تأثیر بستن عصب سیاتیک بر روی بی‌دردی ناشی از مرفین، آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های CCK در موش سوری

دکتر اعظم مصداقی‌نیا* ، دکتر سیدمهدی رضایت**

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به اثر ثابت شدهٔ ضددرد مرفین و نتایج مغایر حاصل در ارتباط با نقش گیرنده‌های CCK در پدیدهٔ درد و از طرفی، نقش جراحی و گره زدن عصب سیاتیک (Nerve Ligation) به عنوان عامل ایجاد کنندهٔ درد و هیپرآلژزی که موجب کاهش پاسخ به داروهای ضددرد اوپیویدی می‌شود. از این رو، به منظور تعیین تأثیر بستن عصب سیاتیک بر روی بی‌دردی ناشی از مرفین، همچنین آگونیست گیرنده‌های CCK این تحقیق در سال ۷۸-۱۳۷۷ انجام گرفت.

مواد و روشها: پژوهش حاضر با روش تجربی بر روی گروه‌های ۹ عددی موش سوری سفید نر صورت پذیرفت. یک روش خاص جراحی همراه با گره زدن سیاتیک طرف راست بر طبق روش Seltzer و همکاران انجام گرفت. برای سنجش درد از آزمایش صفحه داغ (Hot plate) استفاده گردید. داروها همه به صورت داخل صفاقی (IP) تزریق شدند. سپس در زمانهای ۱۵ ، ۳۰ ، ۴۵، ۶۰ دقیقه بعد از آخرین تزریق میزان بی‌دردی اندازه‌گیری شد. در هر سری آزمایش یک گروه به عنوان شاهد حلال دریافت می‌کردند و گروه‌های آزمایش با گروه شاهد مقایسه می‌گردید. کلیه آزمایش‌ها بدون استثنا هم در موش‌های دست‌نخورده (Intact) و هم در موش‌های با عصب سیاتیک گره زده انجام گرفته و پاسخ در دو ردهٔ موش‌ها مقایسه شده است.

یافته‌ها: مرفین با دوزهای ۳، ۶ و ۹ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایجاد بی‌دردی وابسته به دوز نموده است ($P<0/0001$). این پاسخ در هر دو ردهٔ حیوانات جراحی شده و جراحی نگردیده وجود دارد اما در گروه جراحی شده کاهشی معنی‌دار نسبت به گروه جراحی نگردیده در مورد پاسخ بی‌دردی مرفین دیده می‌شود ($P<0/0001$). دوزهای مختلف سرولیین ۲۵درصد ، ۵درصد و ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم در هر دو دسته حیوان‌ها دست‌نخورده و هم جراحی شده ایجاد بی‌دردی وابسته به دوز نموده است ($P<0/0001$). بستن عصب سیاتیک کاهش معنی‌داری را در پاسخ بی‌دردی سرولیین ایجاد نکرده است . در آزمایش‌های بعدی سرولیین توانسته است بی‌دردی ناشی از مرفین ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم را افزایش دهد ($P<0/0001$). سرولیین (۵ درصد میلی‌گرم بر کیلوگرم) و پروگلوماید (با دوزهای ۲۰، ۴۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به تنهایی و با هم بی‌دردی ایجاد نموده‌اند ($P<0/0001$) اما دو دارو تداخل معنی‌داری از نظر آماری نه در موش‌های دست‌نخورده و نه در موشهای با عصب سیاتیک گره زده نشان نداده‌اند.

نتیجه گیری: لازم است به کاربرد داروهای مؤثر به CCK در درمان دردهای نوروپاتیک که به ضد دردهای اوپیویدی پاسخ خوبی نمی‌دهند توجه نمود و با توجه به افزایش اثر مرفین توسط سرولویین می‌توان حدس زد که کاربرد توأم این دسته داروها با اوپیویدها می‌توان سودمند باشد. این مساله مهم بالینی تحقیقات پایهٔ زیادی را می‌طلبد.

واژگان کلیدی: مرفین ، گیرنده‌های CCK، بی‌دردی، گره زدن عصب سیاتیک، روش صفحهٔ داغ (Hot plate).

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی کاشان ، گروه فارماکولوژی
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران ،گروه فارماکولوژی

مقدمه

صدمه به یک عصب محیطی می‌تواند دردی غیرطبیعی ایجاد کند که در واقع نوعی درد نوروپاتیک محسوب می شود. معمولاً پاسخ دردهای نوروپاتیک به داروهای ضد درد معمولی یا اوپیوییدها مانند مرفین زیاد نیست یا به عبارت دیگر به کارگیری این داروها در دردهای نوروپاتیک بسیار محدود می‌باشند (۱،۲،۳). کله‌سیستوکینین (CCK) نوروپپتیدی است که به طور وسیع در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) بویژه به صورت اکتاپپتید سولفاته (CCK-8) وجود دارد و یکی از نوروترانسمیترهای مهم و فراوان می‌باشد و ممکن است در اعمال مختلف CNS نقش داشته باشد. پپتیدهای وابسته به سرولیین (دی‌اتیل آمونیوم هیدرات و (CCK-8) سبب بروز اثرات فارماکولوژیک گوناگون و وسیعی می شوند که یکی از آنها بی دردی است (۴). گزارشهای زیادی مبنی بر افزایش از ضددرد مرفین توسط کله سیستوکینین (CCK) وجود دارد (۵). مطالعه‌های دیگر به عمل آمده نشان داده‌اند که آگونیست گیرنده‌های CCK بی‌دردی ناشی از مرفین را تغییر می‌دهد (۶،۷)، در ضمن، تعدادی گزارش مبنی بر این که مواد حاضر تحمل ناشی از مرفین را کاهش می دهند (۸،۹،۱۰) و یا در میزان وابستگی مرفین دخالت می‌نمایند وجود دارد (۱۱). یک الگوی حیوانی مناسب تأیید شده برای ایجاد نوروپاتی محیطی تحت فشار قرار دادن عصب سیاتیک موش می‌باشد که روی این موضوع مطالعه‌های زیادی صورت گرفته است (۱۲،۱۳). با توجه به تناقض‌ها و خلای اطلاعاتی مذکور و به منظور تعیین تأثیر گره زدن عصب سیاتیک به عنوان یک مدل حیوانی درد نوروپاتیک در میزان پاسخ به داروهای ضد درد (مرفین و داروهای موثر بر گیرنده‌های CCK) این تحقیق در گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران طی سال ۷۸ - ۱۳۷۷ انجام گرفت.

مواد و روشها

پژوهش حاضر با روش تجربی (Experimental) بر روی ۴۳۲ موش سوری سفید از جنس نر با وزن ۲۰ تا ۲۵ گرم صورت پذیرفت. حیوانات در گروههای ۹ تایی در قفس های مخصوص در محیطی با درجه حرارت ثابت(۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد) و نور کنترل شده (نورگیری محیط از ساعت ۷ صبح تا ۷ شب) نگه‌داری می‌شدند. حیوانات در طول نگه‌داری از نظر استفاده از آب و غذا (به جز در ساعت‌های آزمایش) هیچ محدودیتی نداشتند. در طول آزمایش‌ها گاهی به دلیلی یک یا دو حیوان از گروههای ۹ تایی حذف شده و در نتیجه در کل آزمایش‌ها حداقل پاسخ ۷ حیوان درهرگروه محاسبه گردیده است. روی هرحیوان فقط یک آزمایش به عمل می‌آمد و حیوان پس از اتمام آزمایش‌ها در همان روز کشته می‌شدند.

روش جراحی برای گره زدن عصب سیاتیک (Nerve Ligation)- قبل از انجام جراحی حیوانات توسط داروی تیوپنتال سدیم با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش می‌شدند و یک جراحی یک طرفه (طرف راست) بر اساس روش Seltzer (۱۴) صورت می‌پذیرفت. تحت بیهوشی ، عصب سیاتیک سمت راست حیوان با برشی که روی پوست و سپس عضله داده می‌شد نمایان می‌گردید. ۲ تا ۳ میلی‌متر از طول عصب را کاملاً از بافت اطراف با دقت مجزا نموده و توسط یک میله فلزی آن را بالا نگاه داشته سپس توسط یک لیگاتور (سیم مسی نازک) دور عصب دو بار گره زده می‌شد به طوری که کاملاً با عصب مماس بوده و عصب تحت فشار باشد اما قطع نگردد. در طول عمل باید دقت شود رگ مهمی که منجر به خون‌ریزی گردد، پاره نشده یا احیاناً خود عصب قطع نگردد، در غیر این صورت دیگر موش برای آزمایش‌ها مناسب نیست. بعد از به هوش آمدن ،موشها در همان قفس‌ها

نگهداری شده و پس از دوهفته که جای عمل کاملاً ترمیم گردیده است ،دقیقاً در روز چهاردهم پس ازجراحی آزمایش‌ها و تزریق‌ها بر روی موشها انجام گرفت.

روش سنجی بی دردی - حساسیت به درد با آزمایش صفحه داغ (Hot-Plate) براساس متر، Eddy Leimbach (۱۵) اندازه‌گیری می‌شد. این دستگاه یک صفحه فلزی (۲۰×۱۹ سانتی‌متر) با حرارت ۲/۰±۵۵ سانتی‌گراد دارد که توسط دیواره‌های شفاف پلکسی گلاس با ارتفاع ۱۲ سانتی متر محصور گردیده است. دستگاه مجهز به زمان‌سنج (Timer) و ترموکوپل برای داشتن حرارت ثابت می‌باشد. حیوان را بر روی صفحه فلزی قرارداده و زمان سنجی می‌گردد. لیسیدن (Licking) پاهای جلو یا بالا بردن پاهای عقب با پریدن ازروی صفحه (Jumping) ملاک عمل برای نقطه پایان و زمان پاسخ موشها می‌باشد و اگر هیچ پاسخی مشاهده نگردید، حداکثر زمان به عنوان خاتمه عمل در نظر گرفته می‌شود. روی هر موش ۵ بار آزمایش درد به عمل آمد. به این صورت که ابتدا یک بار قبل از هر گونه تزریق برای به دست آوردن Base line ، سپس چهاربار در یک دورهٔ یک ساعتی زمان‌های ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ دقیقه پس از انجام آخرین تزریق میزان Latency بی دردی اندازه‌گیری می‌شود. در رسم نمودارها و محاسبات آماری معیار خاصی با عنوان ضریب بی دردی (Index analgesia) به عنوان پاسخ محسوب شده است. طرز محاسبه ضریب بی دردی به این صورت می‌باشد:

$$\%AI=\frac{Latency\ after\ drug\ -\ Base\ line\ latency}{Maximum\ Latency(40\ s)-\ Base\ line}\ -Latency$$

در واقع با این روش اختلافات ذاتی حیوان دردادن پاسخ تا حدودی حذف گردیده دقت آماری افزایش می‌یابد.

داروها - داروهای به کار رفته عبارتند از :تیوپنتال سدیم (جهت بیهوشی)،سرولتاید دی اتیل آمونیم هیدرات یا سرولیین (Farmitalia,Italy)، مرفین هیدروکلراید (Macfarlan Smith, Ltd, Uk) وپروگلوماید (Sigma, USA). محلول سرولیین به‌صورت ۵ درصدمول‌درلیتردر بی‌کربنات سدیم تهیه گردید، بقیه داروها در سالین حل می‌شوند. همه تزریق‌ها به صورت داخل صفاتی (Intra pritonealy) به عمل آمدند. داروها در حجمی مناسب برای تزریق در موش (۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم) تهیه می‌شدند و در آزمایش‌های همان روز استفاده می‌گردند و بقیه دور ریخته می‌شدند.

سری اول آزمایش‌ها- در کل ، ۸ گروه ۹ تایی موش در دو دسته جراحی نشده (intact) و موشهای با عصب سیاتیک گره زده (Nerve Ligated) مورد آزمایش قرار گرفتند. در هر دسته یک گروه به عنوان شاهد تنها سالین(۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم) دریافت نمود و سه گروه در هر دسته دوزهای مختلف مرفین (۳،۶و۹ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند و پاسخ بی دردی آنها نسبت به مرفین تحت روش صفحه داغ در یک دورهٔ زمانی ۶۰ دقیقه هر ۱۵ دقیقه یکبار اندازه‌گیری شد.

سری دوم آزمایش‌ها- در کل، ۸ گروه ۹تایی موش در دو دسته موش‌های دست نخورده و جراحی شده مورد آزمایش قرار گرفتند در هر دسته یک گروه به عنوان شاهد تنها حلال دریافت نمود ودر هر دسته حیوان ،سه گروه دوزهای مختلف سرولیین (۲۵ درصد، ۵ درصد و ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت نمودند (به صورت IP) و سپس آزمایش بی‌دردی ناشی از دارو توسط روش صفحه داغ در یک دوره زمانی ۶۰ دقیقه هر ۱۵ دقیقه یک بار انجام گرفت.

سری سوم آزمایش‌ها- در کل ، ۱۶ گروه ۹ تایی موش مورد آزمایش قرار گرفتند. در ۸ گروه اول ابتدا یک گروه حلال و در هر دو دسته، سه گروه دوزهای مختلف سرولیین (۲۵درصد،۵درصد و ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم) را به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند و دوباره همین آزمایش در ۸ گروه بعدی توسط همان داروها با همان مقادیر نیم ساعت قبل از تزریق مرفین به میزان ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم تکرار شد. همه موش‌ها دریک‌دوره ۶۰ دقیقه‌ای، هر ۱۵ دقیقه یک بار بی دردی شدند. در محاسبه‌های

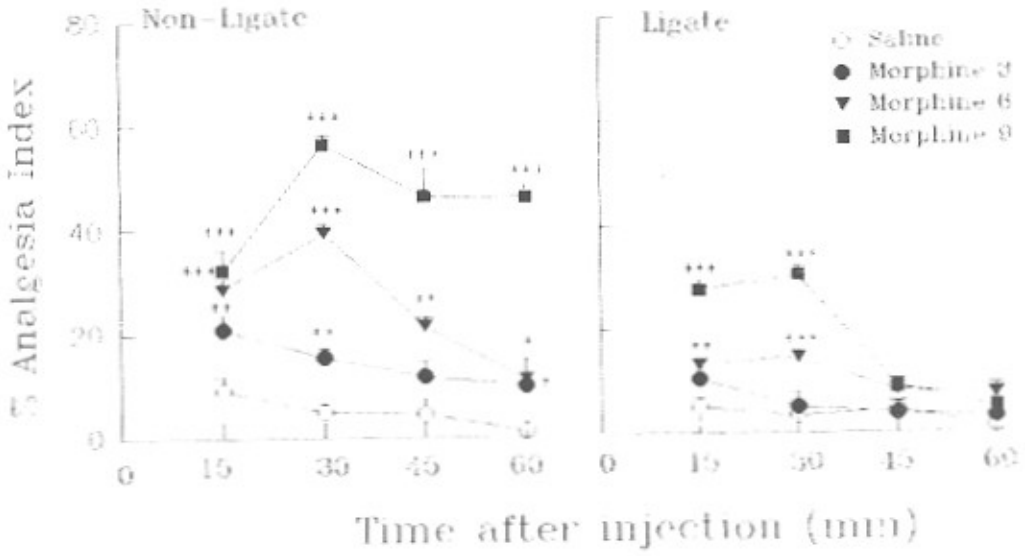
آماری و رسم نمودارها به دلیل تعدد گروهها و نقاط خیلی زیاد که باعث اشکال در رسم نمودار بود، فقط ضریب بی‌دردی مربوط به زمان ۳۰ دقیقه (که بهترین زمان برای گرفتن پاسخ می‌باشد) پس از تزریق آخربه عنوان پاسخ محاسبه گردید .

سری چهارم آزمایش‌ها- درکل ، ۱۶ گروه ۹ تایی موش که در دودسته موشهای جراحی نشده و جراحی شده بودند مورد آزمایش قرار گرفتند. در هر دو دسته، ابتدا یک گروه به عنوان شاهد حلال، یک گروه سرولیین با دوز ۵درصد میلی گرم بر کیلوگرم، سه گروه دوزهای مختلف پروگلومایدد(۲۰،۴۰،و ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و سه گروه پروگلومایدد را با همان دوزها ۵ دقیقه قبل از سرولیین ۵درصد میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند و آزمایش بی‌دردی آنها با روش صفحهٔ داغ در یک دوره زمانی ۶۰ دقیقه‌ای هر ۱۵ دقیقه یک بار بعد از آخرین تزریق انجام گرفت. در محاسبات آماری و رسم نمودارها به دلیل تعدد گروهها و عدم امکان ترسیم همه نقاط در همه زمانها بی دردی حیوان در ۳۰ دقیقه به عنوان پاسخ اصلی محسوب گردید.

محاسبات آماری- داده‌ها به صورت Mean±SEM گروههای حیوانی ارایه‌شده است. ANOVA دو طرفه یا سه طرفه (two-way or three-way ANOVA) با روش Newman-keuls test برای سنجش معنی دار بودن نتایج به کار رفت. اختلاف‌های با P<٪۵ معنی دار تلقی گردید.

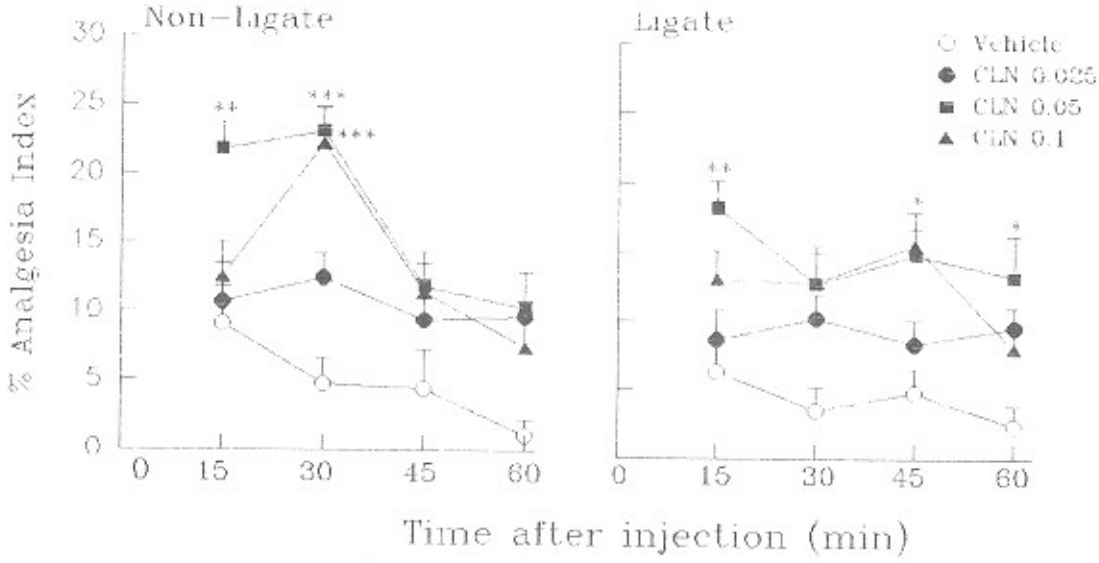
یافته‌ها

سری اول اثر ضد دردی مرفین- نمودار (۱) بی‌دردی به وجود آمده توسط مرفین در موش‌های دست نخورده و جراحی شده را نشان میدهد. ANOVA سه طرفه در مورد Time-course اثرات دوزهای مختلف زمین (۳،۶،۹ میلی گرم بر کیلوگرم) در دو دستهٔ موش‌ها اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۰۱). در ضمن، پاسخ مرفین یا بی‌دردی ناشی از تزریق مرفین در موش‌های جراحی شده در مقایسه با موش‌های سالم کاهش یافته است. به عبارت دیگر، بستن یا گره زدن عصب سیاتیک به طور معنی‌داری پاسخ به مرفین را کاهش می‌دهد(P<۰/۰۰۰۱).



نمودار ۱- میزان بی‌دردی ناشی از مقادیر مختلف مرفین درموش‌های دست‌نخورده و موشهای با عصب سیاتیک گره‌زده در روش صفحه داغ

*** P<۰/۰۰۰۱ ** P<۰/۰۱ *P<۰/۰۵

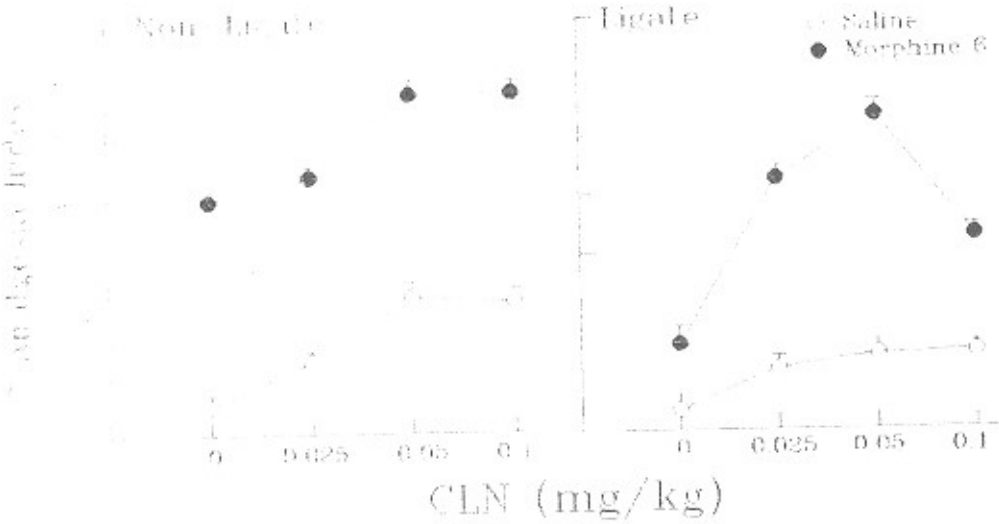


نمودار ۲ـ میزان بی دردی ناشی از مقادیر مختلف سرولیین درموشهای دست نخورده و موشهای با عصب سیاتیک گره زده در آزمایش صفحه داغ.

*** P<۰/۰۰۱ ** P<۰/۰۱ * P<۰/۰۵

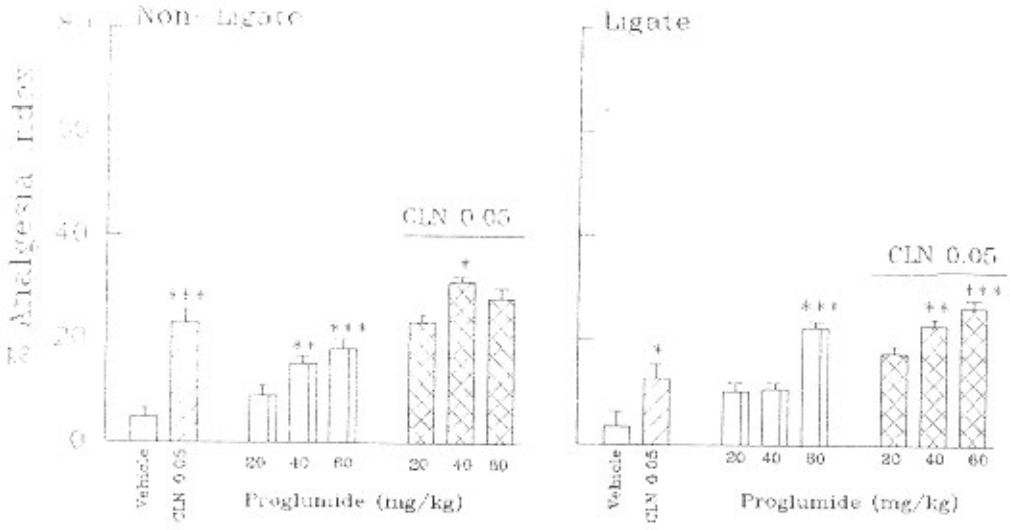
سری دوم اثر ضد درد سرولیین- آزمون آماری به کار رفته در این نمودار، ANOVA سه طرفه می‌باشد که در مورد Time course پاسخ ناشی از دوزهای مختلف سرولیین (۲۵درصد،۵درصد، و ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم) در موشهای جراحی نشده و جراحی شده از نظر آماری اختلاف معنی داری مشاهده نگردید و بی‌دردی ناشی از سرولیین در هر دو دسته موش‌ها به صورت وابسته به دوز می‌باشد (P<۰/۰۰۰۱). گره زدن عصب سیاتیک تغییر معنی داری در پاسخ به داروی سرولیین در روش صفحه داغ به وجود نیاورد (نمودار ۲).

سری سوم اثر بی دردی ناشی از سرولیین در حضور و عدم مرفین - آزمون آماری ANOVA دو طرفه یک اختلاف معنی دار در حیوانات دست نخورده در مورد پاسخ موشها زمانی که فقط سرولیین با دوزهای ۰/۰۲۵ و ۰/۰۵ و ۰/۱ میلی گرم کیلوگرم گرفته بودند، در مقایسه با زمانی که سرولیین را قبل از مرفین ۶ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت کرده بودند نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۰۱). پاسخ مشابه در حیوانات جراحی شده هم مشاهده می‌گردد (P<۰/۰۰۰۱). محاسبه‌های بعدی نشان داد سرولیین پاسخ به مرفین را در موشهای جراحی شده تقویت کرده است (P< ۰/۰۰۰۱) امّا در دستهٔ موشهای دست نخورده این تقویت اثر به صورت معنی‌دار نمی‌باشد (نمودار ۳).



نمودار ۳ـ اثر مقادیر مختلف سرولیین بر روی بی دردی ناشی از مرفین (۶mg/kg) در موش‌های دست نخورده و موش‌های با عصب سیاتیک گره زده در روش صفحه داغ

سری چهارم اثرات بی دردی به کارگیری پروگلوماید به تنهایی یا توأم با سرولیین - اثر سرولیین در حضور و عدم حضور پروگلوماید در نمودار (۴) ذکر شده است. آزمون ANOVA دو طرفه یک اختلاف معنی دار بین پاسخ سرولیین با مقدار ۰/۰۵ میلی گرم بر کیلوگرم، پروگلوماید با مقادیر ۲۰، ۴۰ و ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم و سرولیین همراه با پروگلوماید در موشهای جراحی نشده مشاهده می‌گردد (P<۰/۰۰۰۱) و همین نتیجه در دسته موشهای با عصب سیاتیک‌گره زده حاصل شده است (P<۰/۰۰۰۱). محاسبه‌های بعدی نشان داد که پروگلوماید ،سرولیین یا مصرف توأم دو دارو ایجاد بی‌دردی می‌کند اما تداخل معنی داری بین دو دارو در گروه دست نخورده و در گروه جراحی شده مشاهده نگردید.



نمودار ۴ـ اثر سرولیین یا پروگلوماید به تنهایی و به صورت توأم با هم در موشهای دست نخورده و موش‌های با عصب سیاتیک گره زده در روش تست صفحه داغ ۰/۵ P<۰/۰۰۰۱ ,***P<۰/۰۱ ,*P<۰/۰۵

بحث

تحقیق نشان داد که موشهای با عصب سیاتیک گره زده در مقایسه با موشهای دست نخورده در روش صفحه داغ پاسخ کمتری نسبت به مرفین نشان دادند که این نتیجه مؤید مطالعه‌های قبلی در این زمینه بود و این موضوع فرضیه افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی و همین طور افزایش فعالیت پروتیین کیناز C و (یا) نیتریک اکسید(NO) به عنوان تغییرات داخل سلولی مشترک درمکانیسم درد ناشی از صدمه به عصب محیطی و تحمل به مرفین بود (۱۸،۱۷، ۱۶).

کله‌سیستوکینین (CCK)، یک نوروپپتید مهم در مغز می‌باشد که به طور وسیعی در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) منتشر است (۱۹) و به ویژه به شکل CCK۸ کتاپپتید سولفاته دارای نقش مهمی در CNS می‌باشد. گزارش‌های زیادی مبنی بر نقش CCK در بی‌دردی، تحمل به ۸ اوپیوییدها مانند مرفین و یا وابستگی به اوپیوییدها وجود دارد (۱۱، ۱۰،۹،۸،۷،۶). پیشنهاد شده کله سیستوکنین در نخاع نقش مهمی در تعدیل (Modulatory) بی دردی ناشی از اوپیوییدها ایفا می‌کند(۲۴،۲۳،۲۲،۲۱،۲۰،۴). عملکرد CCK حداقل از دو جایگاه اتصال یا توسط دو نوع گیرنده انجام می‌گیرد که آنها را به گیرنده‌های CCK-A و CCK-B تقسیم می‌کنند (۲۵). در مطالعه حاضر، آزمایش‌هایی طراحی گردید که یک الگوی نوروپاتی حیوانی ایجاد کرده و پاسخ‌هایی را که در بررسی‌های قبلی بیان گردیده بررسی کند(۲۶). در این مطالعه ،اثرات سرولیین و مرفین در موشهای دست نخورده و موشهای با عصب سیاتیک گره زده مقایسه شد با توجه به این که در وقوع درد نوروپاتیک احتمالاً بیش از یک روند پاتوفیزیولوژیک دخالت دارد، دخالت گیرنده‌های NMDA و گیرنده‌های CCK در تحمل به اوپیوییدها و بی دردی ناشی از آنها و درنتیجه در درد نوروپاتیک مطرح می‌باشد. نتایج حاضر نشان داد که سرولیین بیشتر در ارتباط با گیرنده‌های CCK-B در تأیید مطالعه‌های قبلی (۲۷،۲۸) یک بی دردی وابسته به دوز به وجود می‌آورد. این فرضیه توسط مطالعات دیگری که سرولیین بی دردی ناشی از مرفین را افزایش می‌دهد(۲۹) حمایت می‌شود. پاسخ به دارو در موشهای با عصب سیاتیک گره زده کاهش نیافت. این یافته می‌تواند به این تصور منجر گردد که این دارو در دردهای نوروپاتیک مفید خواهد بود. این موضوع هم چنین به کمک نتایج دیگر ما مبنی برافزایش اثر ضددرد مرفین توسط سرولیین بیشتر حمایت می‌شود.

آنتاگونیست رسپتورهای CCK، پروگلومایدِ قادر به کاهش اثر داروی سرولیین نبود اما خودش به تنهایی ایجاد بی دردی نموده است که اشاره به مکانیسم‌های گیرنده‌های پیش سیناپسی و تحریک آزادسازی از آنها می‌کند. بنابراین، تحقیق حاضر و گزارش‌های موجود، مبین این نکته است که سیستم CCK ارژیک با مکانیسم‌های ناشناخته در تعدیل درد دخالت دارد. به هر حال، رسیدن به مرحلهٔ اثبات به کارگرفتن این داروها به صورت بالینی تحقیقات فراوانی را نیاز دارد.

References:

1. Foley KM. Clinical tolerance to opioids. Bashaum AI. Besson JM. (Eds). Towards a new

Pharmacology of Pain. Chicester: John Willey; 1991: 181-204.

2. Inturrisi CE. Opioid analgesic therapy in cancer pain. In: Foley KM. Bonica JJ. Ventafridds V. (Eds). Advances in Pain research and therapy. New york: Raven; 1990: 133-154.

3. Rowbotham MC. Managing post-herpetic neuralgia with opioids and local anaesthetics. Ann Neurol. 1994; 35: 46S-59S.

4. Faris PL. Komisaruk BP. Watkins L. Mayer DA. Evidence for the neuropeptide cholecystolinin as an antagonist of opiate analgesia. Science. 1983; 219: 310-312.

5. Lavinge GJ. Millington WR. Mueller GP. The cck-A and cck-B receptor antagonists rats exposed to a voval envirovment. Neuropeptides. 1992; 21: 111-120.

6. Woodruff FN. Hughes J. Cholecystokinin antagonists. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1991; 31: 469-501.

7. Zarrindat MR. Zabihi A. Rezayat M. Rakhshandeh H. Ghazi-khansari M. Hosseini R. Effects of caerulein and CCK antagonists on tolerance induced to morphine antinocieption in mice. Pharmacol Biochem Behav. 1997; 58: 173-178.

9. Zarrindast MR. Malekazdeh A. Rezayat M. Ghazi khansari M. Effects in mice. Pharmacol Toxicol. 1995; 77: 360-364.

10. Rezayat M. Nikfar SH. Zarrindast MR. CCK receptor activation may prevent tolerance to morphine in mice. Eur J Pharmacol. 1995; 245: 21-26.

11. Zarrindast MR. Rezayat M. Caerulein changes morphine-induced analgesia depending on pretereatme times. Gen Pharmaol. 1994; 245: 311-316.

12. Mao J. Price DD. Mayer DJ. Experimental mononeuropathy reduces the antinociciptive effects of morphine : implications for common intracellular mechanisms involved in morphine toleanse and neuropathic pain. Pain. 1995; 61: 352-364.

13. Ossipov MH. Nichols ML. Bian D. Porreca F. Inhibition by spinl morphine of the tail- flick response is attenuated in rats with nerve infury. Neuro Lief. 1995; 199: 1-4.

14. Seltzer Z. Dubner R. Shir Y. A novel behavioural codel of neuropathic pain disorders prouced in rats by partial sciatic nerve injury in rats. Pain. 1990; 43: 205-218.

15. Eddy NB. Leimbach D. Synthetic analgesics. Dithienylbutyl and dithienglbullamines. J Pharancol Exp. Ther. 1953; 107: 385-393.

16. Mao J. Mayer DJ. Hayes RL. Price DD. Spatial patterns of increase spinal cord membrane-

bound protien kinase C and the relation to increased in C-2-deoxyglucose metabolite activity in rats with painful peripheral mononeruropathy. J Neurophysiol. 1993; 70: 470-481.

17. Mayer DJ. Mao J. Price DD. The development of morphine tolerance is associaed with changes in memnrad in membrane-bound protein C in the rat spinal cord. Soc Neurosci (Abst). 1993; 19: 1796.

18. Meller ST. Pechman PS. Gebhart Gf. Nitric oxide mediates thermal hyperalgesia peroduced in a rat model of neuropaathic pain in the rat. Neuroscience. 1992; 50: 7-10.

19. Baber NS. Dourich CT. Hill DR. The role of cck, Caerulein and ccK antagonist in nociception. Pain. 1989; 39: 307-328.

20. Hill RG. Hughes J. Pittaway KM. Antinocieptive action of cholecystokinin octapeptide (CCK-8) and related Peptides in rats and mice : Effects of naloxoneand peptides inhibitors. Neuropharmacology. 1987; 26: 289-300.

21. Jurna I. Zetler G. Antinocicceptive effect of centrl administered caerulein and cholecystoKinin octapeptide (CCK-8). Eur J Pharmacol. 1981; 73: 323-333.

22. Magnuson DST. Sullivan AF. Simonner G. Roquest BP. Dickenson AH. Differenttial interacions of cholecystokinin and FLFQPARE-NH2 with m and d opioid analgesia in the rat spinal cord. Neuropharmacol. 1990; 16: 213-218.

23. Slaninova J. Knapp RJ. Wu J. Fang SN. Opioid receptor binding properties of analgesic analoges of cholemystokinin octapeptide. Eur J Pharmacol. 1991; 200: 195-198.

24. Suh HH. Collins KA. Tseng F. Intrathecal cholecystokinin octapeptide attenuates the analgesia and release of immunoreactive Met-enkephaline induced by intraventricular B-endorphin in the rat. Neuropeptides. 1992; 21: 131.

25. Moran TH. Robinson PH. Goldrich MS. Two brain cholecystokinin receptors: Implications for behavioral actins. Brain Rev. 1987; 362: 173-179.

26. Malmberg AB. Basbaum AL. Partial sciatic nerve injury in the mouse as a model it neuropahic pain : behaviora and neuroanatomical correleates. Pain. 1998; 76: 215-222.

27. Vaccarino AL. Clavier MC. Blockade of tolerance to stress-induced analgeia by MK-810 in mice. Pharmacol Biochem Behav. 1994; 56:435-239.

28. Valaerde O. Maldonado R. Fournie-Zaluski MC. Cholecystokinin B antagonists strongly potentiate antinociception mediated by endogenous enkephalins. J Pharmacol Exp Ther.

1994; 270: 77-99.

29. Rezayar M. Oreizi S. Zarrindast MR. Caerukein may potentiate morphine-induced antimociception by cholecystokinin-A and/or cholecystokinin-B receptor mechanisms. 1996; 28: 337-340.