

## بررسی تأثیر متیل فنیدات بر اثر ضد دردی متادون در موش صحرائی

بابک زنجانی<sup>۱</sup>، دکتر محمد رامان مولودی<sup>۲</sup>، دکتر اسماعیل ایزدپناه<sup>۳</sup>، دکتر کامبیز حسن زاده<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** از مشکلات استفاده از اپیوئیدها، تحمل به اثرات ضد دردی است. یکی از راه‌های کاهش دوز مصرفی و در نتیجه، تحمل و وابستگی به اپیوئیدها اضافه نمودن عوامل غیر اپیوئیدی به رژیم دارویی است. از طرفی، مطالعات نشان داده است که استفاده مکرر از داروی متیل فنیدات، که از دسته آمفتامین‌ها است، سبب افزایش بیان گیرنده‌های اپیوئیدی مو و کاهش درد می‌شود. بنابراین، در این مطالعه به بررسی اثر متیل فنیدات بر اثر ضد دردی متادون پرداخته شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه، از ۹ گروه ۸ تایی موش صحرائی نر نژاد ویستار در محدوده‌ی وزنی  $20 \pm 270$  گرم استفاده شد. گروه‌ها شامل گروه شاهد (دریافت کننده‌ی نرمال سالین)، سه گروه دریافت کننده‌ی متیل فنیدات (۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، سه گروه دریافت کننده‌ی متادون (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دو گروه ترکیبی متادون (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با متیل فنیدات (۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بود. تأخیر در احساس درد با استفاده از دستگاه درد حرارتی (آزمون پلانتر) بررسی شد.

**یافته‌ها:** مصرف متیل فنیدات به صورت خوراکی فقط در دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای اثر ضد دردی بود. همچنین، ترکیب دوزهای غیر مؤثر متیل فنیدات به همراه ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم متادون، اثرات ضد دردی متادون را در دقیقه‌ی ۶۰ پس از مصرف خوراکی به طور معنی‌داری افزایش داد.

**نتیجه‌گیری:** به طور کلی، متیل فنیدات اثر ضد دردی متادون در مدل حیوانی را افزایش داد.

**واژگان کلیدی:** درد، متادون، متیل فنیدات، تست پلانتر

**ارجاع:** زنجانی بابک، مولودی محمد رامان، ایزدپناه اسماعیل، حسن زاده کامبیز. بررسی تأثیر متیل فنیدات بر اثر ضد دردی متادون در

موش صحرائی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۲۷): ۳۱۶-۳۲۵

می‌باشد (۱). دسته‌های مختلفی از داروهای کاهنده‌ی درد در بازار دارویی وجود دارد که شامل اپیوئیدها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، ضد افسردگی‌ها و ضد تشنج‌ها است. اگرچه این داروها درد را کم می‌کنند، اما در مجموع اثراتشان ناکامل و همراه با عوارض جانبی و یا ایجاد تحمل می‌باشد (۲). از مشکلات و عوامل محدود کننده‌ی مصرف این

#### مقدمه

درد به عنوان مجموعه‌ی پیچیده‌ای از تجارب ناخوشایند حسی، عاطفی و شناختی ناشی از آسیب بافتی و تظاهرات واکنش‌های اتونومیک، سایکولوژیک و رفتاری تعریف شده است. درد به طور معمول حاصل فشارها و دماهای شدید و یا ناشی از مواد سمی و آزاد شدن واسطه‌های التهابی

۱- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر کامبیز حسن زاده

(۶). یکی از روش‌های کاهش تحمل و وابستگی به اپیوئیدها، کاهش دوز مصرفی می‌باشد که البته این کار برای داشتن اثرات ضد دردی مطلوب، یک عامل محدود کننده محسوب می‌شود. از سوی دیگر، اضافه نمودن عوامل غیر اپیوئیدی به رژیم درمانی بیماران مبتلا به دردهای حاد و مزمن، می‌تواند در پیشگیری از بروز تحمل و کاهش عوارض افزایش دوز مؤثر باشد. افزودن متیل فنیدات به رژیم اپیوئیدی، شاید بتواند میزان حساسیت به اثر ضد دردی این داروها را افزایش دهد و به کاهش دوز به منظور پیشگیری از بروز تحمل کمک کند. بنابراین در این مطالعه با در نظر گرفتن مطالب فوق، تأثیر متیل فنیدات بر اثر ضد دردی متادون در موش‌های صحرایی بررسی شد.

### روش‌ها

در مطالعه‌ی حاضر از ۹ گروه ۸ تایی موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (تهیه شده از مؤسسه‌ی رازی، کرج) در محدوده‌ی وزنی  $20 \pm 270$  گرم استفاده شد. حیوانات در اتاقی تحت سیکل روشنایی / تاریکی ۱۲ ساعته (شروع روشنایی ساعت ۸ صبح) با دمای  $23 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد در قفس‌هایی از جنس پلی‌پروپیلن (در هر قفس ۴ سر موش) نگهداری شدند. حیوانات در طول دوره‌ی نگهداری و قبل از شروع آزمایش، به آب و غذا دسترسی آزادانه داشتند. تمام آزمایش‌ها در عصر و مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد (۸). گروه‌های آزمایش شامل گروه شاهد (دریافت کننده‌ی ۱ میلی‌لیتر نرمال سالین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، سه گروه دریافت کننده‌ی متیل فنیدات (دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم

داروها در بیماران مبتلا به دردهای حاد و مزمن، تحمل به اثرات ضد دردی و وابستگی به اپیوئیدها است. تحمل (Tolerance) حالتی است که در آن به دنبال مصرف چندین بار یک دارو، اثرات دارو در مصارف بعدی با مقادیر ثابت و یکسان کاهش می‌یابد (۳). بنابراین، یافتن داروهای ضد درد با مکانیسم‌های عمل متفاوت و عوارض کم، امری ضروری به نظر می‌رسد. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از داروهای محرک اعصاب مانند متیل فنیدات در روزهای ابتدایی زندگی حیوانات، تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را در دوران پس از بلوغ کاهش می‌دهد (۴). متیل فنیدات از دسته‌ی آمفتامین‌ها بوده، آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی مهم از جمله نوراپی‌نفرین و سروتونین را افزایش می‌دهد و به منظور کاهش علائم اختلال بیش‌فعالی همراه با فقدان تمرکز به کار برده می‌شود. از طرف دیگر، مطالعات نشان داده‌اند داروها و عواملی که بتوانند بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین را کاهش دهند، در کاهش درد مؤثر هستند (۵).

برخی تحقیقات گزارش کرده‌اند که متیل فنیدات سبب افزایش غلظت دوپامین در سیناپس و در نتیجه بالا بردن سطح خلق می‌شود (۶). همچنین، در مطالعه‌ای مشخص شد که استفاده‌ی مکرر از داروهای محرک اعصاب مانند متیل فنیدات، باعث افزایش بیان گیرنده‌های اپیوئیدی مو می‌گردد (۷). متادون به عنوان یک آگونیست قوی گیرنده‌ی مو، اغلب در کاهش دردهای حاد و مزمن به خصوص در بیماران مبتلا به سرطان استفاده می‌شود. همان‌گونه که بیان شد، تحمل به اثرات ضد دردی اپیوئیدها از موانع و مشکلات مصرف آن‌ها در این گروه از بیماران است

گرفتن در معرض منبع حرارتی ۲۰ ثانیه بود و بعد از این زمان، منبع حرارت به صورت خودکار قطع می‌شد. در هر گروه بعد از ثبت مدت زمان تأخیر پایه، تزریق داروها برای هر حیوان انجام می‌گرفت. ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق داروها، مدت زمان تأخیر به صورت درصد حداکثر اثر ممکن (Maximum permissible effect یا MPE) ثبت گردید (۱۰).

$$\%MPE = \frac{\left[ \text{مدت زمان تأخیر پایه (ثانیه)} - \text{مدت زمان تأخیر بعد از تجویز دارو (ثانیه)} \right]}{\left[ \text{مدت زمان تأخیر پایه (ثانیه)} - \text{حداکثر زمان قطع منبع حرارت (ثانیه)} \right]} \times 100$$

برای ارزیابی اثرات کلی تسکین درد، سطح زیر منحنی (Area under curve یا AUC) نمودار MPE در مقابل زمان در تمام گروه‌ها محاسبه گردید. به منظور محاسبه‌ی AUC، از قانون ذوزنقه استفاده شد. نتایج به صورت میانگین درصد MPE و خطای استاندارد برای ۸ موش در هر گروه بیان شد. به منظور مقایسه‌ی MPE و AUC بین گروه‌های تیمار در هر روز، از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (One way ANOVA) استفاده شد و به دنبال آن آزمون تعقیبی Tukey برای تحلیل آماری در مقایسه‌های چندگانه مورد استفاده قرار گرفت.  $P < 0/05$  در همه‌ی تحلیل‌ها معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

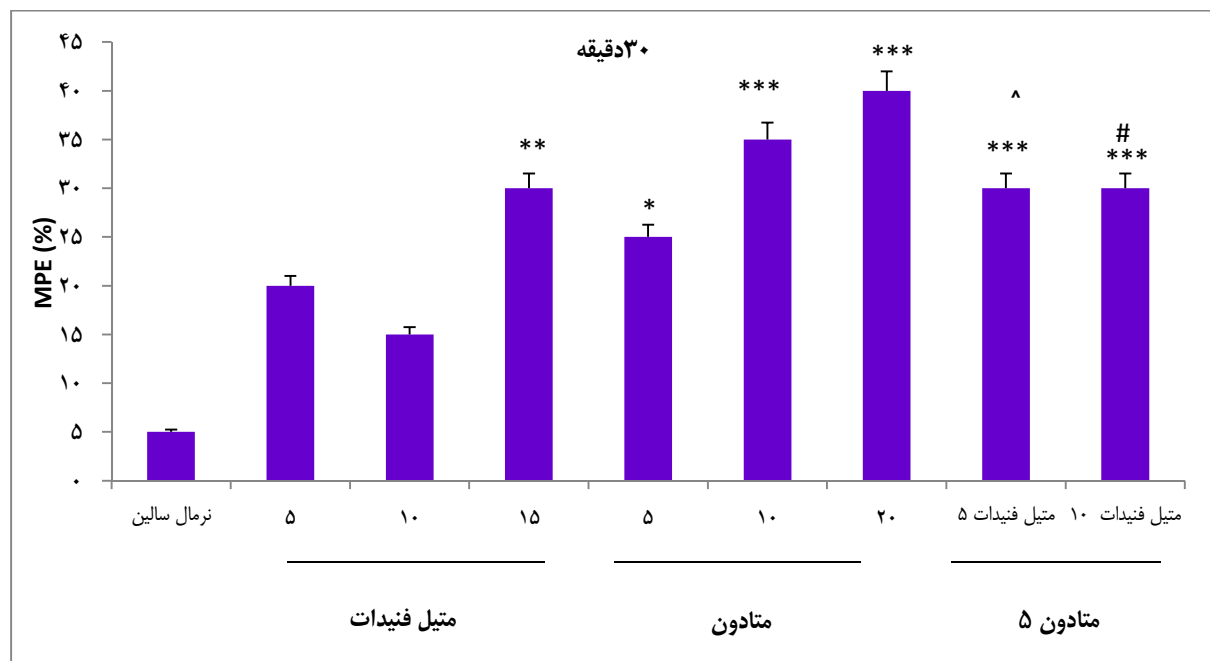
شکل ۱ اثر ضد دردی دوزهای مختلف متیل فنیدات (۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، متادون (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گاوژ هم‌زمان متادون (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و متیل فنیدات (۵ و ۱۰

وزن بدن)، سه گروه دریافت‌کننده‌ی متادون (دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و دو گروه دریافت‌کننده‌ی ترکیب متیل فنیدات (دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به همراه متادون (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بود. قرص متیل فنیدات (متیل فنیدات هیدروکلراید) ۱۰ میلی‌گرم محصول شرکت Novartis فرانسه تبدیل به پودر شده، در نرمال سالین حل گردید و مورد گاوژ قرار گرفت. شربت متادون ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر محصول شرکت داروپخش - ایران نیز به صورت گاوژ به حیوان داده شد.

درد با استفاده از دستگاه درد حرارتی (به روش Hargreaves)، مورد بررسی قرار گرفت. در این فرایند قبل از شروع آزمون رفتاری، حیوان به مدت ۳۰ دقیقه در دمای کنترل شده‌ی  $23 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد به منظور تطابق، در محفظه‌ی شفاف دستگاه پلانتر قرار داده شد و منبع حرارتی که قابلیت جابه‌جایی و تحرک داشت، به طور مستقیم در زیر سطح کف پای عقبی حیوان قرار داده شد. زمانی که منبع حرارتی فعال می‌شد، دستگاه یک محرک مداوم حرارتی به کف پای عقبی حیوان اعمال می‌نمود و این محرک بعد از مدت زمان کوتاهی باعث ایجاد درد و عکس‌العمل واضح دور کردن پا می‌شد. مدت زمان بین اعمال محرک حرارتی به کف پای عقبی حیوان و عکس‌العمل دور کردن پا به عنوان زمان تأخیر در نظر گرفته شد (۹). مدت زمان تأخیر پایه برای هر حیوان (میانگین سه بار اندازه‌گیری) محاسبه گردید. همچنین، شدت نور طوری تنظیم شده بود که مدت زمان تأخیر پایه، ۱۰-۸ ثانیه باشد. به منظور جلوگیری از آسیب بافت، حداکثر زمان قرار

گاوآژ، متیل فنیدات فقط در دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم سبب کاهش درد در مقایسه با گروه نرمال سالیین شد ( $P < 0/010$ ). در گروه‌های دریافت کننده‌ی متادون در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، اثر ضد دردی مشاهده گردید. در گروه‌های دریافت کننده‌ی هم‌زمان متادون و متیل فنیدات، احساس درد در مقایسه با گروه نرمال سالیین تفاوت معنی داری را نشان داد ( $P < 0/010$ ). از سوی دیگر، بر اساس یافته‌ها اثر ضد دردی ترکیب متادون و متیل فنیدات در مقایسه با گروه دریافت کننده‌ی متیل فنیدات به تنهایی، به طور معنی داری بیشتر بود ( $P < 0/050$ ). همچنین، در این زمان اثر ضد دردی ترکیب این دو دارو بیشتر از متادون به تنهایی مشاهده شد ( $P < 0/050$ ) (شکل ۲).

میلی گرم بر کیلوگرم) را ۳۰ دقیقه بعد از گاوآژ نشان می‌دهد. همان گونه که مشاهده می‌شود، متیل فنیدات فقط در دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم سبب کاهش درد در مقایسه با گروه نرمال سالیین شد ( $P < 0/010$ ). اثر ضد دردی در گروه‌های دریافت کننده‌ی متادون در تمام دوزها مشاهده گردید. همچنین، یافته‌ها کاهش معنی دار درد در گروه‌های دریافت کننده‌ی هم‌زمان متادون و متیل فنیدات در مقایسه با گروه نرمال سالیین را نشان داد ( $P < 0/001$ ). از طرف دیگر، اثر ضد دردی ترکیب متادون و متیل فنیدات به طور معنی داری بیشتر از گروه دریافت کننده‌ی متیل فنیدات به تنهایی بود ( $P < 0/050$ )، اما اثر ضد دردی این ترکیب بیشتر از متادون به تنهایی نبود. در خصوص ارزیابی در زمان ۶۰ دقیقه پس از



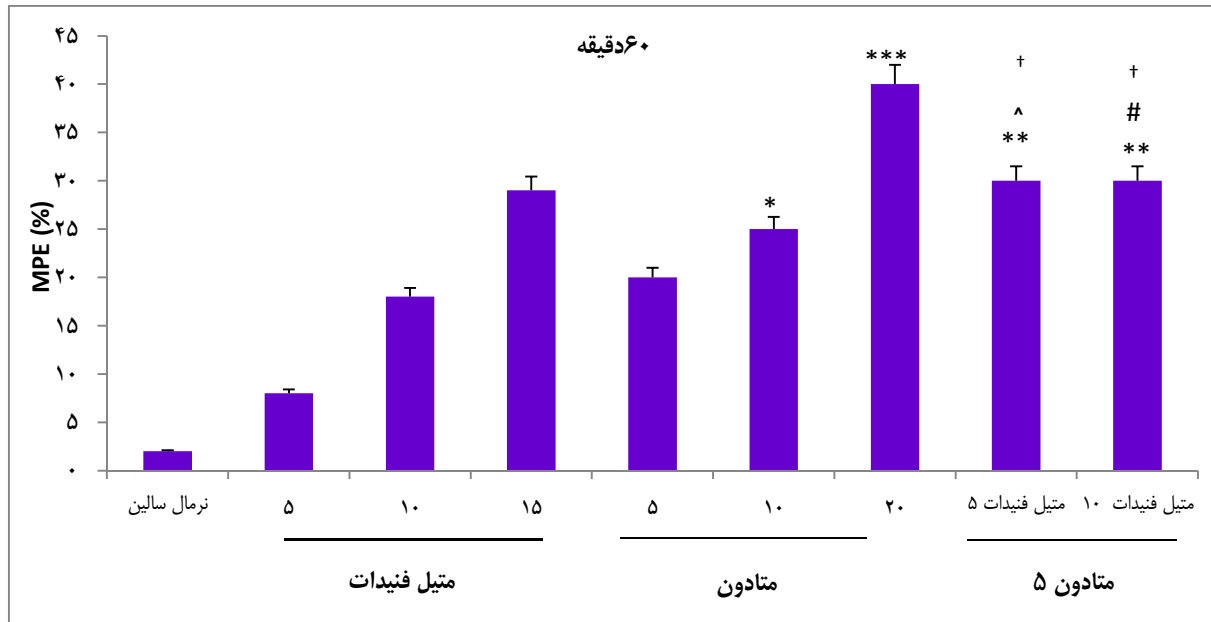
شکل ۱. مقایسه‌ی اثر ضد دردی گاوآژ دوزهای مختلف متیل فنیدات، متادون و تجویز هم‌زمان متادون و متیل فنیدات ۳۰ دقیقه بعد از گاوآژ

هر ستون بیانگر میانگین MPE و انحراف معیار برای ۸ سر موش صحرائی می‌باشد.

\*  $P < 0/050$ , \*\*  $P < 0/010$ , \*\*\*  $P < 0/001$  تفاوت معنی دار با گروه نرمال سالیین؛ ^  $P < 0/050$  تفاوت معنی دار با گروه متیل فنیدات ۵ میلی گرم

بر کیلوگرم؛ #  $P < 0/050$  تفاوت معنی دار با گروه متیل فنیدات ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم

Met: Methadone; MPE: Maximum permissible effect



شکل ۲. مقایسه‌ی اثر ضد دردی گاوآژ دوزهای مختلف متیل فنیدات، متادون و تجویز هم‌زمان متادون و متیل فنیدات ۶۰ دقیقه بعد از گاوآژ هر ستون بیانگر میانگین MPE و انحراف معیار برای ۸ سر موش صحرایی می‌باشد.

$P < 0.05^*$ ,  $P < 0.01^{**}$  و  $P < 0.001^{***}$  تفاوت معنی‌دار با گروه نرمال سالین؛  $P < 0.05^{\wedge}$  تفاوت معنی‌دار با گروه متیل فنیدات ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛  $P < 0.05^{\#}$  تفاوت معنی‌دار با گروه متیل فنیدات ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛  $P < 0.05^{\dagger}$  تفاوت معنی‌دار با گروه متادون ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم  
**Met: Methadone; MPE: Maximum permissible effect**

۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، متادون ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گاوآژ هم‌زمان متادون ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و متیل فنیدات ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را در طول دوره‌ی زمانی ۱۲۰ دقیقه بعد از گاوآژ نشان می‌دهد. ترکیب متادون و متیل فنیدات در مجموع زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از گاوآژ، اثر ضد دردی بیشتری از متادون و متیل فنیدات به تنهایی داشت.

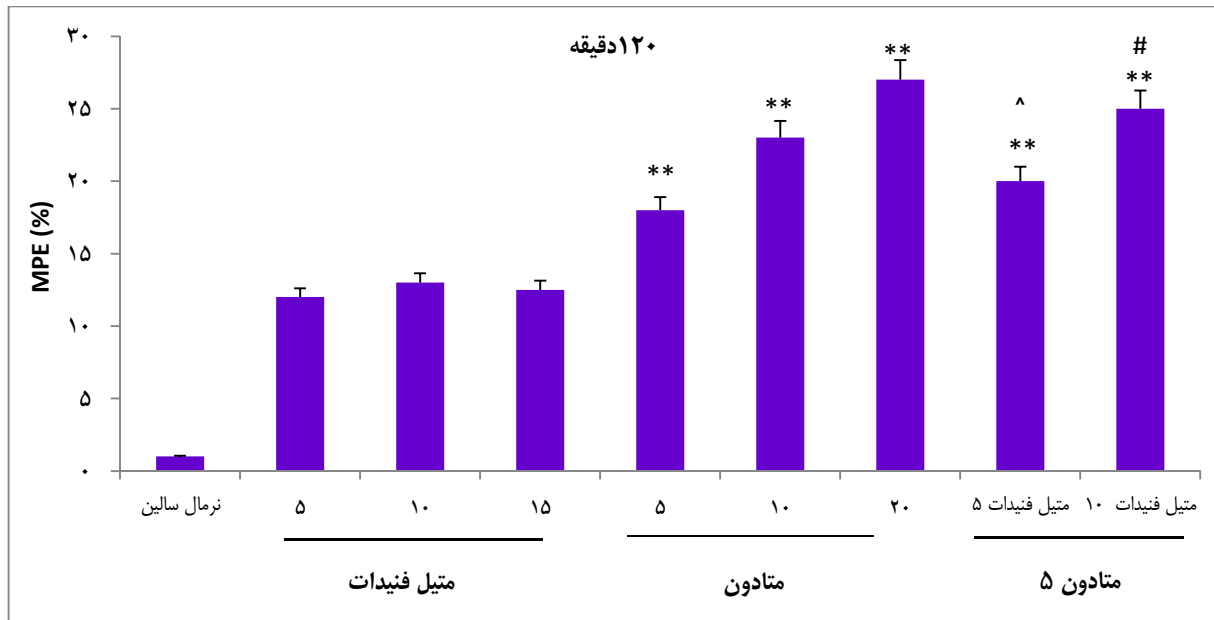
بر اساس داده‌های جدول ۱، سطح زیر منحنی (AUC) نمودار MPE در مقابل زمان برای هر گروه در دوره‌ی زمانی ۱۲۰ دقیقه بعد از گاوآژ محاسبه شد. یافته‌های این بخش حاکی از آن است که متیل فنیدات در دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و متادون در تمام دوزهای به کار رفته در مطالعه‌ی حاضر، اثر ضد دردی داشت. همچنین، متیل فنیدات در دوزهای ۵ و

یافته‌ها نشان داد که ۱۲۰ دقیقه بعد از گاوآژ، متیل فنیدات در هیچ کدام از دوزها سبب کاهش درد در مقایسه با گروه نرمال سالین نشد؛ در حالی که در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی متادون، اثر ضد دردی در همه‌ی دوزها مشاهده گردید. علاوه بر این، کاهش درد در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی هم‌زمان متادون و متیل فنیدات دارای تفاوت معنی‌داری با گروه نرمال سالین بود ( $P < 0.01^*$ ). از طرف دیگر، اثر ضد دردی ترکیب متادون و متیل فنیدات در مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی متیل فنیدات به تنهایی، به طور معنی‌داری بیشتر بود ( $P < 0.05^*$ )، اما اثر ضد دردی این ترکیب بیشتر از متادون به تنهایی نبود (شکل ۳).

شکل ۴ مقایسه‌ی اثر ضد دردی متیل فنیدات

کیلوگرم، اثرات ضد دردی متادون به گونه‌ای افزایش یافت که اثر آن با اثر ضد دردی متادون ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف معنی‌داری نداشت.

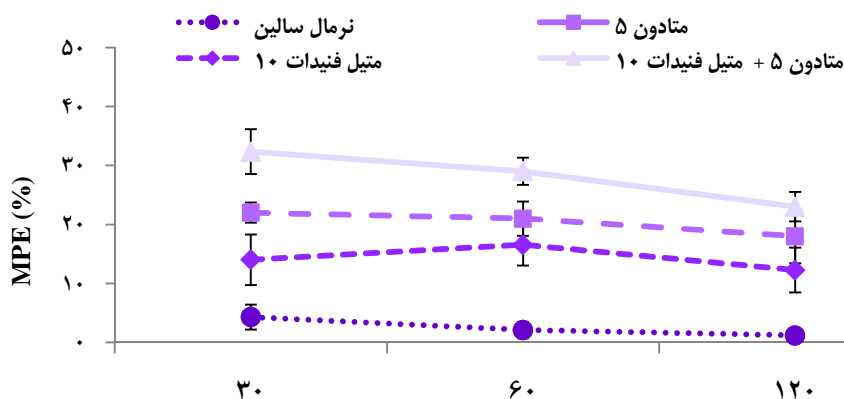
۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، اثر ضد دردی متادون را افزایش داد. تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که با اضافه نمودن متیل فنیدات به متادون ۵ میلی‌گرم بر



شکل ۳. مقایسه‌ی اثر ضد دردی گاوآژ دوزهای مختلف متیل فنیدات، متادون و تجویز هم‌زمان متادون و متیل فنیدات ۱۲۰ دقیقه بعد از گاوآژ هر ستون بیانگر میانگین MPE و انحراف معیار برای ۸ سر موش صحرایی می‌باشد.

\*\* $P < 0/01$  تفاوت معنی‌دار با گروه سالی‌ن؛  $P < 0/05$  تفاوت معنی‌دار با گروه متیل فنیدات ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ # $P < 0/05$  تفاوت معنی‌دار با گروه متیل فنیدات ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

Met: Methadone; MPE: Maximum permissible effect



شکل ۴. مقایسه‌ی اثر ضد دردی گاوآژ متیل فنیدات ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، متادون ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و تجویز هم‌زمان متادون ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و متیل فنیدات ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در طی دوره‌ی زمانی ۱۲۰ دقیقه بعد از گاوآژ هر نقطه بیانگر میانگین MPE و انحراف معیار برای ۸ سر موش صحرایی می‌باشد.

Met: Methadone; MPE: Maximum permissible effect

جدول ۱. مقادیر سطح زیر منحنی نمودار MPE (Maximum permissible effect) در گروه‌های مختلف

گروه‌ها	AUC	SEM
نرمال سالین	۲۰۵/۸۳	۹۲
متیل فنیدات ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۷۵۰/۴۳	۲۲۷
متیل فنیدات ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۸۹۰/۸۵	۲۰۰
متیل فنیدات ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم	*۱۴۹۵/۲۸	۱۳۸
متادون ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم	**۱۳۱۷/۱۸	۱۴۲
متادون ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	*۱۶۵۸/۳۷	۲۷۲
متادون ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	*۲۱۹۹/۳۴	۲۳۴
متادون ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم + متیل فنیدات ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم	*۱۶۳۸/۴۵	۱۵۲
متادون ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم + متیل فنیدات ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	*۱۷۰۱/۱۲	۱۵۵

برای محاسبه AUC از قاعده‌ی دوزنقه استفاده گردید و  $P < ۰/۰۵۰$  به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

\* $P < ۰/۰۱۰$  \*\* $P < ۰/۰۰۱$  نشان دهنده‌ی وجود اختلاف آماری معنی‌دار نسبت به گروه شاهد (نرمال سالین)

AUC: Area under curve; SEM: Standard error of the mean

متعاقب تجویز یک اپیوئید مانند مورفین می‌شود (۴-۵) که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در این زمینه همخوانی داشت. در یک مطالعه‌ی بالینی تصادفی دوسو کور که به منظور ارزیابی توانایی متیل فنیدات در تقویت اثر ضد دردی و کاهش سداسیون نارکوتیک‌ها طراحی شده بود، ۳۲ بیمار با درد مزمن به علت سرطان پیشرفته به مدت سه روز تحت درمان با متیل فنیدات (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم صبح و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ظهر) قرار گرفتند. محققین به این نتیجه رسیدند که متیل فنیدات باعث افزایش اثر ضد دردی و کاهش سداسیون نارکوتیک‌ها در بیماران مبتلا به سرطان می‌گردد (۱۱). بخش دیگری از مطالعه‌ی بالینی مذکور، به بررسی اثر ضد دردی متادون پرداخت و نتایج آن نشان داد که متادون اثر ضد دردی معنی‌داری در دوزهای به کار رفته داشت. هرچند این بررسی در دوزهای محدودی به انجام رسید، اما به نظر می‌رسد این اثر وابسته به دوز باشد (۱۱). در این راستا، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر حاکی

## بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که متیل فنیدات در دوز ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، اثر ضد دردی مناسبی ایجاد نمود؛ به طوری که ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از گاوآژ، اثر ضد دردی معنی‌داری در مقایسه با گروه دریافت کننده‌ی نرمال سالین داشت. به نظر می‌رسد که عدم وجود اثر ضد دردی متیل فنیدات در زمان ۱۲۰ دقیقه، به علت طول اثر کوتاه مدت متیل فنیدات باشد. یکی از مکانیسم‌های احتمالی بروز اثر ضد دردی متیل فنیدات را می‌توان به افزایش آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی نوراپی‌نفرین و سروتونین نسبت داد؛ چرا که اثر ضد دردی داروهای ضد افسردگی از جمله ضد افسردگی‌های سه حلقوی نیز از این طریق انجام می‌گیرد (۶).

نتایج مطالعات قبلی نشان داد که تجویز مزمن متیل فنیدات در موش‌های صحرائی قبل از شیر گرفتن آنان، باعث تقویت اثرات پاداش و ضد دردی

از طول اثر زیاد متادون بود؛ چرا که اثر ضد دردی آن پس از ۱۲۰ دقیقه از زمان گاوژ، هنوز ماندگار و نسبت به گروه نرمال سالیین معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ).

مطالعات زیادی در رابطه با اثر ضد دردی متادون صورت گرفته است و همان‌گونه که پیش‌تر نیز بیان شد، این دارو به عنوان یکی از بهترین انتخاب‌ها برای کاهش دردهای بیماران مبتلا به سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین، این دارو به علت اثر طولانی مدت، در ترک اپیوئیدها نیز به کار می‌رود (۶). ویژگی‌های مناسب متادون که شامل اثر طولانی مدت و وابستگی کم می‌باشد، به کارگیری این ماده را با استقبال بیشتری روبه‌رو نموده است.

یافته‌های حاصل از مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تجویز هم‌زمان متیل فنیدات و متادون، سبب افزایش اثر ضد دردی متادون می‌شود؛ به طوری که اثر ضد دردی در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی متیل فنیدات به همراه متادون ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه دریافت‌کننده‌ی متادون ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به تنهایی، تفاوت معنی‌داری نداشت. این نتیجه نشان می‌دهد که متیل فنیدات از افزایش دوز متادون جلوگیری می‌نماید و به نظر می‌رسد که از این اثر می‌توان در مطالعات بالینی بهره برد؛ بدین ترتیب که به منظور پیشگیری از افزایش دوز و تحمل به دارو در بیماران نیازمند به متادون و پیشگیری از اثرات خواب‌آوری متادون، می‌توان متیل فنیدات را به رژیم دارویی آن‌ها اضافه نمود.

بررسی‌های پیشین در رابطه با به کارگیری متیل فنیدات به همراه اپیوئیدها، حاکی از آن است که به کارگیری متیل فنیدات خواب‌آلودگی به اپیوئیدها را

کاهش می‌دهد. زمانی که مصرف اپیوئیدها شروع می‌گردد یا دوز آن‌ها زیاد می‌شود، خواب‌آلودگی شایع و اغلب موقتی ایجاد می‌گردد. در این موارد، داروهای محرک CNS (Central nervous system) برای خواب‌آلودگی مرتبط با اپیوئید مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها سبب تقویت عملکرد روانی-حرکتی شده، اجازه‌ی افزایش دوز اپیوئیدها را به مقدار بیشتر می‌دهد (۱۲). نتایج مطالعه‌ی Weiss و Laties نشان داد که مشتقات آمفتامین سبب معکوس شدن خواب‌آلودگی در بیماران مبتلا به سرطان دریافت‌کننده‌ی مخدر می‌شود (۱۳). همچنین، گزارش شده است که این ترکیبات سبب افزایش تحریک‌پذیری (۱۴) و معکوس شدن احساسات و نقایص شناختی القا شده با نارکوئیک‌ها شده‌اند (۱۵). Dalal و Melzack در تحقیق خود نشان دادند که دکستروآمفتامین و متیل فنیدات می‌توانند اثر ضد دردی مورفین را در آزمایش فرمالین تقویت کنند (۱۶) و این نتیجه با این‌که از مدل درد التهابی به دست آمد، تأیید‌کننده‌ی یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بود.

برخی مطالعات بر این باورند که تأثیر پیش‌درمانی با متیل فنیدات بر فعالیت ضد دردی اپیوئیدها، به سن وابسته است. در این رابطه Cyr و Morgan نشان دادند که پیش‌درمانی با متیل فنیدات، تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را در بزرگسالی تقویت می‌کند. این گروه از محققین گزارش نمودند که تماس با متیل فنیدات و متامفتامین در طی بزرگسالی، اثر ضد دردی مورفین را کاهش می‌دهد و باعث افزایش تحمل به اثرات ضد دردی مورفین می‌گردد؛ در حالی که در موش‌هایی با سنین ماقبل از شیرگیری که به طور



دارو، انجام مطالعات بالینی بیشتر پیشنهاد می‌گردد.

مزمن با متیل فنیدات پیش‌درمانی شده بودند، اثرات ضد دردی القا شده توسط مورفین تقویت شده بود (۴) که با نتایج مطالعه‌ی حاضر مشابهت نداشت.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بدین‌وسیله تشکر و سپاس خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کردستان جهت حمایت‌های مالی اعلام می‌دارند. در ضمن نتایج این مطالعه از پایان‌نامه‌ی دانشجویی مقطع دکترای عمومی پزشکی به شماره ۹۲/۵۵ استخراج گردیده است.

### نتیجه‌گیری

نتایج کلی مطالعه‌ی حاضر نشان داد که متیل فنیدات در بالاترین دوز به کار رفته، اثر ضد دردی داشت. همچنین، اضافه نمودن دوزهای پایین متیل فنیدات به متادون، سبب افزایش اثر ضد دردی در حیوانات شد. بنابراین با توجه به اثرات قابل توجه ترکیب دوز

### References

- Hassanzadeh K, Izadpanah E. Neuroprotection and pain management. In: Racz GB, Noe CE, editors. Pain management-current issues and opinions. Rijeka, Croatia: In Tech; 2011. p. 81-100.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005; 118(3): 289-305.
- Nestler EJ, Hyman SE, Malenka R. Molecular Neuropharmacology. 4<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 355-80.
- Cyr MC, Morgan MM. Early methylphenidate exposure enhances morphine antinociception and tolerance in adult rats. Neuropharmacology 2009; 57(7-8): 673-7.
- Halladay LR, Iniguez SD, Furqan F, Previte MC, Chisum AM, Crawford CA. Methylphenidate potentiates morphine-induced antinociception, hyperthermia, and locomotor activity in young adult rats. Pharmacol Biochem Behav 2009; 92(1): 190-6.
- Basic and Clinical Pharmacology. 11<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009. p. 141-2.
- Zhu J, Spencer TJ, Liu-Chen LY, Biederman J, Bhide PG. Methylphenidate and mu opioid receptor interactions: a pharmacological target for prevention of stimulant abuse. Neuropharmacology 2011; 61(1-2): 283-92.
- Yaghoutpoor E, Kiasalari Z, Khalili M, Vahidi S. Combination effect of methadone and haloperidol on morphine withdrawal-induced anxiety in male mice. J Babol Univ Med Sci 2014; 16(3): 41-8. [In Persian].
- Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain 1988; 32(1): 77-88.
- Amini Y, Moloudi R, Izadpanah E, Hassanzadeh K. N-acetylcysteine provides analgesic effect in rats. J Isfahan Med Sch 2013; 31(257): 1682-9. [In Persian].
- Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, Hanson J, MacDonald RN. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. Cancer Treat Rep 1987; 71(1): 67-70.
- Howard P, Shuster J, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Psychostimulants. J Pain Symptom Manage 2010; 40(5): 789-95.
- Weiss B, Laties VG. Enhancement of human performance by caffeine and the amphetamines. Pharmacol Rev 1962; 14: 1-36.
- Forrest WH, Jr., Brown BW, Jr., Brown CR, Defalque R, Gold M, Gordon HE, et al. Dextroamphetamine with morphine for the treatment of postoperative pain. N Engl J Med 1977; 296(13): 712-5.
- Arner S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. Pain 1988; 33(1): 11-23.
- Dalal S, Melzack R. Potentiation of opioid analgesia by psychostimulant drugs: a review. J Pain Symptom Manage 1998; 16(4): 245-53.

## Effect of Methylphenidate on Methadone-Induced Analgesia in Rat

Babak Zanjani<sup>1</sup>, Mohammad Raman Moloudi PhD<sup>2</sup>, Esmael Izadpanah PhD<sup>3</sup>,  
Kambiz Hassanzadeh PhD<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** A known problem of chronic administration of opioid is tolerance to its analgesic effect. Co-administration of a non-opioid analgesic may help reducing the opiate dose and consequently tolerance and dependency. It is reported that repeated use of methylphenidate, one of amphetamines, increased the expression of  $\mu$  opioid receptor and had antinociception. Therefore, this study aimed to evaluate the effect of methylphenidate on methadone-induced analgesia.

**Methods:** Nine groups of 8 male rats weighting  $270 \pm 20$  g were randomly selected; control group received 1 ml/kg oral normal saline, methylphenidate groups received 5, 10 and 15 mg/kg oral methylphenidate, methadone groups received 5, 10, 20 mg/kg oral methadone, and combined groups received 5 mg/kg methadone +5 or 15 mg/kg methylphenidate orally. Pain was measured using plantar test apparatus.

**Findings:** Only, 15 mg/kg methylphenidate produced significant analgesic effect. In addition, co-administration of non-effective doses of methylphenidate and 5 mg/kg methadone significantly increased the analgesic effects of methadone at 60 minutes after gavage.

**Conclusion:** We found that methylphenidate potentiate the analgesic effects of methadone in rats.

**Keywords:** Pain, Methadone, Methylphenidate, Plantar test

**Citation:** Zanjani B, Moloudi MR, Izadpanah E, Hassanzadeh K. **Effect of Methylphenidate on Methadone-Induced Analgesia in Rat.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(327): 316-25

1- Student of Medicine, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

2- Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

3- Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

**Corresponding Author:** Kambiz Hassanzadeh PhD, Email: kambizhassanzadeh@gmail.com