در اثر دارو نیست. این

و باکلوفن از طریق مکانیسم مشابهی میانجیگری می شود. دخالت مکانیسم های دوپامینی، نورآدرنالینی و سروتونینی در اثر ضد دردی باکلوفن [۳۶] و وجود رسپتورهای GABA<sub>B</sub> به عنوان تنظیم کننده آزادسازی نورآدرنالین [۷]، دو پامین [۷،۳۱]، سروتونین [۷،۱۹] و گلوتامات [۳۰] در سیستم عصبی مرکزی قبلاً گزارش شده است. از طرفی، آنالژری می تواند تحت تأثیر تعدیل فعالیت مونوآمین ها با مهارکننده های برداشت 5-HT یا نورآدرنالین از قبیل ضد افسردگی های سه حلقه ای قرار گیرد [۲۴]. از طرفی دیگر ایمی پرامین بطور غیر انتخابی جذب مجدد سروتونین را بلوکه می کند [۱۸،۳۸]. پیشنهاد شده است که گیرنده های 5-HT<sub>3</sub> در طناب نخاعی احتمالاً بواسطه آزادسازی GABA بی دردی ایجاد می کنند [۳]. این امر بیانگر یک مکانیسم احتمالی سروتونین یا GABA در ایجاد اثرات ضد دردی است و ممکن است از داده های ما که آنتاگونیست گیرنده GABA<sub>B</sub>، CGP 35348 اثر ضد دردی ایمی پرامین را کاهش می دهد، حمایت کند. نشان داده شده است که CGP 35348 آزاد سازی GABA از برش های قشری (کورتیکال) تحریک شده بطریقه الکتریکی را افزایش می دهد [۶]. این مکانیسم توسط CGP 35348 ممکن است دلیلی برای بی دردی ایجاد شده در این مطالعه توسط آنتاگونیست به تنهایی باشد. تجارب بیشتری لازم است تا دخالت احتمالی مکانیسم رسپتور GABA را در بی دردی ایجاد شده توسط ضد افسردگی ها کاملاً روشن کند.

### تشکر و قدردانی

مؤلفین از دکتر موسی صاحبقرانی، بخاطر کلیه مساعدت ها و از شرکت Ciba به خاطر دراختیار گذاشتن CGP 35348 نهایت سپاس و تشکر را دارند.

باشد [۳۵]. در مطالعه اخیر دوزهای مختلف با کلوفن بی دردی وابسته به دوز ایجاد کرد. به هر حال مشابه با ایمی پرامین هیچگونه اختلافی در پاسخ بی دردی ایجاد شده توسط این دارو در دو گروه آزمایشی مشاهده نشد. اثر ضد دردی با کلوفن قبلاً نیز توصیف شده بود [۳۴،۳۶،۴۳،۴۵]. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می دهد که پدیده افزایش حساسیت محیطی، با allodynia و هیپرالژزی نتیجه حساس شدن مرکزی است که فقدان مهار تونیک میانجیگری شده توسط GABA و همچنین افزایش نوروترانسمیترهای تحریکی در شاخ پشتی نخاع را منعکس می کند [۱۱،۴۰]. پیشنهاد شده است که در طناب نخاعی مها رآزادسازی نوروترانسمیترها یا نورومدولاتورها از فیبرهای آوران اولیه علت بی دردی ایجاد شده توسط باکلوفن باشد و این اثر توسط آنتاگونیست های رسپتور GABA<sub>B</sub> جلوگیری می شود [۱]. داده های ما نشان داد که ترکیب دوز پایین تر باکلوفن با دوزهای پایین ایمی پرامین که هیچگونه اثر ضد دردی نداشتند، اثر ضد دردی بالایی ایجاد می کند. بنابراین ممکن است اثرات متقابلی بین ایمی پرامین و با کلوفن وجود داشته باشد. این نتایج ممکن است توسط داده هایی حمایت شود که نشان می دهند آنتاگونیست انتخابی رسپتور GABA<sub>B</sub>، CGP 35348 [۲۸] اثر ضد دردی باکلوفن + ایمی پرامین را کاهش داد. این موضوع نشان می دهد که اثر ضد دردی ایمی پرامین از طریق گیرنده GABA<sub>B</sub> میانجیگری می شود. این تئوری از این عقیده حمایت می کند که گیرنده های GABA<sub>B</sub> با بسیاری از اعمال مغزی در ارتباط هستند و این گیرنده ها ممکن است اهدافی برای داروهایی با اثرات ضد دردی و ضد افسردگی بشمار آیند [۹]. هنوز کاملاً روشن نشده است که پاسخ های ضد دردی ایجاد شده توسط ایمی پرامین



منابع

- [1] Aran, S., Hammond, D.L., Antagonism of baclofen-induced antinociception by intrathecal administration of phaclofen or 2-hydroxy-saclofen, but not  $\delta$ -aminovaleic acid in the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 257 (1991) 360-368.
- [2] Ardid, D., Guilbaud, G., Antinociceptive effects of acute and chronic injections of tricyclic antidepressant drugs in a new model of mononeuropathy in rats, *Pain*, 46 (1992) 279-287.
- [3] Alhaider, A.A., Lei, S.Z., Wilcox, G.L., Spinal 5-HT<sub>3</sub> receptor-mediated antinociception: possible release of GABA. *J. Neurosci.*, 11 (1991) 1881-1888.
- [4] Arner, S., Meyerson, B.A. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain, *Pain*, 33 (1988) 11-23.
- [5] Berrettini, W.H., Nurnberger, J.I., Hare, T.A., Simmons-Alling, S., Gershon, S., Post, R.M., Reduced plasma and CSF GABA in affective illness: Effect of lithium carbonate, *Biol. Psychiat.*, 18 (1983) 185-194.
- [6] Bittiger, H., Froese, W., Hall, R., Karlsson, G., Klebs, K., Olpe, H.R., Pozza, M.F., Steinmann, N.W., Van Riezen, H., Biochemistry, electrophysiology and pharmacology of a new GABA<sub>B</sub> antagonist: CGP 35348. In: Bowery NG, Bittiger H, Olpe HR (eds) *GABA<sub>B</sub> receptors in mammalian function*, John Wiley and Sons Ltd, London, (1990) 47-60.
- [7] Bowery, N.G., Hill, Hudson, A.L., Doble, A., Middlemiss, D. N., Shaw, J., Turnbull, M., (-) Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by action at a novel GABA receptors, *Nature*, 283 (1980) 92-94.
- [8] Bowery, N. G., Hill, D. R., Hudson, A. L., Characteristic of GABA<sub>B</sub> receptor binding sites on rat whole brain synaptic membrane, *Br. J. Pharmacol.*, 78 (1983) 191-206.
- [9] Bowery, N. G., GABA<sub>B</sub> receptor pharmacology, *Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 33 (1993) 109-147.
- [10] Cui, J. G., O'Connor, W.T., Ungerstedt, U., Linderoth, B., Meyerson, B. A., Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism, *Pain*, 73 (1997) 87-95.
- [11] Devor, M., Pain mechanisms, *Neuroscience*, 2 (1996) 233-244.
- [12] Fields, H.L., Can opiates relieve neuropathic pain? *Pain*, 35 (1988) 355-365.
- [13] Fields, H.L., Rowbotham, M. C., Multiple mechanisms of neuropathic pain: a clinical perspective, In G.F., Gebhart, D.L., Hammond and T.S., Jensen (Eds), *Progress in Pain Research and Management*, Vol.2, proceedings of the 7<sup>th</sup> world Congress on Pain, IASP Press, Seattle WA, (1994) 437-454.
- [14] Feinmann, C. Harris, M., Cawley, R., Psychogenic pain presentation and treatment, *Br. Med. J.*, 228 (1984) 436-438.
- [15] Feinmann, C. Pain relief by antidepressants: Possible modes of action, *Pain* 23 (1985) 1-8.
- [16] Fromm, G.H., Terrence, C.P., Chattha, A.S., Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: Double blind study and long-term follow up. *Ann. Neurol.*, 15 (1984) 240-244.
- [17] Gerner, R.H., Hare, T.A., CSF GABA levels in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania and anorexia, *Am. J. Psychiat.*, 138 (1981) 1098-1101.
- [18] Gram, L. F. Antidepressants: receptors pharmacokinetics, and clinical effects, In: Burrows G.D., Norman T, Davies B (eds) *Antidepressants*, Elsevier Science, Amsterdam, (1983) 81-85.
- [19] Gray, J.A., Gren, A. R., GABA<sub>B</sub> -receptor mediated inhibition of potassium evoked release of endogenous 5-hydroxytryptamine from mouse frontal cortex, *Br. J. Pharmacol.*, 91 (1987) 512-522.
- [20] Jadad, A.E., Carroll, D., Glyn, C.J., Moore, R.A., Mcouay, H.J., Morphine responsiveness of chronic pain-Double blind randomized crossover study with patient-controlled analgesia, *Lancet*, 339 (1992) 880-886.
- [21] Jiang, O., Mosberg, H.I., poreca, F., Selective modulation of morphine antinociception, but not development of tolerance by receptor, *Eur. J. Pharmacol.*, 186 (1990) 137-141.
- [22] Knight, A.R., Bowery, N.G., The pharmacology of adenylyl cyclase modulation by GABA<sub>B</sub> receptors in rat brain slices, *Neuropharmacology*, 35 (1996) 703-712.
- [23] Kupers, R.C., Konings, H. Adriaensen, H.,

- Gybels, J.M., Morphine differentially affects the sensory and affective pain rating in neurogenic and idiopathic forms of pain, *Pain*, 42 (1991) 730-748.
- [24] Magni, G., The use of antidepressants in the treatment of chronic pain, A review of current evidence, *Drugs*, 42 (1991) 730-748.
- [25] Mao, J., Poole, D.D., Mayer, D.J., Experimental mononeuropathy reduces the antinociceptive effects of morphine: implications for common intracellular mechanisms involved in morphine tolerance and neuropathic pain, *Pain*, 61 (1995) 353-364.
- [26] Max, M.B., Schafer, S.C., Culnane, M., Dubner, R., Gracely, R.H., Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: A single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen and placebo, *Clin. Pharmacol, Ther*, 43 (1992) 1250-1256.
- [27] Max, M.B., Lynch, S.A., Muir, J., ShoaF, s.e., Dubner, R., Smoller, B., Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy, *N. Eng. J. Med.* 326 (1992) 1250-1256.
- [28] Olpe, H.R., Kaerlsson, G., Pozza, M.F., Brugger, F., Steinmann, N., Van Riesen, H., Fagg, G., Hall, R.G., Froestl, W., Bittiger, H., CGP 35348: a centrally active blocker of GABA<sub>B</sub> receptors. *Eur. J. Pharmacol*, 187 (1990) 27-38.
- [29] Pinto de, S., Polikar, M., Debono, G., Results of international clinical trials with Lioresal, *Postgard. Med. J.* 48 (1972) 18-23.
- [30] Potashner, S.J., Baclofen: effects on amine acid release and metabolism in slices of guinea-pig cerebral cortex. *J. Neurochem.*, 32 (1979) 103-109.
- [31] Reimann, W., Zumstein, A., Starke, K., Y-aminobutyric acid can both inhibit and facilitate dopamine release in the caudate nucleus of the rabbit, *J. Neurochem*, 39 (1982) 061-969.
- [32] Rowbotham, M.C., Reisner-Keller, L.A., Fields, H.R., Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of post-herpetic neuralgia, *Neurology*, 41 (1991) 1024-1028.
- [33] Sabethasai, M., Zarrindast, M.R., Antinociception: interaction between adenosine and GABA systems, *Arch, Int. Pharmacodyn*, 322 (1993) 14-22.
- [34] Sabetkasai, M., Khansefid, N., Zarrindast, M.R., Baclofen and antidepressant-induced antinociception in formalin test: possible GABA<sub>B</sub> mechanism involvement. *Psychopharmacol*, 142 (1999) 426-431.
- [35] Sawynok, J., GABA ergic mechanisms of analgesia: an update. *Pharmacol, Biochem. Behav.*, 26 (1987) 436-474.
- [36] Sywynok, J., The role of ascending and descending noradrenergic and by lesion studies, *Can J. Physiol, Pharmacol*, 67 (1989) 975-988.
- [37] Seltzer, Z., Dubner, R., and shir, Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury in rat. *Pain*, 43 (1990) 205-218.
- [38] Sindrup, S.H., Bjerre, U., Dejgaard, A., Brosen, K., Area-jorgensen, T., Gram, L.F., Clinical trial and therapeutics, the selective serotonin reuptake inhibitor *Clin. Pharmacol, Ther.* 52 (1992) 547-552.
- [39] Tanelin, D.L., Brose, W.G., Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependant sodium channel blockers; lidocaine, carbamazepine and mexiletine, *Anesthesiology*, 74 (1991) 949-951.
- [40] Woolf, C.J., Doubell, T.P., The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold AB-fiber inputs, *Curr. Opin Neurobiol*, 4 (1994) 525-534.
- [41] Yaksh, T.L., Pharmacology of spinal adrenergic system which modulate spinal nociceptive processing. *Biochem, Behav*, 22 (1985) 845-858.
- [42] young, R.R., Delwaide, P.J., Drug therapy : Spasticity, *N. Eng. J. Med.*, 304 (1981) 96-99.
- [43] Zarrindast, M.R., Djvdan, M, GABA<sub>A</sub> antagonists and baclofen analgesia, *Gen. Pharmacol*, 19 (1989) 703-706.
- [44] Zarrindast, M.R., Moghadempour, E., Influences of dopamine agonists and antagonists on baclofen antinociception in mice. *Arch, Int. Pharmacodyn.*, 309 (1991) 42-50.
- [45] Zarrindast, M.R., Sabetkasai, M., Stress-induced antinociception and GABA ergic mechanism, *Arch. Int. Pharmacodyn*, 318 (1992) 5-12.