

اثر گاباپنتین بر دردهای احشایی ناشی از استیک اسید: نقش گیرنده های اپیویدی 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 اپیویدی 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 ۴۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی اسید استیک ۰/۶ در صدمه ازای ۴ ml/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 اپیویدی مو (۰/۵ mg/kg i.p) یا پیکروتوکسین (۰/۷۵، ۱، ۱/۵ mg/kg i.p) یا بیکوکولین (۰/۷۵ و ۱/۵ و ۰/۵ و ۱/۵ 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 و دوز ۵۰ mg/kg آن مؤثرترین دوز بود ($p < 0/01$). تعداد انقباضات شکمی در گروه دریافت کننده نالوکسان با گروه گاباپنتین، اختلاف معنی داری نداشت. پیکروتوکسین و بیکوکولین، اثرمهارى گاباپنتین بر انقباضات شکمی را به صورت وابسته به دوز متوقف کردند ($p < 0/05$). بدین معنی که در گروه دریافت کننده پیکروتوکسین با دوز ۱/۵ mg/kg و بالاتر و بیکوکولین با دوز ۲ mg/kg و بالاتر به صورت مقایسه با گروه گاباپنتین (۵۰ mg/kg) میانگین انقباضات شکمی افزایش یافت ($p < 0/05$).

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

واژه های کلیدی: گاباپنتین، انقباضات شکمی، گیرنده های اپیویدی، گیرنده های گابا A

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 [۱] هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۸۴-۲۷/۴ از اعتبارات دانشگاه علوم پزشکی کرمان تامین شده است.

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

آزمایشگاهی به کار می رود. این مدل نه تنها انقباضات شکمی ایجاد می کند، بلکه ایلئوس معدوی - روده ای نیز ایجاد می کند (۱۷ و ۱۶). درد احشایی با تزریق داخل صفاقی (ip) اسید استیک ۰/۶ درصد (۴ ml/kg) ایجاد و پاسخ درد با شمارش تعداد انقباضات شکمی مشخص می شود. درد احشایی، با انقباض 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 کاملاً 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 هر موش سوری ۴۰ دقیقه بعد از دریافت نرمال سالین یا گاباپنتین، اسید استیک ۰/۶٪ (۴ ml/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 و به 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 تا ۱۳ صبح انجام شد. به منظور بررسی اثر گاباپنتین بر درد احشایی، حیوانات به گروه های 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 گروه های گاباپنتین به جای نرمال سالین دوزهای مختلف گاباپنتین (کمپانی دیوس، هلند) (۱۰ و ۲۵ و ۵۰ و ۱۰۰ و ۲۰۰) تزریق و سپس انقباضات شکمی مانند گروه کنترل اندازه گیری شد. در این آزمون مؤثرترین دوز گاباپنتین تعیین گردید. در سایر گروه ها جهت تعیین نقش گیرنده های اُپیوئیدی و گابا A دوزهای مختلف آنتاگونیست گیرنده گابا A تهیه شده از شرکت سیگما آمریکا شامل پیکروتوکسین (۱۰ و ۱/۵ و ۰/۷۵) و بیکوکولین در دوزهای (۲۵ و ۱/۵ و ۰/۷۵) و آنتاگونیست گیرنده اُپیوئیدی مو یا نالوکسان (تهیه شده از شرکت تولید دارو، ایران) با دوز ۵۰ mg/kg/ip ۱۰ دقیقه قبل از دریافت مؤثرترین دوز گاباپنتین به حیوانات تزریق شدند و سپس انقباضات شکمی مانند قبل مشاهده و شمارش می شدند.

از آزمون ANOVA و Dunnett-test برای مقایسه پاسخهای حیوانات بعد از دریافت هر دارو و نرمال سالین استفاده شد. داده ها توسط نرم افزار SPSS آنالیز شد. $p < 0.05$ معنی داری تلقی شد.

ساختمانی شبیه به گاما آمینوبوتیریک اسید است اثر مستقیم بر گیرنده های گابا ندارد (۳ و ۴). این دارودارای اثرات ضددردی بر انواع مختلفی از درد می باشد. گاباپنتین اثرات موثری در کاهش دردهای نوروپاتیک مانند نورالژی هرپتیک، نورپاتی بعد از پولیومیلیت، نورپاتی دیابتیک و دیسترونی سمپاتیک (رفلکسی) داشته است (۵-۹). به نظر می رسد که مکانیزم اصلی گاباپنتین در کاهش دردهای نوروپاتیک و نوروزنیک کاهش حساسیت غیر طبیعی ناشی از پاسخهای التهابی یا صدمه عصبی در سطح نخاعی و فوق نخاعی باشد. (۷ و ۱۰). 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 اسپاراتات موجب کاهش انقباضات شکمی می شود (۷ و ۱۰). از طرف دیگر دیده شده است که در درد احشایی ناشی از تزریق استیک اسید یک واکنش التهابی موضعی ایجاد می شود که موجب آزاد شدن مواد پپتیدی از جمله ماده P می گردد که 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 مهارتی موجب تقویت اثر یکدیگر شوند.

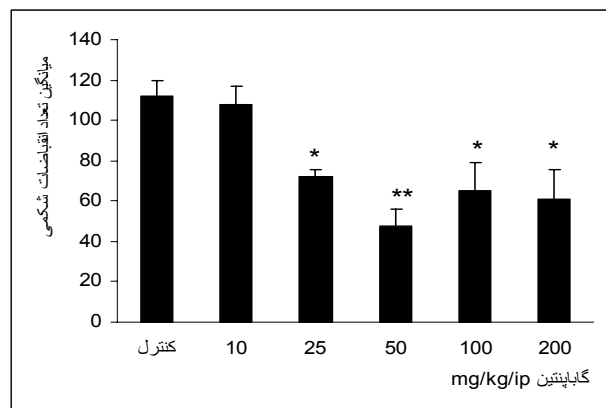
شواهد زیادی نشان دهنده این مطلب است که گیرنده های اُپیوئیدی و گابارژیک ممکن است در تعدیل درد حاد، نوروپاتیک و التهابی درگیر باشند (۹ و ۱۱ و ۱۴ و ۱۵). لذا هدف از مطالعه حاضر ارزیابی اثر مهارتی گاباپنتین بر پاسخهای درد احشایی ناشی از اسید استیک و نقش احتمالی گیرنده های اُپیوئیدی و گابارژیک در این نوع درد می باشد.

مواد و روشها

مطالعه به صورت تجربی بر روی موشهای سوری آلبینو با وزن ۲۵-۳۰ گرم که در قفس های استاندارد، در دمای مناسب ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) 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

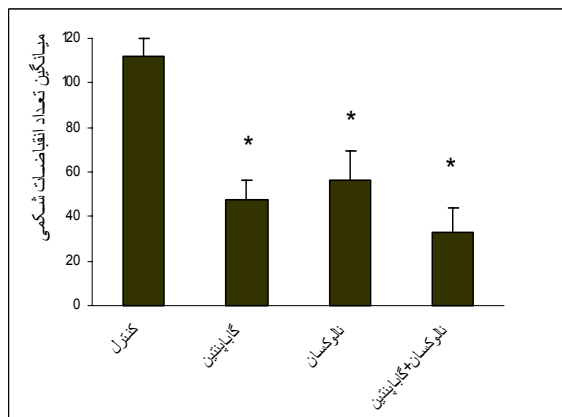
یافته ها

اثر گاباپنتین بر انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک: تزریق داخل صفاقی اسید استیک ۰/۶٪ به ازای ۴ ml/kg باعث بروز تعداد $111/8 \pm 7/8$ 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 ۵۰، ۲۵، ۷۵، ۱۰۰ و ۲۰۰ با گروه کنترل نشان داد که دوزهای بیش از ۲۵ mg/kg/ip تعداد انقباضات شکمی را بطور معنی داری کاهش داده ($p < 0/05$) و موثرترین دوز ۵۰ mg/kg/ip تعیین گردید. بدین معنی که متوسط تعداد انقباضات شکمی با دوز ۵۰ mg/kg/ip گاباپنتین ($47/4 \pm 8/7$) بطور معنی داری نسبت به گروه کنترل ($111/8 \pm 7/8$) کاهش داشت ($p < 0/01$). تعداد انقباضات شکمی با دوزهای ۱۰۰ mg/kg/ip ($65/3 \pm 14/1$) و ۲۰۰ mg/kg/ip ($60/8 \pm 14/9$) گاباپنتین نیز در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت. اما متوسط تعداد این انقباضات بیشتر از موثرترین دوز یا ۵۰ mg/kg گاباپنتین بود (نمودار ۱).



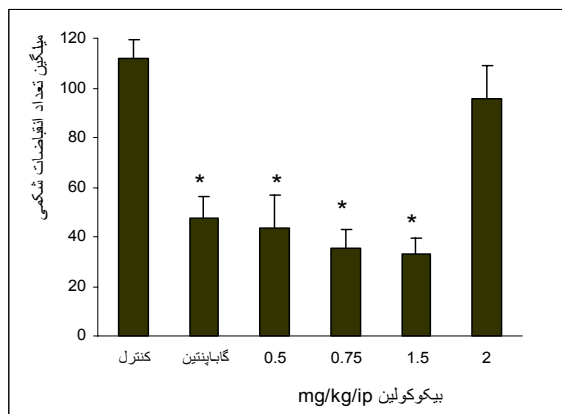
نمودار ۱. اثرات گاباپنتین (۲۰۰ و ۱۰۰ و ۵۰ و ۲۵ mg/kg/i.p) بر انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک در موش سوری.

اثر تجویز آنتاگونیست های گابا A (پیکروتوکسین و بیکوکلین) و ایپویدی مو (نالوکسان) بر انقباضات شکمی: در موشهای که نالوکسان را با دوز ۴ mg/kg/ip ده دقیقه قبل از تجویز موثرترین دوز گاباپنتین (۵۰ mg/kg/ip) دریافت کرده بودند، تعداد انقباضات شکمی ($56/3 \pm 13/5$) بوده و اختلاف معنی داری با گروه گاباپنتین ($47/4 \pm 8/7$) نداشت (نمودار ۲).



نمودار ۲. اثر گاباپنتین (۵۰ mg/kg/i.p) به تنهایی و نالوکسان (۴ mg/kg/i.p) و گاباپنتین + نالوکسان بر انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک در موشهای سوری.

همچنین مطالعه حاضر نشان داد که تزریق پیکروتوکسین (۱/۵ و ۰/۷۵ mg/kg/ip) و بیکوکلین ۱۰ دقیقه قبل از تجویز دوز موثر گاباپنتین (۵۰ mg/kg/ip) می توانند موجب جلوگیری از اثر مهار گاباپنتین بر انقباضات شکمی گردد (نمودار ۳ و ۴). بدین معنی که دوزهای ۱/۵ و ۰/۷۵ و ۰/۵ mg/kg/ip بیکوکلین قادر به مهار اثر ضد دردی گاباپنتین نبوده اما بیکوکلین با دوز ۲ mg/kg/ip توانست تعداد انقباضات شکمی ($95/6 \pm 13/3$) را بطور معنی داری در مقایسه با گروه گاباپنتین (۵۰ mg/kg/ip) افزایش دهد (نمودار ۳) ($p < 0/05$).



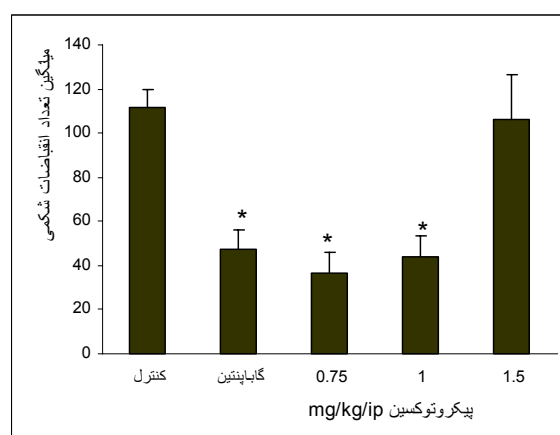
نمودار ۳. اثر گاباپنتین (۵۰ mg/kg/i.p) به تنهایی و گاباپنتین + بیکوکلین (۲ و ۱/۵ و ۰/۷۵ و ۰/۵ mg/kg/i.p) بر انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک در موشهای سوری.

همچنین دوزهای ۱ و ۰/۷۵ mg/kg/ip پیکروتوکسین قادر به مهار اثر ضد دردی گاباپنتین نبوده ولی دوزهای بالاتر یا ۱/۵ mg/kg/ip پیکروتوکسین ده دقیقه قبل از گاباپنتین تعداد انقباضات شکمی ($106/4 \pm 21/5$) را بطور معنی داری در مقایسه با گروه گاباپنتین (۵۰ mg/kg/ip) افزایش میدهد (نمودار ۴) ($p < 0/05$).

از آنجائی که اثر فوق توسط تجویز نالوکسان داخل نخاعی متوقف می شود. این امر نشانگر دخالت سیستم اویپوئیدی آندوژن می باشد (۱۴ و ۱۵). در درد شکمی مدل پانکراتیت در موش صحرایی نیز گاباپنتین داخل نخاعی (Intrathecal)، اثرات آنالژژیک دوز زیر ضددردی مرفین را از طریق مهار زیر گروه $\Delta\alpha_2$ ، 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 گلوتمات و آسپاراتات در طناب نخاعی همراه می باشد (۱۰ و ۱۹ و ۲۰). 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 ۳ و ۴). بدین معنی که حداقل قسمتی از اثر مهاری گاباپنتین بر درد احشایی از طریق گیرنده های گابارژژیک 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 (۲۲ و ۲۳).

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 چه گیرنده های گابارژژیک در اثر مهاری گاباپنتین در دردهای نوروپاتی، 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 گابارژژیک میانجی گری می شود. در مورد نقش گیرنده های اویپوئیدی در دردهای



نمودار ۴. اثر گاباپنتین (۵۰ mg/kg/i.p) به تنهایی و گاباپنتین + پیکروتوکسین (۱/۵ و ۱ و ۰/۷۵ mg/kg/i.p) 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 (۱۶ و ۱۷). تزریق داخل صفاقی اسیداستیک در بسیاری از مطالعات به عنوان مدل اندازه گیری درد احشایی مورد تأیید قرار گرفته است (۱۶ و ۱۷). 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 ۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰ mg/kg گاباپنتین به صورت وابسته به دوز انقباضات شکمی را در رات کاهش داد (۱۰). اما در این مطالعه دوز ۵۰ mg/kg گاباپنتین بیشترین اثر مهاری را بر میانگین انقباضات شکمی (Writhing reflex) نشان داد. بدین معنی که اثر مهاری دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg گاباپنتین بطور معنی داری با گروه کنترل متفاوت بود اما اثر آن از دوز ۵۰ mg/kg گاباپنتین کمتر بود. مکانیزم اصلی اثر گاباپنتین بر دردهای احشایی تاکنون مشخص نشده است ولی مکانیزم های مختلفی در خصوص اثر ضد دردی گاباپنتین پیشنهاد شده است. یافته های اخیر نشان داده است که گیرنده های زیر گروه $\Delta\alpha_2$ ، کانال های کلسیم نوع N مسئول اثر ضددردی گاباپنتین می باشند (۱۸). همچنین دیده شده است که استفاده توأم گاباپنتین با مرفین، موجب افزایش اثر مهاری نرونهاي شاخ خلفی نخاع در مدل درد نوروپاتی در موش صحرایی شده است.

احشائی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک با تجویز نالوکسان ۱۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی ۵۰ mg/kg گاباپنتین، اختلاف معنی داری با گروه گاباپنتین تنها نداشت. بنابراین چنین به نظر می رسد که اثر مهارى 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 (۱۵و۱۴و۱۱). Smiley و همکارانش بر این باور هستند که گاباپنتین داخل نخاعی (Intrathecal)، اثرات آنالژیک 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 مهارى 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 (۲۵و۲۴). 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 مهارى گاباپنتین بر دردهای احشایی ناشی از تزریق استیک اسید در موش سوری از طریق گیرنده های گابارژیک 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 گابارژیک 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. JAMA 1998; 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.

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.