Review

Pathophysiology of pain and effective drugs to control it

Mohammad Karami[*1], Ahmad Reza Gohari[2], Mohammad Ali Ebrahimzadeh[3], Gholam Hassan Danaei[1], Somyyeh karimloo[4]

1. Department of Toxic opharmacology, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
2. Medical Plants Research Center, Tehran School of Pharmacy, Medical Sciences University of Tehran, Tehran, Iran.
3. Department of Chemistry, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
4. Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
*. Corresponding Author: E-mail: Toxkarami@gmail.com

(Received 29 November 2016; Accepted 28 September 2016)

Abstract

Pain is the unpleasant sensation that we experience in association with actual or potential tissue damage, while nociception is the neural process of encoding a noxious stimulus. Suffering and disability resulting from pain lead to decrease quality of life for many people. Many of the researchers, physiologic mechanisms in response to pain, anatomical pathways and neurotransmitters were studied. Neurotransmitters such as 5-hydroxy-tryptamine, Bradykinin, Histamine, Eicosanoids, the leukotrienes and hydroxy acid and cytokinins are associated with pain. Therefore pain control or pain relief is one of the important targets in the treatment of diseases and It is important for clinicians, Despite the pathological point is not curable. Qualified medical personnel using medication for pain reduction. These drugs are divided into five groups: Opioid drugs, Steroids, Non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs), Topical anesthetics and General anesthetics. Sometimes, traditional methods other drugs and traditional methods are used to reduce pain. The pathophysiology of pain and effective drugs in its control and integration of information and Optimization, It is necessary.

Keywords: Pain, Eicosanoids, Opioid drugs, Pathophysiology pain.

ClinExc 2016; 5(2): 28-45 (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

مجله تعالی بالینی
آموزشی- پژوهشی
دوره پنجم شماره ۲(۴۴-۲۸)

پاتوفیزیولوژی درد و داروهای موثر در کنترل آن

محمد کرمی[۱*]، احمد رضا گوهری[۲]، محمد علی ابراهیم‌زاده[۳]، غلام حسن دانائی[۱]، سمیه کریملو[۴]

چکیده

درد احساس ناخوشایندی است که بعد از آسیب بافتی ایجاد می‌گردد، رنج بردن و ناتوانی حاصله از درد، سبب کاهش کیفیت زندگی در تعداد زیادی از افراد می‌شود. بسیاری از محققین، مکانیسم‌های فیزیولوژیک را در پاسخ به درد، مسیرهای آناتومیکی و نوروترانسمیترهای مانند ۵ هیدروکسی تریپتامین، برادی کینین، هیستامین، ایکوزانوئیدها، لکوترین‌ها و هیدروکسی‌اسیدها و سیتوکنین‌ها را مرتبط با عملکرد درد را مورد مطالعه قرار داده‌اند. کنترل درد و یا تخفیف درد یکی از اهداف مهم در درمان بیماری‌ها است و اهمیت ویژه‌ای برای پزشکان دارد، حتی اگر از نظر پاتولوژیکی قابل‌درمان نباشد، افراد ذی‌صلاح پزشکی از پنج گروه کلی(داروهای اپیوئیدی، داروهای استروئیدی، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی(NSAIDs)، بی‌حس کننده‌های موضعی، بی‌هوش کننده‌های عمومی) برای کاهش درد استفاده می‌کنند. گاهی هم از داروهای ضد درد متفرقه و روش‌های سنتی کاهش درد بهره می‌جویند. لذا بررسی پاتوفیزیولوژی درد و داروهای مؤثر در کنترل آن و جمع‌بندی اطلاعات و استفاده بهینه در موقع ضرورت تا حدی می‌تواند مفید باشد. در این مطالعه مروری تعداد ۵۳ مقاله بین سال‌های ۲۰۱۵-۱۹۸۵ با جستجوی وسیع در پایگاه‌های اطلاعاتی بررسی شد و در میان مقالات یافت شده مقالات مرتبط موردبررسی قرار گرفت. برای اینکه در طی مسیر بررسی مقالات دچار تورش نشویم، فقط از ژورنال‌های مربوط به یک مجله استفاده نشد و از ژورنال‌های معتبر رشته‌های گوناگون پزشکی بهره بردیم. مطالعه مسیرهای آناتومیکی انتقال درد نشان می‌دهد که داروهای ضد درد در سطوح مختلف نظیر نخاع، ساقه مغز، تالاموس، قشر مغز، مایعات بافتی و آزادسازی میانجی‌ها در کنترل درد مؤثر است و مورفین قوی‌ترین و قدیمی‌ترین ترکیب ضد درد می‌باشد ولی به خاطر عوارض جانبی فراوان و خطر اعتیاد کمتر موردتوجه می‌باشد و استفاده از روش‌های سنتی به‌ویژه گیاهان دارویی در درمان درد از قبل متداول بوده و در حال افزایش است.

واژه‌های کلیدی: درد، ایکوزانوئیدها، داروهای اپیوئیدی، پاتوفیزیولوژی درد.

مقدمه

تعریف درد

درد احساس ناخوشایندی است که بعد از آسیب بافتی ایجاد می‌گردد، رنج بردن و ناتوانی حاصله از درد غیرقابل‌رفع، سبب کاهش کیفیت زندگی در تعداد زیادی از افراد می‌شود و تخفیف درد یکی از اهداف مهم پزشکی است.

۱. گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۲. مرکز تحقیقات گیاهان داروئی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران،تهران، ایران.
۳. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۴. مرکز تحقیقات علوم داروئی، دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
*نویسنده مسئول: مازندران، ساری، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی، گروه سم‌شناسی و فارماکولوژی E-mail: Toxkarami@gmail.com
تاریخ دریافت:۱۳۹۴/۹/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۱۱/۱۲ تاریخ پذیرش:۱۳۹۵/۷/۶

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

درد یک مکانیسم دفاعی برای بدن است هنگامی بافتی از بدن دچار آسیب شود شخص درد را حس می‌کند و به شخص هشدار می‌دهد در راه رفع عامل مولد آن بکوشد. اکثر بیماری‌ها موجب بروز درد می‌شوند اما اشخاص مختلف نسبت به درد و انواع آن واکنش متفاوتی نشان می‌دهند(۱).

درد به‌عنوان یک محرک ناخوشایند ناشی از آسیب بافتی بالقوه یا واقعی تفسیر می‌گردد. بسیاری از محققین مکانیزم‌های فیزیولوژیک را در پاسخ به درد، مسیرهای آناتومیکی و نوروترانسمیترهای مرتبط با عملکرد درد را مورد مطالعه قرار داده‌اند. این گفتار از این جنبه حائز اهمیت است که به ظهور و تکوین داروهایی برای تداخل عمل با سیناپس درد و القاء ضد دردی می‌انجامد(۱).

هدف درد

درد به‌طور عمده یک مکانیسم محافظتی برای بدن است و زمانی ایجاد می‌شود که بافت‌ها آسیب ببینند و شخص را وادار به واکنش برای برداشتن محرک درد زا نمایید(۲).

درک درد

درد، روندی است که با محرک‌های شیمیایی، گرمایی، اشعه و مکانیکی در گیرنده‌های درد زا از طریق فعال شدن بسیاری از کانال‌های یونوتروپیک و گیرنده‌های متابوتروپیک رخ می‌دهد(۴-۲).

مراحل درک درد

منظور از مراحل درد، توالی وقایعی است که توسط آن محرک دریافت می‌گردد و دارای چهار مرحله است:

۱- هدایت[1]
۲- انتقال[2]
۳- درک[3]
۴- تعدیل[4]

[1]. Transduction
[2]. Trans mission
[3]. Perception
[4]. Modulation

هدایت در انتهاهای محیطی اعصاب‌آوران روی می‌دهد که انواع مختلف انرژی(مکانیکی، حرارتی، شیمیایی) به فعالیت الکتریکی و پتانسیل عمل تبدیل می‌شوند. در واقع آسیب بافتی سبب آزادی ترکیباتی نظیر پروستاگلاندین‌ها[5]، برادی‌کینین(BK)[6]، سروتونین(SHT)[7]، ماده P(SP)[8] و هیستامین(H)[9] می‌گردد(۵).

این ترکیبات سبب فعالیت یا حساسیت گیرنده‌های درد شده و موجب تولید پتانسیل عمل می‌گردند. در مرحله انتقال، فعالیت الکتریکی ایجادشده توسط محرک از طریق سیستم عصبی انتقال داده می‌شود. مرحله بعدی، مرحله پردازش درد بوده که توسط آن فعالیت عصبی در راه انتقال سوماتوسنسوری منجر به احساس درد می‌گردد. این مرحله شامل انتقال ایمپالس‌ها از محل هدایت طناب نخاعی و مغزی می‌باشد(۵).

در مرحله تعدیل، فعالیت عصبی در مسیر انتقال تغییر داد شده و سبب کاهش یا افزایش درد می‌شود شاخ خلفی نخاع یکی از مکان‌های عمده‌ای است که در تعدیل نقش بسزایی دارد(۷-۵).

مسیرهای درد

سیگنال‌های درد از پایانه‌های حسی درد[10] در اندام‌های محیطی یا درونی بدن تولید می‌شود و در امتداد با فیبرهای آوران اولیه میلینه A دلتا یا غیرمیلینه c در ریشه پشتی نورون‌های حسی طناب نخاعی انتقال می‌یابد(هدایت سیگنال‌های درد در فیبرهای c آهسته است). در داخل نخاع دو فیبر بالارونده درد با سیناپس فیبرهای حسی آوران اولیه شناسایی‌شده است. یک مسیر، مسیر اسپاینوتالامیک جانبی است که درد و حرارت را از طناب نخاعی به‌طرف تالاموس منتقل می‌کند و مسیر دیگر سیستم اسپاینورتیکولار است که حس درد و لمس را به تشکیلات مشبک ساقه مغز و مزانسفال منتقل می‌کند. در

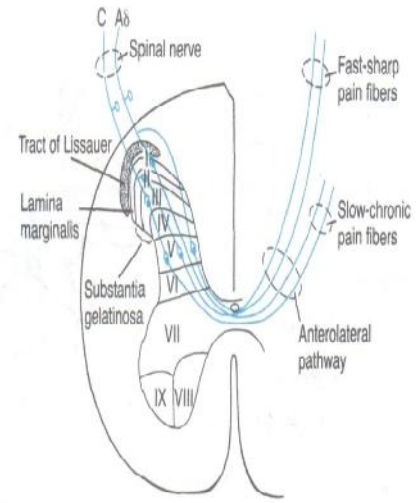
[5]. Prostaglandin
[6]. Bradicinine
[7]. Serotonin
[8]. Substance
[9]. Histamine
[10]. Nociceptive

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

طناب نخاعی فیبرهای حسی آوران اولیه ریشه پشتی با لایه‌های خارجی شاخ پشتی سیناپس می‌دهند. نورون‌های بینابینی در جهت مخالف با نورون‌های اسپاینوتالامیک نوع دوم سیناپس می‌دهند. این نورون‌ها، سیگنال آسیب‌رسان و درد و حرارت را به مغز منتقل و در تالاموس هسته‌های پشتی- جانبی شکمی، خاتمه می‌یابند. نورون سوم از تالاموس به قشر حسی در مسیر تالاموکورتیکال منتقل می‌شود. مسیر اسپاینورتیکولار، اطلاعات درد و احتمالاً اطلاعات حسی احشایی را از شاخ پشتی طناب نخاعی به تشکیلات مشبک بصل‌النخاع و مغزمیانی و از آنجا به تالاموس و کورتکس حس از طریق یک مسیر چند سیناپسی منتقل می‌کند(۱۰-۸).

به نظر می‌رسد که مسیرهای درد بالارو شامل تعدادی سیناپس می‌شوند که اطلاعات حسی را تعدیل می‌کنند. نوروترانسمیترهای کاندید برای فیبرهای آوران اولیه که استیمولوس‌های آسیب‌رسان در شاخ پشتی منتقل می‌کنند، آمینواسیدهای تحریکی شامل گلوتامات، آسپارتات و یا یک نوروپپتید مانند ماده P می‌باشند. گلوتامات یک نوروترانسمیتر تحریکی مسئول انتقال سیگنال درد و فعال‌کننده نورون‌های بی‌دردی[11] است و به‌واسطه آزادسازی چندین مواد التهابی و نوروپپتید در انتقال درد در سیستم عصبی محیطی و سیستم عصبی مرکزی مؤثر است(۱۲،۱۱).

گرچه تعدادی از پپتیدهای دیگر نظیر سوماتوستاتین، VIP و CCK نیز پیشنهاد شده‌اند. در شاخ پشتی، تعدادی از نورون‌هایی بینابینی درونی یافت شده‌اند که از برخی پپتیدهای اپیوئیدی به‌ویژه انکفالین‌ها و دی‌نورفین‌ها به‌عنوان نوروترانسمیتر استفاده می‌کنند. نوروترانسمیترهای دیگری که احتمالاً نقشی عملکردی در این جایگاه دارند عبارت‌اند از GABA، گلایسین و 5-HT (شکل شماره۱).



شکل شماره ۱: هدایت پیام‌های درد حاد و مزمن به نخاع و ساقه‌ی مغز

تئوری کنترل دریچه ورودی[12]

علاوه بر دو مسیر اصلی هدایتی روی درد در طناب نخاعی که توضیح آن گذشت، سیستم‌های دیگری نیز وجود دارند که به کنترل یا تبدیل انتقال درد کمک می‌کنند. مزانسفال و ساقه مغز حاوی گیرنده‌های اوپیوئیدی هستند که به هنگام تحریک خصوصیات ضددردی نشان می‌دهند. مشخص‌شده است نورون‌هایی که از برخی نواحی مانند هسته‌های رافه، ماده خاکستری اطراف قنات مغزی و تشکیلات مشبک به سمت طناب نخاعی می‌روند(مسیرهای کورتیکونخاعی و رتیکولونخاعی)، با نورون‌های بینابینی در شاخ خلفی سیناپسی برقرار می‌کنند در این مسیرها انکفالین، سروتونین(از هسته رافه) یا نورآدرنالین(از لوکوس سرولئوس) آزاد می‌کنند(۱۴).

اثرات کلی هر دو نورون بینابینی در شاخ خلفی[13] و مسیرهای تنظیمی به سمت طناب نخاعی برای فیلتراسیون یا کنترل ورودی سیگنال‌های بی‌دردی در این سطح از طناب نخاعی تکوین یافته‌اند. بنابراین پیشنهادشده است که پپتیدهای اپیوئیدی، اطلاعات بی‌دردی ورودی را با فعالیت گیرنده‌های مو اپیوئیدی واقع در ترمینال‌های فیبرهای آوران اولیه را تعدیل می‌کنند. انکفالین و

[11]. Anti Nociceptive

[12]. Gate
[13]. Substantia Gelatinosa

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

مورفین، آزادسازی ماده P را در پاسخ به تحریک فیبرهای پشتی در نمونه‌های آزمایشگاهی کاهش می‌دهند، علاوه بر این، مطالعه نمونه‌های از فیبرهای ریشه پشتی(ریزوتومی) نشان داده است که تعداد گیرنده‌های مو و جایگاه‌های اتصال انکفالین کاهش یافته است. به‌گونه‌ای که نشان از کاهش محتوای ماده P در شاخ خلفی طناب نخاعی دارد. با آزادسازی سروتونین و کاهش سیگنال‌های بی‌خطر ورودی، باعث تسهیل و تقویت حس دردآور می‌شود. این مکانیزم تقویت اسیتمولوس بی‌دردی توسط برهم‌کنش‌های نورونی یا نوروترانسمیتری نقش اساسی در تنظیم ایفا می‌کند. در شکل شماره ۲ ملاحظه نمایید. باوجوداینکه برخی فیبرها در کنترل و مهار درد نقش دارند. برخی فیبرها نیز باعث اثرات تحریکی و تقویت درد می‌شوند(۱۵،۱۴).

عملکرد مدیاتورهای شیمیایی

مدیاتورهای شیمیایی ممکن است با آزادسازی مواد میانجی به‌صورت مستقیم عمل کنند و یا اثرات تحریکی محرک‌های دیگر را افزایش دهند. در سطوح بالاتر بعضی از مدیاتورها ممکن است روی قسمت‌های دیگر نورون‌ها تأثیرگذار باشند. به‌عنوان‌مثال تأثیرگذاری روی کانال‌های یونی و انتقال پیام‌های حسی به پایانه‌های عصبی(۱۸-۱۶).

۱- پروتون‌ها

شواهد نشان می‌دهد که محلول اسیدی در روی بافت‌هایی که در معرض آن‌ها هستند درد زا می‌باشند. پروتون‌ها با دپولاریزه شدن در عرض چند ثانیه اثر تحریکی روی بسیاری از نورون‌ها ایجاد می‌کنند(۱۹).

۲- ATP

ATP[14] یکی از اجزای سلول‌ها است که در حد میلی‌مولار وجود دارد وقتی‌که بافتی صدمه می‌بیند مقدار زیادی در نزدیکی پایانه‌های عصب حسی آزاد می‌شود، تزریق داخل درمی ATP درد گذرایی ایجاد می‌کند. در نورون‌های حسی موش صحرایی ATP در غلظت میکرومولار تعدادی از نورون‌ها را تحریک می‌کند و نفوذپذیری کاتیون‌ها را به‌وسیله فعال کردن مستقیم کانال‌های یونی افزایش می‌دهند. این اثرات به‌وسیله آنتاگونیست اختصاصی و گیرنده P2 نظیر سورامین بلوک می‌شود(۲۱،۲۰).

۳- ۵ هیدروکسی تریپتامین

۵ هیدروکسی تریپتامین(5HT) از پلاکت‌های خونی و ماست‌سل‌ها در طی صدمه بافتی آزاد می‌شود و می‌تواند گیرنده‌های درد را حساس و به‌طور مستقیم فعال کند، در مطالعاتی حیوانی، درد ایجادشده به‌وسیله 5HT گذرا و خفیف است. با بکار بردن 5HTدر غلظت پائین، ایجاد درد و حساسیت به برادی‌کینین تقویت می‌شود. اثرات حساسیتی 5HT به‌وسیله آنتاگونیست گیرنده 5HT3 مهارشده و همچنین هیپرآلژزی را کاهش می‌دهد ولی ادم را کاهش نمی‌دهد در ارتباط با التهاب القاشده ناشی از کارالیگنان[15] پیشنهاد شده است که 5HT مدیاتور هیپرآلژزی التهابی است(۲۲).

زیرگروه‌های گیرنده 5HT نظیر 5HT4 به‌وسیله 205.93.ICS بلوک می‌شود(۱۴). بعضی زیرگروه‌های گیرنده‌های 5HT با انواعی از سیستم‌های پیام‌آور ثانویه توأم هستند. گیرنده5HT1 و 5HT2، فسفولیپاز، غشا را فعال می‌کند درصورتی‌که زیرگروه‌های گیرنده 5HT1 و گیرنده‌های 5HT4 به آدنیل‌سیکلاز متصل شده و گیرنده 5HT3 به‌طور مستقیم به کانال‌های یونی متصل می‌شوند این گیرنده روی نورون‌های حسی حساس Capsacin وجود دارد، جای که 5HT و لیگاند 5HT3 و ۲ متیل ۵ هیدروکسی تریپتان فعال شوند(۲۳).

بنابراین گیرنده‌های 5HT روی نورون‌های حسی با لیگاند کانال‌های سدیم مزوج می‌شوند و این مکانیسم برای اثر مستقیم تولید درد 5HT باشد. 5HT اثرات دیگری مانند تعدیل جریان Ca^{+2} در کانال‌های کلسیم وابسته ولتاژ و با مهار کردن هیپریلاریزاسیون نیز دارد(۲۴).

[14]. Adenosine Triphosphate

[15]. Caralignan

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

٤- برادی‌کینین

برادی‌کینین به‌وسیله ایجاد شکاف در مولکول‌ها و به دنبال فعال شدن پروتئاز در محل‌های آسیب بافتی، سبب بروز درد می‌شود. برادی‌کنین سیتوژنیک و محرک ترشح است و فعالیت سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کند و سنتز و آزادسازی ایکوزانوئیدها نقش معنی‌داری در حساسیت گیرنده‌های درد به محرک‌های محیطی ایجاد می‌کند. زمانی که این اثرات برادی‌کینین به‌وسیله مهارکننده سیکلواکسیژناز کاهش می‌یابد، ایکوزانوئیدها همانند برادی‌کینین فعال می‌شوند. بر همین مبنا آنتاگونیست رقابتی گیرنده برادی‌کینین فعالیت ضد درد و ضدالتهابی در نمونه‌های حیوانی نشان می‌دهد.

در نورون‌های حسی، برادی‌کینین از طریق رسپتورهای غشا به‌منظور فعال کردن آنزیم‌های غشا از جمله فسفولیپاز C و A عمل می‌کنند. در نتیجه سبب تولید انواع پیام‌آورهای ثانویه می‌شود(۲۵).

به دنبال فعالیت Receptor_Coupled، فسفولیپاز C تولید اینوزیتول تری‌فسفات(IP3) و دی‌آسیل گلیسرول(DAG) را تحریک می‌کند.

IP3 حرکت Ca^{+2} از شبکه‌ی آندوپلاسمیک را تحریک می‌کند و زمانی که DAG پروتئین کیناز C را فعال می‌کند، کانال کاتیونی در غشا نورونی به‌منظور پلاریزه کردن و یا فعال کردن نورون، باز می‌شوند(۲۶).

برادی‌کینین تولید آراشیدونیک اسید و پروستانوئیدها در نورون‌ها حسی را تحریک می‌کند و این مسئله ممکن است نتیجه فعالیت فسفولیپاز A2 به‌طور مستقیم و یا غیرمستقیم و به دنبال تشکیل دی‌آسیل گلیسرول باشد. Weinreich نشان داد که پروستاگلاندین‌های اسپایک آهسته بعد از هیپرپلاریزاسیون در سلول‌های گانگلیونی Nodose خرگوش را مهار می‌کند و در نتیجه افزایش فرکانس Firing، حساسیت ایجاد کنند(۱۹).

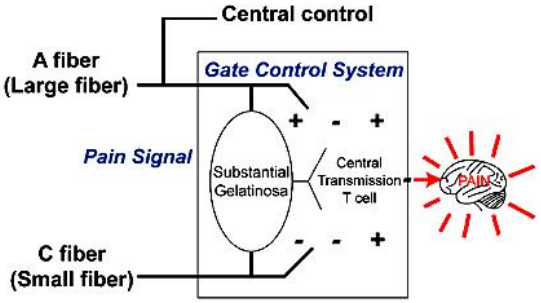
مهار جریان پتاسیم از طریق فعالیتcAMP واسطه‌گری می‌شود و می‌تواند به‌وسیله Forskolin(یک فعال‌کننده آدنیلیل سیکلاز) تولید شود. اثرات برادی‌کینین در بافت‌های مختلف از طریق گیرنده‌های اختصاصی از نوع B2, B1 واسطه‌گری می‌شود.

گیرنده B2 در بیشتر بافت‌ها دیده می‌شود و به‌منظور پاسخ به محرک دردناک ظاهر می‌گردد. در بسیاری از پیشرفت‌های جدید آنتاگوسیت B2 ممکن است از نظر بالینی در کنترل درد التهابی مفید باشند(۲۷).

٥-هیستامین

هیستامین از ماست‌سل‌ها آزاد می‌شود که می‌تواند انواعی از پاسخ‌ها از جمله وازودیلاتاسیون و التهاب نوروژنیک پلاسما ایجاد کند. ماده محرک جهت آزادسازی هیستامین، ماده‌یp است که از انتهای اعصاب محیطی آزاد می‌شود که به گیرنده ماست‌سل متصل شده و منجر به دگرانولاسیون و آزادسازی هیستامین و ازدیلاتاسیون می‌شود.

گرچه به‌طورکلی هیستامین حساسیت به خارش ایجاد می‌کند ولی در بعضی مطالعات غلظت بالای هیستامین به‌منظور ایجاد درد گزارش شده است(۲۸)(شکل شماره ۲).



شکل شماره ۲: دریچه‌های کنترل درد یا تعدیل درد

٦- ایکوزانوئیدها

تعدادی از مواد از متابولیسم اسیدآراشیدونیک مشتق می‌شوند که ایکوزانوئید نامیده می‌شوند. ایکوزا به معنی بیست می‌باشد و حاکی از آن است که این ترکیبات در ساختار خود دارای بیست کربن می‌باشند. تحت تأثیر آنزیم سیکلواکسیژناز، پروستاگلاندین‌ها بخصوص PGE2، PGI2 وD2PG از بافت‌ها در طی التهاب آزاد می‌شوند. پروستانوئیدها عموماً گیرنده درد را مستقیماً فعال نمی‌کنند، اما آن‌ها را به محرک‌ها و مواد شیمیایی

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

دیگر نظیر برادی‌کینین‌ها حساس می‌کنند که این عمل پروستانوئیدها ممکن است از نظر پیشرفت هیپرآلژری محیطی مهم باشد. در بعضی موارد ایکوزانوئید ممکن است سودمند باشد به‌عنوان‌مثال تجویز PGE2 به موش صحرایی هیپرآلژری ایجاد وابسته به سنتز پروتئین Doheve را طولانی می‌کند؛ اما اثر PGE2 روی کانال پتاسیم نمی‌تواند به تجویز مکرر دی‌بوتیل cAMP شباهت داشته باشد(۲۹).

۷- لکوترین ها و هیدروکسی اسیدها

محصولات لیپواکسیژناز متابولیسم آراشیدونیک‌اسید، نشان داده شده است که نقشی در حساسیت گیرنده درد ایجاد می‌کنند. لکوترین تولید شده در طی التهاب بافتی می‌تواند روی انواعی از سلول‌ها عمل کنند اما در مورد اثرشان روی نورون‌ها حسی کمتر شناخته‌شده است. اطلاعات در دسترس پیشنهاد می‌کند که آن‌ها به‌طور غیرمستقیم روی نورون‌ها حسی عمل می‌کنند.آزادسازی مواد فعال‌کننده نورون در التهاب یا آسیب سنجی LTD4 منجر به تغییرات در بیان ژنی در برخی سلول‌ها نظیر ماکروفاژها و بازوفیل می‌گردد و منجر به افزایش سنتز و آزادسازی ایکوزانوئیدها می‌گردد. از سوئی نشان داده شده است که LTD4 منجر به آزادسازی ماده P می‌گردد(۳۰).

کاربرد دیگری وابسته به ایکوزانوئید پروتئین‌کنیاز است که با هیپرآلژزی مداوم بعد از تزریقات مکرر ۱۵ هیدروکسی‌اسید 15-HETE ایجاد شده است و می‌تواند به‌وسیله مهارکننده پروتئین کنیاز C کاهش یابد(۳۱).

۸- سیتوکینین

سلول‌های بیگانه‌خوار برخی از سیتوکینین‌ها نظیر اینترلوکین، مواد التهابی مهمی مانند فاکتور نکروز تومور و اینترفرون را آزاد می‌کنند که این مولکول‌ها بر روی سلول‌های عصبی محیطی اثر دارند.

بهترین شاهد برای نشان دادن ارتباط بین سیتوکینین‌ها و نورون‌های حسی، ILIB است. تزریق ILB در محیط هیپرآلرژی تأخیری ایجاد می‌کند که می‌تواند به‌وسیله هورمون محرک α ملانوسیت و تری‌پپتید مرتبط با Lys_D_Pro_T hr آنتاگونیزه شود. این آنتاگونیست‌ها در مدل‌های حیوانی مختلف هیپرآلژزی‌ها التهابی، ضد درد هستند. ILI متابولیسم ایکوزانوئید را در سلول‌هایی نظیر فیبروبلاست‌ها فعال می‌کند و منجر به آزادسازی پروستاگلاندین‌ها می‌گردد. با این وجود تولیدات سیکلواکسیژناز در هیپرآلرژی القا شده توسط IL1 موردبحث است و قطعیت ندارد(۳۲).

۹- فعال شدن گیرنده آدرنرژیک

مدارک قابل‌توجهی برای درگیری سیستم نورونی بعد گانگیلونی سمپاتیک در حساسیت گیرنده درد به‌منظور تولید هیپرآلژزی محیطی وجود دارد.

گزارش‌شده است که تحریک سمپاتیک یا کاربرد مستقیم کاتکول آمین‌ها به‌منظور نوروماتجربی فیرینگ[16] را در فیبرها آوران اولیه با قطر کوچک افزایش می‌دهد این اثر منجر به این فرضیه می‌گردد که نورآدرنالین آزاد شده از فیبرهای سمپاتیک دارای یک اثر مستقیم روی نورون‌های آوران می‌باشد. هیپرآلژزی ناشی از سمپاتیک به‌وسیله فعال شدن α گیرنده آدرنرژیک روی نورون‌های سمپاتیک دیگر یا سلول‌های غیرعصبی پروستانوئیدهای را آزاد می‌کند که حساس کننده گیرنده درد است(۳۳).

فعال شدن شیمیایی اعصاب محیطی دریافت‌کننده حس درد

التهاب سلول‌های غیرعصبی انواع مختلفی از واسطه‌های شیمیایی را تولید می‌کنند که روی نورون‌های حس درد اثر می‌کنند و فعال شدن این نورون‌ها با فعالیت کانال‌های یونی در غشا مرتبط است.

برخی از میانجی‌ها نظیر ATP و پروتون‌ها و ۵ هیدروکسی تریتپامین در جریان این فعالیت آزاد می‌شوند و

[16]. Firing

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

میانجی‌های دیگر نظیر برادی‌کینین از طریق گیرنده‌های متصل شده به سیستم پیام‌آور ثانویه به‌طور غیرمستقیم عمل می‌کنند ایکوزائیدها که به‌وسیله انواع مختلفی از سلول‌ها تولید می‌شوند نقش مهم داخل سلولی و بین سلولی در حس درد دارند(۳۴). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد روی عملکرد نورون‌های حس درد برای مدت طولانی اثر می‌گذارند(۳۵). فیبرهای حس درد به دوگروه اصلی تقسیم می‌شوند که فیبرهای C-Poly Modal Nociception[17] وسیع‌ترین گروه می‌باشند که به سه نوع محرک حرارتی، شیمیایی و مکانیکی پاسخ می‌دهند. این گروه از نورون‌های حسی نوروپپتیدهایی هستند که هنگام فعالیت آزاد می‌شوند. آن‌ها هم‌چنین حساسیت را به دنبال محرک محیطی(تکرارشونده) نشان می‌دهند این مسئله ممکن است که در ارتباط با مرحله هیپرآلژری به دنبال صدمه بافتی اهمیت داشته باشد(۳۴).

گروه دوم از نورون‌های درد شامل فیبرهای میلینه به نام A ـ mechanic ـ heat بوده و نوروپپتید تولید می‌کنند. این‌ها نورون‌ها به محرک مکانیکی و حرارتی پاسخ می‌دهند اگرچه نسبت به فیبرهای c-PMN سابقه کمتری دارند. نورون‌های درد یک خصوصیتی به نام انعطاف‌پذیری دارند که به‌موجب آن پاسخ به محرک می تواند به‌ویژه در حضور مدیاتورهای شیمیایی متغیر باشد و موجب حساس شدن فاکتورهای مؤثر در هیپرآلژری ثانویه شود و آستانه‌ی درد پایین در منطقه آسیب دیده، شود. هیپرآلژری ثانویه از طریق تغییرات ایجاد شده در انتقال سیناپس مرکزی به پایانه‌های عصبی حس محیطی شناخته می‌شود. مورفین، مدار ضددردی مغز را از طریق مکانیسم سیگنالی سیتوکروم p450 / اپوکسیژناز فعال می‌کند(۳۷). در موش صحرایی نوروپاتیک، میزان فعال شدن G پروتیئن ناشی از MOR درگانگلیون ریشه پشتی با مرفین کاهش نشان می‌دهد. در موش سوری با التهاب حاد، فعالیت ضد دردی نخاعی مرفین باواسطه پروتئین‌های Gi/o و کانال‌های GIRK واسطه‌گری می‌شود. اثرات توسط مهار آنزیم سنتز کننده نیتریک‌اکساید و بلوکه شدن کانال k-ATP، متوقف می‌شود(۲۷). افزایش در سرین/ترئونین فعال‌شده پروتئین فسفاتاز در غشا با اثرات ضد دردی مرفین در موش همزمان می‌شود(۳۹).

گیرنده‌های سروتونینی نخاعی نقش مهمی در اثرات ضددردی و ضدهیپرآلژزیای ترمادول دارندکه از طریق فعالیت مسیرهای نزولی سروتونینی اعمال می‌شود(۴۰).

مقیاس درجه‌بندی درد

شامل مقیاس عددی، بصری و مکل کیل می‌باشد.

۱- مقیاس عددی

که ساده‌ترین روش بوده که بیمار شدت درد خود را با عدد بیان می‌کند. عدد بالاتر نشان از درد بیشتر است(۴۱).

۲- مقیاس بصری

یک خط از ۰ تا ۱۰ می‌باشد که مشابه بالایی بوده و بیشتر جهت بررسی اثر داروها و بهبودی درد استفاده می‌شود.

۳- معیار مکل کیل

در حقیقت بررسی به‌صورت چندبعدی می‌باشد که درد را در ابعاد حسی و عاطفی توصیف و سنجش می‌کند.

سیستم کنترل ضددرد در مغز و نخاع

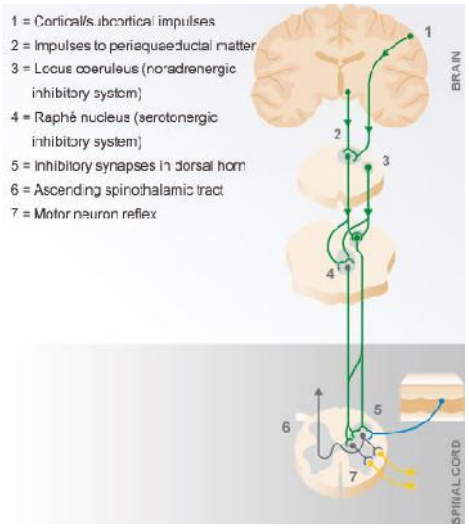
مقدار واکنش هر شخص به درد متغیر است. این امر ناشی از توانایی مغز برای کنترل شدت سیگنال‌های ورودی درد به سیستم عصبی است که توسط فعال کردن سیستم ضددرد یا آلژری صورت می‌گیرد و سه قسمت عمده دارد:

۱- **ناحیه خاکستری دور قنات سیلویوس در مزانسفال و پل‌مغزی**
۲- **هسته‌ی سجافی بزرگ که یک هسته‌ی میانی است و در قسمت تحتانی پل‌مغزی و بخش فوقانی بصل‌النخاع قرار دارد.**
۳- **ناحیه مهار درد که در شاخ‌های خلفی نخاع قرارگرفته است. سیگنال‌های درد را می‌توان قبل از مخابره در این ناحیه به مغز بلوک کرد.**

[17]. c-PPM

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

تحریک الکتریکی ناحیه‌ی خاکستری دور قناتی یا هسته‌ی سجافی می‌تواند به‌طور کامل سیگنال‌های قوی درد را که از ریشه‌های خلفی به نخاع می‌رسند تضعیف نموده و تحریک نواحی بالاتر به‌ویژه هسته‌های دور بطنی هیپوتالاموس(در مجاورت بطن سوم) می‌تواند به‌نوبه‌ی خود ناحیه‌ی خاکستری دور قناتی را تحریک نماید. هرچند این تحریک به‌اندازه‌ی تحریک مستقیم ناحیه‌ی خاکستری شدید نیست(۴۲). مناطق مؤثر در سیستم ضد درد را در شکل شماره ۳ نشان داده‌شده است.



شکل شماره ۳: مناطق مؤثر ضد درد

داروهای ضد درد

در کنترل حالات بیماری، کنترل درد اهمیت ویژه‌ای برای پزشکان دارد، حتی ازنظر پاتولوژیکی قابل‌درمان نباشد، پزشکان با استفاده از داروهای کاهنده درد که در پنج گروه کلی تقسیم‌بندی می‌شود به مبارزه با درد می‌پردازند، به دو گروه داروهای ضد درد متفرقه و روش‌های سنتی کاهش دردهم اشاراتی می‌شود:

۱. **داروهای اپیوئیدی**
۲. **داروهای استروئیدی**
۳. **داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)**
٤. **بی‌حس کننده‌های موضعی**
٥. **بی‌هوش کننده‌های عمومی**
٦. **عوامل متفرقه**
۷. **روش‌های سنتی کاهش درد**

۱- داروهای اپیوئیدی

دردهای متوسط تا شدید، به‌ویژه با منشأ احشایی نیاز به مسکن‌های قوی‌تری دارند که از داروهای اپیوئیدی ساخته می‌شوند(ضددردهای نارکوتیک) و اغلب برای دردهای منتشر کاربرد دارد و بر دردهای سوزشی تأثیر ندارد. داروهایی که با گیرنده‌های اوپیوئیدی برهم‌کنش دارند و به‌صورت آگونیست و آنتاگونیست عمل می‌کنند، بسته به استفاده درمانی طبقه‌بندی می‌شوند. مورفین، هروئین، پتیدین، متادون، کدئین، لورفانول، پنتازوسین و بوپرنوفین به‌عنوان آگونیست‌های اوپیوئیدی به کار می‌روند(شکل شماره ۵). نالورفین، لوالورفان و نالوکسان به عنوان مهارکننده‌های گیرنده اوپیوئیدی(آنتاگونیست) کاربرد دارند. هر چند ترکیبات مختلف که در بالا نام برده شده بخشی از آگونیست‌ها محسوب می‌شوند، پنتازوسین، بوپرونورفین، نالورفین و لوالورفان هم ویژگی‌های آگونیستی و هم آنتاگونیستی دارند. این ترکیبات محدوده عملکردی وسیعی دارند و استفاده از آن‌ها بسته به شرایط مانند تأثیر قابلیت و دوره عمل دارد. وابستگی مشکلی است که با تمام اوپیوئیدهایی که عملکردهای آگونیستی دارند ممکن است اتفاق بیفتد و شاید بخشی از بهایی باشد که برای به دست آوردن خواب و مهار درد باید پرداخت(۴۳).

۲- داروهای استروئیدی

کورتون یا کورتیکوستروئید یا به‌اختصار استروئیدها نوعی چربی هستند که در کبد از ماده اولیه کلسترول ساخته‌شده و غده آدرنال یا فوق کلیوی از آن‌ها در ساختن هورمون‌ها استفاده می‌کند. مهم‌ترین هورمون استروئیدی که در بدن ساخته می‌شود کورتیزول نام دارد. به کورتیکوستروئیدهایی که مصنوعی ساخته شده و به‌صورت دارو مصرف می‌شوند کورتون هم می‌گویند. کورتیکوستروئید در طب در درمان بسیاری بیمارها مانند آسم، روماتیسم مفصلی، اگزما، لوسمی و بسیاری بیماری‌های دیگر استفاده می‌شود.

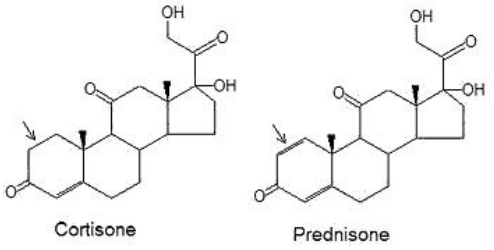
[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

کورتون‌ها یا کورتیکوستروئیدها دو تأثیر مهم در بدن دارند. یک اینکه موجب مهار و سرکوب، درد و التهاب در بافت‌های بدن شده و دیگری اینکه سیستم ایمنی بدن را تضعیف می‌کنند و از این دو اثر در درمان بیماری‌ها استفاده می‌شود. به‌طور مثال کنترل و مهار التهاب در بافت‌ها قسمتی از درمان التهاب مفصل است و از اثر سرکوب سیستم ایمنی این مواد در جلوگیری از پس زدن اعضای پیوند شده به بدن(مانند پیوند کلیه یا قلب) استفاده می‌شود.

مهم‌ترین استروئید یا کورتون‌هایی که به‌صورت دارو به‌کاربرده می‌شوند عبارت‌اند از هیدروکورتیزون، دگزامتازون، بتامتازون، پردنیزون و پردنیزولون.

پردنیزون[18] یک ماده شیمیایی غیرفعال است که در کبد به فرم فعالی تبدیل می‌شود که به آن پردنیزولون[19] می‌گویند. در کبد با اضافه شدن یک اتم هیدروژن به پردنیزون، پردنیزولون ساخته می‌شود(شکل شماره ۴).

مولکول داروی پردنیزون بسیار شبیه به هورمون طبیعی کورتیزول می‌باشد. تفاوت آن‌ها تنها در یک پیوند دوگانه است.



تأثیر استروئیدها بر غده آدرنال

غده فوق کلیوی به‌طور طبیعی نوعی هورمون استروئید به نام کورتیزول می‌سازد که در کنترل و تنظیم کارکرد بسیاری اعضاء بدن نقش مهمی دارد. تجویز کورتون یا کورتیکوستروئیدهای مصنوعی برای مدتی بیش از ۳-۲ هفته موجب سرکوب و مهار فعالیت غده آدرنال یا فوق‌کلیوی می‌شود. مشکل موقعی است که بیماری که در حال مصرف کورتون یا استروئید است ناگهان مصرف آن را قطع کند. در این حال مرکز هیپوتالاموس و غده هیپوفیز نمی‌توانند با سرعت کافی غده آدرنال را مجدداً به تولید استروئید تحریک کنند. این تحریک مجدد نیاز به دو هفته زمان دارد. قطع تدریجی این دارو موجب می‌شود تا بدن فرصت کافی برای برگرداندن خود به وضعیت طبیعی را داشته و تولید مجدد استروئید را از سر بگیرد. در بعضی موقعیت‌ها بدن انسان نیاز به استروئید یا کورتون بیشتری دارد. به این موقعیت‌ها، حالات استرس می‌گویند. منظور از استرس فشارهایی است که به ارگانیسم بدن انسان وارد می‌شود مانند تب کردن، بیمار شدن، زخمی شدن، انجام عمل جراحی، خونریزی شدید، شکستگی اندام و موقعیت‌های مشابه. در حالت طبیعی در این موارد مرکز هیپوتالاموس در مغز با درک موقعیت استرس به غده هیپوفیز دستور می‌دهد تا آن‌هم به غده آدرنال دستور دهد تا به‌اندازه بیشتری استروئید تولید کند ولی در بیماری که از داروهای استروئیدی حاوی کورتون استفاده می‌کند این مکانیسم فلج شده و در نتیجه به‌اندازه کافی به بدن استروئید نمی‌رسد. در این موارد پزشک معالج باید با درک موقعیت استرس، دوز مصرفی داروی استروئید بیمار را بیشتر کند.

مصرف داروهای حاوی کورتون با دوزهای بالا یعنی بیش از اندازه‌ای که به‌طور طبیعی در بدن تولید می‌شود موجب بروز علائمی بیماری کوشینگ می‌شود(در این بیماری غده آدرنال یا فوق‌کلیوی به‌اندازه بیش‌ازحدی استروئید تولید می‌کند). مهم‌ترین علامت کوشینگ عبارت است از تجمع زیاد آب و نمک در بدن و در نتیجه افزایش فشارخون. همچنین در این بیماری چربی زیادی در تنه و صورت بیمار تجمع پیدا کرده و صورت بیمار چاق‌تر جلوه می‌کند. استروئیدهایی مانند آلدوسترون و کورتیزول که در بخش قشری غده فوق‌کلیوی(آدرنال) ساخته می‌شوند کورتیکواستروئید نامیده می‌شوند.

استروئیدها در بدن دو نقش مهم انابولیک و اندروژنیک ایفاء می‌کنند. انابولیک اثراتی می‌باشد که باعث رشد توده عضلانی در بدن می‌شوند و اندروژنیک اثرات

[18]. Prednisone
[19]. Prednisolone

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

تغییرات هورمون‌های جنسی می‌باشد. از آنجایی که رشد توده عضلانی(انابولیک) توسط تستوسترون طبیعی در بدن انجام می‌گیرد ازاین‌رو تقریباً ۹۰ درصد استروئیدها در بدن با این هورمون کار دارند. ولی استفاده از استروییدها هر دو اثر را روی بدن به‌جا می‌گذارد. به همین دلیل تمام استروئیدها به‌علاوه اثرات انابولیکی قوی، دارای عوارض اندروژنیکی نیز هستند. اگر مقدار هورمون مردانه را در بدن افزایش یابد این امر باعث اختلال در سیستم هورمونی بدن شده البته ظهور عوارض استفاده از استرئیدها در زن‌ها چندین برابر مردان می‌باشد(۴۵،۴۴).

۳- داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی[20]

یکی از پرکاربردترین داروهای پزشکی هستند. این داروها باعث مهار آنزیم سیکلواکسیژناز می‌شوند و سه خاصیت مهم کاهش التهاب، ضد دردی و تب‌بری دارند. این گروه از داروها در دوزهای بالا اثرات ضدالتهابی دارند. NSAIDs ها ازاین‌رو منحصربه‌فرد هستند، غیر مخدر بوده و اعتیادی ایجاد نمی‌کنند.

آنزیم سیکلواکسیژناز باعث تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین H2 می‌شود که پیش‌ساز سایر پروستاگلاندین‌ها است. پروستاسایکلین و ترومبوکسان نیز از همین محصول سنتز می‌شوند. حداقل دو ایزوفرم سیکلواکسیژناز وجود دارد: Cox-۱ و Cox-۲

Cox-۱ به‌طور عمده در سلول‌های غیر التهابی مانند سلول‌های معده یافت می‌شوند، درحالی‌که Cox-۲ در سلول‌های التهابی و گلبول‌های سفید یافت می‌شود، با مهار Cox-۱ اختلال در انعقاد خون ایجاد می‌شود(۴۶).

داروهای ضدالتهاب غیراستروئید از نظر ماده و ساختار پایه‌ای به گروه‌های زیر تقسیم می‌شوند.

۱- سالیسیلات‌ها
- آسپرین(Aspirin)
- متیل سالیسیلات(Methyl salicylate)

۲- آلکانوئیک اسیدها
- دیکلوفناک(Diclofenac)
- تولمتین(Tolmetin)

۳- ایندول‌استیک اسیدها
- ایندومتاسین

٤- پیرازون‌ها
- فنیل بوتازون

٥- مشتقات پروپیونیک اسید
- ایبوبروفن(Ibuprofen)
- ناپروکسن(Naproxen)
- فنوپروفن(Fenoprofen)
- کتوپروفن(Ketoprofen)
- فلوربیپروفن(Flurbiprofen)
- اکساپروزین(Oxaprozin)

٦- آنترانیلیک اسیدها
- مفنامیک اسید(شکل شماره ۷)

۷- بنزوتیازین‌ها یا اکسیکام‌ها مهارکننده‌های اختصاصی Cox-2
- Celecoxib
- Rofecoxib
- ValdeCoxib

باعث کاهش ریسک ابتلا به عوارض گوارشی مانند زخم‌معده و خونریزی‌های دستگاه گوارش می‌شوند. آن‌ها در میزان‌های معمولی خاصیت ضد پلاکتی ندارند و درنتیجه دارای اثر حمایت قلبی نمی‌باشند. مصرف آن‌ها در اختلالات کلیوی توصیه نمی‌شود زیرا Cox-۲ در کلیه‌ها فعال می‌باشد.

۸- آلکانول‌ها

در این گروه داروهای جدید مانند Tenidap وجود دارند که آنزیم Phosphor Lipase A2 [21] را مهار می‌کند بدین ترتیب مسیر سیکلواکسیژناز و لیپواکسیز نیز مهار می‌شود(۴۳،۴۲). این داروها همچنین با تخفیف التهاب، مسکن‌های غیرمخدر بسیار خوبی هستند. مکانیسم اثر ضددرد NSAID ها به‌خوبی شناخته‌نشده است. سنتز پروستاگلاندین‌ها در دستگاه عصبی مرکزی توسط پیروژن‌ها تحریک می‌شود که نتیجه آن بالا رفتن درجه حرارت بدن می‌باشد. NSAIDs ها با مهار سنتز

[20]. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs

[21]. PLA2

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

پروستاگلاندین‌ها در دستگاه عصبی مرکزی باعث کاهش تب[22] می‌شوند.

تفاوت بین آسپرین و سایر NSAIDs ها در این است که آسپرین به‌طور غیرقابل‌برگشت سیکلواکسیژناز را مهار می‌کند، درحالی‌که NSAID های دیگر به‌طور برگشت‌پذیر سیکلواکسیژناز را مهار می‌کنند. مهار غیرقابل‌برگشت سیکلواکسیژناز توسط آسپرین دوره‌ی اثر طولانی‌تر ضدپلاکتی این دارو را توجیه می‌کند. از این خاصیت آسپرین در پیشگیری از سکته قلبی و سکته مغزی استفاده می‌شود. این داروها در درمان بسیاری از بیماری‌ها مانند؛ استئوآرتریت، آرتریت روماتوئید، دیسمنوره، نقرس، آرتریت‌ها، دردهای مختلف اندام‌ها، تب و غیره به کار می‌روند و فرم‌های خوراکی، تزریقی، پماد و شیاف دارند. شایع‌ترین عوارض جانبی این داروها عوارض گوارشی آن می‌باشد ولی عوارض کلیوی نیز دارند(۴۵،۴۴).

طیف فعالیت NSAIDs ها، بازتابی از توانایی آن‌ها در سرکوب هر دو ایزوفورم Cox-1 و Cox-2 آنزیم سیکلواکسیژناز است که به‌طورکلی محصولات آبشار آراشیدونیک‌اسید را کاهش می‌دهد. مشاهده‌ی این مطلب که Cox-1 در تمام بدن وجود دارد ولی بروز Cox-2 محدود به تعدادی از بافت‌های تخصصی‌شده است و طی التهاب القا می‌شود منجر به ایجاد این فرضیه شد که Cox-1 عمدتاً مسئول اثرات ناخواسته‌ی گوارشی مهارکننده‌های توأم Cox-1 و Cox-2 است و Cox-2 سنتز پروستانوئیدها را در طی پروسه‌های پاتولوژیک به عهده دارد. این فرضیه حاکی است که مهارکننده‌های توأم Cox-1 و Cox-2 نظیر ایبوپروفن در میزان‌های درمانی هم اثرات درمانی و هم اثرات سمی دارند. درحالی‌که مهارکننده‌های انتخابی Cox-2 باید اثرات درمانی بدون سمیت NSAIDs را داشته باشند(۴۶).

[22]. Antipyretic Action

٤- بی‌حس‌کننده موضعی

این ترکیبات کانال‌های یونی را در اعصاب و غشاهای تحریک‌پذیر بلوکه می‌کنند. در اعصاب، این ترکیبات کانال‌های کاتیونی(کانال‌های سدیم، پتاسیم و کلسیم) را مهار می‌کنند و ازاین‌رو هدایت آکسونی را کاهش می‌دهند. اگر هدایت آکسونی در نورون‌های حسی مهار شود، به‌صورت ترکیبات ضددرد موضعی وارد عمل خواهند شد و اگر هدایت آکسونی در نورون‌های حرکتی مهار شود فلج عضلانی ایجاد می‌شود. مهار هدایت آکسونی در ترمینال‌های آکسونی آزادسازی نوروترانسمیترها را مهار می‌کنند(۴۷).

٥- بی‌هوش‌کننده‌های عمومی

بی‌هوش‌کننده‌های عمومی به‌صورت سیستمیک از طریق استنشاق یا تزریق وریدی تجویز می‌شوند و بیهوشی را با عمل روی سیستم عصبی مرکزی القا می‌کنند. مکانیزم‌های عمل این ترکیبات به‌خوبی شناخته‌نشده است. تئوری‌هایی که در این رابطه وجود دارد شامل برهم‌کنش با لیپید، پروتئین یا محتوای آب غشای عصبی است که منجر به تثبیت غشا می‌شوند و پاسخگویی به تحریکات فیزیولوژیک را سرکوب می‌کند.

٦- عوامل متفرقه

تعدادی از عوامل گوناگون دیگر نیز در کنترل درد عصبی دخالت دارند که مکانیزم فعالیت یا جایگاه برهم‌کنش آنان در مسیرهای آناتومیک درد به‌طور کامل شناسایی نشده است. به‌عنوان مثال کاربامازپین در مهار درد عصبی مفید واقع می‌شود و این دارو در سطح تالاموس تأثیر می‌گذارد و آمی‌تریپتیلین یک ترکیب ضدافسردگی ۳ حلقه‌ای است، میزان‌های پائین آن به‌عنوان داروی ضددرد گزارش شده است. نقش عملکردی این دارو هنوز نامشخص است اما پیشنهاد شده است که این دارو انتقال نورآدرنالین را در مکانیزم کنترل ورودی درد در طناب نخاعی را بهبود می‌بخشد. بنزودیازپین‌ها نیز هنگامی‌که درد همراه با اضطراب وجود دارد، تجویز می-

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

شود، یک روش بالینی جدید برای کنترل درد مزمن استفاده از میزان‌های بالای نالوکسان است که اثرات ضددرد طولانی‌مدتی اعمال می‌کند. مکانیزم عمل این دارو نیاز به تحقیقات بیشتر دارد. روش دیگری که در کنترل درد به کار می‌رود تحریک پوستی اعصاب است، تحریکات ضعیف اعصاب، اثرات ضددرد موضعی دارد که با آزادسازی اپیوئیدهای اندوژن ارتباط پیدا می‌کند. مشابه با این روش پیشنهاد شده است که طب سوزنی مشرق زمین که باعث القاء اثرات ضد درد می‌شود با تحریک مسیرهای انکفالینرژیک وابسته است این ایده با مشاهده سطوح افزایش‌یافته انکفالین‌ها در مایع مغزی نخاعی به دنبال طب سوزنی یا تحریک الکتریکی ماده خاکستری اطراف قنات مغزی در ساقه مغز حمایت‌شده است. نالوکسان قادر است اثرات ضددرد القایی توسط طب سوزنی یا تحریکات الکتریکی را بلوکه کند(۴۸).

۷- *روش‌های سنتی کاهش درد*

از راه‌های تسکین درد می‌توان به استفاده سرما و گاهی گرما اشاره کرد؛ مثلاً وقتی مچ پای‌تان پیچ می‌خورد ممکن است بلافاصله سراغ فریزر بروید و یک قالب یخ را بردارید و روی مچ پای‌تان بگذارید تا درد کم شود، اما وقتی ساق پای شما بعد از یک پیاده‌روی طولانی درد گرفت چه باید کرد؟ یا وقتی با برداشتن چیزی سنگین از روی زمین عضلات‌تان کش می‌آید و دردناک می‌شود چه روشی بهتر است؟ شاید گرما بهتر باشد. گرما دقیقاً برعکس سرما عمل می‌کند؛ یعنی با باز کردن رگ‌های خونی جریان خون را افزایش داده و باعث انتقال سریع‌تر مواد ترمیم‌کننده و مغذی به ناحیه آسیب‌دیده می‌شود که می‌توانند یک ماهیچه منقبض و دردناک را به حالت عادی دربیاورند(۴۹).

گرچه استفاده از گیاهان دارویی به آغاز تمدن بازمی‌گردد. گیاهان دارویی مواد گیاهی طبیعی هستند که بر روی بدن انسان اثرات درمانی قابل‌توجهی بدون اثرات جانبی و یا با اثرات جانبی ملایم و محدود اعمال می‌کنند به‌عنوان‌مثال ریشه گیاه سنبل‌الطیب به‌عنوان یک آرام‌بخش قوی و مسکن طبیعی برای معتادان در طی دوران ترک اعتیاد به کار گرفته می‌شود. ترکیبات شیمیایی موجود در گیاهان از طریق سیستم‌های مختلف مغزی فرایند درد اثر می‌گذرد و باعث آرام‌بخشی و تسکین آن‌ها می‌شوند از جمله این مکانیسم‌ها می‌توان به تأثیر آن‌ها بر روی سیستم‌های گاباارژیک و دوپامینرژیک نام برد. از گیاهان مورد تحقیق می‌توان به گیاه پنیرک[۲۳] اشاره کرد که اثرات مفیدی در دردهای حاد دارد(۵۰). اثرات ضددردی سرخاب کولی[۲۴] که بومی آمریکائی دارد و در ایران نیز رشد مناسبی دارد به ثبت رسیده است(۵۱). در تحقیقی دیگر فعالیت ضددردی سه گونه از جنس مریم‌گلی مطالعه شده است و این تأثیرات در مهار درد مقدمه‌ای است برای تأثیرات از طریق سیستم‌های مختلف مغزی روی ترک اعتیاد و موجب آرام‌بخشی و تسکین درد در معتادان می‌شوند(۵۲). زرده‌ی تخم‌مرغ، گیاه گزنه و اندام‌های مختلف گیاه پلم(آقطی) نیز اثر ضددرد خوبی دارند(۵۳).

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه مسیرهای آناتومیکی که در انتقال درد نشان می‌دهد که اثرات ضددرد می‌تواند در سطوح مختلفی برای کنترل حس درد عمل کند. برای مثال در ترمینال عصبی حسی در نخاع در سطح ساقه مغز یا تالاموس و حتی در سطح قشر مغز، مایعات بافتی به عامل ایجادکننده درد با آزادسازی موضعی تعدادی از ترکیبات فعال بیولوژیک مانند برادی‌کینین، کالیدین، هیستامین و پروستاگلاندین‌ها یک برهم‌کنش التهابی را موجب می‌شود، درد در واقع یک نوع حسی است که در بسیاری از موارد نشانه‌ای برای شناسایی بیماری‌ها است؛ و به‌طور عمده دارای اثر هشداری و محافظتی است. با آزادسازی مواد میانجی، پاسخ‌دهی بهتر به داروهای ضددرد مانند NSAIDs دیده می‌شود. این علائم و نشانه‌ها در اختلالاتی

[23]. Centaurea Chilensis
[24]. Americana Phytolacca

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

مانند آرتریت و دیگر ضایعات عضلانی ـ اسکلتی به‌وضوح دیده می‌شود.

در بین داروهای ضددرد، مورفین قرن‌ها به‌عنوان مهم‌ترین و قوی‌ترین عامل ضددرد مورداستفاده قرار داشته است ولی به دلیل خصوصیات اعتیادآور آن و عوارض جانبی بسیار از جمله تنگی‌نفس، افسردگی، کاهش تحرک دستگاه معدی- روده‌ای، سرخوشی و تغییرات سیستم اندوکرینی و اوتونومیک تمایل کمتری به استفاده از آن دیده می‌شود. لذا گرایش به استفاده از روش‌های سنتی به‌ویژه گیاهان دارویی در تسکین درد که از زمان‌های قدیم متداول بوده رو به افزایش است.

References

1. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. Nature. 2001; 413(6852): 203–210.
2. Markenson JA. Mechanisms of chronic pain. Am J Med. 1996; 101(1A): 6-18.
3. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002; 5(1):1062–1067.
4. Thomas J M, Frazier JS, Hu ZW and Hoffman BB. Phosphorylation of cyclic AMP response elementbinding protein and induction of c-fos gene expression on withdrawal from chronic treatment with carbachol in NG108±15 cells. Mol. Pharmacol. 1995; 48(4): 593-600.
5. Mudge AW, Leeman SE, Fischbach GD.1979.Enkephalin inhibits release of substance P from sensory neurons in culture and decreases action potential duration. Proc. Natl. Acad. Sci. 1979; 76(1): 526–530.
6. Millan MJ. The induction of pain. An integrative review. Prog. Neurobiol. 1999; 57(1): 1 - 164.
7. Fundytus ME. Glutamate receptors and nociception: implications for the drug treatment of pain. CNS Drugs. 2001; 15(1): 29–58.
8. Chen X, Marrero HG, Murphy R, Lin YJ, Freedman JE. Altered gating of opiate receptormodulated K+ channels on amygdala neurons of morphine-dependent rats. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97(26): 14692 –14696.
9. Jessel TM, Iversen LL. Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. Nature. 1977; 268(5620): 549–551.
10. Lee CM, Wong HN, Chui KY, Coang TF, Hon PM. and Chang HM. Miltrione, a central benzodiazepine receptor partial agonist from a chinese medicinal herbs Salvia militorrhiza. Neurosci. Lett. 1991; 127(22): 241-273.
11. Malmberg AB, Yaksh TL. Cyclooxygenase inhibition and the spinal release 495 of prostaglandin E2 and amino acids evoked by paw formalin injection: a 496 microdialysis study in unanesthetized rats. The Journal of Neuroscience. 1995; 15(24): 2768–2776.
12. Krishtal OA, Pidoplichko VI. Receptor for protons in the membrane of sensory neurons.Brain Research. 1981; 214(9): 150-154.
13. Karla P Zeitz, Nicolas Guy, Annika BM, Sahera D, William J, Martin LS, et al. The 5-HT3 Subtype of Serotonin Receptor Contributes to Nociceptive Processing via a Novel Subset of Myelinated and Unmyelinated Nociceptors.The Journal of Neuroscience 2002; 22(3): 1010-1019.
14. Sushil K, Sarna MR, Briefer J, Schuurkes A J. 5-HT3/5-HT4 Receptors in Motility Disorders. Drug Development. 1992; 6(3):273-89.
15. Lu N, Han M, Yang ZL, Wang YQ, Wu GC, Zhang YQ. Nociceptin/orphanin FQ in PAG modulates the release of amino acids, sertotonin and norepinephrine in the rostral ventromedial medulla and spinal cord in rats. Pain. 2010;148(3):414–25.
16. Tominaga M. Nociception and TRP channels. Handbook of Experimental Phar- 548 macology. 2004;3(6):479-85.
17. Dendorfer A, Wolfrum S, Wagemann M, Qadri F, Dominiak P. "Pathways of bradykinin degradation in blood and plasma of normotensive and hypertensive rats". Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001; 280(5): 2182–2188.
18. Kuoppala A, Lindstedt KA, Saarinen J, Kovanen PT, Kokkonen JO. Inactivation of bradykinin by

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

angiotensin-converting enzyme and by carboxypeptidase N in human plasma. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000; 278 (4): 1069–1074.
19. Weinreich D. Bradykinin inhibits a slow spike afterhyperpolarization in visceral sensory neurones. Eur J Pharmacol. 1986; 132(1): 61–63.
20. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. Allergy. 2007; 62(8): 842–56.
21. Ferriola P C, Coy v, Middleton E. Protein kinase C inhibition by flavonoids. Kinetic mechanisms and structure-activity relationships. Biochem. Pharmacol. 1989; 38(1): 245 - 254.
22. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Bristow AF, Poole S. Interleukin-lp as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. Nature. 1988; 334(6184):698-700.
23. Follenfant RL. Nakamura-Craing M, Henderson B, Higgs GA. Inhibition by neuropeptides of interleukin-l-beta-induced, prostaglandin-independent hyperalgesia. Br. J Pharmacol. 1989; 98(1): 41-43.
24. Taiwo YO, Levine JD. Effects of cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism on cutaneous nociceptive threshold in the rat. Brain Res. 1990; 537(1): 372–374.
25. DeLeo JA, Yezierski RP. The role of neuro inflammation and neuroimmune activation in persistent pain. Pain. 2001; 90(2): 1–6.
26. Bacon KB, Harrison JK. Chemokines and their receptors in26 Neurobiology: perspectives in physiology and homeostasis. J. Neuroimmunol. 2000;104(1): 92–97.
27. Conroy JL, Fang C, Gu J, Zeitlin SO, Yang W, Yang J, et al. Opioids activate brain analgesic circuits through cytochrome P450/epoxygenase signaling. Nat Neurosci. 2010;13(3):284–286.
28. Bilkai-Gorzo A, Berner J, Zimmermann J, Wickstrom R, Racz I, Zimmer A. 2010, Increased morphine analgesia and reduced side effects in mice lacking the Tac 1 gene. Br J Pharmacol. 2010; 160(2):1443–52 .
29. Obara I, Gunduz Cinar O, Starowicz K, Benyhe S, Borsodi A, Przewlocka B. Agonist-induced attenuation of mu-opioid receptor-mediated G-protein activation in the dorsal root ganglion of neuropathic rats. J Neural Trans. 2010; 117(1):421–429.
30. Magee DJ. Orthopeadic Physical Assessment, 5 edition. Philadelphia : WB Saunders, 2007.
31. Maeda T, Kiguchi N, Kobayashi Y, Ozaki M, Kishioka S. Increment of activated serine/threonine protein phosphatase in brain membrane fraction synchronized with antinociceptive effect of morphine in mice. Biol Pharm Bull. 2010; 33(1):1011–1014.
32. Yanarates O, Dogrul A, Yildirim V, Sahin A, Sizlan A, Seyrek M, et al. Spinal 5-HT7 receptors play an important role in the antinociceptive and antihyperalgesic effects of tramadol and its metabolite, O-Desmethyltramadol, via activation of descending serotonergic pathways. Anesthesiology. 2010; 112(5): 696–710.
33. Tervor Robinson: Identification of alkaloids by reagents; translator, Mohammad Ayzddost, Eighth Edition, Tehran, Tehran University Press. 1363, 560-551.
34. Karami K, Hossini E, Shahabi-Majd N, Ebrahimzadeh MA, Alemy SH. Pharmacological basis of opioids dependence(addiction) and its treatment. Journal of Clinical Excellence. 2013; 1(2):98-114.
35. Capasso A, Pinto A, Sorrentino L and Cirino G. Dexamethasone inhibition of acute opioid physical dependence in vitro is reverted by anti-lipocortin-1 and mimicked by anti-type II extracellular PLA2 antibodies. Life Sci. 1997; 61(10): 127-134.
36. Pattanittum P, Turner T, Green S, Buchbinder R. "Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults", Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; 31(5): 10-15.
37. Yang L, Seifert A, Wu D, Wang X, Rankovic V, Schroder H, et al. Role of phospholipase D2/phosphatidic acid signal transduction in mu- and delta-opioid receptor endocytosis. Mol Pharmacol. 2010; 78(1):105–113.
38. Pruzanski BP, Kennedy H, van den Bosch E, Stefanski M, Wloch P. Vadas Tenidap sodium inhibits secretory non-pancreatic phospholipase A2 synthesis by foetal rat calvarial osteoblasts. Mediators Inflamm. 1995; 4(1): 67–70.
39. Sieghart W, Sperk G. Subunit composition, distribution and function

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

of GABAA receptor subtypes. Curr. Top. Med. Chem. 2002; 2(1):795–816.
40. Houghton PJ, Seth P. Plants and the central nervous system. Pharmacol Biochem Behav. 2003; 75: 501– 512.
41. karami M, Gohari AR, Ebrahimzadeh MA, karimloo S. Antinociceptive activity of Centaurea Chilensis growing in Iran. Journal World Applied Sciences 2008; 3(3): 413-416.
42. karami M, Saeidnia S, Shahabi-Majd N, Ebrahimzadeh MA, Omrani N, Salarian A. Antinociceptive activity of Phytolacca americana growing in Iran. Iranian journal Pharmaceutical Reserch. 2009;8(3):223-226.
43. karami M, Shamerani MM, Hossini E, Gohari AR, Ebrahimzadeh MA, Nosrati A Antinociceptive Activity and Effect of Methanol Extracts of Three Salvia Spp, on Withdrawal Syndrome in Mice Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2013;3(2):457-459.
44. Mahmoudi M. Ebrahimzadeh MA, Pourmorad F, Rezaie N, Mahmoudi MA. Anti-inflammatory and analgesic effects of egg yolk: a comparison between organic and machine made. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2013; 17(4): 472-476.
45. Mahmoudi M, Ebrahimzadeh MA, Pourmorad F, Yasini S. Antinociceptive and locomotor impairment by methanolic extract of Urtica Dioica. Int J Biol Biotech. 2007; 4(2-3):181-185.
46. Ebrahimzadeh MA, Mahmoudi M, Pourmorad F, Saeidnia S, Salimi E. Anti-inflamatory and antinoceceptive properties of fractionated extracts in defferent parts pf Sambucus ebulus, Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2006; 16(54):35-42.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

سؤالات

۱- کدام جزء مراحل درد است؟

الف) کمون یا نهفته

ب) تورم

ج) تعدیل

د) حساسیت

۲- کدام مکانیزم در تئوری درد اهمیت و اعتبار بیشتری دارد؟

الف) تئوری کنترل ورودی

ب) نقش میانجی‌ها

ج) مسیر اصلی نورون‌های بی‌دردی

د) سیستم GABA

۳- طبق این معیار درد را در سه بعد حس، عاطفه و سنجش توصیف می‌شود؟

الف) عددی

ب) بصری

ج) مکل کیل

د) لمسی

۴- کدام میانجی از ماست سل‌ها آزاد می‌شود که می‌تواند انواعی از پاسخ‌ها از جمله وازودیلاتا سیون و التهاب نوروژنیک پلاسما ایجاد کند؟

الف) ATP

ب) لکوترین‌ها

ج) برادی کینین

د) هیستامین

۵- وابستگی کدام گروه از داروهای کاهنده درد یک مشکل اساسی در مصرف آن‌هاست؟

الف) بی‌حس کننده های موضعی

ب) داروهای اپیوئیدی

ج داروهای استروئیدی

د) داروهای آرام‌بخش

۶- در کدام‌یک از موقعیت‌ها، بدن انسان نیاز به استروئید یا کورتون بیشتری دارد؟

الف) استرس

ب) درد

ج) التهاب

د) کاردرمانی

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

۷-کدام‌یک در میزان مصرف‌های معمولی خاصیت ضد پلاکتی ندارند و در نتیجه دارای اثر حمایت قلبی نمی‌باشند؟

الف)Cox-1

ب)Cox-2

ج) ایندول‌استیک اسیدها

د) سالیسیلات‌ها

۸- برهم‌کنش با لیپید، پروتئین یا محتوای آب غشای عصبی است از مکانیزم های این گروه از داروهای ضد درد است؟

الف) بی‌حس‌کننده‌های موضعی

ب) داروهای اپیوئیدی

ج) بی‌هوش کننده‌های عمومی

د) داروهای استروئیدی

۹- یک روش بالینی جدید برای کنترل درد مزمن استفاده از میزان مصرف بالای این ترکیب نالوکسان است که اثرات ضددرد طولانی‌مدتی اعمال می‌کند؟

الف) آمی‌تریپتیلین

ب) دیفن‌هیدرامین

ج) دیازپام

د) نالوکسان

۱۰- ریشه گیاه کدام‌یک به‌عنوان یک آرام‌بخش قوی و به‌عنوان مسکن طبیعی برای معتادان در طی دوران ترک اعتیاد به کار گرفته می‌شود؟

الف) سرخاب کولی

ب) سنبل‌الطیب

ج) پنیرک

د) مریم‌گلی

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-12]