Physiology and Pharmacology, 11(3), 160 - 166
Fall 2007 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Spinal and supraspinal analgesic effects of nimodipine in rats: The role of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA) axis

Mojtaba Dolatshahi*, Fereshteh Motamedi, Abolhassan Ahmadiani, Saeed Esmaeili-Mahani

1. Neuroscience Research Center, Shaheed Beheshti Medical University, Tehran, Iran
2.Dept. Biology, Faculty of Science, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran

Abstract

Introduction: Nimodipine, an L-type calcium channel blocker, can induce analgesia. However, it is not clear that this analgesic effect is at the level of spinal or supraspinal pain pathway. In addition, it has been reported that the analgesic effect of nifedipine, another L-type calcium channel blocker is related to the HPA axis, but there is no report indicating the role of this axis in the analgesic effect of nimodipine.

Methods: Analgesia was measured by tail-flick (TF) test involving spinal reflexes and by hot-plate (HP) requiring an intact central nervous system. Assays were done before and 15, 30, 60 and 120 min after drug administration in the intact, sham operated and adrenalectomized rats. To identify the interaction between nimodipine and HPA axis, plasma corticosterone level was measured using the radioimmunoassay.

Results: Nimodipine significantly decreased the plasma corticosterone level, and showed significant antinociception in both tests. Adrenalectomy potentiated the analgesic effect of nimodipine which was reversed by corticosterone replacement. Furthermore, nimodipine analgesic effect in ADX rats was more potent in HP test (compared to TF test). Nimodipine, at mentioned doses, did not alter animal's movement indices in activity monitoring test.

Conclusion: Nimodipine involves both spinal and supraspinal sites to control thermal pain transmission in presence of adrenal gland. It seems that there is a mutual interaction between nimodipine and HPA axis, especially at supraspinal levels.

Keywords: Nimodipine, Analgesia, HPA axis, Corticosterone, Adrenalectomy, Rat

* Coresponding Author Email: mojtabadolatshahi@yahoo.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj

فیزیولوژی و فارماکولوژی

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۱ (۳)، ۱۶۰ – ۱۶۶
پاییز ۱۳۸۶

بررسی اثرات ضددردی نخاعی و فوق نخاعی نیمودیپین و نقش محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – آدرنال (HPA) در آن

مجتبی دولتشاهی صومعه سفلی*، فرشته معتمدی، ابوالحسن احمدیانی، سعید اسماعیلی ماهانی
۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۲. بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران

دریافت: تیر ۸۶ بازبینی: آبان ۸۶ پذیرش: آبان ۸۶

چکیده

مقدمه: نیمودیپین به عنوان یک مسدد کانال کلسیمی نوع L اثر ضددردی دارد. اما مشخص نیست که این اثر در سطح نخاعی بارزتر است یا فوق نخاعی. به علاوه، گزارش شده که اثر ضددردی نیفدیپین (دیگر مسدد کانال کلسیمی نوع L) با عملکرد محور HPA مرتبط است ولی در مورد نقش محور HPA در اثر ضددردی نیمودیپین هیچ گزارشی موجود نیست.

روش‌ها: در این مطالعه اثر ضددردی نیمودیپین با دو نوع تست; Tail Flick (شامل رفلکسهای نخاعی) و صفحه داغ (Hot Plate): شامل مراکز فوق نخاعی) سنجش شد تا ضمن بررسی اثر ضددردی این دارو، تفاوتهای این دو مسیر نیز روشن گشته و با مقایسه آن بین گروههای آدرنالکتومی شده (ADX) و دارای آدرنال (intact, sham) نقش محور HPA هم در این اثر آشکار گردد. و جهت بررسی تاثیر نیمودیپین بر عملکرد محور HPA و کنترل عمل آدرنالکتومی، سطح کورتیکوسترون پلاسما سنجش شد.

یافته‌ها: نیمودیپین منجر به کاهش کورتیکوسترون پلاسما در حیوانات دارای آدرنال و اثر ضددردی مشابه در هر دو نوع تست شد اما این اثر ضددردی در حیوانات ADX، در تست صفحه داغ بارزتر بود و در هر دو نوع تست، با آدرنالکتومی تقویت شده و با جایگزینی کورتیکوسترون معکوس گردید. به علاوه در هیچ یک از گروهها تغییر فعالیت حرکتی معنی داری دیده نشد.

نتیجه‌گیری: نیمودیپین اثر ضددردی دارد که در حضور غده آدرنال، بطور مشابهی در هر دو مسیر نخاعی و فوق نخاعی منتقل می‌شود. که چون با آدرنالکتومی تقویت شده و متقابلا نیمودیپین سطح کورتیکوسترون پلاسما را کاهش می‌دهد، تعامل دو طرفه‌ای بین نیمودیپین و محور HPA وجود دارد و از آنجا که این اثر ضددردی در غیاب آدرنال، در تست صفحه داغ بارزتر بود، احتمالا بین محور HPA و سطح فوق نخاعی انتقال درد ارتباط قابل تأملی موجود است.

واژه‌های کلیدی: نیمودیپین، ضددردی، محور هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال، کورتیکوسترون، آدرنالکتومی.

مقدمه

مطالعات مختلف بیانگر نقش کلسیم در تنظیم آستانه حس درد می‌باشد بصورتی که با مهار کانالهای کلسیمی نوع L اثر ضددردی ایجاد می‌شود (۳,۲۵,۲۳,۷). همچنین دیده شده که با تزریق اپیدورال نیفدیپین و مقایسه اثر ضددردی آن توسط دو نوع تست Tail Flick; (شامل رفلکسهای نخاعی) و صفحه داغ (Hot Plate): شامل مراکز فوق نخاعی) این اثر در سطح نخاعی بارزتر از فوق نخاعی است اما مکانیسم و علت این امر مشخص نشده است (۲۴). لازم

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: mojtabadolatshahi@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

به توضیح است بر خلاف این حقیقت که در هر دو نوع تست، تحریک حرارتی به عنوان منبع درد اعمال می‌شود، اما هر یک از این تستها پاسخ به مکانیسمهای ضددردی متفاوتی را تمییز می‌دهند (۲۱). از سوی دیگر مطالعات پیشین بیانگر نوعی تعامل دو طرفه بین کانالهای کلسیمی و عملکرد محور HPA می‌باشد، از جمله گزارش شده است که کلسیم و کانالهای کلسیمی (بخصوص نوع L) در کنترل عملکرد محور HPA دخیل می‌باشند (۱۹ ,۹ ,۳ ,۱۸) و متقابلا مطالعات in vitro نشان داده که گلوکوکورتیکوییدها می‌توانند ورود کلسیم را از کانالهای کلسیمی نوع L و همچنین آزادی آن از ذخایر داخل سلولی را تقویت کنند (۲۰,۱۴,۱۲)، اما تنها مطالعه‌ای که در مورد ارتباط اثر ضددردی مسددهای کانال کلسیمی و محور HPA صورت گرفته است بیان می‌دارد که اثر ضددردی نیفدیپین با عملکرد محور HPA مرتبط است چرا که اختلال در این محور (آدرنالکتومی) منجر به تقویت اثر ضددردی نیفد یپین می‌شود و تزریق حاد نیفدیپین منجر به افت معنی دار سطح کورتیکوسترون پلاسما می‌گردد (۴). در همین راستا گزارش شده که نیمودیپین به عنوان یک مسدد کانال کلسیمی نوع L، در تستهای هات پلیت وفرمالین و رایتینگ (ناشی از استیک اسید) اثر ضددردی دارد (۱۷) اما هیچ گزارشی در رابطه با مکانیسم آن از لحاظ اینکه در سطح نخاعی عمل می‌کند یا فوق نخاعی موجود نیست و همچنین در رابطه با نقش محور HPA در این اثر نیز هیچ مطالعه‌ای صوت نگرفته است.

در این مطالعه با تزریق داخل صفاقی (i.p.) دوزهای ۲ و ۵ و۱۰ mg/kg نیمودیپین اثر ضددردی آنها توسط دو نوع تست; Tail Flick و صفحه داغ سنجش شد تا ضمن بررسی اثر ضددردی این دارو، تفاوتهای این دو مسیر نیز روشن گردد و برای درک بهتر نقش محور HPA در اثر ضددردی نیمودیپین این اثر بین گروهای آدرنالکتومی شده (ADX) و دارای آدرنال (intact ,sham) مقایسه شد و جهت نشان دادن اثر نیمودیپین بر عملکرد محور HPA در شرایط in vivo و کنترل عمل آدرنالکتومی، سطح کورتیکوسترون پلاسما توسط رادیو ایمیونواسی (RIA) اندازه‌گیری گردید. به علاوه برای بررسی اثر نیمودیپین بر سطح فعالیت حرکتی حیوان از تست سنجش فعالیت حرکتی حیوان (Activity Monitoring) قبل و بعد از تزریق استفاده شده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از موش‌های صحرایی از نژاد Wistar با وزن بین ۲۰۰-۲۵۰ گرم از جنس نر استفاده شد. هر گروه شامل ۸ سر حیوان بود که در شرایط استاندارد و سیکل‌های ۱۲ ساعته روشنایی/ تاریکی در درجه حرارت ۱±۲۲ درجه سانتی‌گراد و دور از عوامل استرس‌زا در قفسهای چهارتایی نگهداری شده و مقدار کافی آب و غذا در اختیار داشتند (بجز گروههای آدرنالکتومی شده). و جهت سازگار کردن حیوانات با شرایط آزمایش، پنج روز متوالی قبل از روز تست بین ساعت ۹ تا ۱۰ صبح در محیط تست قرار می‌گرفتند.

در این مطالعه از نیمودیپین (Sigma,USA)، کورتیکوسترون (Sigma,USA)، کیت مخصوص سنجش کورتیکواسترون پلاسمای rat (I125، DRG،USA) و اتانول استفاده شده است. (نیمودیپین دردی متیل سولفوکساید (DMSO) و سالین حل گشته و در حجم ۱ml/kg بصورت داخل صفاقی تزریق گردید).

جهت سنجش آستانه درد در سطح نخاعی از تست tail flick استفاده شد، به این صورت که قبل و به ترتیب ۱۵ ،۳۰ ،۶۰ و۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق دارو به هر حیوان زمان پاسخ دهی به نور تابانده شده به ثلث میانی دم حیوان سه بار اندازه‌گیری شده و میانگین آنها به ترتیب به عنوان زمان خط پایه و زمان تاخیر در نظر گرفته شد (۲). شدت دستگاه طوری انتخاب شده بود که در گروه کنترل زمان پاسخ ۲-۴ ثانیه ایجاد کند و حد اکثر زمان تابانـدن نور به دم حیوان۱۰ ثانیه در نظر گرفته شد تا از ایجاد آسیب با فتی جلوگیری شود (cut off time) و همه پاسخ‌های به دست آمده طبق فرمول زیر به درصد بی دردی تبدیل گردید.

$$\text{بی دردی (\%MPE)} = \frac{(\text{زمان پایه} - \text{زمان پاسخ})}{(\text{cut off time} - \text{زمان پایه})} \times ۱۰۰$$

جهت سنجش آستانه درد در سطح فوق نخاعی از تست صفحه داغ (55±0.5ºC) استفاده شده و فاصله زمانی که طول می‌کشد تا حیوان پای خود را بلیسد یا از روی صفحه به بیرون بپرد (Hot Plate Latency, HPL)، اندازه‌گیری می‌گشت و به منظور جلوگیری از صدمه بافتی، زمان قطع آزمون (cut-off time) ۴۰ ثانیه در نظر گرفته شد (۶). زمان‌بندی و نحوه تبدیل داده‌ها به درصد بی دردی مثل تست tail flick بود.

در تمام گروههای دارای اثر ضددردی، تست بررسی فعالیت حرکتی (Activity Monitoring) قبل و بعد از تزریق دارو

انجام شد تا مشخص گردد که آیا دارو علاوه بر اثـر ضـددردی، میزان فعالیت حیوان را نیز تحت تاثیر قرار داده یا خیر.

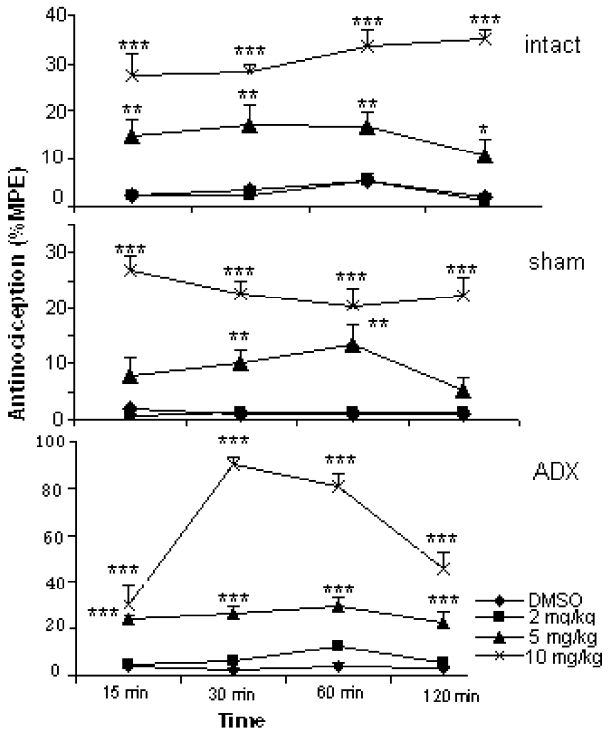
برای ایجاد آدرنالکتومی، ابتدا با تزریق داخـل صـفاقی (i.p) ۵۰ mg/kg کتـامین بـه اضـافه ۵ mg/kg رومپـان (زایلازیـن) حیوان بیهوش شده و پس از برداشتن موهای ناحیه پشت، طـی برشی دوطرفه غدد فوق کلیه برداشته شده و سـپس عـضلات و پوست محل لایه به لایه دوخته می‌شـدند و بـرای جلـوگیری از شوک ناشی از قطع مینرالوکورتیکوئیـدها بـه آب خـوردنی آنهـا NaCl ۰/۹ درصد اضافه شـده و شـرایط اسـترس‌زا بـه حـداقل رسانده می‌شد. همچنین حیوانات جراحی شده تحت نظر بودنـد تا سالم و فعال بوده و کاهش وزن قابل توجه نداشـته باشـند (در غیر این صورت از گروه حذف می‌شدند) و جهـت بهبـودی حیوان ۵ روز زمان در نظر گرفتـه مـی‌شـد و سـپس آزمایـشات شروع می‌شد. در گروه sham نیز تمـامی مراحـل مزکـور بـدون برداشتن غده آدرنال انجام می‌شد (۱۱).

در مورد حیوانات آدرنالکتومی شده (ADX)، کورتیکواسترون در۲ میلی‌لیتر اتانول حل شده سپس به محلول خوراکی (حاوی NaCl ۰/۹ درصد) آنها اضافه می‌شد. طوری که غلظـت نهـایی کورتیکواسترون در محلول خوراکی ۱۰۰میکرو گـرم بـه ازاء هـر میلی لیتر باشد تا بدین ترتیب سطح کورتیکوسترون پلاسـما بـه حد نرمال (حیوانات سالم یا شم) برسد (۴).

میزان کورتیکوسترون پلاسما بـا روش رادیوایمیونواسـی (RIA) و بـا اسـتفاده از کیـت مخـصوص سـنجش کورتیکواسـترون rat (1251، موسسه بین المللی DRG، USA) سنجیده می‌شد (۱۱).

در مورد رتهایی که نیاز به سـنجش سـطح کورتیکوسـترون پلاسمای آنها بود پس از جدا کردن سر (بین ساعت ۹-۱۰صبح) نمونـه‌هـای خـون تنـه آنهـا در لولـه‌هـای آزمـایش حـاوی EDTA٪۵ سـانتریفیوژ شـده (min 10 و 2500 r.p.m). و بلافاصله فریز گشته و تا زمان سنجش در دمای ۲۰- درجه سـانتیگراد نگه داری می‌شدند. حـساسیت تـست ۰/۲۵ نـانوگرم بـر میلـی لیتـر می‌باشد. و آنتی بادی مربوطه ۱۰۰٪ با کورتیکوسترون و % 0.34 بـا دزوکـسی کورتیکوسـترون و کمتـر از % 0.10 بـا سـایر اسـتروئیدها واکنش متقابل خواهد داشت.

نتایج همه آزمایشات به صـورت SEM ± Mean گـزارش شده و اختلافات بین درصد بی دردی و یا سطح کورتیکوسـترون پلاسمای گروهها توسط آزمونهای آنالیز واریانس یک طرفـه یـا

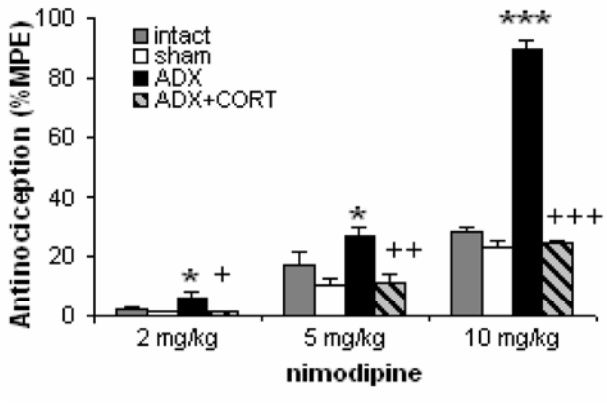


شکل ۱- اثر ضد دردی نیمودیپین در حیوانات intact، sham و ADX با استفاده از تـست Tail Flick.مقـادیر بـصورت mean ± SEM بیـان شده‌اند (n = ۸). p<0.001 , * * p<0.01,*p<0.05 *** اختلاف معنی دار با گروه کنترل (حلال نیمودیپین: DMSO) مربوطه می‌باشند.

دو طرفـه (ANOVA) و بـه دنبـال آن اسـتفاده از آزمـون Newman-Keuls و در برخی موارد بـا اسـتفاده از تـست غیـر پارامتریک و یا آزمونunpaired-t-test تجزیه و تحلیل شدند و با شرط p<0.05 اختلاف معنی دار منظور گردید.

یافته‌ها

همانطور که در شکل شماره ۱ نشان داده شده اسـت، نیمـودیپین در دوز ۲ mg/kg در حیوانـات دارای آدرنـال (intact وsham) و حیوانات آدرنالکتومی شده (ADX) اثر ضددردی معنی دار نداشت. درحالی که دوزهای ۵ mg/kg و ۱۰ در هر سه گروه اثر ضددردی قوی داشتند. از طرف دیگر همانطور که از شکل شماره ۲ پیداست آدرنالکتومی منجر به تقویـت اثـر هـر سـه دوز در حیوانـات دارای آدرنال گردیده که متقابلا با جایگزینی کورتیکوسترون در حیوانـات آدرنالکتومی شده (گروه ADX+CORT) اثر ضـددردی مـشاهده شده در هر یک از دوزها معکوس شـده و بـه حـد حیوانـات دارای آدرنال باز گشته است.

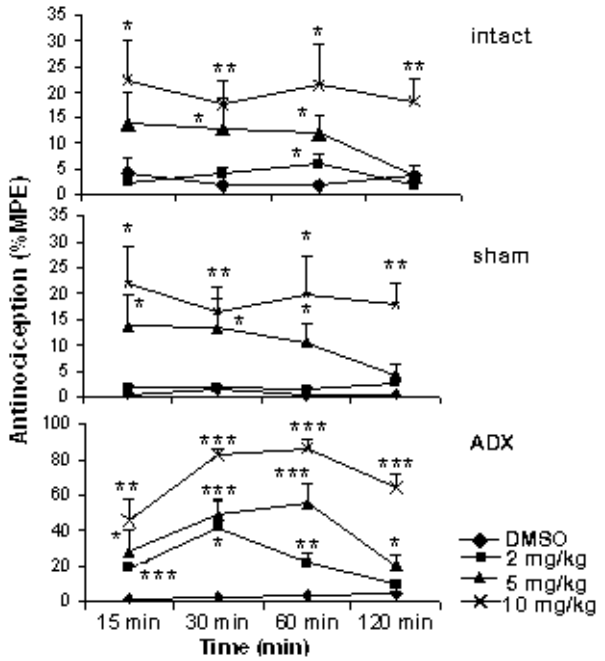


شکل ۲- تاثیر آدرنالکتومی و جایگزینی کورتیکوسترون بر اثر ضد دردی نیمودیپین (۳۰ دقیقه بعد تزریق) با استفاده از تست Tail Flick.مقادیر بصورت mean ± SEM بیان شده اند (n = ۸). * , p<0. 001 *** p<0.05 اختلاف معنی دار با گروه intact و ++ , p<0. 001 +++ p<0.05 ,+ p<0.01 اختلاف معنی دار با گروهADX (در هر دوز) می‌باشد.

همانطور که از شکل شماره ۳ مشخص است دوز ۲ mg/kg در گروه intact (فقط در زمان ۶۰ دقیقه بعد از تزریق) و در گروه ADX دارای اثر معنی دار است در حالی که دوز ۵ mg/kg و ۱۰ در هر سه گروه دارای اثر است .از طرف دیگر همانطور که از شکل شماره ۴ مشخص است آدرنالکتومی منجر به تقویت اثر گروههای intact و sham در هر سه دوز در مقایسه با گروه ADX گردید. و متقابلا با جایگزینی کورتیکوسترون در حیوانات آدرنالکتومی شده (گروه ADX+CORT) اثر ضددردی دیده شده در هر یک از دوزها معکوس گردید (نسبت به گروه ADX) و منجر به باز گشت اثر آن دوز به حد حیوانات دارای آدرنال شد.

همانطور که از شکل شماره ۵ پیداست، هیچ اختلافی بین اثر ضددردی دوزهای ۲، ۵ و ۱۰ mg/kg نیمودیپین در حیوانات دارای آدرنال بین دو نوع تست مزکور نبود. اما در حیوانات آدرنالکتومی شده اثر ضددردی دوزهای ۲ و ۵ mg/kg در تست صفحه داغ بارزتر بود (p<0.05).

همانطور که در شکل شماره ۶ نشان داده شده است غلظت کورتیکوسترون پلاسما در رتهای آدرنالکتومی شده (ADX) (2.03±0.56 ng/ml) نسبت به رتهای sham (201.12 ± 21.06 ng/ml) و intact (198.25± 22.77 ng/ml) بطور معنی داری کاهش یافته بود (p<0.001). رتهای آدرنالکتومی شده‌ای که آب خوراکی آنها حاوی کورتیکوسترون بود (ADX + CORT) غلظت کورتیکوسترون پلاسما (175.4 ± 9.7 ng/ml) بسیار نزدیک به رتهای سالم و شم می‌باشد. تزریق حاد ۱۰ mg/kg



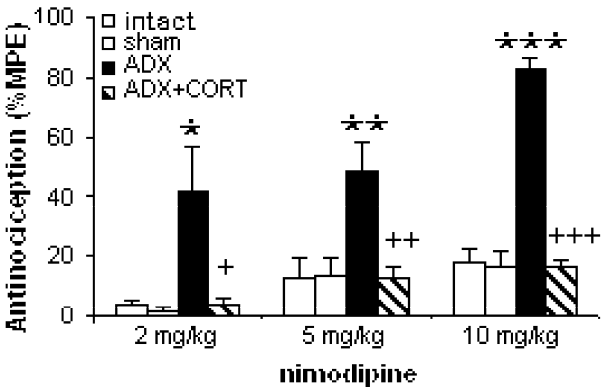
شکل ۳- اثر ضد دردی نیمودیپین در حیوانات intact، sham و ADXبا استفاده از تست صفحه داغ. مقادیر بصورت mean ± SEM بیان شده اند (۸ = n). p<0.05,*p<0.01 ** , p<0.001 *** اختلاف معنی دار با گروه کنترل (حلال نیمودیپین: DMSO) می‌باشند.

نیمودیپین به حیوانات سالم منجر به کاهش بسیار معنی دار غلظت کورتیکوسترون پلاسما گردید (p<0.001).

در هیچ یک از گروهها تغییر معنی داری در فعالیت حرکتی دیده نشد.

بحث

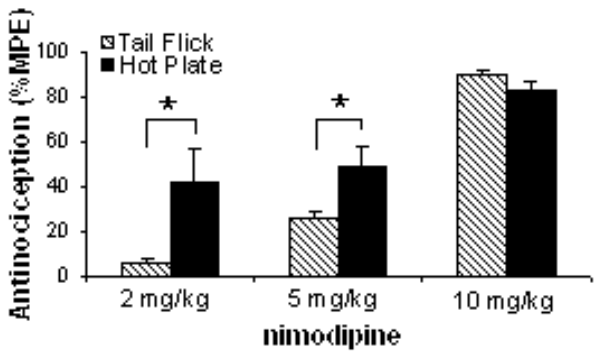
گزارش شده که درد با سطح کلسیم اینترا نورونی مرتبط است و نیمودیپین (مسدد کانال کلسیمی نوع L) در تستهای صفحه داغ و فرمالین و رایتینگ با پایین آوردن کلسیم نورونی منجر به بی دردی می‌شود (۱۷). اما هیچ گزارشی در رابطه با اثر آن در تست Tail Flick و همچنین مکانیسم آن از لحاظ اینکه در سطح نخاعی عمل می‌کند یا فوق نخاعی موجود نیست. در این زمینه نتایج ما نشان داد که در حیوانات دارای آدرنال، نیمودیپین توسط هر دو نوع تست; Tail Flick (شامل رفلکسهای نخاعی) و صفحه داغ (Hot Plate: شامل مراکز فوق نخاعی) اثر ضددردی دارد و این اثر بین دو نوع تست اختلاف معنی داری نداشت. از سوی دیگر گزارشات، حاکی از وجود نوعی ارتباط دوطرفه بین کانالهای کلسیمی و محور HPA است. از جمله گزارش شده که گلوکوکورتیکوئیدها ورود کلسیم به داخل سلول و هم چنین آزادسازی کلسیم از ذخایر سلولی را تسهیل



شکل ۴- تاثیر آدرنالکتومی و جایگزینی کورتیکوسترون بر اثر ضددردی نیمودیپین (۳۰ دقیقه بعد تزریق) با استفاده از تست صفحه داغ. مقادیر بصورت mean ± SEM بیان شده اند (n = ۸). * p<0. 01, ** p<0. 001 *** p<0.05 اختلاف معنی دار با گروه intact و ++ p<0.01 , +++ p<0. 001 +, p<0.05 اختلاف معنی دار با گروهADX در هر دوز می‌باشد.

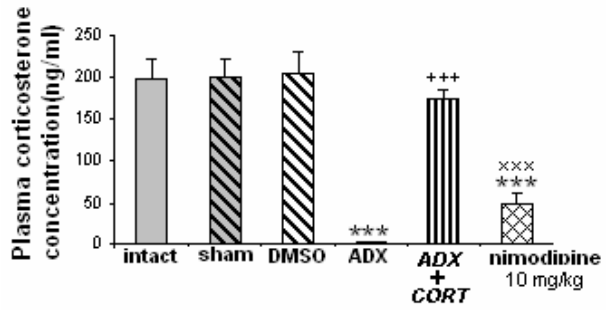
می‌نمایند (۱۲, ۱۴, ۲۰). همچنین CRF ورود کلسیم به داخل سلول را از طریق کانالهای کلسیم نوع L در سلولهای کورتیکو تروپ رت تحریک می‌کند (۱۹و۱۳).

مطالعات پچ کلمپ نشان داده است که ACTH میتواند کانالهای کلسیمی نوع ال را در سلولهای آدرنال تحریک کند و در مقابل این کانالها نقش مهمی در آزادسازی ACTH دارند (۸). از سوی دیگر مطالعات دیگری نشان داده است که نیفدیپین (۵) و سایر بلوکرها مثل نیمودیپین و وراپامیل اثر مهاری بر ترشح کورتیکوسترون ناشی از مورفین دارند (۱۵). علاوه بر این آدرنالکتومی موجب افزایش سطح پرواپیوملانوکورتین و ACTH وبتا اندروفین می‌شود (۱و۲۲). وبتا اندروفین می‌تواند فعالیت کانالها ی کلسیمی را واسطه گری نموده و ورود کلسیم را مهار



شکل ۵- مقایسه اثر ضد دردی نیمودیپین در حیوانات آدرنالکتومی شده بین دو نوع تست Tail Flick و صفحه داغ (دقیقه۳۰ بعد از تزریق). مقادیر بصورت mean ± SEM بیان شده اند (n = ۸). p<0.05 *اختلاف معنی دار بین دو تست می‌باشد.

نماید (۱۶). اثر ضددردی اندروفین ۱ که به ناحیه خاکستری دور قنات (PAG) تزریق می‌شود با تجویز همراه نیفدیپین تقویت می‌شود (۱۰). بنا براین تقویت اثر ضددردی ناشی از نیفدیپین پس از آدرنالکتومی هم چنین می‌تواند حداقل مقداری ناشی از تغییر در سطوح بتا اندروفین باشد. لذا این شواهد بیانگر این واقعیت هستند که عوامل محور HPA می‌توانند بر اثر ضددردی نیمودیپین موثر باشند. اما بجز مطالعه‌ای که اخیرا گزارش نموده که اثر ضددردی نیفدیپین (یک مسدد کانال کلسیم نوع L دیگر) با عملکرد محور HPA مرتبط است (۴)، هیچ تحقیق دیگری صورت نگرفته است که مستقیما نقش محور HPA را در اثر ضددردی نیمودیپین بررسی کند. و در این مقوله نتایج ما نیز بیانگر یک تعامل دو طرفه بین نیمودیپین و محور HPA است. زیرا همانطور که در نتایج عنوان شد، اختلال در این محور (آدرنالکتومی) منجر به تقویت قابل توجه اثر ضددردی همه دوزهای نیمودیپین در هر دو نوع تست شد و متقابلا تزریق حاد نیمودیپین منجر به افت معنی دار سطح کورتیکوسترون پلاسما گشت، که این اثر ضددردی با جایگزینی کورتیکوسترون معکوس گردید. لذا به نظر می‌رسد اثر ضددردی نیمودیپین فقط با سرکوب مستقیم ورود کلسیم به داخل سلول و کاهش آزاد سازی نور و ترانسمیتر وابسته به کلسیم نمی‌باشد بلکه نیمودیپین بخشی از اثر خود را با کاهش دادن سطح کورتیکوسترون پلاسما اعمال می‌کند. در نتیجه منطقی است که در غیاب آدرنال، نیمودیپین در جلوگیری از ورود کلسیم به ساختار دخیل در فرایند درد موثرتر بوده و اثر ضددردی آن تقویت خواهد شد. و متقابلا ورود کلسیم بخصوص از طریق کانال‌های کلسیم نوع L برای عملکرد



شکل ۶- اثر آدرنالکتومی و جایگزینی کورتیکوسترون و تزریق حاد نیمودیپین (۱۰ mg/kg) بر سطح کورتیکوسترون پلاسما. مقادیر بصورت mean ± SEM بیان شده اند (n = ۸). p<0.001 *** اختلاف معنی دار با گروه intact و +++ p<0.001 اختلاف معنی دار با گروه ADX و p<0.001 ××× اختلاف معنی دار با گروه vehicle (DMSO) می‌باشند.

طبیعی محور HPA مهم است. ضمنا نتایج این مطالعه نشان داد که در حیوانات آدرنالکتومی شده این اثر در تست صفحه داغ نسبت به Tail Flick بارز تراست. در نتیجه احتمالا بین محور HPA و سطح فوق نخاعی درد نیز ارتباط قابل تأملی موجود است به علاوه چون در هیچ یک از گروهها تغییر فعالیت حرکتی معنی داری دیده نشد می‌توان این طور استنباط کرد که اثر ضددردی نیمودیپین در این سه دوز ارتباطی به سطح فعالیت حیوان نداشته و کاهش عکس‌العمل حیوان نسبت به تحریک ناشی از بی‌دردی می‌باشد.

بنابراین در کل نیمودیپین اثر ضددردی دارد که بطور مشابهی در هر دو مسیر نخاعی و فوق نخاعی منتقل می‌شود و چون با آدرنالکتومی تقویت شده و متقابلا نیمودیپین منجر به افت کورتیکوسترون پلاسما می‌گردد، تعامل دو طرفه‌ای بین نیمودیپین و محور HPA وجود دارد و از آنجا که این اثر ضددردی در غیاب آدرنال، در تست صفحه داغ بارزتر بود، بین محور HPA و سطح فوق نخاعی درد ارتباط قابل تأملی موجود است. و چون در هیچ یک از گروهها تغییر فعالیت حرکتی معنی داری دیده نشد این اثر صرفا ناشی از بی دردی است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی شماره ۱۷۰۵/ ع/ الف مصوب مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد.

منابع

[1] Bogdanov AI, Yarushkina NI, The role of adrenocorticotropic hormone in the inhibition of pain reactions in conscious rats. ***Neurosci Behav Physiol*** 34 (2004) 575–578.

[2] D'Amour FE, Smith DL, A method of determining loss of pain sensation. ***J Pharmacol Exp Ther*** 27 (1941) 74–79.

[3] Del Pozo E, Caro G, Baeyens JM, Analgesic effects of several calcium channel blockers in mice. ***Eur J Pharmacol*** 137 (1987) 155–160.

[4] Esmaeili Mahani S, Motamedi F, Ahmadiani A , Involvement of hypothalamic pituitary adrenal axis on the nifedipine-induced antinociception and tolerance in rats. ***Pharmacol Biochem Be*** 85 (2) (2006) 422-427.

[5] Esmaeili Mahani S, Motamedi F, Javan M, Ahmadiani A, Involvement of hypothalamic pituitary adrenal axis on the effects of nifedipine in the development of morphine tolerance in rats. ***Pharmacol Biochem Beh*** 81 (2005) 152–157.

[6] Flores JA, Banoua FEL, Gala´n-Rodrý´guez B, Fernandez-Espejo E, Opiate anti-nociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1(not D2) dopamine receptors. ***Pain*** 110 (2004) 205-214.

[7] Galeotti N, Bartolini A, Ghelardini C, Role of intracellular calcium in acute thermal pain perception. ***Neuropharmacology*** 47 (2004) 935–944.

[8] Gallo-Payet N, Grazzini E, Cote M, Choinard L, Chorvatova A, Bilodeau L, Payet MD, Guillon G, The role of Ca^{2+} in the action of adrenocorticotropin in culture human adrenal glumerolosa cells. ***J Clin Invest*** 98 (1996) 460–466.

[9] Guerineau N, Corcuff JB, Tabarin A and Molard P, Spontaneous and Corticotropin releasing factor-induced cytosolic calcium transients in corticotrops. ***Endocrinology*** 129 (1991) 409–420.

[10] Hao S, Mamiya K, Takahata O, Iwasaki H, Mata M, Fink DJ, Nifedipine potentiates the antinociceptive effect of endomorphin-1 microinjected into the periaqueductal gray in rats. ***Anesth Analg*** 96 (2003) 1065–1071.

[11] Haukolglu L , Feuchtwanger R, Haukolgu A, Mechanism of corticotrophin induction of mitochondrial cytochrome P450 system enzymes in adrenal cortex cells. ***J Biol Chem*** 265 (1990) 20602-8.

[12] Karast H, Nair S, Velzing E, Rumpuff-van Essen L, Slagter E, Shinnick-Collagher P, Joels M, Glucocorticoids alter calcium conductance and calcium channel subunit expression in basolateral amygdala neurons. ***Eur J Neurosci*** 16 (2002) 1083–1089.

[13] Kuryshev YA, Childs GV, Ritchie AK, Corticotropin-releasing hormone stimulates calcium entry through L and P-type channels in rat corticotrops. ***Endocrinology*** 137 (1996) 2269–2277.

[14] Machida K, Ishibashi R, Hara T, Ohtsuka A, Effect of corticosterone on Ca^{2+} uptake and myofibrilar disassembly in primary muscle cell culture. ***Biosci Biothecn Bioch*** 67 (2003) 244–249.

[15] Martinez-Pinero MG, Vargas ML, Milanes MV, L-type calcium channel ligands modulates morphine effect on the hypothalamus–pituitary–adrenocortical axis in the

rats. ***Eur J Pharmacol*** 232 (1993) 191–195.

[16] Mazorow DL, Simpkins CO, Millar DB, Beta-endorphin modulates calcium channel activity in human neutrophils. ***J Neuroimmunol*** 50 (1994) 77–83.

[17] Miranda HF, Bustamante D, Kramer V, Pelissier T, Saavedra H, Paeile C, Fernandez E, Pinardi G, Antinociceptive effects of Ca2+ channel blockers. ***Eur J pharmacol*** 217(2-3) (1992) 137-41.

[18] Robidoux J, Simoneau L, Masse A, Lafond J, Activation of L-type calcium channels induces corticotropin-releasing factor secretion from human placental trophoblasts. ***J Clin endocrinol Metab*** 85 (2000) 3356–3364.

[19] Stojilkovic SS, Izumi S, Catt KJ, Participation of voltage sensitive calcium channel in pituitary hormone release. ***J Biol Chem*** 263 (1988) 13045–13061.

[20] Sun C, Liu N, Li H, Zhang M, Liu S, Liu X, Hong X, Experimental study of effect of corticosterone on primary cultured hippocampal neurons and their Ca^{2+}/CaMKII expression. ***J Huazhong Univ Sci Technolog***

Med Sci 24 (2004) 543–546.

[21] Thurston CL, Culhane ES, Suberg SN, Carstens E, Watkins LR, Antinociception vs motor effects of intrathecal vasopressin as measured by 4 pain tests. ***Brain Res*** 463 (1988) 1-11.

[22] Vissers KC, De Jongh RF, Crul BJ, Vinken P, Meert TF, Adrenalectomy affects pain behavior of rats after formalin injection. ***Life Sci*** 74 (2004) 1243–1251.

[23] Weiss N, De Waard M, Voltage-dependent calcium channels at the heart of pain perception. ***Med Sci*** 22 (2006) 396–404.

[24] Wong CH , Dey P, Yarmush J, Wu WH, Zbuzek VK, Nifedipine-induced analgesia after epidural injection in rats. ***Anesth Analg*** 79 (1994) 303-6.

[25] Wong CH, Wu WH, Zbuzek VK, Hypotension does not alter the antinociceptive effect of nifedipine. ***Life Sci*** 63 (1998) 343–348.

[26] Wong CH, Zbuzek VK, Wu WH, Tolerance-like phenomenon of nifedipine-induced antinociception. ***Life Sci*** 59 (1996) 277–281.