View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by shahrekord university of medical sciences

مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد/ دوره چهارم، شماره ۱/ ۳۲-۲۴/ بهار ۱۳۸۱

نقش مهارکالمودولین در بی دردی حاصل از تزریق داخل نخاعی تری‌فلوپرازین

دکتر سعید گل‌بیدی*، دکتر تقی قفقازی**، دکتر ولی‌الله حاج هاشمی✧، دکتر هیروشی موریوچی✧✧

چکیده:

گزارشاتی مبنی بر اثر ضد درد داروهای ضد جنون وجود دارد ولی مکانیسم آن کاملاً شناخته شده نیست. از سوی دیگر مقالاتی نیز در مورد اثر ضد درد مهارکننده‌های کالمودولین در سالهای اخیر انتشار یافته است. در بین داروهای ضد جنون تری‌فلوپرازین یکی از قوی‌ترین مهارکننده‌های کالمودولین می‌باشد. در این تحقیق بررسی اثر ضد درد تری‌فلوپرازین مد نظر قرار گرفته و از آنجائی که این دارو اثرات آنتی‌دوپامینرژیک، آنتی‌کلینرژیک، آنتی‌ادرنرژیک و آنتی‌هیستامینیک نیز دارد سعی شده رابطه اثر ضد درد با تأثیر این دارو بر گیرنده‌های فوق نیز مورد مطالعه قرار گیرد. بدین منظور بعد از کاتتریزاسیون فضای ساب آراکنوئید موش صحرایی داروهای مختلف به صورت داخل نخاعی تزریق و بعد از ۱۵ دقیقه، حیوانات با تست فرمالین مورد ارزیابی قرار گرفتند. ضمناً با توجه به اینکه اندازه‌گیری شدت درد در تست فرمالین وابسته به فعالیتهای حرکتی است، جهت تشخیص عوارض حرکتی داروهای مورد استفاده از تست روتارود استفاده گردید. نتایج حاصل را می‌توان به شرح زیر خلاصه نمود: دوزهای پایین تری‌فلوپرازین (۱۰ μg/rat، ۱) اثر ضد درد نشان داد و دوز (۱۰۰ μg/rat) بالا منجر به هیپرالژزی (hyperalgesia) شد. هیچگونه اثر ضد دردی بعد از تزریق داخل نخاعی سولپیراید، آتروپین، فنتول‌آمین و برموفنیرامین مشاهده نشد. کالمیدازولیوم به عنوان آنتاگونیست کالمودولین به صورت وابسته به دوز (۲۵۰ μg/rat، ۵۰، ۱۰) دارای آثار ضد درد بود. در تزریق همزمان تری‌فلوپرازین با فیزوستیگمین، هیستامین، بروموکریپتین و نوراپی‌نفرین تغییری در اثر ضد درد مشاهده نگردید. کلسیم اثر ضد درد کالمیدازولیوم را مهار و اثر ضد درد تری‌فلوپرازین را کاهش داد. نالوکسان به صورت نسبی باعث کاهش اثر ضد درد تری‌فلوپرازین گردید در صورتی که بر اثر ضد درد کالمیدازولیوم تأثیر قابل توجه نداشت. با توجه به آزمایشات فوق می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً اثر ضد درد دوزهای پایین تری‌فلوپرازین نخاعی ناشی از مهارکالمودولین بوده است. با افزایش دوز، آثار دیگر تری‌فلوپرازین تفوق یافته که منجر به هیپرالژزی شده است. همچنین می‌توان نتیجه گرفت سیستم اپیوئیدی اگر چه در اثر ضد درد تری‌فلوپرازین نقش دارد ولی اثر ضد درد مهارکالمودولین جدای از این سیستم می‌باشد.

واژه های کلیدی: مهارکننده‌های کالمودولین، فضای ساب آراکنوئید، تری‌فلوپرازین، ضد درد.

* متخصص اطفال - رزیدنت فارماکولوژی - گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان: اصفهان - خیابان مرداویج - خیابان استقلال جنوبی - نبش خیابان سوم - پلاک ۷، تلفن: ۶۶۸۵۹۵-۰۳۱۱ (مؤلف مسئول).

** فارماکولوژیست - استاد گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی و علوم دارویی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

✧ فارماکولوژیست - استادیار گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی و علوم دارویی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

✧✧ فارماکولوژیست - استادیار گروه شیمی بالینی و انفورماتیک - دانشگاه کومامونو - ژاپن.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 13:14 +0430 on Monday September 4th 2017

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 13:14 +0430 on Monday September 4th 2017

مقدمه:

گزارشاتی مبنی بر اثر ضد درد داروهای ضد جنون و از جمله فنوتیازین‌ها وجود دارد، ولی مکانیسمهای دخیل چندان شناخته شده نیست و اغلب گزارشات بر پایه مطالعات کلینیکی و مشاهدات بالینی استوار است (۲۰،۱). لذا انجام مطالعه‌ای در جهت بررسی مکانیسم این آثار ضروری به نظر می‌رسید. چنین مطالعه‌ای می‌تواند به طرح داروهای جدیدتر برای کنترل درد کمک شایانی بنماید.

داروهای ضد جنون فنوتیازینی با گیرنده‌های مختلفی از جمله گیرنده‌های دوپامینی، کلینرژیکی، آدرنرژیکی و هیستامینی واکنش نشان می‌دهند (۲). به علاوه بعضی از مشتقات فنوتیازینی عمل کالمودولین را مهار می‌کنند (۲۸،۲۴،۴). کالمودولین پروتئینی است که به عنوان واسطه داخل سلولی کلسیم عمل می‌نماید. در بین فنوتیازینها تری‌فلوپرازین یکی از قوی‌ترین مهار کننده‌های کالمودولین است (۲۴،۴). با توجه به این آثار مختلف تری‌فلوپرازین بر آن شدیم تا نقش هر کدام را در اثر ضد درد این دارو مشخص نمائیم. لذا با استفاده از تست فرمالین به عنوان مدل درد، اثر ضد درد تری‌فلوپرازین با اثر ضد درد سولپیراید (به عنوان یک D_2 بلوکر اختصاصی)، آتروپین (به عنوان یک آنتی‌کلینرژیک)، فنتول آمین (به عنوان یک مهار کننده گیرنده α) برموفنیرآمین (به عنوان مهار کننده گیرنده‌های H_1 هیستامین) و کالمیدازولیوم (مهار کننده اختصاصی کالمودولین) مقایسه شد. لازم به ذکر است انتخاب هر کدام از داروهای فوق از بین گروه مربوطه به گونه‌ای انجام شد که به غیر از تری‌فلوپرازین و کالمیدازولیوم بقیه داروها با کالمودولین واکنش نمی‌دهند (۲۱،۸).

در آخر با توجه به اینکه گزارشاتی مبنی بر دخالت سیستم اپیوئیدی در اثر ضد درد داروهای ضد جنون وجود دارد (۲۶،۹). نقش این سیستم را در اثر ضد درد مهار کننده‌های کالمودولین مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روشها:

در این مطالعه از راتهای نر از نژاد ویستار با وزن ۳۰۰ تا ۴۰۰ گرم از کمپانی (Inoue Co, LTD, Kumamoto, Japan) استفاده گردید. حیوانات به صورت تصادفی به گروههای آزمایش و کنترل تقسیم شده و در طول مدت مطالعه دسترسی آزاد به آب و غذا داشته‌اند. هر حیوان تنها یکبار مورد آزمایش قرار گرفته و در پایان به وسیله مقادیر بالای اتر کشته شده است.

داروها:

کالمیدازولیوم در محلول ۱۰٪ دی متیل سولفوکسید (DMSO) حل گردید. سولپیراید و بروموکریپتین در چند میلی لیتر اسید استیک حل و سپس با آب مقطر رقیق شد. pH محلول با اضافه کردن NaOH در حد ۶/۷ تنظیم گردید. آتروپین، تری‌فلوپرازین، نالوکسان، هیستامین، فیزوستیگمین، فنتول آمین و برموفنیرامین در آب مقطر حل شدند. تمام مواد شیمیایی در این تحقیق از کمپانی سیگما (Sigma; St. Louis, Mo, USA) تهیه شده است. غلظتهای مختلف داروهای مورد استفاده به صورتی تهیه گردید که حجم تزریق از ۱۰ میکرولیتر تجاوز ننماید.

تزریق داخل نخاعی:

جهت تزریق داخل نخاعی از روش کاتتریزاسیون مزمن فضای ساب آراکنوئید که توسط Yaksh و همکاران در سال ۱۹۷۶ توضیح داده شده، استفاده گردید (۲۹). در این روش حیوانات با استفاده از کتامین (۱۰۰ mg/kg) بیهوش و بر روی دستگاه استروتاکس (Stereotax) قرار داده شدند. یک برش در ناحیه سر حیوان از خط بین گوشها تا ۲ cm به سمت دم ایجاد و پس از کنار زدن عضلات گردن غشاء آتلانتو - اکسیپیتال نمایان گردید. با ایجاد یک منفذ کوچک در این پرده کاتترپلی‌اتیلن شماره ۱۰ به طول تقریبی ۸ cm در فضای ساب آراکنوئید قرار داده شد. قسمت خارجی

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 13:14 +0430 on Monday September 4th 2017

کاتتر با استفاده از نخ بخیه و اکریل دندانپزشکی در جای خود ثابت گردید. حیوانات ۷ روز بعد از انجام جراحی مورد استفاده قرار گرفتند.

تست فرمالین:

در این تست حیوانات یک ساعت قبل از تزریق فرمالین در قفسهای شفاف استاندارد قرار گرفتند تا با محیط آشنائی پیدا کنند. یک آیینه در پشت این قفسها طوری قرار داده شد تا مشاهده پاهای حیوان به آسانی امکانپذیر باشد. با استفاده از یک میکروسرنگ و سوزن ۲۶، پنجاه میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد در کف پای راست به صورت زیرجلدی تزریق و حیوان بلافاصله به قفس باز گردانده، و مدت زمان لیسیدن و گاز گرفتن پای تزریق شده در دو فاصله زمانی صفر تا پنج دقیقه و پانزده تا سی دقیقه اندازه‌گیری گردید.

آزمایش روتارود:

فعالیتهای حرکتی حیوانات با استفاده از یک دستگاه روتارود (MK-650 Muromachi Kikai Co, LTD, Tokyo, Japan) بررسی شد. بدین ترتیب که حیوان بر روی یک استوانه (۷×۹ cm) که با سرعت ۱۰ دور در دقیقه در حال حرکت بود قرار می‌گرفت و مدت زمان حفظ تعادل اندازه‌گیری می‌شد. در صورت حفظ تعادل به مدت ۵ دقیقه آزمایش قطع و حیوان از لحاظ فعالیتهای حرکتی سالم در نظر گرفته می‌شد. روز قبل از آزمایش تمام حیوانات با دستگاه آشنائی پیدا می‌کردند. در روز آزمایش جهت اندازه‌گیری زمان پایه حیوانات، چهار بار به فاصله ۱۰ تا ۱۵ دقیقه بر روی دستگاه قرار می‌گرفتند و معدل این زمانها به عنوان زمان پایه تعیین می‌گردید. ده تا پانزده دقیقه بعد از تزریق داخل نخاعی، جهت بررسی اثر دارو بر روی فعالیتهای حرکتی، حیوان مجدداً روی دستگاه قرار می‌گرفت و زمان به دست آمده به عنوان زمان آزمایش ثبت می‌شد. نهایتاً با استفاده از فرمول زیر درصد تست روتارود برای هر دوز دارو و کنترل مربوطه محاسبه گردید.

$$\text{درصد تست روتارود} = \frac{\text{زمان آزمایش}}{\text{زمان پایه}} \times ۱۰۰$$

در صورتی که زمان آزمایش برابر زمان پایه و یا به حد ۵ دقیقه می‌رسید آزمایش قطع و درصد تست روتارود برابر ۱۰۰ درصد در نظر گرفته می‌شد.

آنالیز آماری:

برای بررسی یکنواختی واریانس در هر گروه از آزمون بارتلت (Bartlet) استفاده شد و با توجه به عدم یکنواختی در بعضی از گروهها از آزمون شف (sheffe's test) برای مقایسه هر دوز دارو و کنترل مربوطه استفاده شد. معیار اختلاف معنی‌دار در تمام آزمایشات $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

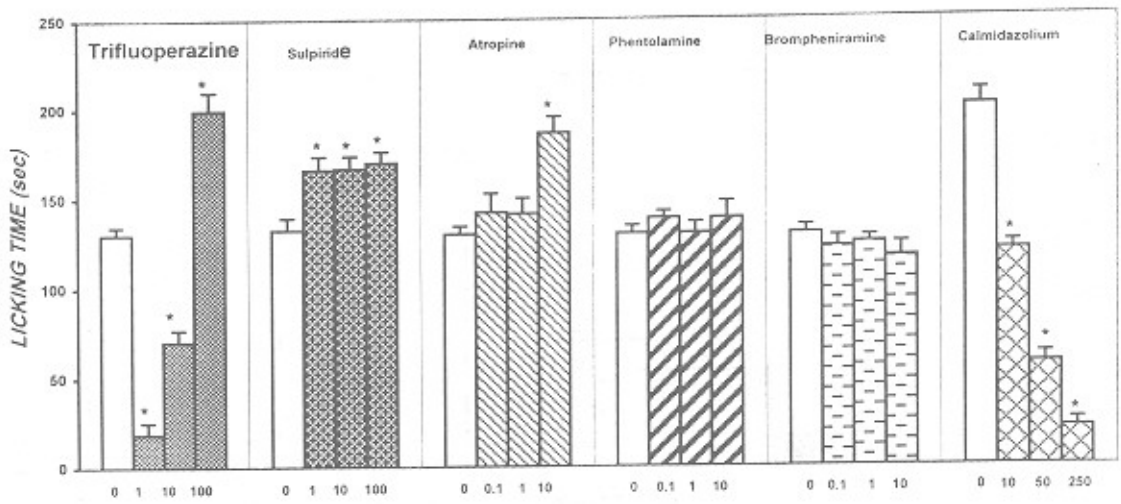
نتایج:

اثر تزریق داخل نخاعی داروها بر تست فرمالین:

تزریق زیر جلدی ۵۰ میکرولیتر از فرمالین ۲/۵ درصد در زیر پوست پای راست حیوان باعث ایجاد یک پاسخ درد به صورت لیسیدن و گاز گرفتن پای مورد نظر گردید. این پاسخ به مدت پنج دقیقه (فاز I) ادامه داشت سپس به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه کاهش نسبی داشته و مجدداً پس از ۱۵ دقیقه افزایش یافت (فاز II). افزایش مجدد پاسخ به درد تا پایان مدت آزمایش (۳۰ دقیقه) ادامه یافت.

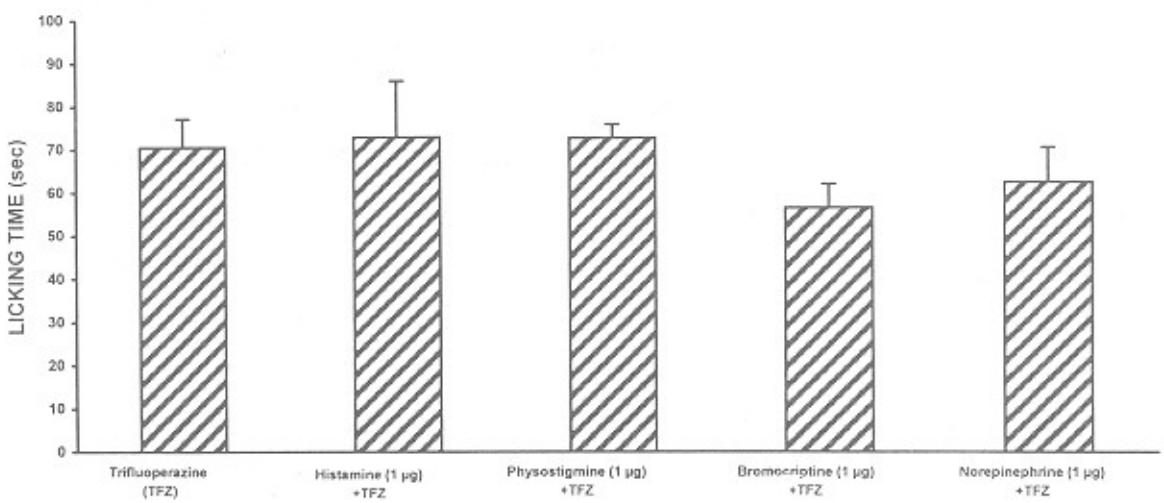
تزریق داخل نخاعی دوزهای مختلف تری‌فلوپرازین (۱۰۰، ۱۰، ۱ μg/rat) ۱۰ تا ۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین ایجاد یک پاسخ دوگانه نمود. بدین ترتیب که دوزهای پایین‌تر (۱۰، ۱ μg/rat) ایجاد بی دردی و دوز بالا (۱۰۰ μg/rat) تولید هیپرالژزی نمود. دوز پایین و متوسط آتروپین (۱، ۰/۱ μg/rat) اثر معنی‌داری نشان نداد. در حالی که دوز بالا (۱۰ μg/rat) ایجاد هیپرالژزی

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 13:14 +0430 on Monday September 4th 2017



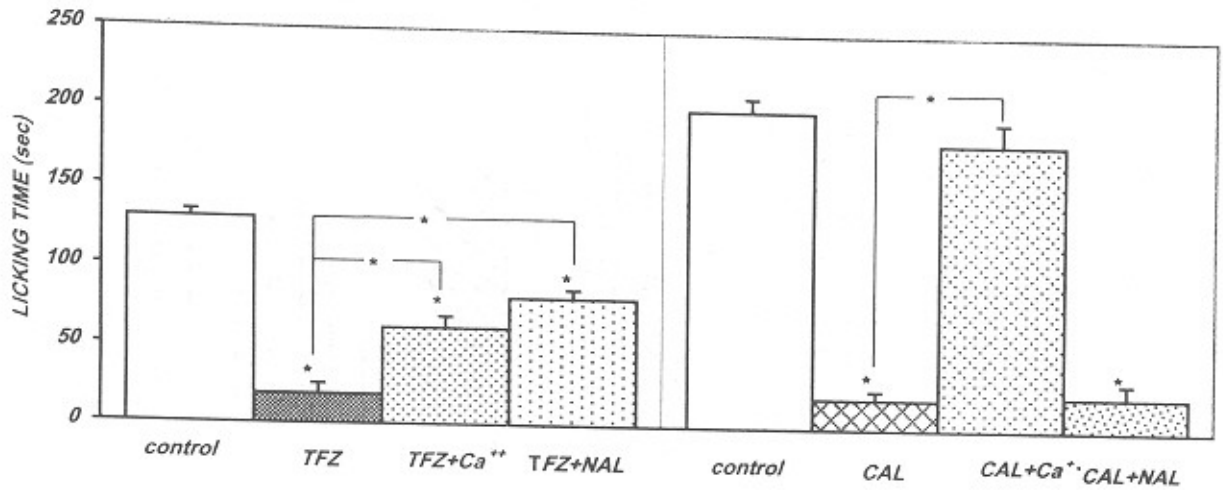
نمودار شماره ۱: *اثر تزریق داخل نخاعی داروهای مختلف (µg/rat) و کنترل مربوطه (µl ۱۰)، ۱۵-۱۰ دقیقه قبل از انجام تست فرمالین. میانگین زمان گاز گرفتن و لیسیدن پا (mean±s.e.m.) در فاصله زمانی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از تزریق فرمالین (فاز II) برای هر گروه (n=۵) نشان داده شده است. مقایسه در هر گروه دارویی با کنترل مربوطه با استفاده از تست بارتلت و شف (Bartlet and Sheffe's test) صورت گرفت P<۰/۰۵*.

نمود. فنتول آمین (µg/rat ۱۰، ۱، ۰/۱) و برموفنیرامین (µg/rat ۱۰، ۱، ۰/۱) نشان دهنده اثر معنی‌داری در این آزمایش نبودند. کالمیدازولیوم (µg/rat ۲۵۰، ۵۰، ۱۰) القاء یک اثر ضد درد وابسته به دوز نمود (نمودار شماره ۱). در به کار گیری همزمان تری‌فلوپرازین (µg/rat ۱۰) با هیستامین (µg ۱)، فیزوستیگمین (µg ۱)،



نمودار شماره ۲: *اثر تزریق داخل نخاعی تری‌فلوپرازین به تنهایی (µg/rat; TFZ ۱۰) و تری‌فلوپرازین (µg/rat ۱۰) به اضافه مواد دیگر (µg/rat ۱)، ۱۰ تا ۱۵ دقیقه قبل از انجام تست فرمالین. میانگین زمان گاز گرفتن و لیسیدن پا (mean±s.e.m.) در فاصله زمانی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از تزریق فرمالین (فاز II) برای هر گروه (n=۵) نشان داده شده است. مقایسه بین تری‌فلوپرازین تنها و دیگر گروهها با استفاده از تست بارتلت و شف (Bartlet and Sheffe's test) صورت گرفته P<۰/۰۵*.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 13:14 +0430 on Monday September 4th 2017



نمودار شماره ۳: *اثر تزریق داخل نخاعی کلسیم (Ca ,rat/g۲۰ μ) و نالوکسان (NAL، kg/mg ۲، داخل صفاقی) بر بی‌دردی حاصل از تزریق داخل نخاعی تری‌فلوپرازین (TFZ ,rat/g۱ μ) و کالمیدازولیوم (CAL ,rat/g۲۵۰ μ). میانگین زمان گاز گرفتن و لیسیدن پا (mean±s.e.m.) در فاصله زمانی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از تزریق فرمالین (فاز II). برای هر گروه (n=۵) نشان داده شده است. در هر گروه با کنترل مربوطه با استفاده از تست بارتلت و شف (Bartlet and Sheffe's test) صورت گرفت* $P<۰/۰۵$.

بروموکریپتین (۱ μg) و نوراپی‌نفرین (۱ μg) تأثیر معنی‌داری بر روی بی دردی ناشی از تری‌فلوپرازین مشاهده نشد (نمودار شماره ۲). تزریق همزمان تری‌فلوپرازین و کلسیم باعث کاهش نسبی اثر ضد درد این دارو شد. همچنین کلسیم اثر ضد درد کالمیدازولیوم را مهار نمود. تزریق صفاقی (۲ mg/kg) نالوکسان نیم ساعت قبل از تزریق تری‌فلوپرازین باعث کاهش نسبی اثر ضد درد این دارو گردید در حالی که بر بی دردی ناشی از کالمیدازولیوم بی اثر بود (نمودار شماره ۳).

از آنجایی که در تمام آزمایشات فوق نتایج مشابهی در فاز اول و دوم تست فرمالین مشاهده گردید، تنها نتایج فاز II در نمودارها نمایش داده شده است.

آثار تزریق داخل نخاعی داروها بر تست روتارود:

نتایج تزریق داخل نخاعی داروهای مختلف بر تست روتارود در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همانگونه که مشاهده می‌شود تزریق داخل نخاعی این مواد هیچگونه اثر بارزی بر فعالیتهای حرکتی حیوانات مورد آزمایش نداشتند.

بحث:

تری‌فلوپرازین به عنوان یک داروی ضد جنون دارای آثار متعددی است که هر کدام از این آثار می‌توانند در ارتباط با اثر ضد درد این دارو باشد. در این مطالعه ما برای اولین بار نشان دادیم که تزریق داخل نخاعی تری‌فلوپرازین باعث یک اثر دوگانه بر روی درد می‌باشد. به این معنی که دوزهای پایین دارو تولید بی دردی و دوزهای بالا ایجاد هیپرالژزی نموده و در مورد رابطه این اثر با آثار متفاوت تری‌فلوپرازین بحث نموده‌ایم.

با توجه به این که اندازه‌گیری شدت درد در تست فرمالین وابسته به واکنشهای رفتاری حیوان می‌باشد و تظاهر این واکنشها نیز در رابطه با فعالیتهای حرکتی است. لذا وجود اختلالات حرکتی در حین تست فرمالین می‌تواند اشتباهاً به عنوان اثر ضد درد تفسیر شود (۱۹).

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 13:14 +0430 on Monday September 4th 2017

جدول شماره ۱: اثر تزریق داخل نخاعی مواد مختلف بر تست روتاروود.

دارو	دوز (μg/rat,i.t.)	درصد تست روتاروود
Trifluoperazine	۱	۹۵/۷۵±۲/۴۵
TFZ	۱۰	۹۶/۳۵±۳/۶۵
TRZ	۱۰۰	۹۰/۷۵±۵/۸۵
Sulpiride (SUL)	۱	۹۱/۴۵±۸/۵۵
SUL	۱۰	۹۲/۳۵±۴/۵۸
SUL	۱۰۰	۹۵/۴۵±۳/۵۵
Atropine (ATR)	۰/۱	۱۰۰±۰
ATR	۱	۹۸/۲۰±۱/۸۰
ATR	۱۰	۹۲/۲۵±۴/۴۹
Phentolamine (PHN)	۰/۱	۹۴/۴۰±۳/۴۷
PHN	۱	۹۰/۷۵±۵/۳۷
PHN	۱۰	۹۶/۵۷±۳/۴۲
Brompheniramine(BRM)	۰/۱	۹۵/۷۲±۴/۲۷
BRM	۱	۱۰۰±۰
BRM	۱۰	۹۶/۲۰±۳/۸
Calmiidazolium (CAL)	۱۰	۹۸/۶۰±۱/۴
CAL	۵۰	۹۶/۱۰±۳/۹
CAL	۲۵۰	۹۶/۳۰±۳/۷
Histamine	۱	۹۳/۴۸±۴/۵۸
Physostigmine	۱	۹۴/۸۹±۷/۶۱
Bromocriptine	۱	۹۶/۱۲±۶/۳۲
Norepinephrine	۱	۹۵/۱۶±۳/۴۸
Water	–	۹۵/۸۲±۲/۵۰
SUL vehicle	–	۹۶/۴۷±۳/۵۲
DMSO	–	۹۶/۱۰±۳/۹

مقایسه هر دوز دارو با کنترل مربوطه با استفاده از تست بارتلت و شفه (Bartlet and Sheffe's test) انجام شده است ($P<۰/۰۵$).

-: مربوط به حلال‌ها یا پلاسبو می‌باشد.

i.t.=intrathecal

در این آزمایش جهت تشخیص عوارض حرکتی داروهای مورد استفاده از تست روتاروود استفاده گردید. علی رغم وجود گزارشاتی در مورد عوارض حرکتی داروهای ضد جنون هیچکدام از داروهای مورد استفاده در این تحقیق باعث اختلال در تست روتاروود نشدند. علت این موضوع را می‌توان در رابطه با غلظت پایین این داروها در مغز دانست. همانطور که Yaksh و همکارانش در سال ۱۹۷۶ نشان دادند، غلظت مغزی داروهایی که از طریق کاتتریزاسیون مزمن فضای ساب آراکنوئید در نخاع کمری تزریق می‌شوند، بسیار پایین خواهد بود (۲۹).

مهار گیرنده‌های مغزی D_2 دوپامین از مهم‌ترین و بارزترین آثار داروهای ضد جنون می‌باشد. گزارشات متعددی مبنی بر اثر بلوک گیرنده‌های D_2 مغزی و نخاعی بر مسیرهای درد وجود دارد. اغلب محققین بر

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 13:14 +0430 on Monday September 4th 2017

این باورند که آگونیستهای دوپامین از طریق گیرنده‌های D_2 القاء بی دردی می‌نمایند (۳، ۱۰، ۱۶). در آزمایشات ما نیز سولپیراید نه تنها اثر بی دردی نشان نداد بلکه القاء هیپرالژزی نمود، از طرف دیگر بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های D_2) اثر ضد درد تری‌فلوپرازین را کاهش نداد. با توجه به این آزمایشات می‌توان این گونه نتیجه گیری کرد که بلوک گیرنده‌های D_2 منجر به هیپرالژزی شده و به نظر نمی‌رسد که اثر ضد درد تری‌فلوپرازین از طریق بلوک گیرنده‌های D_2 اعمال شود.

گزارشات ضد و نقیضی در مورد رابطه سیستم کلینرژیک نخاعی و مسیرهای درد وجود دارد. تزریق نخاعی و سیستمیک آگونیستهای موسکارینی و مهار کننده‌های کلین استراز باعث اثر ضد درد گردیده (۱۲، ۱۵) آتروپین اثر ضد درد فیزوستیگمین و حتی مرفین را کاهش داده است (۷، ۱۵). بر عکس در گزارشات دیگری بلوک سیستم کلینرژیکی نیز القاء بی دردی نموده است (۱۱). در این آزمایش تزریق داخل نخاعی آتروپین باعث القاء هیپرالژزی در دوز بالا شد. همچنین فیزوستیگمین اثر ضد درد تری‌فلوپرازین را کاهش نداد. با توجه به این داده‌ها محتمل به نظر نمی‌رسد که اثر ضد درد تری‌فلوپرازین به واسطه اثر آنتی‌کلینرژیک آن باشد.

در مورد نقش بازدارنده نور اپی‌نفرین در انتقال درد توافق نسبی وجود دارد به طوری که به کار گیری داخل نخاعی آگونیستهای آدرنرژیکی آستانه درد را در گونه‌های مختلف حیوانات افزایش داده است (۱۱، ۲۵). این آثار به واسطه گیرنده‌های α_1 و یا α_2 آدرنرژیکی می‌باشد (۱۱، ۱۴). در آزمایشات ما، تزریق داخل نخاعی فنتول آمین فاقد اثر بارزی در تست فرمالین بود همچنین نوراپی‌نفرین اثر بارزی بر بی دردی حاصل از تزریق تری‌فلوپرازین نداشت. بنابراین می‌توان این گونه نتیجه گیری نمود که احتمالاً اثر ضد درد تری‌فلوپرازین به واسطه اثر آلفا بلوکری آن نیست.

گزارشات متفاوتی در مورد نقش گیرنده‌های نخاعی و فوق نخاعی هیستامین در درد وجود دارد. اگر چه اکثر محققین نشان داده‌اند که تزریق داخل بطنی هیستامین منجر به بی دردی می‌گردد ولی نقش گیرنده‌های شناخته شده هیستامین هنوز به روشنی معلوم نیست (۶، ۱۳، ۲۷). به عنوان مثال تزریق داخل بطنی ۲-متیل هیستامین (H_1 آگونیست) و میپرامین (H_1 آنتاگونیست) هر دو القاء بی‌دردی نموده‌اند (۱۷، ۲۳). همچنین حداقل یک گزارش در مورد اثر ضد درد تزریق داخل نخاعی بتاهیستین (H_1 آگونیست) وجود دارد (۵). از طرف دیگر موشهای جهش یافته که فاقد گیرنده‌های H_1 هستند، پاسخ درد کمتری را در آزمایشات مختلف نشان داده‌اند که دلالت بر افزایش حساسیت به درد هنگام فعالیت گیرنده‌های H_1 هیستامین می‌باشد (۲۲). در این آزمایش هیچ اثر ضد دردی از تزریق داخل نخاعی برومفنیرامین مشاهده نشد، همچنین تزریق همزمان هیستامین و تری‌فلوپرازین اثری بر بی دردی ناشی از تری‌فلوپرازین نداشت. لذا می‌توان اینگونه نتیجه گیری نمود که اثر ضد درد تری‌فلوپرازین به واسطه بلوک گیرنده‌های H_1 نمی‌باشد.

نقش کلسیم در انتقال سیگنالهای درد در سطح نخاع نشان داده شده است. به خصوص محرکات دردناک مداوم که باعث تسهیل انتقال درد در نخاع می‌شود در رابطه با افزایش کلسیم سیتوزول و فعال شدن یک سری آنزیمهای وابسته به کلسیم می‌باشد (۱۸). در آزمایش ما تزریق داخل نخاعی کالمیدازولیوم القاء بی دردی وابسته به دوز نمود که به وسیله تزریق همزمان کلسیم (۲۰ µg/rat) مهار گردید. اثر ضد درد تری‌فلوپرازین نیز با تزریق همزمان کلسیم به طور نسبی کاهش یافت. با توجه به این داده‌ها می‌توان این گونه برداشت کرد که اثر ضد درد کالمیدازولیوم که با کلسیم مهار می‌شود، نشان دهنده فعال شدن کالمودولین در طی تست فرمالین است. همچنین با توجه به اثر مشابه

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 13:14 +0430 on Monday September 4th 2017

کلسیم بر بی دردی ناشی از تزریق تری‌فلوپرازین می‌توان نقش مهار کالمودولین را در اثر ضد درد تری‌فلوپرازین مطرح کرد. از سوی دیگر کاهش اثر ضد درد تری‌فلوپرازین به وسیله نالوکسان و بی تأثیر بودن آن بر اثر ضد درد کالمیدازولیوم دلالت بر دو نکته دارد، یکی این که سیستم اوپیوئیدی در بی دردی ناشی از تری‌فلوپرازین نقش نسبی دارد و دوم این که بی دردی ناشی از مهار کالمودولین به واسطه سیستم اوپیوئیدی نمی‌باشد.

نهایتاً از مجموع آزمایشات فوق می‌توان این گونه نتیجه گیری کرد که تری‌فلوپرازین در دوزهای پایین دارای اثر ضد درد می‌باشد و مهار کالمودولین دارای نقش نسبی در این مسئله است. با افزایش دوز، دیگر آثار دارو مثل اثر آنتی‌کلینرژیکی و بلوک گیرنده‌های D_2 بر مهار کالمودولین غالب می‌آیند و این آثار می‌توانند بالقوه هیپرالژزی مشاهده شده در این تحقیق را توجیه نمایند.

تشکر و قدردانی:

هزینه این طرح از بودجه معاونت پژوهشی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شده است.

References:

1- Acs G.; Palkovits M.; Blumberg PM. Trifluoperazine modulates [3H] resiniferatioxin binding by human and rat vanilloid (capsaicin) receptors and affects 45Ca uptake by adult rat dorsal root ganglion neurons. J Pharmacol Exp Ther, 274: 1090-8, 1995.

2- Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: Hardman JG.; Limbird LE (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics: From McGrow-Hill Company. New York: USA, 9th ed. 399-430, 1996.

3- Bittencourt AL.; Takahashi RN. Mazindol and lidocaine are antinociceptives in the mouse formalin model: involvement of dopamine receptor. Eur J Pharmacol, 330: 109-13, 1997.

4- Brostrom CO.; Wolff DJ. Properties and functions of calmodulin. Biochem Pharmacol, 30: 1395-405, 1981.

5- Chung KM.; Kim YH.; Song DK.; Huh SO.; et al. Antinociceptive mechanisms of betahistine administered intrathecally in mice. Biogenic Amines, 14: 249-60, 1998.

6- Chung YH.; Miyake H.; Kamei C.; Tasaka K. Analgesic effect of histamine induced by intracerebral injection into mice. Agents Actions, 15: 137-42, 1984.

7- Dirksen R.; Nijhuis GM. The relevance of cholinergic transmission at the spinal level to opiate effectiveness. Eur J Pharmacol, 91: 215-21, 1983.

8- Earl CQ.; Prozialeck WC.; Weiss B. Interaction of alpha-adrenergic antagonists with calmodulin. Life Sci, 35: 525-34, 1984.

9- Fields HL.; Pain II. New approaches to management (Review). Ann Neurol, 9: 101-6, 1981.

10- Frussa-Filho R.; Rocha JB.; Conceicao IM.; Mello CF.; et al. Effects of dopaminergic agents on visceral pain measured by the mouse writhing test. Arch Int Pharmacodyn Ther, 331: 74-93, 1996.

11- Furst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord (Review). Brain Res Bull, 48: 129-41, 1999.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 13:14 +0430 on Monday September 4th 2017

12- Hartvig P.; Gillberg PG.; Gordh TJ.; Post C. Cholinergic mechanisms in pain and analgesia (Review). Trends Pharmacol Sci, Suppl: 75-9, 1989.

13- Hough LB.; Nalwalk JW.; Leurs R.; Menge WM.; et al. Antinociceptive activity of impentamine, a histamine congener, after CNS administration. Life Sci, 64: 79-86, 1999.

14- Kawabata A.; Kasamatsu K.; Umeda N.; Takagi H. The noradrenaline precursor L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine exhibits antinociceptive activity via central alpha-adrenoceptors in the mouse. Br J Pharmacol, 111: 503-8, 1994.

15- Khan IM.; Buerkle H.; Taylor P.; Yaksh TL. Nociceptive and antinociceptive responses to intrathecally administered nicotinic agonists. Neuropharmacology, 37: 1515-25, 1998.

16- Kiristy-Roy JA.; Standish SM.; Terry LC. Dopamine D-1 and D-2 receptor antagonists potentiate analgesic and motor effects of morphine. Pharmacol Biochem Behav, 32: 717-21, 1989.

17- Malec D. The influence of histamine receptor antagonists on antinociceptive action of narcotic analgesics. Pol J Pharmacol Pharm, 39(3): 229-35, 1987.

18- Menendez L.; Hidalgo A.; Baamonde A. Spinal calmodulin inhibitors reduce N-methyl-D-aspartate and sptide-induced nociceptive behavior. Eur J Pharmacol, 335: 9-14, 1997.

19- Menendez L.; Perez-Vallina JR.; Cantabrana B.; Hidalgo A.; et al. Calmodulin inhibitors induce spinal analgesia in rats. Brain Res, 731: 114-21, 1996.

20- Merskey H. Pharmacological approaches other than opioids in chronic non-cancer pain management. Acta Anesthesiol Scand, 41: 187-90, 1997.

21- Middleton E.; Ferriola P.; Drzewiecki G.; Duane Sofia R. The effect of azelastine and some other antiasthatic and antiallergic drugs on calmodulin and protein kinase C. Agents Actions, 28(1-2): 9-15, 1989.

22- Mobarakeh JI.; Sakurada S.; Katsuyama S.; Kutsuwa M.; et al. Role of histamine H_1 receptor in pain perception: a study of the receptor gene knockout mice. Eur J Pharmacol, 391: 81-9, 2000.

23- Netti C.; Sibilia V.; Guidobono F.; Villani P.; et al. Evidence for an inhibitory role of central histamine on carrageenin-induced hyperalgesia. Neuropharmacology, 33: 205-10, 1994.

24- Prozialeck WC.; Weiss B. Inhibition of calmodulin by phenothiazines and related drugs. J Pharmacol Exp Ther, 222: 509-16, 1982.

25- Reddy SV.; Yaksh TL. Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception. Brain Res, 189: 391-401, 1980.

26- Schreiber S.; Backer MM.; Weizman R.; Pick CG. Augmentation of opioid induced antinociception by the atypical antipsychotic drug risperidone in mice. Neurosci Lett, 228: 25-8, 1997.

27- Thobum KK.; Hough LB.; Nalwalk JW.; Mischler SA. Histamine-induced modulation of nociceptive responses. Pain, 58: 29-37, 1994.

28- Weiss B.; Prozialeck WC.; Wallace TL. Interaction of drugs with calmodulin. Biochem Pharmacol, 31: 2217-26, 1982.

29- Yaksh TL.; Rudy TA. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. Physiol Behav, 17: 1031-6, 1976.