● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره نهم، شمارهٔ ۵، آذر – دی ۱۳۸٦، صفحه ۱٤-۱۹
دریافت: ۸٦/۳/۲٦، ارسال جهت اصلاح: ۸٦/۵/٤، پذیرش: ۸٦/۸/۲

اثر گاباپنتین بر دردهای احشایی ناشی از استیک اسید: نقش گیرنده های اپیوییدی مو و گابا A

منظومه شمسی میمندی [*۱]، غلامرضا سپهری [۲]، مینا مبشر [۳]، عاطفه پرهیزگار [۴]

۱- مربی گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۲- استاد گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۳- پزشک عمومی ۴- دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

سابقه و هدف: گابپنتین یک داروی ضد صرع است که بر علیه طیف وسیعی از دردها مانند دردهای نوروپاتیک موثر است. ولی در مورد اثر آن بر دردهای احشایی اختلاف نظر وجود دارد. این مطالعه جهت بررسی اثر گاباپنتین بر درد احشایی و نقش گیرنده های اپیوییدی مو و گابا صورت گرفته است.

مواد و روشها: مطالعه به صورت تجربی بر روی موشهای سوری نر بالغ با وزن تقریبی ۳۰ گرم که به سیزده گروه ۸ تایی تقسیم شدند انجام شد. حیوانات گروه کنترل، نرمال سالین را ٤۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی اسید استیک ۰/٦ در صدبه ازای ٤ml/kg دریافت کردند و سپس به مدت ۹۰ دقیقه انقباضات شکمی شمارش شد. موشهای گروه مورد نیز گاباپنتین را با دوزهای (۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/ kg/i.p) دریافت کرده و سپس انقباضات شکمی مانند گروه های کنترل شمارش گردید. در گروه های دیگر، نالوکسان به عنوان آنتا گونیست اپیوییدی مو (٤mg/ kg/i.p) یا پیکروتوکسین (۰/۷۵، ۱، ۱/۵ mg/ kg/i.p) یا بیکوکولین (۲و۱/۵و۰/۷۵و۰/۵ mg/ kg/i.p) به عنوان آنتاگونیست گابا ۱۰ دقیقه قبل از تجویز مؤثرترین دوز گاباپنتین دریافت کرده و انقباضات شکمی مانند گروه کنترل مورد شمارش قرار گرفت.

یافته ها: گاباپنتین بطور معنی داری تعداد انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک را در موش سوری کاهش داد ودوز ۵۰mg/kg آن مؤثرترین دوز بود ($p<۰/۰۱$). تعداد انقباضات شکمی در گروه دریافت کننده نالوکسان با گروه گاباپنتین، اختلاف معنی داری نداشت. پیکروتوکسین و بیکوکولین، اثرمهاری گاباپنتین بر انقباضات شکمی را به صورت وابسته به دوز متوقف کردند($p<۰/۰۵$). بدین معنی که در گروه دریافت کننده پیکروتوکسین با دوز ۱/۵mg/kg و بالاتر و بیکوکولین با دوز ۲mg/kg و بالاتر به صورت مقایسه با گروه گاباپنتین (۵۰mg/kg) میانگین انقباضات شکمی افزایش یافت ($p<۰/۰۵$).

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که پیکروتوکسین و بیکوکولین، به صورت وابسته به دوز موجب مهار اثرضد دردی گاباپنتین بر درد احشایی ناشی از اسید استیک در موش سوری شدند که این امر نشان دهنده نقش احتمالی گیرنده های گابا A دردردهای احشایی می باشد.

واژه های کلیدی: *گاباپنتین، انقباضات شکمی، گیرنده های اوپیوئیدی، گیرنده های گابا رژیک.*

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره نهم، شماره ۵، آذر – دی ۱۳۸۶، صفحه ۱۴-۱۹

مقدمه

درد یکی از معمولترین تظاهرات اکثر بیماری ها است. گذشته از پیچیدگی و تنوع مکانیزم های درد، در بین مشکلات پزشکی، کنترل درد احشایی همچنان به عنوان یک معضل باقی مانده است (۱). در حال حاضر اپیوئیدها داروهای انتخابی در درمان دردهای متوسط تا شدید از جمله دردهای احشایی محسوب می شوند. ولی بروز عوارض ناخواسته و همچنین بروز تحمل، وابستگی فیزیکی و روانی متعاقب مصرف اپیوئیدها کاربرد داروی فوق را محدود نموده است (۲). از این رو پیدایش داروها و درمانهای جدید مورد توجه جوامع پزشکی است. گاباپنتین یک داروی ضد صرع جدید و مطمئنی است که به خوبی تحمل می شود با وجودی که از نظر

▣ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۸٤-۲۷/٤ از اعتبارات دانشگاه علوم پزشکی کرمان تامین شده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.2.1]

ساختمانی شبیه به گاماآمینوبوتیریک اسید است اثر مستقیم بر گیرنده های گابا ندارد (۳و۴). این دارودارای اثرات ضددردی بر انواع مختلفی از درد می باشد. گاباپنتین اثرات موثری در کاهش دردهای نوروپاتیک مانند نورالژی هرپتیک، نوروپاتی بعد از پولیومیلیت، نوروپاتی دیابتیک و دیستروفی سمپاتیک (رفلکسی) داشته است (۵-۹). به نظر می رسد که مکانیزم اصلی گاباپنتین در کاهش دردهای نوروپاتیک و نوروژنیک کاهش حساسیت غیر طبیعی ناشی از پاسخهای التهابی یا صدمه عصبی در سطح نخاعی و فوق نخاعی باشد. (۷و۹و۱۰). همچنین گاباپنتین به صورت وابسته به دوز موجب کاهش درد احشایی ناشی از استیک اسید در موشهای صحرایی گردیده است (۱۰). از طرف دیگر چنین به نظر می رسد که گاباپنتین با مهار آزادسازی واسطه های شیمیایی گلوتامات و اسپارتات موجب کاهش انقباضات شکمی می شود (۱و۷و۹و۱۰). از طرف دیگر دیده شده است که در درد احشایی ناشی از تزریق استیک اسید یک واکنش التهابی موضعی ایجاد می شودکه موجب آزاد شدن مواد پپتیدی از جمله ماده p می گرددکه هر دو داروی مرفین و گاباپنتین با مکانیزم های متفاوتی آزاد شدن مواد مذکور را کاهش می دهند (۱۱-۱۳). لذا هر دو داروی فوق می توانند با کاهش اثر اسیدهای آمینه تحریکی و کاهش ماده p و در نتیجه تقویت مسیرهای مهاری موجب تقویت اثر یکدیگر شوند.

شواهد زیادی نشان دهنده این مطلب است که گیرنده های اوپیوئیدی و گابارژیک ممکن است در تعدیل درد حاد، نوروپاتیک و التهابی درگیر باشند (۹و۱۱و۱۴و۱۵). لذا هدف از مطالعه حاضر ارزیابی اثر مهاری گاباپنتین بر پاسخهای درد احشایی ناشی از اسید استیک و نقش احتمالی گیرنده های اوپیوئیدی و گابارژیک در این نوع درد می باشد.

مواد و روشها

مطالعه به صورت تجربی بر روی موشهای سوری آلبینو با وزن ۳۰-۲۵ گرم که در قفس های استاندارد، در دمای مناسب (۲۳±۱°C) و با دوره تاریکی- روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند، انجام گرفت. کنترل دما و تنظیم روشنایی لامپ ها به صورت الکترونیکی در اتاق حیوانات انجام شد. آب لوله کشی و غذای فشرده مخصوص موش در تمام مدت در اختیار آنها قرار گرفت. مدل درد احشایی ناشی از اسید استیک بطور گسترده ای در مطالعات آزمایشگاهی به کار می رود. این مدل نه تنها انقباضات شکمی ایجاد می کند، بلکه ایلئوس معدوی – روده ای نیز ایجاد می کند (۱۶و۱۷). درد احشایی با تزریق داخل صفاقی(ip) اسید استیک ۰/۶درصد (4ml/kg) ایجاد و پاسخ درد با شمارش تعدادانقباضات شکمی مشخص می شود. درد احشایی، باانقباض عضلات پهلوها همراه با حرکت به داخل پاهای عقبی، رفلکس پنجه های عقبی یا کشیدگی کل بدن اندازه گیری می شود.این انقباضات چند ثانیه طول کشیده و کاملا قابل مشاهده و تشخیص است.

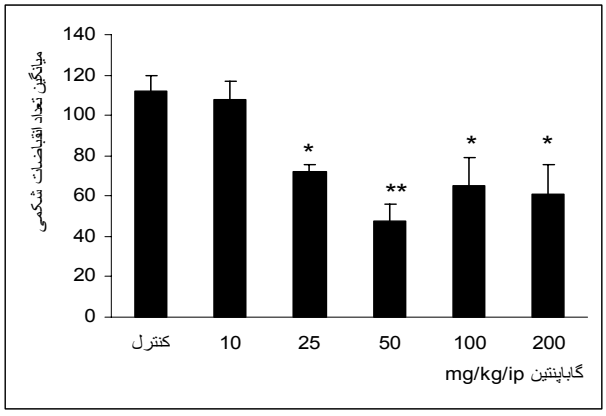
در هر گروه آزمون ۸ سر موش سوری وجود داشت و هر موش فقط برای یک بار آزمایش می شد. هر حیوان ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمایش به آزمایشگاه منتقل می شد تا با محیط عادت کند. به هرموش سوری ۴۰ دقیقه بعد از دریافت نرمال سالین یا گاباپنتین، اسید استیک ۰/۶٪ (4ml/kg) بصورت داخل صفاقی تزریق می شد. سپس هر موش به یک جعبه پلاستیکی شفاف از جنس پلی اتیلن با ایجاد ۳۵×۳۰×۳۰ منتقل وبه مدت ۹۰ دقیقه توسط پژوهشگری که از نوع ماده تزریقی بی اطلاع بود مشاهده و انقباضات شکمی شمارش می شد. کلیه مشاهدات بین ساعات ۸ تا۱۳ صبح انجام شد. به منظور بررسی اثر گاباپنتین بر درد احشایی، حیوانات به گروههای کنترل و گاباپنتین تقسیم شدند. در گروه کنترل به حیوانات، نرمال سالین بصورت داخل صفاق تزریق و پس ۴۰ دقیقه با تزریق استیک اسید تعداد انقباضات شکمی ثبت گردید. در گروههای گاباپنتین به جای نرمال سالین دوزهای مختلف گاباپنتین (کمپانی دیوس، هلند) (۱۰mg/kg/ip و۲۵و۵۰و۱۰۰و۲۰۰) تزریق و سپس انقباضات شکمی مانند گروه کنترل اندازه گیری شد. در این آزمون موثرترین دوز گاباپنتین تعیین گردید. در سایر گروه ها جهت تعیین نقش گیرنده های اوپیوئیدی و گابا دوزهای مختلف آنتاگونیست گیرنده گابا تهیه شده از شرکت سیگما آمریکا شامل پیکروتوکسین (mg/kg/ip ۱/۵ و۱ و ۰/۷۵) و بیکوکولین در دوزهای (۲mg/kg/ip و۱/۵ و۰/۷۵ و ۰/۵) و آنتاگونیست گیرنده اوپیوئیدی مو یا نالوکسان (تهیه شده از شرکت تولید دارو، ایران) با دوز ۵۰mg/kg/ip ۱۰دقیقه قبل از دریافت مؤثرترین دوز گاباپنتین به حیوانات تزریق شدند و سپس انقباضات شکمی مانند قبل مشاهده و شمارش می شدند.

از آزمون ANOVAوDunnett-test برای مقایسه پاسخهای حیوانات بعد از دریافت هر دارو و نرمال سالین استفاده شد. داده ها توسط نرم افزار SPSS آنالیز شد. p<۰/۰۵ معنی داری تلقی شد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.2.1]

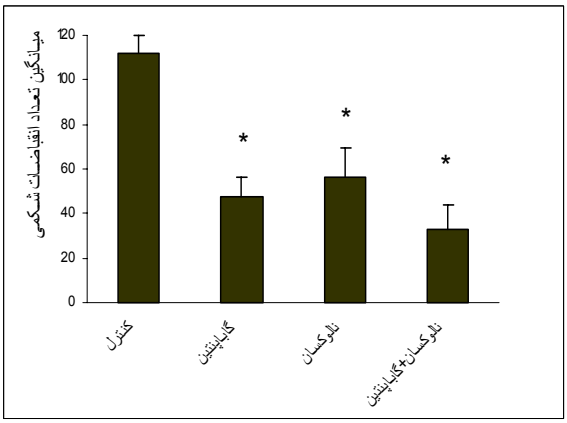
یافته ها

اثر گاباپنتین بر انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک: تزریق داخل صفاقی اسید استیک ۰/۶٪ به ازای ۴ml/kg باعث بروز تعداد ۷/۸±۱۱۱/۸ انقباضات شکمی (رفلکس Writhing) به مدت ۹۰ دقیقه در موش های گروه کنترل شد. در گروه هایی که گاباپنتین را ۴۰ دقیقه قبل از استیک اسید دریافت کردند مقایسه تعداد انقباضات شکمی متعاقب تزریق دوزهای mg/kg/ip ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۱۰۰ و ۲۰۰ با گروه کنترل نشان داد که دوزهای بیش از ۲۵mg/kg/ip تعداد انقباضات شکمی را بطور معنی داری کاهش داده ($p<0/05$) و موثرترین دوز ۵۰mg/kg/ip تعیین گردید. بدین معنی که متوسط تعداد انقباضات شکمی با دوز ۵۰mg/kg/ip گاباپنتین (۸/۷±۴۷/۴) بطور معنی داری نسبت به گروه کنترل (۸/۷±۱۱۱/۸) کاهش داشت ($p<0/01$). تعداد انقباضات شکمی با دوزهای ۱۰۰mg/kg/ip(۱۴/۱±۶۵/۳) و ۲۰۰mg/kg/ip (۱۴/۹±۶۰/۸) گاباپنتین نیز در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت. اما متوسط تعداد این انقباضات بیشتر از موثرترین دوز یا ۵۰mg/kg گاباپنتین بود (نمودار ۱).



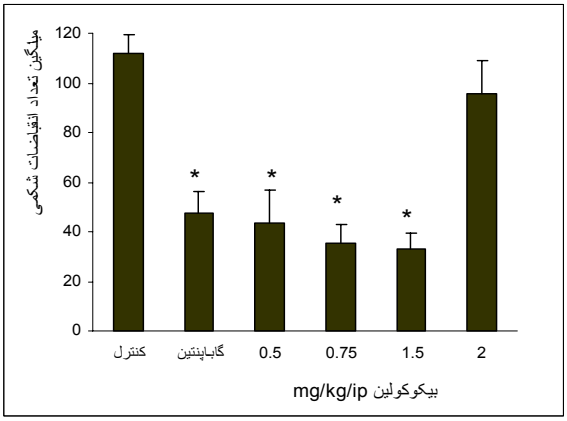
نمودار ۱. اثرات گاباپنتین (mg/ kg/i.p ۲۰۰ و ۱۰۰ و ۵۰ و ۲۵ و ۱۰) بر انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک در موش سوری.

اثر تجویز آنتاگونیست های گابا *A* (پیکروتوکسین و بیکوکولین) و اپیوییدی مو (نالوکسان) بر انقباضات شکمی: در موشهای که نالوکسان را با دوز mg/kg/ip ۴ ده دقیقه قبل از تجویزموثرترین دوز گاباپنتین (۵۰ mg/kg/ip) دریافت کرده بودند، تعداد انقباضات شکمی(۱۳/۵±۵۶/۳) بوده و اختلاف معنی داری با گروه گاباپنتین (۸/۷±۴۷/۴) نداشت (نمودار ۲).



نمودار ۲. اثر گاباپنتین (mg/ kg/i.p ۵۰) به تنهایی و نالوکسان (mg/ kg/i.p۴) و گاباپنتین+ نالوکسان بر انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک در موشهای سوری.

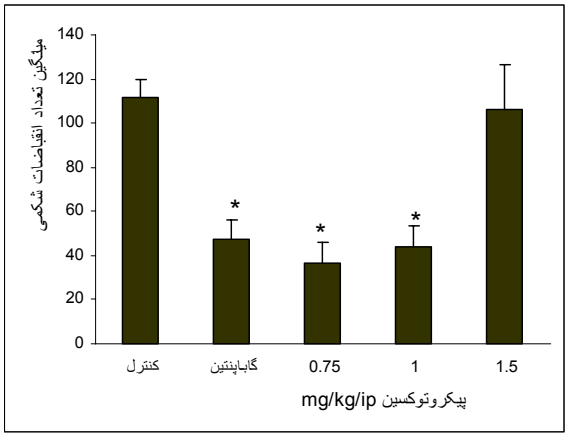
همچنین مطالعه حاضر نشان داد که تزریق پیکروتوکسین (۱/۵mg/kg/ip و ۰/۷۵و۱) و بیکوکولین ۱۰دقیقه قبل از تجویز دوز موثر گاباپنتین (۵۰mg/kg/ip) می توانند موجب جلوگیری از اثر مهاری گاباپنتین بر انقباضات شکمی گردد(نمودار ۳و۴). بدین معنی که دوزهای (۱/۵mg/kg/ip و۰/۷۵و۰/۵) بیکوکولین قادر به مهار اثر ضد دردی گاباپنتین نبوده اما بیکوکولین با دوز۲mg/kg/ip توانست تعداد انقباضات شکمی(۱۳/۳±۹۵/۶) را بطور معنی داری در مقایسه با گروه گاباپنتین(۵۰mg/kg/ip) افزایش دهد(نمودار ۳) ($p<0/05$).



نمودار ۳. اثرگاباپنتین (mg/ kg/i.p۵۰) به تنهایی و گاباپنتین + بیکوکولین (mg/ kg/i.p ۲ و ۱/۵ و ۰/۷۵ و ۰/۵) بر انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک در موشهای سوری.

همچنین دوزهای mg/kg/ip ۱ و ۰/۷۵ پیکروتوکسین قادر به مهار اثر ضد دردی گاباپنتین نبوده ولی دوزهای بالاتر یا mg/kg/ip ۱/۵ پیکروتوکسین ده دقیقه قبل از گاباپنتین تعداد انقباضات شکمی (۲۱/۵±۱۰۶/۴) را بطور معنی داری در مقایسه با گروه گاباپنتین (۵۰mg/kg/ip) افزایش میدهد(نمودار ۴) ($p<0/05$).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.2.1]



نمودار ۴. اثرگاباپنتین (۵۰ mg/ kg/i.p) به تنهایی و گاباپنتین + پیکروتوکسین (۱/۵ mg/ kg/i.p و ۱ و ۰/۷۵) بر انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک در موشهای سوری.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر تزریق داخل صفاقی اسیداستیک موجب بروز درد احشایی و انقباضات شکمی (Writhing reflex) در موش ها گردید که نتیجه تحقیق حاضر هم خوانی کاملی با نتایج سایر محققین دارد (۱۶و۱۷). تزریق داخل صفاقی اسیداستیک در بسیاری از مطالعات به عنوان مدل اندازه گیری درد احشایی مورد تائید قرار گرفته است (۱۶و۱۷). تجویز داخل صفاقی گاباپنتین موجب کاهش انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک در مقایسه با گروه کنترل گردید. در مطالعه Feng و همکاران نیز تزریق داخل صفاقی ۲۰۰mg/kg، ۱۰۰، ۵۰ گاباپنتین به صورت وابسته به دوز انقباضات شکمی را در رات کاهش داد (۱۰). اما در این مطالعه دوز ۵۰mg/kg گاباپنتین بیشترین اثر مهاری را بر میانگین انقباضات شکمی (Writhing reflex) نشان داد. بدین معنی که اثر مهاری دوزهای ۱۰۰ mg/kg و ۲۰۰ گاباپنتین بطور معنی داری با گروه کنترل متفاوت بود اما اثر آن از دوز ۵۰mg/kg گاباپنتین کمتر بود. مکانیزم اصلی اثر گاباپنتین بر دردهای احشائی تاکنون مشخص نشده است ولی مکانیزم های مختلفی در خصوص اثر ضد دردی گاباپنتین پیشنهاد شده است. یافته های اخیرنشان داده است که گیرنده های زیر گروه $\Delta_5\alpha_2$، کانال های کلسیم نوع N مسئول اثر ضددردی گاباپنتین می باشند (۱۸). همچنین دیده شده است که استفاده توام گاباپنتین با مرفین، موجب افزایش اثر مهاری نرونهای شاخ خلفی نخاع در مدل درد نوروپاتی در موش صحرایی شده است. از آنجائی که اثر فوق توسط تجویز نالوکسان داخل نخاعی متوقف می شود. این امر نشانگر دخالت سیستم اوپیوئیدی آندوژن می باشد (۱۴و۱۵). در درد شکمی مدل پانکراتیت در موش صحرایی نیز گاباپنتین داخل نخاعی (Intrathecal)، اثرات آنالرژیک دوز زیر ضددردی مرفین را از طریق مهار زیر گروه $\Delta_5\alpha_2$، کانالهای کلسیم نوع N، افزایش می دهد(۱۱). Feng و همکاران، Olofsson و همکاران و Patel و همکاران نیز مشابه این تحقیق گزارش کرده اند که گاباپنتین به طور مؤثری درد ناشی از اسید استیک را مهار کرده و اثر ضددردی این دارو با مهار آزاد سازی آمینو اسیدهای تحریکی مثل گلوتامات و آسپارتات در طناب نخاعی همراه می باشد (۱۰و۱۹و۲۰). هم چنین Lee و همکارانش نشان داده اند که گاباپنتین حساسیت مکانیکی رکتال را کاهش داده و ظرفیت رکتال را در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر که بیشتر دچار اسهال می شوند را افزایش می دهد (۲۱).

هم چنین مطالعه حاضر نشان داد که پیکروتوکسین و بیکوکولین (آنتاگونیست های گیرنده گابا A) اثر مهاری گاباپنتین بر درد احشایی را در موش سوری به صورت وابسته به دوز کاهش می دهند (نمودار های ۳و۴). بدین معنی که حداقل قسمتی از اثر مهاری گاباپنتین بر درد احشایی از طریق گیرنده های گابارژیک میانجی گری می شود. اما دیگر مطالعات حاکی از آن است که باوجود شباهت های ساختمانی گاباپنتین با گابا، گاباپنتین به گیرنده های گابا A یا گابا B اتصال نمی یابد در عوض گاباپنتین می تواند سنتز و آزاد سازی گابا را متأثر سازد (۲۲و۲۳).

هم چنین Yoon و همکارانش گزارش کرده اند که فعالیت ضد دردی گاباپنتین در درد التهابی ناشی از آزمون فرمالین با تجویز داخل نخاعی بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده گابا A) کاهش نمی یابد (۳). در دردهای پس از عمل جراحی نیز بیکوکولین و حتی آگونیست گیرنده گابا(Isoguvacine) قادر به کاهش فعالیت ضددردی گاباپنتین نبوده اند (۲۴). این محققین بر این عقیده هستند که گیرنده های گابا در اثر ضد دردی گاباپنتین دخالت ندارند. شاید بتوان چنین اظهار نظر کرد که اگر جه گیرنده های گاباارژیک در اثر مهاری گاباپنتین در دردهای نوروپاتیک، التهابی و یا پس از عمل جراحی دخالت ندارد ولی چنین بنظر می رسد که حداقل قسمتی از اثر مهاری گاباپنتین بر درد احشایی از طریق گیرنده های گابارژیک میانجی گری شود. در مورد نقش گیرنده های اوپیوئیدی در دردهای

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.2.1]

احشائی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک با تجویز نالوکسان ۱۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی mg/kg ۵۰ گاباپنتین، اختلاف معنی داری با گروه گاباپنتین تنها نداشت. بنابراین چنین به نظر می رسد که اثر مهاری گاباپنتین بر تعداد انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک از طریق گیرنده های مو اوپیوئیدی اعمال نمی شود. اگر چه اثر سینرژیسم گاباپنتین و مرفین بر درد نوروپاتیک بوسیله محققین گزارش شده است (۱۱و۱۴و۱۵). Smiley و همکارانش بر این باور هستند که گاباپنتین داخل نخاعی (Intrathecal)، اثرات آنالژزیک دوز زیر ضد دردی مرفین را در مدل درد شکمی ناشی از پانکراتیت (درد حاد) در موش صحرایی را افزایش داده است (۱۱) ولی در مطالعه حاضر تجویز نالوکسان نتوانست اثر مهاری گاباپنتین بر درد احشائی ناشی از اسید استیک را معکوس نماید. شاید دلیل این تناقض را بتوان به تفاوت عملکرد گاباپنتین داخل نخاعی با گاباپنتین داخل صفاقی که در این مطالعه استفاده شده است نسبت داد و یا اینکه دخالت سیستم اوپیوئیدی بر درد احشایی ممکن است از طریق گیرنده های دیگر اوپیوئیدی مانند گیرنده های کاپا میانجی گری شود (۲۴و۲۵).

بطور کلی، نتایج مطالعه حاضر، نشان داد که گاباپنتین موجب کاهش معنی دار انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک در موش سوری گردید که با نتایج سایر محققین همخوانی دارد. هم چنین مطالعه حاضر نشان داد که حداقل قسمتی از آثار مهاری گاباپنتین بر دردهای احشایی ناشی از تزریق استیک اسید در موش سوری از طریق گیرنده های گاباارژیک میانجی گری می شود. ولی مطالعات گسترده تری لازم است تا مکانیزم اثر دقیق گاباپنتین بر دردهای احشایی و نقش واسطه های شیمیائی مختلف، از جمله گیرنده های گاباارژیک و اوپیوئیدی را مشخص نماید.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری آقای شاهرخ رفتاری و خانم نسرین حبیب پور تشکر و قدردانی می شود.

****

References

1. Miranda A, Sood M. Treatment options for chronic abdominal pain in children and adolescents. Curr Treat Options Gastroenterol 2006; 9(5): 409-15.

2. Schumacher MA, Bausman A, Way WL. Opioid analgesics and antagonists. In: Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, 10th ed, USA, Lange Medical Books, Mc Graw Hill Co 2007; pp: 691-720.

3. Yoon MH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin on pain behavior and hemodynamics on the formalin test in the rat. Anesth Analg 1999; 89(2): 434-39.

4. Yoon MH, Choi JI. Pharmacologic interaction between cannabinoid and either clonidine or neostigmine in the rat formalin test. Anesthesiology 2003; 99(3): 701-7.

5. Gilron I, Flatters SJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. Pain Res Manag 2006; 11(Suppl A): 16A-29A.

6. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA1998; 280(21): 1831-6.

7. Mellick GA, Mellick LB. Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78(1): 98-105.

8. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. CMAJ 2006; 175(3): 265-75.

9. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280(21): 1837-42.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.2.1]

10. Feng Y, Cui M, Willis WD. Gabapentin markedly reduces acetic acid-induced visceral nociception. Anesthesiology 2003; 98(3): 729-33.

11. Smiley M. Lu Y, Vera Portocarrero LP, Zidan A, Westlund KN. Intrathecal gabapentin enhances the analgesic effects of subtherapeutic dose morphine in a rat experimental pancreatitis model. Anesthesiology 2004; 101(3): 759-65.

12. Reichert JA, Daughters RS, Rivard R, Simone DA. Peripheral and preemptive opioid antinociception in a mouse visceral pain model. Pain 2001; 89(2-3): 221-7.

13. Partridge BJ, Chaplan SR, Sakamoto E, Yaksh TL. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. Anesthesiology 1998; 88(1): 196-205.

14. Matthews EA, Dickenson AH. A combination of gabapentin and morphine mediates enhanced inhibitory effects on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. Anesthesiology 2002; 96(3): 633-402

15. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. Pain 1990; 43(3): 273-862

16. Korster R, Anderson M, DeVeer EJ. Acetic acid for analgesic screening. Fed Pro 1959; 18: 412-16.

17. Pairet M, Ruckebusch Y. On the relevance of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of paralytic ileus in rodents. J Pharm Pharmacol 1989; 41(11): 757-61.

18. Cheng JK, Chen CC, Yang JR, Chiou LC. The antiallodynic action target of intrathecal gabapentin: Ca2+ channels, KATP channels or N-methyl-d-aspartic acid receptors? Anesth Analg 2006; 102(1): 182-72.

19. Olofsson C, Ekblom A, Ekman Ordeberg G, et al. Increased cerebrospinal fluid concentration of aspartate but decreased concentration of nitric oxide breakdown products in women experiencing visceral pain during active labor. Neuroreport 1997; 8(4): 995-82.

20. Patel MK, Gonzalez MI, Bramwell S, Pinnock RD, Lee K. Gabapentin inhibits excitatory synaptic transmission in the hyperalgesic spinal cord. Br J Pharmacol 2000; 130(8): 1731-4.

21. Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Gabapentin reduces rectal mechanosensitivity and increases rectal compliance in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22(10): 981-8.

22. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. Epilepsy Res 1998; 29(3): 233-49.

23. Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. J Pharmacol Sci 2006; 100(5): 471-86.

24. Cheng JK, Chen CC, Yang JR, Chiou LC. The antiallodynic action target of intrathecal gabapentin: Ca^{+2} channels, K_{ATP} channels or N-methyl-d-aspartic acid receptors? Anesth Analg 2006; 102(1): 182-7.

25. Gallantine EL, Meert TF. Attenuation of the gerbil writhing response by mu-, kappa- and delta-opioids, and NK-1, -2 and -3 receptor antagonists. Pharmacol Biochem Behav 2004; 79(1): 125-35.

* آدرس نویسنده مسئول: کرمان، دانشکده پزشکی افضلی، بخش فیزیولوژی – فارماکولوژی، تلفن: ۲۱۲۰۵۴۷-۰۳۴۱.

manzume@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.2.1]