

## **Anti-nociceptive effect of atomoxetine on paclitaxel-induced neuropathic pain in mice and role of alpha-2 adrenergic receptor**

Mesdaghinia A<sup>1</sup>, Banafshe H<sup>1</sup>, Moravveji AR<sup>2</sup>, Hajiagajani G<sup>3</sup>, Esmacilian N<sup>3</sup>, Abed A<sup>1\*</sup>

1- Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

2- Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

3- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

Received: 2021/12/22 | Accepted: 2022/02/23

### **Abstract:**

**Background:** Neuropathic pain due to chemotherapy is one of the most important types of chronic pain that despite the increasing advances in medical sciences, its treatment is associated with many problems. In this study, the effects of atomoxetine on paclitaxel-induced neuropathic pain and the effect of alpha-2 adrenergic receptor antagonist (yohimbine) on the analgesic effect of atomoxetine were investigated.

**Materials and Methods:** Male mice received paclitaxel (2 mg/kg i.p.) from the first to the fifth day and atomoxetine (5, 10, and 15 mg/kg p.o.) was administered from the day 6 to 10. Mice were divided into different groups (n=8) and each group received a unique dose of the drug. On days 9, 10 and 11, Von Frey and acetone tests were performed. Also, the effect of alpha-2 adrenergic receptor antagonist (yohimbine) on the analgesic effect of atomoxetine was investigated. For this purpose, after pain induction, mice received atomoxetine (15 mg/kg p.o) with yohimbine (5 mg/kg i.p. 5) from day 6 to 10.

**Results:** Daily administration of atomoxetine (15 mg/kg p.o) effectively increased pain threshold in the cold and mechanical allodynia tests ( $P<0.01$ ). Administration a single dose of atomoxetine on the 11<sup>th</sup> day did not alter behavioral tests.

**Conclusion:** According to these findings, it can be concluded that atomoxetine is able to reduce the severity of paclitaxel-induced neuropathic pain.

**Keywords:** Neuropathic pain, Paclitaxel, Atomoxetine, Allodynia, Mice

### **\*Corresponding Author**

**Email:** arabed1365@gmail.com

**Tel:** 0098 913 163 1045

**Fax:** 0098 315 554 1112

Conflict of Interests: *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2022; Vol. 26, No 1, Pages 1-8*

# بررسی اثر آتوموکستین بر درد نوروپاتی ناشی از پاکلی تاکسول در موش سوری و نقش گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنژیک در ایجاد اثرات ضددردی آن

اعظم مصداقی نیا<sup>۱</sup>، حمیدرضا بنفشه<sup>۱</sup>، سیدعلیرضا مروجی<sup>۲</sup>، غزل حاجی آقاجانی<sup>۳</sup>، نرگس اسماعیلیان افیونی<sup>۳</sup>، علیرضا عابد<sup>۴\*</sup>

خلاصه:

**سابقه و هدف:** درد نوروپاتی ناشی از شیمی‌درمانی، یکی از مهم‌ترین انواع دردهای مزمن است که درمان آن با وجود پیشرفت‌های روزافزون علم پزشکی، با مشکلات زیادی همراه است. در این مطالعه، اثرات آتوموکستین بر روی درد نوروپاتی ناشی از پاکلی تاکسل و نیز، اثر آنتاگونیست گیرنده آلفا-۲ آدرنژیک (یوهمبین) بر روی اثر ضددردی آتوموکستین بررسی شد.

**مواد و روش‌ها:** جهت القای درد نوروپاتیک از روز اول تا پنجم موش‌های نر، پاکلی تاکسول (۲ mg/kg i.p.) و از روز ۶ تا ۱۰ آتوموکستین (۱۵ mg/kg و ۱۰، ۵) به صورت خوراکی دریافت کردند. موش‌ها در گروه‌های ۸ تایی تقسیم‌بندی شده، هر گروه یک دوز منحصربه‌فرد از دارو را دریافت کرد. در روزهای ۹، ۱۰ و ۱۱ دو تست ون فری و استون انجام شد. همچنین در این مطالعه اثر آنتاگونیست گیرنده آلفا-۲ آدرنژیک (یوهمبین) بر روی اثر ضددردی آتوموکستین نیز بررسی شد. به منظور انجام این مطالعه، بعد از القای درد نوروپاتیک، از روز ۶ تا ۱۰ آتوموکستین (۱۵ mg/kg) همراه با یوهمبین (۵ mg/kg i.p.) دریافت کردند.

**نتایج:** تجویز روزانه آتوموکستین (۱۵ mg/kg p.o) به‌طور مؤثری آستانه تحمل درد را در تست‌های آلودینیای سرد و مکانیکی افزایش داد ( $P < 0.01$ ) که نشان‌دهنده اثرات ضددردی قابل‌توجهی می‌باشد. تجویز تک‌دوز دارو در روز یازدهم اثر قابل‌توجهی بر روی تست‌های رفتاری ایجاد نکرد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان گفت که آتوموکستین قادر به کاهش شدت درد نوروپاتی ناشی از پاکلی تاکسل می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** درد نوروپاتی، پاکلی تاکسول، آتوموکستین، آلودینیا، موش

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و ششم، شماره ۱، فروردین - اردیبهشت ۱۴۰۱، صفحات ۸-۱

## مقدمه

علائم درمان‌نشده نوروپاتی محیطی ممکن است باعث درد و اختلال در عملکرد زندگی روزمره بیماران شود. تظاهرات نوروپاتی محیطی بر اساس نوع فیبرهای عصبی درگیر در این بیماری متغیر است [۲]. پاتوفیزیولوژی دردهای نوروپاتیک بسیار پیچیده است و مکانیسم‌های محیطی و مرکزی در ایجاد آن دخالت دارند. درد می‌تواند در اثر آسیب به رشته‌های عصبی، حس درد و حساس شدن انتهای حسی در اثر آزاد شدن نوروپپتیدها و یا افزایش میزان کانال‌های سدیمی و کلسیمی در محل آسیب، تغییر در ناقل‌های عصبی و گیرنده‌ها به‌خصوص افزایش گیرنده‌های آلفا آدرنژیک ایجاد شود [۳]. از زمان معرفی کلینیکی پاکلی تاکسل در سال ۱۹۸۴، این دارو به‌طور گسترده و وسیعی در درمان سرطان‌های ریه، پستان، تخمدان و همچنین سرطان‌های سر و گردن به‌صورت تکی یا همراه با داروهای دیگر استفاده می‌شود. شکایت‌های حسی - محیطی دردناک متعاقب درمان با پاکلی تاکسل، یکی از مهم‌ترین چالش‌های مرتبط با شیمی‌درمانی می‌باشد که باید مدیریت شود. برخلاف عوارض جانبی دیگر درمان سرطان، پیش‌بینی مسیر پیشرفت علائم محیطی، پاسخ به درمان و بهبودی علائم به‌دلیل فهم کم نسبت به مکانیسم‌های مربوطه مشکل می‌باشد [۴]. بعضی از بیماران علائم گذرا و نسبتاً خفیفی را تجربه می‌کنند. در صورتی که برخی، علائم

نوروپاتی محیطی، عارضه‌ای جدی است که با آسیب مناطق دیستال و با الگوی انتشار متقارن اعصاب محیطی تظاهر می‌یابد و ممکن است از خانواده‌های مختلف دارویی، نظیر داروهای شیمی‌درمانی ناشی شود [۱]. نوروپاتی محیطی ناشی از شیمی‌درمانی، در بیش از ۴۰ درصد از بیمارانی که تحت شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند، تجربه می‌شود و شیوع آن در بیمارانی که چندین داروی شیمی‌درمانی را دریافت می‌کنند، به مراتب بیشتر است. نوروپاتی محیطی، یک بیماری سیستمیک است و آثار منفی آن بر کیفیت زندگی بیماران قابل‌انکار نیست.

۱. استاد، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۲. استاد، گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۴. استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

## \* نشانی نویسنده مسؤله:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه فارماکولوژی

تلفن: ۰۹۱۳۱۶۳۱۰۴۵ | دورنویس: ۰۳۱۵۵۵۴۱۱۱۲

پست الکترونیک: arabed1365@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۱ | تاریخ پذیرش نهایی: ۱۴۰۰/۱۲/۴

بر درد نوروپاتی ناشی از پاکلی تاکسل انجام نشده است. باتوجه به مطالعات مذکور و عدم کارایی کامل درمان‌های موجود در درد نوروپاتیک و شیوع بالای عوارض جانبی داروهای مورد استفاده، در این مطالعه اثر آتوموکستین بر آلودینیای مکانیکی و سرد ناشی از تزریق پاکلی تاکسل در موش سوری بررسی شد.

### مواد و روش‌ها

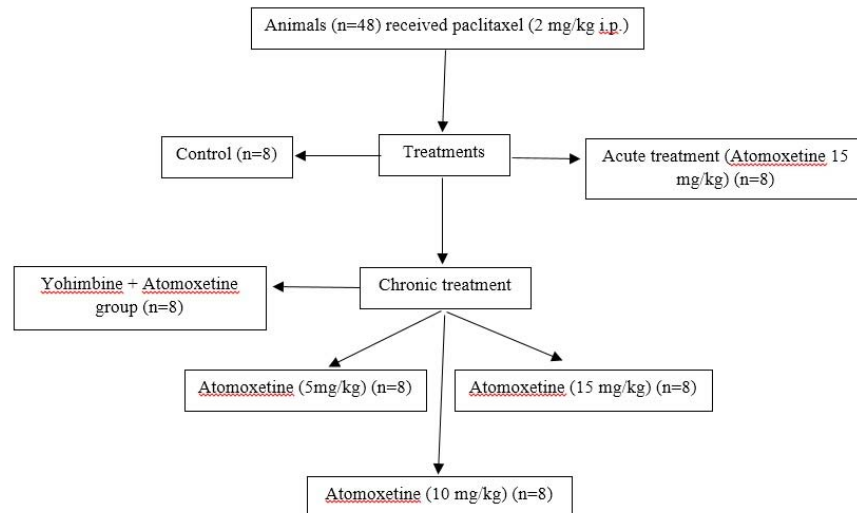
روش نمونه‌گیری و جمعیت مورد مطالعه

در این مطالعه از ۴۸ سر موش سوری نر با وزن تقریبی ۲۰-۳۰ گرم که از حیوانخانه مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کاشان تهیه شده بود، استفاده شد. مبنای محاسبه حجم نمونه مطالعات قبلی می‌باشد [۱۵، ۱۴]. حیوانات به صورت تصادفی در گروه‌های هشت تایی تقسیم و در قفس‌های مختلف و در دمای مناسب حیوانخانه و شرایط تاریکی - روشنایی ۱۲ ساعته و دسترسی آسان به آب و غذا نگهداری شدند. تمام آزمایش‌ها بر طبق دستورالعمل‌های جهانی نگهداری [NIH] و بر اساس مصوبه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان (IR.KAUMS.MEDNT.REC.1398.063) انجام شد. چنانچه در طول مطالعه حیوانی دچار تب بیشتر از ۴ درجه، فلج، عفونت و یا عوارض بیش از حد پاکلی تاکسل می‌شد، از مطالعه خارج می‌گشت. این مطالعه در مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان و به روش تجربی انجام شده است. به منظور انجام این مطالعه در روزهای اول تا پنجم موش‌های نر پاکلی تاکسل با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند [۱۵، ۱۴] و از روز ۶ تا ۱۰ آتوموکستین با سه دوز ۱۵ و ۱۰ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم [۱۶]، به صورت خوراکی دریافت کرده، در روزهای ۹، ۱۰ و ۱۱ دو تست ونفری و استون انجام شد. گروه کنترل، پاکلی تاکسل به مدت ۵ روز دریافت و از روز ۶ تا ۱۰ نرمال‌سالین دریافت کرد. در مورد مطالعه حاد، روز ۱۱ آتوموکستین با بالاترین و مؤثرترین دوز (۱۵ mg/kg) تجویز شد. در همان روز دو تست ونفری و استون انجام گرفت (شکل شماره ۱).

اثر آنتاگونیست گیرنده آلفا-۲ آدرنژیک (یوهمبین) بر روی کاهش اثر ضد درد آتوموکستین:

به منظور انجام این مطالعه موش‌ها روز اول تا پنجم ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم پاکلی تاکسل دریافت کردند. از روز ۶ تا ۱۰ آتوموکستین (۱۵ mg/kg) همراه با دریافت یوهمبین (۵ mg/kg i.p.) تجویز و در روز ۱۱ دو تست ونفری و استون بررسی شد.

شدیدی همچون اختلالات حسی و دردی را تجربه می‌کنند که منجر به محدود کردن و یا متوقف کردن درمان می‌شود. باتوجه به توضیحات ذکر شده و شیوع شدت و اختلالی که درد نوروپاتیک در سطح کیفیت زندگی افراد می‌گذارد، پرداختن به آن و تلاش در جهت یافتن راهکاری جهت درمان لازم و ضروری به نظر می‌رسد [۵]. حقیقت این است که از بدو شناسایی این درد و یافتن جوانب و جزئیات آن تلاش‌های گسترده‌ای جهت درمان آن صورت گرفته است که شامل مطالعات آزمایشگاهی، مطالعه روی مدل‌های حیوانی و مطالعات بالینی می‌باشد، اما علیرغم تلاش‌های متعدد هنوز دارو یا راهکار مؤثر برای درمان قطعی درد نوروپاتیک یافت و هنوز نتیجه رضایت‌بخش قابل توجهی حاصل نشده است. آتوموکستین جزو داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب نوراپی نفرین است که برای درمان اختلال بیش‌فعالی همراه با کاهش تمرکز ADHD در بزرگسالان و کودکان بالای ۶ سال استفاده می‌شود. آتوموکستین مهارکننده بازجذب نوراپی نفرین است و تا حدود بسیار کمی بازجذب سروتونین را نیز مهار می‌کند، این دارو دارای ساختمانی شبیه به فلوکستین و سرتالین است. از طریق دهان جذب می‌شود و مکانیسم درمانی این دارو بر نشانگان کمبود توجه بیش‌فعالی مربوط به افزایش غلظت نوراپی نفرین در سیناپس‌ها و در نتیجه تحریک بیشتر گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنژیک است [۶]. در مطالعات متعدد مشخص شده که مهارکننده‌های بازجذب نوراپی نفرین باعث ایجاد اثرات ضد دردی در سایر مدل‌های درد می‌شوند. مهار بازجذب نوراپی نفرین باعث تحریک مسیر مهاری درد می‌شود. همچنین افزایش نوراپی نفرین در هسته لوکوس کورلئوس باعث ایجاد اثرات ضد دردی و مهار درد می‌شود [۸، ۷]. افزایش نوراپی نفرین باعث تحریک گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنژیک می‌شود. در مدل‌های درد نوروپاتی دیده شده که افزایش بیان این گیرنده‌ها در نخاع به دنبال آسیب‌های عصبی رخ می‌دهد و تحریک این گیرنده‌ها باعث ایجاد اثرات ضد دردی می‌شود [۹]. تجویز یوهمبین به عنوان یک مهارکننده گیرنده آلفا-۲ آدرنژیک اثرات ضد دردی ونلافاکسین، یک مهارکننده بازجذب نوراپی نفرین، را کاهش می‌دهد [۱۰]. در سال ۲۰۱۳ مشخص شد که تجویز دولوکستین به عنوان یک مهارکننده بازجذب نوراپی نفرین قادر به مهار نوروپاتی محیطی ناشی از پاکلی تاکسل می‌باشد [۱۱]. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۱، مشخص شد که آتوموکستین و سایر مهارکننده‌های بازجذب نوراپی نفرین قادر به مهار التهاب نوروئی می‌باشند [۱۲]. همچنین مشخص شده تجویز آتوموکستین قادر به مهار نوروپاتی ناشی از دیابت در مدل آزمایشگاهی می‌باشد [۱۳]. تاکنون مطالعه‌ای در مورد اثرات این دارو



شکل شماره ۱- تصویر شماتیک پروتکل تجویز دارو

## آلودینیای سرد (پاشیدن استن به کف پا)

جهت مشخص کردن حساسیت حیوان به آلودینیای حرارتی از این تست که براساس روش Choi و همکارانش می‌باشد، استفاده شد. به وسیله یک سرنگ انسولین که به جای سوزن آن یک لوله باریک پلی‌پروپیلن قرار دارد، یک قطره استن به کف پای حیوان پاشیده می‌شود. این آزمایش ۵ بار و هر بار به فاصله ۳۰ ثانیه انجام گرفت. در صورتی که با پاشیده شدن استن حیوان پای خود را بلند کرد، به عنوان پاسخ مثبت و در غیر این صورت پاسخ منفی در نظر گرفته شد. سپس درصد پاسخ از طریق تعداد پاسخ مثبت حیوان نسبت به کل تعداد تحریک محاسبه شد [۱۴].

## آلودینیای مکانیکی von-Frey filament

حیوانات را بر روی یک شبکه سیمی و در داخل یک محفظه پلاستیکی گلاس به ابعاد ۲۰×۲۰ سانتیمتر و ارتفاع ۳۰ سانتیمتر قرار داده، بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید از تارهای مختلف von Frey جهت سنجش آلودینیای مکانیکی استفاده شد. در این آزمایش از تارهای ۲ تا ۶۰ گرم ساخت شرکت Stoltzing استفاده شد. این تارها در محدوده ۲-۴-۶-۸-۱۵-۲۶-۶۰ گرم می‌باشد. از کمترین شماره تار شروع کرده، به ترتیب در صورت عدم پاسخ شماره‌های بالاتر انتخاب شد. هر تار را سه بار متوالی به فاصله ۵ ثانیه و هر بار به مدت ۱ ثانیه به کف پای حیوان فشار داده اگر ۳ بار متوالی پاسخ داده شود (پای خود را بلند کند)، آستانه پاسخ به حساب می‌آید و دیگر آزمایش ادامه پیدا نمی‌کند. در صورتی که حیوان به تار شماره ۶۰ نیز پاسخ نداد، عدد ۶۰ به عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته می‌شود [۱۵].

## روش تجزیه و تحلیل داده‌ها و بررسی آماری

نتایج به صورت  $\bar{X} \pm SD$  بیان شد و از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب آن تست توکی جهت مقایسه گروه‌های کنترل و آزمایش در هر مرحله استفاده شد. نتایج غیر عددی (نتایجی که براساس مشاهده و با سیستم نمره‌دهی، تعیین شده‌اند) با روش Mann-Whitney test بررسی شد. سطح  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

۱. اثر تجویز آتوموکستین بر روی آستانه درد در تست آلودینیای سرد در این مطالعه در روزهای اول تا پنجم موش‌های نر پاکلی تاکسول با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند و از روز ۶ تا ۱۰ آتوموکستین دریافت کرده، در روزهای ۹، ۱۰ و ۱۱ بررسی رفتاری انجام شد. گروه کنترل، پاکلی تاکسول به مدت ۵ روز و از روز ۶ تا ۱۰ نرمال‌سالین دریافت کرده است. همان‌طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود در گروه دریافت‌کننده آتوموکستین با بالاترین دوز مورد استفاده (۱۵ mg/kg) فرکانس عقب کشیدن پا به طور چشمگیری در روزهای ۹ [ $P=0.041$ ،  $53/33 \pm 4/21$ ]. ۱۰ [ $P=0.004$ ،  $40 \pm 5/16$ ] و ۱۱ [ $P=0$ ،  $33/33 \pm 4/21$ ] کاهش یافته است ( $P < 0.01$ ). در مورد مطالعه حاد، روز ۱۱ آتوموکستین با بالاترین دوز (۱۵ mg/kg) تجویز و در همان روز تست استون انجام شد. با توجه به جدول شماره ۱ فرکانس عقب کشیدن پا در مطالعه حاد کاهش پیدا نکرد. برای بررسی اثر آنتاگونیست گیرنده آلفا-۲ آدرنژیک (یوهمبین) بر روی کاهش اثر ضد درد آتوموکستین، موش‌ها روز اول تا پنجم ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم پاکلی تاکسول دریافت کردند. از روز ۶ تا ۱۰ آتوموکستین (mg/kg)

اتوموکستین بر روی آلودینیای سرد را کاهش نداد.

۱۵) همراه با یوهیمین (۵ mg/kg i.p.) تجویز و در روز ۱۱ تست

استون بررسی شد. با توجه به جدول شماره ۱ تجویز یوهیمین اثر

جدول شماره ۱- میانگین  $\pm$  انحراف معیار و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب آن تست توکی جهت مقایسه تغییرات فرکانس عقب کشیدن پا در تست آلودینیای سرد متعاقب تجویز روزانه آتوموکستین، با گروه کنترل

	روز ۹ $\bar{X} \pm SD$	P (مقایسه با کنترل)	روز ۱۰ $\bar{X} \pm SD$	P (مقایسه با کنترل)	روز ۱۱ $\bar{X} \pm SD$	P (مقایسه با کنترل)
Control	۷۳/۳۳±۸/۴	-	۷۳/۳۳±۸/۴۳	-	۷۶/۶۶±۶/۱۳	-
Atomoxetine 5	۷۰±۶/۸۳	۰/۳۶	۷۰/۶۶±۸/۵۶	۰/۶۱۱	۷۳/۳۳±۶/۶۶	۰/۳۶۳
Atomoxetine 10	۶۳/۳۳±۶/۱۴	۰/۷۶	۶۶/۶۶±۴/۲۱	۰/۴۶۵	۶۶/۶۶±۶/۶۶	۰/۷۶
Atomoxetine 15	۵۳/۳۳±۴/۲۱*	۰/۰۴۱	۴۰±۵/۱۶**	۰/۰۰۴	۳۳/۳±۴/۲۱**	۰
Atomox 15+ Yohim	-	-	-	-	۳۶/۶۶±۴/۶۱**	۰
Acute Atomoxetine 15	-	-	-	-	۷۳/۳۳±۶/۵۸	۰/۷۹۳

تست‌های رفتاری در روزهای ۹، ۱۰ و ۱۱ انجام شد. هر گروه دوز مجزایی از دارو را دریافت نمود. Control: گروه دریافت‌کننده پاکلی تاکسل از روز اول تا پنجم، Atomoxetine 5: گروه دریافت‌کننده آتوموکستین (۸ n) [۵ mg/kg p.o.] از روز ۶ تا ۱۰، Atomoxetine 10: گروه دریافت‌کننده آتوموکستین (۸ n) [۱۰ mg/kg p.o.] از روز ۶ تا ۱۰، Atomoxetine 15: گروه دریافت‌کننده آتوموکستین (۸ n) [۱۵ mg/kg p.o.] از روز ۶ تا ۱۰، Yohim + Atomox: گروه دریافت‌کننده یوهیمین (۵ mg/kg) به همراه آتوموکستین (۱۵ mg/kg) از روز ۶ تا ۱۰، \*\* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (P<۰/۰۱)، \* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)

شد. با توجه به جدول شماره ۲ فرکانس عقب کشیدن پا در مطالعه حاد تغییری نکرد.

برای بررسی اثر آنتاگونیست گیرنده آلفا ۲-آدرنرژیک (یوهیمین) بر روی کاهش اثر ضد درد آتوموکستین موش‌ها روز اول تا پنجم ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم پاکلی تاکسل دریافت کردند. از روز ۶ تا ۱۰ آتوموکستین (۱۵ mg/kg) همراه با یوهیمین (۵ mg/kg i.p.) تجویز شد و در روز ۱۱ تست ون فری انجام شد. با توجه به جدول شماره ۲ تجویز یوهیمین اثر آتوموکستین بر روی آستانه درد را کاهش نداد.

۲- اثر تجویز آتوموکستین بر روی آستانه درد در تست آلودینیای مکانیکی

همان‌طور که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود تجویز روزانه این دارو با دوز ۱۵ mg/kg از روز ۶ تا ۱۰ به طور مؤثری آستانه تحمل درد را در روزهای ۹ [۷/۶۶±۰/۶۱, P=۰/۰۱]، ۱۰ [۹/۰۰±۰/۴۴, P=۰/۰۰۴] و ۱۱ [۱۱/۰۰±۱/۳۱, P=۰/۰۰۸] افزایش داد که نشان‌دهنده اثرات ضد دردی قابل توجهی می‌باشد (P<۰/۰۱). در مورد مطالعه حاد، روز ۱۱ آتوموکستین با بالاترین دوز (۱۵ mg/kg) تجویز شد و در همان روز تست ون فری انجام

جدول شماره ۲- میانگین  $\pm$  انحراف معیار و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب آن تست توکی جهت مقایسه تغییرات فرکانس عقب کشیدن پا در تست آلودینیای مکانیکی متعاقب تجویز روزانه آتوموکستین، با گروه کنترل.

	روز ۹ $\bar{X} \pm SD$	P (مقایسه با کنترل)	روز ۱۰ $\bar{X} \pm SD$	P (مقایسه با کنترل)	روز ۱۱ $\bar{X} \pm SD$	P (مقایسه با کنترل)
Control	۵/۰۰±۰/۴۴	-	۵/۶۶±۰/۶۱	-	۵/۰۰±۰/۴۴	-
Atomoxetine 5	۵/۶۶±۰/۶۱	۰/۳۶۳	۶/۶۶±۰/۶۶	۰/۰۷۶	۶/۶۶±۰/۴۲	۰/۰۹۳
Atomoxetine 10	۶/۳۳±۰/۸۰	۰/۲۳۵	۶/۰۰±۰/۷۳	۰/۷۴۱	۶/۰۰±۰/۵۱	۰/۲۰۳
Atomoxetine 15	۷/۶۶±۰/۶۱*	۰/۰۱	۹/۰۰±۰/۴۴**	۰/۰۰۴	۱۱/۰۰±۱/۳۱**	۰/۰۰۸
Atomox 15+ Yohim	-	-	-	-	۱۰/۸۱±۱/۱**	۰/۰۰۶
Acute Atomoxetine 15	-	-	-	-	۶/۰۰±۰/۷۳	۰/۱۷۵

تست‌های رفتاری در روزهای ۹، ۱۰ و ۱۱ انجام شد. هر گروه دوز مجزایی از دارو را دریافت نمود. Control: گروه دریافت‌کننده پاکلی تاکسل از روز اول تا پنجم، Atomoxetine 5: گروه دریافت‌کننده آتوموکستین (۸ n) [۵ mg/kg p.o.] از روز ۶ تا ۱۰، Atomoxetine 10: گروه دریافت‌کننده آتوموکستین (۸ n) [۱۰ mg/kg p.o.] از روز ۶ تا ۱۰، Atomoxetine 15: گروه دریافت‌کننده آتوموکستین (۸ n) [۱۵ mg/kg p.o.] از روز ۶ تا ۱۰، Yohim + Atomox: گروه دریافت‌کننده یوهیمین (۵ mg/kg) به همراه آتوموکستین (۱۵ mg/kg) از روز ۶ تا ۱۰، \*\* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (P<۰/۰۱)، \* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)

## بحث

درد نوروپاتی، یکی از مهم‌ترین انواع دردهای مزمن است که با وجود پیشرفت‌های روزافزون علم پزشکی، درمان آن با مشکلات زیادی همراه است. درد نوروپاتیک در اثر آسیب سلول‌های عصبی و اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی، محیطی و یا اتونوم ایجاد می‌شود [۱۷]. این درد نوروپاتیک همراه با ایجاد حس ناخوشایند سوزش و گزگز (Dysesthesia)، افزایش حساسیت به محرک‌های دردناک (Hyperalgesia) و حس درد در مواجهه با محرک‌های غیردردناک (Allodynia) می‌باشد. از شایع‌ترین انواع دردهای نوروپاتیک، می‌توان به دردهای ناشی از نوروپاتی دیابتی، دردهای بعد از عفونت‌های هرپسی و دردهای ناشی از قطع عضو (Phantom limb pain) اشاره کرد [۲۱-۱۸]. پاکلی‌تاکسل یکی از داروهای مؤثر در درمان انواع سرطان‌ها به خصوص تومورهای سینه و تخمدان است. پاکلی‌تاکسل دارویی است که به میکروتوبول باند شده، باعث مهار پرولیفراسیون سلولی می‌گردد. این دارو باعث ایجاد نوروپاتی محیطی می‌گردد که علائمی شبیه نوروپاتی حسی مثل سوزش، درد، بی‌حسی در نوک انگشتان دارد. درمان با پاکلی‌تاکسل سیستم عصبی محیطی را تحت‌تأثیر قرار داده، غالباً منجر به نوروپاتی محیطی آکسون حسی شده که با از دست‌دادن حس، مورمور شدن (پارستزی) و گاهی درد همراه است. پاکلی‌تاکسل با درگیر نمودن بیشتر فیبرهای بلند، تمام ابعاد حسی را مختل می‌کند، درحالی‌که سیستم حرکتی را اغلب کمتر تحت‌تأثیر قرار می‌دهد [۲۲]. با توجه به توضیحات ذکر شده و شیوع شدت و اختلالی که درد نوروپاتیک در سطح کیفیت زندگی افراد می‌گذارد، پرداختن به آن و تلاش برای یافتن راهکاری جهت درمان لازم و ضروری به نظر می‌رسد. پیشگیری و درمان نوروپاتی محیطی ناشی از تاکسل، از نگرانی‌های عمده در درمان بالینی سرطان می‌باشد. طیف گسترده‌ای از عوامل نوروپروتکتیو در حیوانات و مطالعات بالینی، برای جلوگیری از نوروتوکسیته ناشی از پاکلی‌تاکسل، تست شده است. تاکنون هیچ روش مؤثری برای کاهش عارضه پیدا نشده است؛ هرچند درمان‌های مختلفی توسط داروهای گوناگون مثل اتوسوکسیمید، گاباپنتین و کارنیتین در مدل‌های حیوانی صورت گرفته است [۲۳]. در این میان داروهای ضدافسردگی و ضد تشنج نیز بسیار بررسی شده‌اند [۲۴، ۲۵]. به‌عنوان مثال داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای که مهارکننده‌های بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین هستند، تأثیر مطلوبی داشته‌اند. همچنین داروهای ضدافسردگی در محیط آزمایشگاه باعث کاهش تولید واسطه‌های التهابی مثل اینترفرون گاما و افزایش تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی مثل اینترلوکین-۱۰ می‌شوند. در سال‌های اخیر مشخص شده که این

داروها نه تنها سیستم عصبی مرکزی را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند، بلکه سیستم التهابی نیز تحت‌تأثیر این داروها قرار می‌گیرد [۲۶]. نقش گیرنده‌های آلفا-۲-آدرنرژیک در بروز اثرات ضد دردی بسیاری از داروهای ضد افسردگی مشخص شده است. همچنین مشخص شده تجویز آگونیست‌های این گیرنده‌ها باعث کاهش درد در آسیب‌های عصبی می‌شود [۲۷]. بنابراین به‌نظر می‌رسد داروهای مؤثر بر روی سیستم آدرنرژیک نقش مؤثری در کاهش درد نوروپاتی داشته باشد. آتوموکستین یک داروی مهارکننده بازجذب نوراپی‌نفرین می‌باشد که برای درمان بیش‌فعالی تأیید شده است. در مطالعات متعدد مشخص شده که مهارکننده‌های بازجذب نوراپی‌نفرین باعث ایجاد اثرات ضد دردی در سایر مدل‌های درد می‌شوند [۲۵، ۲۶]. براساس یافته‌های این مطالعه اثرات ضد دردی آتوموکستین در آلودینیای سرد و مکانیکی مشخص گردید و نیز آشکار شد که گیرنده‌های آلفا-۲ در اثرات دارو، در این مطالعه نقشی ندارند. اما در مطالعه‌ای که توسط Barbaros و همکاران انجام شد، مشخص شد که آتوموکستین قادر به کاهش هاپیرآلجزی از طریق اثر بروی گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنرژیک، در مدل درد نوروپاتی ناشی از دیابت، در موش‌های صحرایی می‌باشد [۱۳]. به‌نظر می‌رسد علت این تفاوت، اختلاف در مکانیسم ایجاد درد در مدل‌های مختلف می‌باشد. همچنین در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۶ منتشر شد، مشخص شد که آتوموکستین قادر به ایجاد اثرات نوروپروتکتیو می‌باشد [۱۶]. براساس یافته‌های این مطالعه مشخص شد که آتوموکستین قادر به کاهش سطح  $TNF-\alpha$ ، فعالیت میلوپراکسیداز، و افزایش فعالیت سوپراکسید دسموتاز، می‌باشد [۱۶]. امروزه مشخص شده که سلول‌های گلیای طناب نخاعی شامل میکروگلیا و آستروگلیا علاوه بر محافظت و پشتیبانی سلول‌های عصبی، در تسهیل درد نقش مهمی دارند. به‌دنبال یک التهاب یا ترومای عصبی، سلول‌های گلیا باعث آزادسازی سایتوکین‌های التهابی و سایر مدیاتورها می‌شوند که انتقال درد را تسهیل می‌کنند. سلول‌های آستروگلیا و میکروگلیا هر دو در مدل‌های درد نوروپاتی و درد التهابی فعال می‌شوند، به‌علاوه مهارکننده‌های عملکرد گلیاها هاپیر آلژی و آلودینیای ناشی از التهاب یا نوروپاتی را تخفیف می‌دهند. بنابراین به‌نظر می‌رسد که بخشی از اثرات ضد دردی آتوموکستین ناشی از اثرات ضدالتهابی این دارو باشد. در دیگر مطالعات نیز به اثربخشی داروهای مهارکننده بازجذب نوراپی‌نفرین در کنترل نوروپاتی ناشی از پاکلی‌تاکسل اشاره شده است. برای مثال در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۶ انجام شد، اثربخشی داروی ضدافسردگی دزیرامین بر نوروپاتی ناشی از پاکلی‌تاکسل در موش مشخص گردید. در این مطالعه جهت بررسی شدت درد همانند مطالعه فعلی، از تست‌های رفتاری آلودینیای

### نتیجه گیری

باتوجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان گفت که تجویز روزانه آتوموکستین با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم قادر به کاهش شدت آلودینیای مکانیکی و سرد در درد نوروپاتی از پاکلی تاکسل در موش می‌باشد؛ اما تجویز تک‌دوز دارو (۱۵ mg/kg) در آخرین روز مطالعه، اثری بر روی شدت درد نداشت. همچنان مشخص شد که یوهمبین به‌عنوان یک مهارکننده گیرنده آلفا-۲ قادر به کاهش اثرات ضددردی اتوموکستین نبود. بنابراین به‌نظر می‌رسد که گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنژیک در ایجاد اثرات ضددردی این دارو نقشی نداشتند. براساس این نتایج، آتوموکستین می‌تواند به‌عنوان یک پتانسیل درمانی در درد نوروپاتی ناشی از شیمی‌درمانی در نظر گرفته شود، اگرچه مطالعات بیشتری جهت تأیید این فرضیه لازم است.

### تشکر و قدردانی

از مرکز تحقیقات فیزیولوژی و تمام عزیزانی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، کمال تقدیر و تشکر را دارد.

### References:

- [1] St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol* 2018; 265(2): 231-8.
- [2] Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain* 2019; 160 Suppl 1(Suppl 1): S1-S10.
- [3] Schuler U, Heller S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and neuropathic pain. *Schmerz* 2017; 31(4): 413-25.
- [4] Staff NP, Fehrenbacher JC, Caillaud M, Damaj MI, Segal RA, Rieger S. Pathogenesis of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A current review of in vitro and in vivo findings using rodent and human model systems. *Exp Neurol* 2020; 324: 113121.
- [5] Sisignano M, Baron R, Scholich K, Geisslinger G. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(12): 694-707.
- [6] Fedder D, Patel H, Saadabadi A. Atomoxetine. 2021 Aug 6. In: StatPearls (Internet). Treasure Island [FL]: StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
- [7] Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience* 2016; 338: 183-206.
- [8] Mika J, Zychowska M, Makuch W, Rojewska E, Przewlocka B. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain - clinical and experimental studies. *Pharmacol Rep* 2013; 65(6): 1611-21.
- [9] Bahari Z, Meftahi GH. Spinal alpha(2) - adrenoceptors and neuropathic pain modulation; therapeutic target. *vBr J Pharmacol* 2019; 176(14): 2366-81.

مکانیکی و سرد استفاده شده است. همچنین براساس یافته‌های این مطالعه بخشی از اثرات دزیرامین از طریق مسیر اپیوئیدی اعمال می‌شود [۲۸]. در مطالعه دیگری مشخص شد که داروی میلناسیپیرین قادر به مهار آلودینیای مکانیکی ناشی از تزریق پاکلی تاکسل در موش می‌باشد [۲۹]. لازم به ذکر است که براساس یافته‌های همین مطالعه، فلووکسامین به‌عنوان یک داروی ضدافسردگی، اثری در کنترل درد نداشت [۲۹]. دولوکستین یکی دیگر از داروهای ضدافسردگی می‌باشد که اثربخشی آن در کنترل نوروپاتی ناشی از پاکلی تاکسل مشخص شده است [۳۰]. در این مطالعه اثربخشی تجویز روزانه اتوموکستین در کنترل آلودینیای مکانیکی و سرد ناشی از تزریق پاکلی تاکسل بررسی و مشخص شد که تجویز روزانه دارو قادر به مهار درد می‌باشد. اما لازم است در مطالعات بعدی مکانیسم‌های ضددردی این دارو، اثر دارو بر روی سلول‌های سرطانی و اثربخشی دارو در مطالعات بالینی مشخص گردد.

- [10] Hajhashemi V, Banafshe HR, Minaiyan M, Mesdaghinia A, Abed A. Antinociceptive effects of venlafaxine in a rat model of peripheral neuropathy: role of alpha2-adrenergic receptors. *Eur J Pharmacol* 2014; 738: 230-6
- [11] Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(13): 1359-67.
- [12] Levey AI, Qiu D, Zhao L, Hu WT, Duong DM, Higginbotham L, et al. A phase II study repurposing atomoxetine for neuroprotection in mild cognitive impairment. *Brain* 2021; awab452
- [13] Barbaros MB, Can ÖD, Üçel Uİ, Turan Yücel N, Demir Özkay Ü. Antihyperalgesic Activity of Atomoxetine on Diabetes-Induced Neuropathic Pain: Contribution of Noradrenergic and Dopaminergic Systems. *Molecules* 2018; 23(8): 2072.
- [14] Naji-Esfahani H, Vaseghi G, Safaeian L, Pilehvarian AA, Abed A, Rafieian-Kopaei M. Gender differences in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Lab Anim* 2016; 50(1): 15-20
- [15] Abed A, Khoshnoud MJ, Taghian M, Aliasgharzadeh M, Mesdaghinia A. Quetiapine reverses paclitaxel-induced neuropathic pain in mice: Role of alpha2- adrenergic receptors. *Iran J Basic Med Sci* 2017; 20(11): 1182-8.
- [16] Hou QX, Yu L, Tian SQ, Jiang CJ, Yang WJ, Wang ZJ. Neuroprotective effects of atomoxetine against traumatic spinal cord injury in rats. *Iran J Basic Med Sci* 2016; 19(3): 272-80.

- [17] Choi S, Yamada A, Kim W, Kim SK, Furue H. Noradrenergic inhibition of spinal hyperexcitation elicited by cutaneous cold stimuli in rats with oxaliplatin-induced allodynia: electrophysiological and behavioral assessments. *J Physiol Sci* 2017; 67(3): 431-8.
- [18] Finnerup NB. Neuropathic pain and spasticity: intricate consequences of spinal cord injury. *Spinal Cord* 2017; 55(12): 1046-50.
- [19] Shim HS, Bae C, Wang J, Lee KH, Hankerd KM, Kim HK, Chung JM, La JH. Peripheral and central oxidative stress in chemotherapy-induced neuropathic pain. *Mol Pain* 2019; 15: 1744806919840098.
- [20] Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9(8): 807-19
- [21] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev* 2021; 101(1): 259-301.
- [22] Flatters SJL, Dougherty PM, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review. *Br J Anaesth* 2017; 119(4): 737-49
- [23] Xu L, Zhang Y, Huang Y. Advances in the Treatment of Neuropathic Pain. *Adv Exp Med Biol* 2016; 904: 117-29.
- [24] Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med* 2019; 20(Suppl 1): S2-S12
- [25] Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci* 2017; 18(11): 2483
- [26] Kalkman HO, Feuerbach D. Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization. *Pharmacol Ther* 2016; 163: 82-93
- [27] Cottingham C, Ferryman CJ, Wang Q. alpha2 Adrenergic Receptor Trafficking as a Therapeutic Target in Antidepressant Drug Action. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 132: 207-2
- [28] Deng L, Lee WH, Xu Z, Makriyannis A, Hohmann AG. Prophylactic treatment with the tricyclic antidepressant desipramine prevents development of paclitaxel-induced neuropathic pain through activation of endogenous analgesic systems. *Pharmacol Res* 2016; 114: 75-89.
- [29] Katsuyama S, Sato K, Yagi T, Kishikawa Y, Nakamura H. Effects of repeated milnacipran and fluvoxamine treatment on mechanical allodynia in a mouse paclitaxel-induced neuropathic pain model. *Biomed Res* 2013; 34(2): 105-11.
- [30] Lu Y, Zhang P, Zhang Q, Yang C, Qian Y, Suo J, et al. Duloxetine Attenuates Paclitaxel-Induced Peripheral Nerve Injury by Inhibiting p53-Related Pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2020; 373(3): 453-62.