مقاله اصیل پژوهشی

تأثیر اتوسوکسیماید بر کاهش درد نوروپاتیک ناشی از آسیب فشاری مزمن بر عصب سیاتیک در موش صحرایی

غلامعلی حمیدی[1]، مهدی هنرکار رمضانی[2]، میثم نورانی آرانی[2]، اژدر حیدری[3]، حمیدرضا بنفشه[4]

چکیده

زمینه و هدف: درد نوروپاتیک، به دنبال آسیب یا اختلال سیستم اعصاب محیطی و مرکزی ایجاد می‌شود. از آنجایی که درمان این نوع دردها با مشکلات زیادی روبرو بوده و مورد بحث می‌باشند؛ در این مطالعه به بررسی اثر احتمالی اتوسوکسیماید به عنوان یک داروی ضدّ تشنّج و مسدودکننده کانال‌های کلسیمی نوع T بر تظاهرات رفتاری درد نوروپاتیک القاشده در موش‌های صحرایی پرداخته شد.

روش تحقیق: مطالعه به صورت تجربی، بر روی شش گروه و هر گروه شامل ۸ رأس موش‌های صحرایی نر نژاد Sprague Dawley در محدوده وزنی ۲۳۰ تا ۲۸۰ گرم انجام شد. گروه‌ها شامل: گروه کنترل، گروه آسیب فشاری مزمن بر عصب سیاتیک (CCI) و گروه‌های دریافت‌کننده دارو شامل: گروه اتوسوکسیماید با سه غلظت ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و یک گروه دریافت‌کننده نرمال‌سالین بودند. آلودینیای حرارتی، مکانیکی و هیپرآلژزیای حرارتی، روز قبل از جراحی و ۳، ۵، ۷، ۱۴ و ۲۱ روز بعد از جراحی ارزیابی شدند. آنالیز آماری ANOVA تکراری، با استفاده از نرم‌افزار SPSS (ویرایش ۱۶) برای مقایسه نتایج حاصل از تست‌های رفتاری انجام شد.

یافته‌ها: پاسخ رفتاری حیوانات گروه CCI در مقابل گروه شاهد، نسبت به تحریکات مکانیکی و حرارتی غیر دردناک (پدیده آلودینیا) و تحریکات حرارتی دردناک (پدیده هایپرآلژزیا) افزایش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۱)؛ همچنین پاسخ رفتاری حیوانات گروه دریافت‌کننده داروی اتوسوکسیماید با دوزهای مختلف نسبت به گروه نرمال‌سالین کاهش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۵، P<۰/۰۱).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد مدل درد CCI، به طور مؤثّری پاسخ رفتاری را به هر دو محرک حرارتی و مکانیکی افزایش می‌دهد؛ همچنین تجویز سیستمیک اتوسوکسیماید، تظاهرات رفتاری درد نوروپاتیک القاشده به روش CCI را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد؛ لذا اتوسوکسیماید می‌تواند به عنوان یک پتانسیل درمانی احتمالی جدید در درد نوروپاتیک مطرح گردد.

واژه‌های کلیدی: درد نوروپاتیک، آلودینیا، هیپرآلژزیا، اتوسوکسیماید

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۲؛ ۲۰ (۱): ۳۷-۴۴.

دریافت: ۱۳۹۱/۰۶/۱۳ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۲/۲۵

[1] دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.
[2] دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.
[3] استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.
[4] نویسنده مسؤول، استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.
آدرس: کاشان- دانشگاه علوم پزشکی کاشان- مرکز تحقیقات فیزیولوژی.
تلفن: ۰۳۶۱۵۵۵۲۹۹۹ نمابر: ۰۳۶۱۵۵۵۰۵۷ پست الکترونیکی: banafshe57@hotmail.com

مقدمه

درد نوروپاتیک، همراه با ایجاد حسّ ناخوشایند سوزش و گزگز، افزایش حساسیت به محرک‌های دردناک[1] و احساس درد در مواجهه با محرک‌های غیر دردناک[2] می‌باشد (۱).

از شایع‌ترین انواع دردهای نوروپاتیک می‌توان به دردهای ناشی از نوروپاتی دیابتی، دردهای بعد از عفونت‌های هرپس زوستر[3]، دردهای ناشی از قطع عضو[4] و نوروپاتی ناشی از آسیب‌های نخاعی اشاره کرد (۲). درد نوروپاتیک، به علت ناخوشایندی و شدت خود، باعث اختلال در خلق و خو و خواب افراد می‌شود که به طور ثانویه، فعالیت‌های روزمره را متأثّر می‌سازد (۳). دردهای نوروپاتیک ناشی از قطع عضو که از شدت بالا و احساس حالات ناخوشایندی برخوردار است، باعث اختلال در زندگی بسیاری از افرادی که بر اثر حوادث شغلی یا طی تصادف یا حوادث جنگی، یکی از اندام‌های خود را از دست داده‌اند می‌شود. این افراد تا مدت‌ها بعد از از دست‌دادن اندام، از درد شدید برق‌آسا تحت عنوان درد فانتومی[5] رنج می‌برند و هنوز درمان مؤثّری برای آن شناخته نشده است (۴). نوع دیگری از درد نوروپاتیک که از شیوع کمتر ولی شدت بیشتری برخوردار است، درد نوروپاتیک بعد از عفونت هرپسی است. در بیان شدت و اهمیت این نوع درد همین بس که درد نوروپاتیک ناشی از عفونت هرپسی، یکی از علل مهم خودکشی در جوامع اروپایی می‌باشد (۳). از جمله رایج‌ترین مدل‌های درد نوروپاتی، مدل آسیب فشاری مزمن بر عصب سیاتیک[6] است که توسط Bennett و Xie در سال ۱۹۸۸ ارائه شد (۶).

برای درمان درد نوروپاتیک، از ترکیبات متعددی استفاده می‌شود که NSAIDها، اپیوئیدها، ضدّ صرع‌ها و ضدّ افسردگی‌های سه حلقه‌ای، نمونه‌هایی از این داروها می‌باشند که یا به صورت جداگانه و یا در ترکیب با هم، برای درمان استفاده می‌شوند، ولی اثر رضایت‌بخشی از آنها دیده نشده است. در تحقیقات جدید آزمایشگاهی، از آنتاگونیست‌های NMDA آنالوگ‌های آدنوزین کلسیم بلوکرهای اختصاصی نورونی برای درمان درد نوروپاتیک استفاده شده است که نتایج متفاوتی حاصل شده است (۶). پاتوفیزیولوزی درد نوروپاتیک بسیار پیچیده است و مکانیسم‌های محیطی و مرکزی در ایجاد درد دخالت دارند. درد می‌تواند در اثر آسیب به رشته‌های عصبی حس درد و حساس‌شدن انتهای حسی در اثر آزادشدن نوروپپتیدها و یا افزایش میزان کانال‌های سدیمی و کلسیمی در محل آسیب و تغییر در ناقل‌های عصبی و گیرنده‌ها به خصوص افزایش گیرنده‌های آلفاآدرنرژیک ایجاد شود. در سطح مغزی، شکل‌گیری تغییرات آناتومیک و برقراری ارتباط بین رشته‌های عصبی C و A beta، کاهش فعالیت مسیرهای مهاری حسّ درد و آزادشدن بیش از حدّ ناقل‌های عصبی مثل: گلوتامات در شاخ خلفی نخاع، در ایجاد درد نوروپاتیک نقش دارند (۷).

اتوسوکسماید، یک بلاکرکننده نسبتاً اختصاصی کانال‌های کلسیمی نوع T می‌باشد که با تمایلی دو برابر نسبت به کانال‌های نوع L، کانال‌های نوع T را مسدود می‌نماید (۷)؛ لذا احتمال اثر درمانی برای اتوسوکسماید در دردهای نوروپاتیک وجود دارد. با توجه به تعداد کم مطالعات موجود در مورد اثر بلوک‌کننده کانال‌های کلسیمی نوع T بر روی درد نوروپاتیک، در مطالعه حاضر بر آن شدیم تا اثر داروی اتوسوکسماید را که یکی از داروهای اصلی درمان صرع کوچک می‌باشد بر روی درد نوروپاتیک القاشده به روش CCI در موش صحرایی مطالعه نماییم.

روش تحقیق

ایجاد مدل آسیب فشاری مزمن بر عصب سیاتیک (CCI):

مطالعه به روش تجربی، بر روی شش گروه موش صحرایی نر نژاد Sprague Dawley در محدوده وزنی ۲۳۰ تا ۲۸۰ گرم انجام شد (n=۸). گروه‌ها شامل: گروه کنترل،

[1] *Hyperalgesia*
[2] *Allodynia*
[3] *Post herpetic neuralgia*
[4] *Phantom limb pain*
[5] *Phantom pain*
[6] *Chronic constriction injury (CCI)*

گروه آسیب فشاری مزمن بر عصب سیاتیک (CCI) و گروه‌های دریافت‌کننده دارو شامل: گروه اتوسوکسیماید با سه غلظت ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و یک گروه دریافت‌کننده نرمال‌سالین بودند. آلودینیای مکانیکی و سرمایی و هیپرآلژزیای حرارتی، روز قبل از جراحی و ۳، ۵، ۷، ۱۴ و ۲۱ روز بعد از جراحی ارزیابی شدند. برای ایجاد مدل CCI، از روش ارایه‌شده توسط Bennett و Xie در سال ۱۹۸۸ استفاده گردید (۵)؛ بدین ترتیب که بعد از بی‌هوش‌نمودن حیوان با استفاده از سدیم پنتوباربیتال و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، موهای بالا و پشت ران حیوان کاملاً تراشیده شد و با استفاده از تیغ بیستوری، شکافی به طول ۲ سانتی‌متر بر روی قسمت خارج ران پای چپ، در محل مشترک عصب سیاتیک ایجاد شد. پس از بریدن عضلات ناحیه فوق و رؤیت عصب سیاتیک، با استفاده از ۲ میله کوچک شیشه‌ای، بافت‌های اطراف عصب جدا شد و به وسیله نخ بخیه کات‌کوت چهار- صفر، چهار گره شل به فواصل یک میلی‌متر، قبل از سه شاخه‌شدن عصب زده شد. گره‌ها به شکلی ایجاد گردید که اختلالی در جریان خون عصب به وجود نیاورد؛ سپس با استفاده از نخ بخیه چهار- صفر، سیلک عضله و پوست، به صورت جداگانه دوخته شد.

آلودینیای حرارتی

برای مشخص‌کردن حساسیت حیوان به آلودینیای حرارتی، بر اساس روش به کاررفته توسط Choi و همکارانش (۸)، به این روش عمل شد که به وسیله یک سرنگ انسولین که به جای سوزن آن یک لوله باریک پلی‌پروپیلن قرار داشت، یک قطره استون به کف پای چپ حیوان پاشیده شد. این آزمایش پنج بار و هر بار به فاصله ۳ دقیقه انجام گرفت. در صورتی که با پاشیده‌شدن استون، حیوان پای خود را بلند می‌کرد، به عنوان پاسخ مثبت و در غیر این صورت به عنوان پاسخ منفی در نظر گرفته شد؛ سپس درصد پاسخ، بر اساس تعداد پاسخ مثبت حیوان نسبت به کل تعداد تحریک محاسبه گردید.

آلودینیای مکانیکی

حیوانات، بر روی یک شبکه سیمی و در داخل یک محفظه پلاکسی‌گلاس به ابعاد ۲۰×۲۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر قرار داده شدند. بعد از عادت‌کردن حیوان به محیط جدید، از تارهای مختلف von–Frey برای سنجش آلودینیای مکانیکی استفاده شد. در این آزمایش، از تارهای ۲ تا ۶۰ گرم، ساخت شرکت Stolting استفاده گردید. این تارها در وزن‌های ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۵، ۲۶ و ۶۰ گرم می‌باشند. از کمترین شماره تار شروع شد و به ترتیب، در صورت عدم پاسخ، شماره‌های بالاتر انتخاب گردید. هر تار، سه بار متوالی به فاصله پنج ثانیه و هر بار به مدت یک ثانیه، به کف پای چپ حیوان فشار داده شد؛ اگر ۲ بار متوالی، پاسخ دریافت شد (حیوان پای خود را بلند می‌کرد)، آستانه پاسخ به حساب می‌آمد و دیگر آزمایش ادامه پیدا نمی‌کرد. در صورتی که حیوان به تار شماره ۶۰ نیز پاسخ نمی‌داد، عدد ۶۰ به عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته می‌شد (۹). نتایج در قالب جداول، جمع‌آوری و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

هایپرآلژزیای حرارتی

با استفاده از دستگاه Plantar test ساخت کشور ایتالیا، اشعه مادون قرمز از میان سطح پلکسی‌گلاس به کف پای سالم و آسیب‌دیده حیوان تابانده شد و میزان تحمل حیوان نسبت به محرک آسیب‌رسان حرارتی مورد سنجش قرار گرفت (۵)؛ بدین ترتیب که با شروع تحریک، یک تایمر که به‌وسیله یک فتوسل که به پای عقبی تابیده می‌شد، کنترل شده و فعال گردید. با حرکت پای عقبی یا واکنش زمان تأخیر عقب‌کشیدن پا (PWL)[1]، تابش نور قطع شده و تایمر متوقف گردید. زمان تأخیر در عقب‌کشیدن پا تا ۰/۱ ثانیه محاسبه شد. تحریکات حرارتی سه مرتبه و با فواصل ۵ تا ۱۰ دقیقه تکرار شدند و زمان پایان آزمایش، ۲۲ ثانیه بود.

[1] *Paw Withdrawal Latency*

روش توصیف و تحلیل اطلاعات

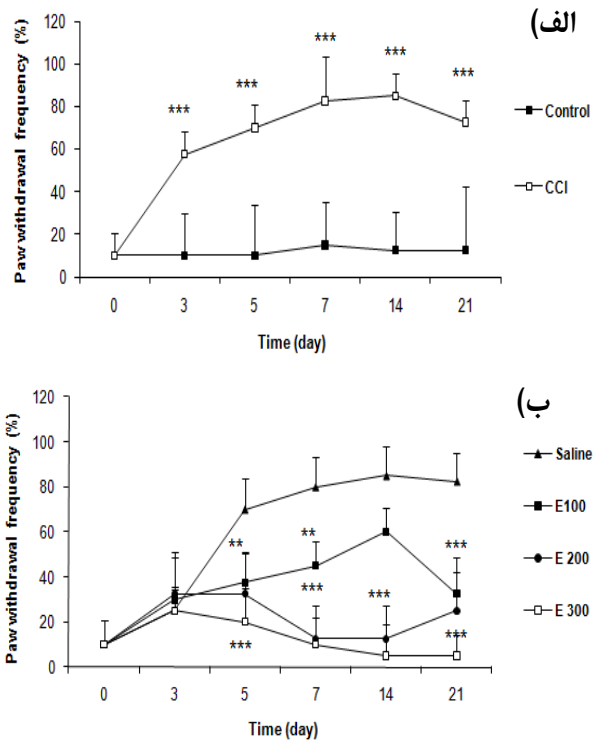
داده‌های به‌دست‌آمده، در نرم‌افزار آماری SPSS (ویرایش۱۶) تجزیه و تحلیل شدند. نتایج به صورت میانگین±انحراف‌معیار بیان شد. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمونANOVA تکراری استفاده گردید. در این آزمون، از روزهای اندازه‌گیری تست‌های رفتاری به عنوان عامل درون‌گروهی[1] و از گروه‌های مختلف به عنوان عامل بین‌گروهی[2] استفاده شد. برای تعیین تفاوت‌های آماری بین گروه‌ها، از آزمون متعاقبHD Tukey استفاده شد. سطح P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از هر آزمون، به تفکیک در قالب دو نمودار شامل نمودار مقایسه گروه کنترل و CCI و نمودار مقایسه گروه نرمال‌سالین و گروه‌های دریافت‌کننده اتوسوکسیماید نمایش داده شده است. نتایج به شرح ذیل می‌باشند:

آلودینیای حرارتی

گروه CCI نسبت به گروه کنترل، از حساسیت بسیار بیشتری در مقابل پاشیدن استون به کف پا برخوردار بودند. این به معنای القای درد نوروپاتیک، در موش‌های گروه CCI می‌باشد که از روز سوم پس از جراحی قابل مشاهده بود (P<۰/۰۰۱). تجویز اتوسوکسیماید با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰mg/kg، به طور قابل توجهی از پاسخ موش‌ها در مقابل این تست می‌کاست؛ به طوری‌که در این گروه‌ها در مقایسه با گروه CCI، میانگین تعداد پاسخ (به شکل عقب‌کشیدن پا در مقابل پاشیدن استون) به شکل چشمگیری کاهش یافت (P<۰/۰۰۱). پاسخ به اتوسوکسیماید با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰mg/kg، از روز پنجم پس از جراحی بروز نمود (نمودار ۱- الف و ب).



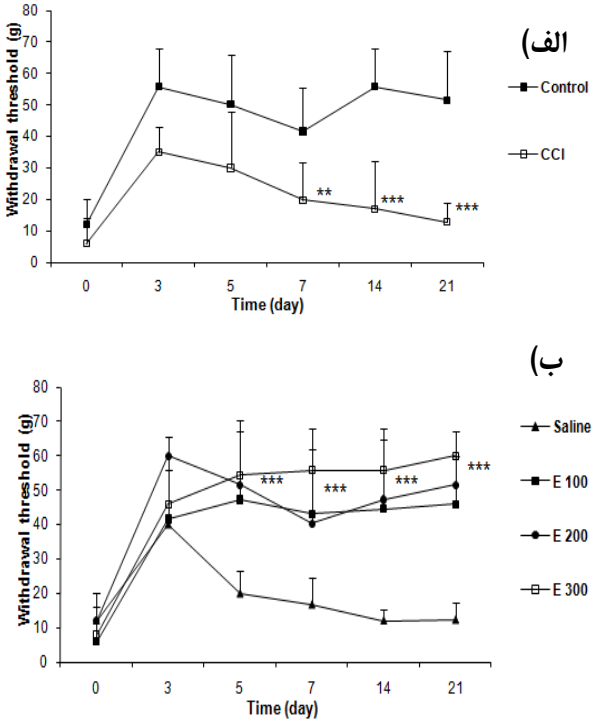
نمودار ۱- (الف) مقایسه میانگین پاسخ دو گروه کنترل و CCI نسبت به تحریک ناشی از پاشیدن استون (آلودینیای حرارتی). علامت * نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های فوق می‌باشد. ***: P<۰/۰۰۱. **(ب):** مقایسه میانگین پاسخ گروه‌های دریافت‌کننده اتوسوکسیماید با دوزهای مختلف با گروه نرمال‌سالین نسبت به تحریک ناشی از پاشیدن استون (آلودینیای حرارتی). علامت * نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های فوق می‌باشد. **: P<۰/۰۱ ***:P<۰/۰۰۱

آلودینیای مکانیکی (von Frey filament)

نتایج تست رفتاری آلودینیای مکانیکی در نمودار ۲ نشان داده شده است. بستن عصب سیاتیک به روش CCI، به طور قابل توجهی آستانه پاسخ را در برابر تحریک مکانیکی ناشی از فیلامان‌های von-Frey درگروه CCI در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهد. این به معنای القای درد نوروپاتیک در موش‌های گروه CCI می‌باشد که از روز سوم پس از جراحی قابل مشاهده می‌باشد (P<۰/۰۰۱). تجویز اتوسوکسیماید در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰mg/Kg به طور قابل توجهی آستانه پاسخ نسبت به تحریک مکانیکی در آزمون آلودینیای مکانیکی را افزایش می‌دهد که این پاسخ در دوزهای بالاتر

[1] *within factor*
[2] *Between factor*

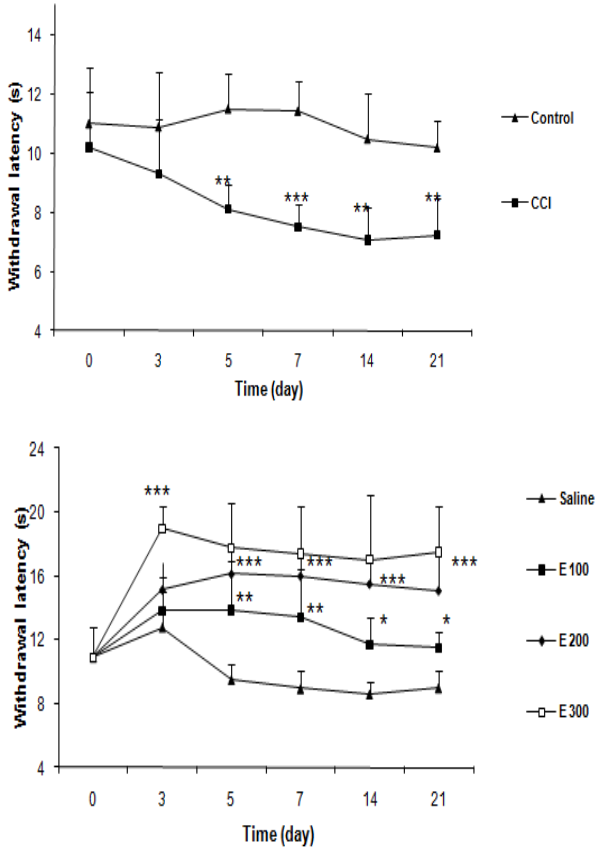
(دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰mg/kg) بیشتر می‌شود (P<۰/۰۰۱).



نمودار ۲- الف) مقایسه میانگین پاسخ دو گروه کنترل و CCI نسبت به تحریک ناشی از تماس von-frey (آلودینیای مکانیکی). علامت * نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های فوق می‌باشد. ***:P<۰/۰۰۱. **ب):** مقایسه میانگین پاسخ گروه‌های دریافت‌کننده اتوسوکسیماید با گروه نرمال‌سالین نسبت به تحریک ناشی از تماس von-frey (آلودینیای مکانیکی). علامت * نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های فوق می‌باشد. ***: P<۰/۰۰۱

هیپرآلژزیای حرارتی

با بستن عصب سیاتیک (CCI)، پاسخ موش‌ها به شکل عقب‌کشیدن پا در مقابل تحریک حرارتی سریع‌تر شد؛ بدین معنی که طول مدتی که نیاز بود اشعه مادون قرمز به کف پای موش مجروح بتابد تا منجر به احساس درد برای موش شود، کوتاه‌تر شد؛ در حالی‌که در گروه شاهد، تغییر قابل توجهی در این پاسخ دیده نشد. این پاسخ به شکل مذکور از روز سوم پس از جراحی، در موش‌های گروه CCI به وضوح قابل مشاهده بود (P<۰/۰۱) که این تغییر در تمام روزهای آزمون معنی‌دار بود (P<۰/۰۱). تجویز اتوسوکسیماید با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰mg/kg باعث بروز یک پاسخ وابسته به دوز در بلاک‌کردن این هایپرآلجزیا شد. این پاسخ وابسته به دوز، از روز سوم پس از جراحی در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰mg/kg به طور معنی‌داری قابل مشاهده بود (P<۰/۰۵، P<۰/۰۰۱) (نمودار ۲- الف و ب).



نمودار ۳- الف) مقایسه پاسخ دو گروه کنترل و CCI نسبت به تحریک ناشی از Radiant Heat (هیپرآلجزیای حرارتی) را نشان می‌دهد. علامت * نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های فوق می‌باشد. **: P<۰/۰۱. **ب)** مقایسه پاسخ گروه‌های دریافت‌کننده اتوسوکسیماید با گروه نرمال‌سالین نسبت به تحریک ناشی از Radiant Heat (هیپرآلجزیای حرارتی) را نشان می‌دهد. علامت * نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های فوق می‌باشد. *: P<۰/۰۵ **: P<۰/۰۱ ***: P<۰/۰۰۱

بحث

پاسخ‌های رفتاری، در روز سوم بعد از جراحی مشاهده شد و در روز چهاردهم به بیشترین مقدار رسید. آزمایشات آلودینیای مکانیکی و حرارتی، بیشترین فرکانس withdrawal و کمترین میزان آستانه withdrawal را در گروه CCI در مقایسه با گروه شاهد نشان داد؛ به علاوه در

آزمون هایپرآلژزیای حرارتی، منجر به کاهش دوره پاسخ از پای آسیب‌دیده در مقایسه با گروه شاهد شد؛ همچنین مطالعه ما نشان داد که اتوسوکسیماید، می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای، میزان درد نوروپاتیک را در موش صحرایی آسیب‌دیده کاهش دهد که این پاسخ به شکل کاهش در میزان آلودینیای حرارتی و مکانیکی و هیپرآلژزیای حرارتی خود را نشان می‌دهد.

مدل CCI در این مطالعه، باعث تغییرات رفتاری فاحشی در حسّ درد شد که به نظر می‌رسد با تعدادی از شواهد حاضر در سندرم‌های درد نوروپاتیک انسانی تطابق داشته باشد که این تغییرات در سایر مطالعات از جمله مطالعه Bennett و Xie در سال ۱۹۸۸ نیز نشان داده شده است (۵). پیشنهاد شده است که هایپرآلژزیا، بیانگر حساسیت رسپتورهاست؛ در حالی‌که آلوداینیا یک پدیده مرکزی است که با فیبرهای بزرگ میلینه تسهیل می‌شود (۱۰).

اتوسوکسیماید به اسم تجاری «زارونتین» (Zarontin)، در مقابل حملات صرع پتی‌مال (آبسانس) بسیار مؤثر است ولی در مقابل دیگر انواع حملات، اثربخش نمی‌باشد. از عوارض مصرف آن، خواب‌آلودگی، تهوع، سردرد، اشکال در خوابیدن، پرتحرکی و اختلال در کار معده است؛ همچنین اتوسوکسیماید که برای درمان صرع آبسانس استفاده می‌شود، نوعی از کانال‌های کلسیم با عنوان T-type را در نورون‌های تالاموس، مسدود می‌کند؛ همچنین اثر افزایشی اتوسوکسیماید را با سایر بلوک‌کننده‌های کانال‌های کلسیم از نوع L-type مثل: نیفیدیپین و دیلتیازم را در مدل‌های حیوانی گزارش کرده‌اند (۱۱، ۱۲). در مطالعه حاضر، تجویز اتوسوکسیماید که یک داروی ضدّ صرع و مهارکننده نسبی کانال‌های کلسیمی T-type است، به طور مؤثّری تظاهرات رفتاری درد نوروپاتیک را کاهش داد.

اینگونه بیان شده است که تخلیه الکتریکی نابه‌جا که به‌وسیله رشته‌های عصبی آسیب‌دیده و جسم سلولی آنها در گانگلیون‌های ریشه پشتی (DRG) تولید می‌شود، به نخاع وارد شده و نورون‌های dorsal را تحریک می‌کند (۱۳). به نظر می‌رسد، تغییر حسّ مرکزی نخاع که به‌وسیله حساس‌شدن نخاع ایجاد می‌شود، نقش کلیدی در بسیاری از اختلالات حسی از جمله درد نوروپاتیک داشته باشد (۱۴).

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که احتمالاً تجویز سیستمیک اتوسوکسیماید (بلوک‌کننده کانل کلسیمی T-type)، افزایش حساسیت حسی و حرکتی را بعد از ایجاد مدل درد نوروپاتیک با روش CCI تا حدودی مهار می‌نماید که این نتایج با داده‌های حاصل از مطالعات قبلی تطابق دارد (۱۵، ۱۶)؛ همچنین مطالعه حاضر نشان داد که اتوسوکسیماید، با انسداد کانال‌های کلسیمی نوع T در نورون‌های حسی، شاید بتواند در کاهش حسّ درد حرارتی در بدن انسان مفید باشد که این نتایج با نتایج مطالعه برخی از محققین دیگر مطابقت دارد (۱۶، ۱۷).

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که تجویز داخل صفاقی اتوسوکسیماید، از شدت هیپرآلژزیا و آلودینیا در مدل درد CCI موش‌های صحرایی می‌کاهد؛ همچنین اتوسوکسیماید افزایش حساسیت حرارتی و لمسی ایجادشده در مدل CCI را کاهش می‌دهد. نتایج این مطالعه، اثر احتمالی اتوسوکسیماید را در درمان دردهای نوروپاتیک پیشنهاد می‌نماید.

تقدیر و تشکر

این مقاله نتایج طرح تحقیقاتی شماره ۸۸۳۷ تصویب‌شده در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان و پایان‌نامه مقطع دکتری عمومی می‌باشد. بدین‌وسیله از همکاری و حمایت مالی معاونت پژوهشی این دانشگاه تقدیر و تشکر می‌شود.

منابع:

1- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol. 2003; 60 (11): 1524-34.

2- McMahon SB. Neuropathic pain Mechanism. Pain An updated Review; 2002. pp: 155-62.

3- Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98 (21): 11845-6.

4- Attal N, Chen YL, Kayser V, Guilbaud G. Behavioural evidence that systemic morphine may modulate a phasic pain-related behaviour in a rat model of peripheral mononeuropathy. Pain. 1991; 47 (1): 65-70.

5- Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain. 1988; 33 (1): 87-107.

6- Kawamata M, Omote K. Involvement of increased excitatory amino acids and intracellular Ca2+ concentration in the spinal dorsal horn in an animal model of neuropathic pain. Pain. 1996; 68 (1): 85-96.

7- Kostyuk PG, Molokanova EA, Pronchuk NF, Savchenko AN, Verkhratsky AN. Different action of ethosuximide on low- and high-threshold neurons. Neuroscience. 1992; 51 (4): 755-8.

8- Choi Y, Yoon YW, Na HS, Kim SH, Chung JM. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. Pain 1994; 59 (3): 369-76.

9- Kingery WS, Guo TZ, Davies MF, Limbird L, Maze M. The alpha (2A) adrenoceptor and the sympathetic postganglionic neuron contribute to the development of neuropathic heat hyperalgesia in mice. Pain. 2000; 85 (3): 345-58.

10- Hansson P, Lindblom U. Hyperalgesia assessed with quantitative sensory testing in patients with neurogenic pain. In: Willis WD Jr. Hyperalgesia and allodynia. New York; 1992. pp: 335-43.

11- Van Luijtelaar EL, Ates N, Coenen AM. Role of L-type calcium channel modulation in nonconvulsive epilepsy in rats. Epilepsia. 1995; 36 (1): 86-92.

12- Mikati MA, Holmes GL, Werner S, Bakkar N, Carmant L, Liu Z, et al. Effects of nimodipine on thebehavioral sequalae of experimental status epilepticus in prepubescentrats. Epilepsy Behav. 2004; 5 (2): 168-74.

13- Yoon YW, Na HS, Chung JM. Contributions of injured and intact afferents to neuropathic pain in an experimental rat model. Pain. 1996; 64 (1): 27-36.

14- Roberts WJ. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. Pain. 1986; 24 (3): 297-311.

15- Todorovic SM, Meyenburg A, Jevtovic-Todorovic V. Mechanical and thermal antinociception in rats following systemic administration of mibefradil, a T-type calcium channel blocker. Brain Res. 2002; 951 (2): 336-40.

16- Todorovic SM, Rastogi AJ, Jevtovic-Todorovic V. Potent analgesic effects of anticonvulsants on peripheral thermal nociception in rats. Br J Pharmacol. 2003; 140 (2): 255-60.

17- Dogrul A, Gardell LR, Ossipov MH, Tulunay FC, Lai J, Porreca F. Reversal of experimental neuropathic pain by T-type calcium channel blockers. Pain. 2003; 105(1-2): 159-68.

Abstract *Original Article*

Effect of ethosucximide on the reduction of neuropathic pain due to chronic constriction of the sciatic nerve in rats

Gholam Ali Hamidi[1], Mahdi Honarkar Ramezani[2], Meysam Noorani Arani[۲], Azhdar Heydari[3], Hamid Reza Banafshe[4]

Background and Aim: Neuropathic pain is caused by a lesion or disease of the peripheral or central nervous system. Since, treatment of neuropathic pains remains a challenge. The purpose of the present study was to examine the effect of ethosuximide, an anti-epileptic and relatively selective T-type calcium blocker, on the behavioral responses following chronic constriction pain (CCI) induced in rats.

Materials and Methods: Experiments were performed on six groups (n=8) of male Sprague-Dawley rats (230-280g).The study consisted of a control and an induced chronic constriction of the sciatic nerve (CCI) groups, 3 groups receiving ethosuximide with concentrations 100, 200, 300 mg/kg,and one group which received normal saline . The cold-and mechano-allodynia and thermal hyperalgesia were measured prior to surgery (the day 0) and 3, 5, 7, 14 and 21 days postsurgery. Statistical analysis of repeated ANOVA was used to compare the results of behavioral tests by means of SPSS software (V:16)

Results: It was found that the CCI group significantly produced mechanical and cold allodynia and a hypersensitivity to noxious stimulations. Ethosuximide significantly decreased cold and mechano-allodynia and thermal hyperalgesia.

Conclusion: The results suggested that the CCI model significantly influences behavioral responses to both the thermal and mechanical stimulations. Besides, systemic administration of ethosuximide significantly decreases behavioral responses of neuropathic pain induces through CCI. Thus, ethosuximide can be taken as a new potential therapeutic drug used against neuropathic pain.

Key Words: Neuropathic pain, Allodynia, Hyperalgesia, Ethosuximide

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2013; 20 (1): 37-44.

Received: September 3, 2012 Accepted: May 15, 2013

[1] *Associate Professor, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.*
[2] *M.Sc, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.*
[3] *Assistant Professor, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.*
[4] *Corresponding author, Assistant professor, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran banafshe57@hotmail.com*