

مقاله پژوهشی

افزایش پاسخ بی‌دردی ناشی از ایمپیرامین با تحریک الکتریکی فراجلدی عصب در تست فرمالین

محدثه ابراهیمی قیری^۱، آناهیتا ترکمان بوتراپی^{۲*}، کیمیا نوریان^۳، مرتضی زنده‌دل خبیری^۴

^۱ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه زنجان، زنجان

^۲ گروه علوم اعصاب و مطالعات اعتیاد، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

^۳ مرکز تحقیقات علوم شناختی و رفتاری دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

^۴ دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران

پذیرش: ۲۰ فروردین ۱۳۹۷

دریافت: ۲۸ بهمن ۱۳۹۶

چکیده

زمینه و هدف: درد حاد و مزمن موجب ناتوانی جسمی و روحی در افراد می‌شود و اصلی‌ترین دلیل مراجعه به پزشک است. بنابراین روش‌های دارویی و غیردارویی زیادی برای درمان درد شناخته شده است. این مطالعه اثر تداخلی داروی ایمپیرامین با تحریک الکتریکی فراجلدی عصب (TENS) بر پاسخ درد التهابی ناشی از فرمالین را در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار بررسی می‌کند.

روش‌ها: آزمایش‌ها بر روی ۱۵ گروه رت نر نژاد ویستار در گروه‌های ۶ تایی انجام شدند. ابتدا، داروی ایمپیرامین به صورت درون صفاقی تزریق شد و بعد از ۱۵ دقیقه تزریق فرمالین به کف پای چپ رت صورت گرفت. در گروه‌های تداخلی، بلافاصله پس از تزریق فرمالین، تحریک TENS با فرکانس‌های مختلف به مدت ۳۰ دقیقه در دستگاه فرمالین تست بر روی ران پای چپ جانوران انجام شد و هم‌زمان با تحریک، پاسخ درد در دو مرحله حاد و مزمن به روش فرمالین تست اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تزریق درون صفاقی ایمپیرامین (۱۰-۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بی‌دردی وابسته به دوزی در فازهای حاد و مزمن تست فرمالین در موش‌ها ایجاد کرد. پاسخ بی‌دردی در بالاترین دوز دارو مشاهده شد. به علاوه، کاربرد TENS بلافاصله بعد از تزریق فرمالین، به ترتیب در فرکانس‌های ۱، ۳، ۲۰ هرتز در فاز حاد و ۱، ۳، ۲۰، ۱۰۰ هرتز در فاز مزمن تست فرمالین بی‌دردی ایجاد کرد. همچنین TENS در فرکانس پایین و بی‌اثر ۰/۳ هرتز به همراه هر یک از دو دوز بی‌اثر ایمپیرامین، در مقایسه با تزریق ایمپیرامین به تنهایی، اثر بی‌دردی معنی‌داری ایجاد کرد. به علاوه، این فرکانس بی‌اثر TENS، پاسخ بالاترین دوز ایمپیرامین در فاز مزمن را تقویت کرد.

نتیجه‌گیری: پیشنهاد می‌شود که کاربرد TENS در فرکانس پایین می‌تواند اثر بیشتری در پاسخ بی‌دردی ایمپیرامین داشته باشد. به علاوه، به منظور کاهش اثرات مضر داروها بر بدن و استفاده آن‌ها در دوزهای کم، بهتر است به صورت ترکیبی با روش‌های غیردارویی مثل TENS برای درمان درد تجویز شوند.

واژه‌های کلیدی: ایمپیرامین، بی‌دردی، تحریک الکتریکی فراجلدی عصب (TENS)، تست فرمالین، موش صحرایی

مقدمه

درد شایع‌ترین حس ناخوشایندی است که در بافت

آسیب‌دیده یا بافت‌های مستعد تخریب، توسط بیماران تجربه می‌شود [۱]. تحریک الکتریکی فراجلدی عصب (TENS)، یک روش درمانی غیردارویی و غیرتهاجمی ارزان‌قیمت برای درد است که به‌طور وسیعی در موارد کلینیکی استفاده می‌شود [۲]. در این روش، جریان الکتریکی توسط الکترودهای واقع بر ناحیه مشخصی از پوست بر بدن اعمال می‌شود و فیبرهای

* نویسنده مسئول مکاتبات: a_torkaman@sina.tums.ac.ir
وبگاه مجله: http://ijpp.phypha.ir
پست الکترونیکی: ijpp@phypha.ir

مواد و روش‌ها

جانوران مورد آزمایش

در مجموع ۹۰ رت نر نژاد ویستار به وزن تقریبی ۱۸۰-۱۶۰ گرم استفاده شد. رت‌ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (درجه حرارت 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و سیکل ۱۲ ساعته تاریکی-روشنایی) در گروه‌های چهارتایی در قفس نگهداری شدند. آب و غذای کافی به‌استثنای زمان آزمایش در دسترس آن‌ها بود و هر موش فقط یک‌بار در آزمایش‌ها مورد استفاده قرار گرفت. برای عادت کردن موش‌ها، ۲۴ ساعت قبل از آزمایش، الکتروده به پای چپ موش وصل می‌شد. مراحل آزمایشگاهی و تیمار جانوران مطابق با راهنمای مراقبت و کار با جانوران آزمایشگاهی مورد تصویب کمیته کار با جانوران آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد.

داروها

تزریق داروی ایمپیرامین (پارس‌دارو، ایران) در دوزهای مختلف (۱۰ و ۵، ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت درون صفاقی به مدت ۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین صورت گرفت. این دارو در روز آزمایش در سالیان حل شد و در حجم ۱ میلی-لیتر بر کیلوگرم به رت‌ها تزریق شد. داروی فرمالین از فرمالدئید ۳۷٪ ساخته شد و به‌صورت زیرجلدی در غلظت ۲/۵٪ به حجم ۲۵ میکرولیتر به کف پای چپ جانور تزریق شد.

تحریک الکتریکی فراجلدی عصب (TENS)

بلافاصله پس از تزریق فرمالین، الکترودهای آند و کاتد شامل پروب‌های سوسماری متصل به پدهای پوستی، بر روی پوست سطح داخلی پا که محل گذر عصب سیاتیک است، قرار گرفتند و جریان الکتریکی مربعی با شدت ۰/۵ میلی‌آمپر با عرض پالس ۰/۱ میلی‌ثانیه با فرکانس‌های (۱۰۰ و ۲۰، ۳، ۱، ۰/۵، ۰/۳ هرتز) در محل موردنظر اعمال شد.

ثبت پاسخ بی‌دردی در تست فرمالین

هم‌زمان با تحریک الکتریکی، تست فرمالین انجام شد. جانوران جداگانه در سیلندرهایی از جنس پلکسی گلاس به ابعاد ۲۵ × ۲۰ سانتی‌متر قرار گرفتند. سیلندرها بر روی یک سطح شیشه‌ای قرار داشتند و مشاهده دقیق کف پای جانور از طریق

عصبی محیطی آن ناحیه را فعال می‌کند. با این وجود، بی‌دردی ناشی از TENS در موارد مختلف، متفاوت است که بیانگر این واقعیت است که TENS با پارامترهای تحریکی مختلف، مکانیسم‌های متفاوتی را برای کاهش درد به کار می‌گیرد [۲]. گزارش‌های قبلی نشان می‌دهند که TENS به‌صورت محیطی و مرکزی درد را کاهش می‌دهد. به‌صورت مرکزی، جاهایی در نخاع و ساقه مغز که رسپتورهای اوپیوئیدی، سروتونینی و موسکارینی دارند، توسط TENS فعال می‌شوند. درجهایی که TENS به‌صورت محیطی به کار می‌رود، رسپتورهای اوپیوئیدی و α_2 -آدرنرژیک در بی‌دردی ناشی از TENS دخالت دارند [۳-۵]. به نظر می‌رسد رسپتورهای α_2 -آدرنرژیک محیطی در بی‌دردی ناشی از کاربرد محیطی TENS در فرکانس‌های مختلف نقش مهمی داشته باشند درحالی‌که رسپتورهای اوپیوئیدی محیطی در بی‌دردی ناشی از TENS در فرکانس‌های کم نقش دارند [۶].

داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای در انسان‌ها و جانوران اثرات بی‌دردی نشان می‌دهند. داروهای ضدافسردگی به‌تنهایی یا در ترکیب با داروهای دیگر سندرم درد مزمن را تسکین می‌دهند [۷]. با اینکه اثر داروها برای درمان افسردگی حدود ۲ تا ۳ هفته طول می‌کشد، اما حداکثر اثر آن‌ها برای بی‌دردی فقط چند روز به طول می‌انجامد. پاسخ بی‌دردی در مدل‌های جانوری حدود ۵ تا ۱۰ دقیقه پس از تزریق ایجاد می‌شود [۸]. اثرات بی‌دردی داروی ضدافسردگی ایمپیرامین در مدل‌های مختلف درد گزارش شده است. به نظر می‌رسد اثر بی‌دردی ایمپیرامین از طریق مهار بازجذب نورآدرنالین و سروتونین باشد [۹، ۱۰].

با توجه به اهمیت ۱- مدیریت درد و ۲- استفاده وسیع از داروها و روش‌های غیردارویی مانند TENS برای تسکین آن، ما احتمال دادیم که کاربرد هم‌زمان داروی ضد درد و TENS ممکن است اثر بیشتری در کاهش درد داشته باشد. جستجوی وسیع در سایت‌های علمی برای یافتن برهم‌کنش بین TENS و داروها بر روی بهبود عملکرد مغز، دستاوردی به دنبال نداشت. بنابراین، این پژوهش برای اولین بار اثر تداخلی TENS و داروی ایمپیرامین بر پاسخ درد ناشی از فرمالین را بررسی می‌کند.

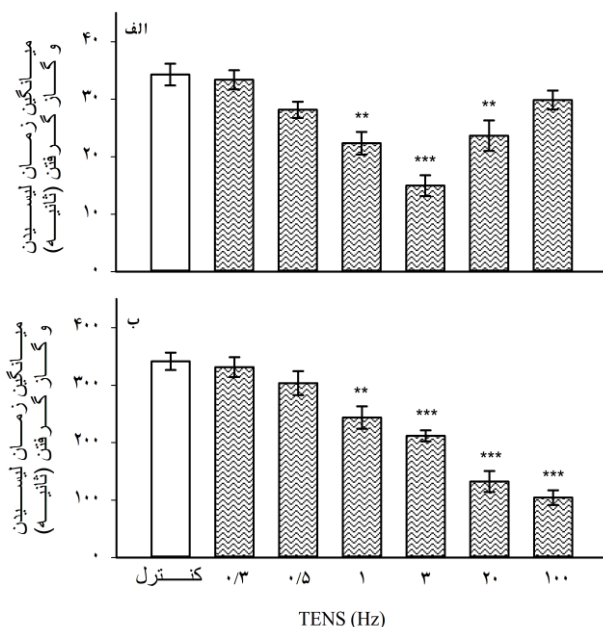
یافته‌ها

بررسی اثر فرکانس‌های مختلف TENS بر پاسخ درد فرمالین در فاز حاد و مزمن

آنالیز واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن آزمون Tukey نشان داد که کاربرد TENS در فرکانس‌های ۱، ۳ و ۲۰ هرتز در فاز حاد [$p < ۰/۰۰۱$] و $F(۳۵, ۱۲/۹۲) = ۰/۰۰۱$ و در فرکانس‌های ۱، ۳، ۲۰ و ۱۰۰ هرتز در فاز مزمن [$p < ۰/۰۰۱$] $F(۳۵, ۳۲/۵۹) = ۰/۰۰۱$ تست فرمالین بی‌دردی ایجاد می‌کند (نمودار ۱ الف مربوط به فاز حاد و نمودار ۱ ب مربوط به فاز مزمن)؛ بنابراین، کاربرد TENS موجب بی‌دردی می‌شود.

بررسی اثر فرکانس ۰/۳ هرتز TENS بر روی پاسخ دوزهای مختلف ایمپیرامین در فاز حاد و مزمن تست فرمالین

آنالیز واریانس دوطرفه برهم‌کنش معنی‌داری بین اثر TENS و اثر دوزهای مختلف ایمپیرامین بر روی پاسخ درد فرمالین در فاز حاد نشان داد (اثر ایمپیرامین [$p < ۰/۰۰۱$] $F(۳, ۱۵/۷۵) = ۰/۰۰۱$ ، اثر TENS [$p < ۰/۰۰۱$] $F(۳, ۲۰/۳۴) = ۰/۰۰۱$)، اثر برهم‌کنش بین ایمپیرامین و TENS ($F(۱, ۴۰) = ۰/۰۰۱$)



نمودار ۱- اثر فرکانس‌های مختلف TENS (۱۰۰، ۲۰، ۳، ۱، ۰/۵، ۰/۳ هرتز) بر پاسخ درد فرمالین در فاز حاد (الف) و مزمن (ب) در مقایسه با گروه بدون تحریک. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان می‌شوند. هر گروه شامل ۶ رت است. فرکانس‌های بیشتر از ۱ Hz، بی‌دردی معنی‌داری ایجاد کردند. $p < ۰/۰۰۱$ *** و $p < ۰/۰۱$ ** در مقایسه با گروه کنترل.

آینه‌ای با زاویه ۴۵ درجه واقع در زیر سطح شیشه‌ای امکان‌پذیر می‌شد. پاسخ درد به فرمالین به مدت ۶۰ دقیقه ثبت شد. میانگین مدت‌زمان لیسیدن یا گاز گرفتن پای تزریق‌شده، به‌عنوان پاسخ درد به فرمالین در نظر گرفته شد. پاسخ درد در دو فاز جداگانه از زمان شروع تست تا ۵ دقیقه اول (فاز حاد) و از زمان ۶۰-۱۵ (فاز مزمن) در نمودار نشان داده شد [۹].

بررسی اثر فرکانس‌های مختلف TENS بر پاسخ درد فرمالین در فاز حاد و مزمن

هفت گروه رت (گروه‌های شش‌تایی) در این آزمایش قرار گرفتند و بلافاصله بعد از تزریق فرمالین به ترتیب گروه کنترل بدون دریافت تحریک و گروه‌های بعدی فرکانس‌های ۰/۳، ۰/۵، ۱، ۳، ۲۰ و ۱۰۰ هرتز TENS را به مدت ۳۰ دقیقه دریافت کردند و در دستگاه فرمالین تست قرار گرفتند و سپس پاسخ درد در دو فاز حاد و مزمن بررسی شد.

بررسی اثر فرکانس ۰/۳ هرتز TENS بر پاسخ دوزهای مختلف ایمپیرامین در فاز حاد و مزمن تست فرمالین

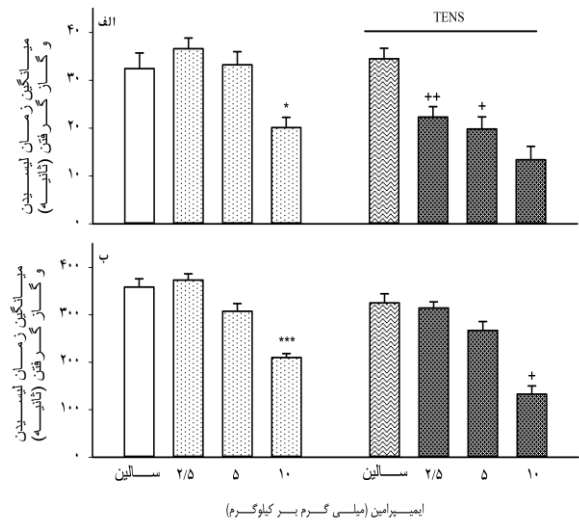
هشت گروه رت در این آزمایش قرار گرفتند. ۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین، چهار گروه به ترتیب سالین در حجم ۱ میلی لیتر بر کیلوگرم و ایمپیرامین با دوزهای ۵، ۲/۵ و ۱۰ به صورت درون صفاقی دریافت کردند و سپس پاسخ درد در فرمالین تست بررسی شد. چهار گروه بعد دوزهای مختلف ایمپیرامین را دریافت کردند و بلافاصله پس از تزریق فرمالین در ۳۰ دقیقه اول تست فرمالین، TENS را در فرکانس ۰/۳ هرتز دریافت کردند و هم‌زمان تست درد انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان می‌شوند. برای مقایسه اثر فرکانس‌های مختلف TENS بر درد، از آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد و برای بررسی اثر ترکیب TENS و ایمپیرامین از آنالیز واریانس دوطرفه استفاده شد. از آزمون Tukey برای مقایسه گروه‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری $p < ۰/۰۵$ بود. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد.

ناشی از ایمپیرامین در بالاترین دوز مورد استفاده مشاهده شد. مطالعات زیادی گزارش کرده‌اند که داروهای ضدافسردگی در انسان‌ها و جانوران اثرات ضددردی و بی‌دردی دارند. بنابراین در کلینیک از این داروها برای کنترل درد استفاده می‌شود [۱۰]. بیشتر داروهای ضدافسردگی مثل ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، بازجذب مونوآمین‌های نوراپی‌نفرین و سروتونین در پایانه‌های نورونی را مهار می‌کنند [۱۱]. گرچه محل عمل داروهای ضدافسردگی برای کاهش درد کاملاً واضح نیست، اما به نظر می‌رسد تحریک انتقال مونوآمین‌ها در نتیجه افزایش سطح آن‌ها در شکاف سیناپسی، آستانه درد را تغییر می‌دهد و بی‌دردی ایجاد می‌کند [۱۲].

مصرف داروهای ضددرد، مؤثرترین روش برای کنترل درد است اما به دلیل عوارض جانبی، برخی موارد منع مصرف و خاصیت اعتیادآوری برخی از آن‌ها به نظر می‌رسد روش‌های غیردارویی برای کنترل درد، مطمئن، غیرتهاجمی، ارزان و راحت باشند. بنابراین روش‌های غیردارویی می‌توانند مصرف داروهای ضددرد را کاهش دهند و مانع اثرات مضر آن‌ها شوند. از بین این روش‌ها، TENS یک روش غیرتهاجمی، غیرآزارنده و بدون اثرات جانبی برای درمان درد است [۲]. مطالعات جانوری نشان می‌دهند که کاربرد TENS بر روی میدان پذیرایی سوماتیک، فعالیت سلول دردزا و حساسیت سیستم عصبی مرکزی را کاهش می‌دهد. وقتی TENS فیبرهای A-δ را فعال می‌کند، ایمپالس‌های محیطی بلوک می‌شوند. فعالیت آوران‌های قطور در اثر TENS، مسیر آوران درد را بلوک می‌کند [۲]. این تکنیک برای ایجاد بی‌دردی پس از جراحی سزارین، لاپاراسکوپی، جراحی فتق و برداشتن غده تیموس استفاده می‌شود و همراه با دوز بالای داروهای اوپیوئیدی برای درمان تومور استفاده می‌شود که موجب ایجاد تحمل به داروهای اوپیوئیدی می‌شود [۱۳-۱۵]. یک مطالعه گزارش کرد که کاربرد TENS با فرکانس ۱۵۰ هرتز به مدت ۳۰ دقیقه موجب درمان درد در افرادی شد که تحت جراحی شکم قرار گرفته بودند [۱۵]. مطالعه دیگری نشان داد که TENS در فرکانس ۱۰۰ هرتز بی‌دردی مؤثری در ناحیه شکم و رحم بیمارانی که تحت جراحی سزارین قرار گرفته بودند، ایجاد کرد [۱۶]. در مجموع، یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که اثر بی‌دردی TENS می‌تواند در فرکانس‌های مختلف مشاهده شود. نتایج ما در مطالعه حاضر نشان داد که کاربرد TENS بلافاصله پس



نمودار ۲- منحنی دوز-پاسخ ایمپیرامین با دوزهای ۱۰ و ۵، ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ترکیب دوزهای مختلف دارو با TENS در فرکانس ۰/۳ هرتز بر پاسخ درد فرمالین در فاز حاد (الف) و مزمن (ب). داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان می‌شوند. هر گروه شامل ۶ رت است. TENS به همراه دوزهای بی‌اثر ایمپیرامین، بی‌دردی معنی‌داری ایجاد می‌کند. $p < 0.001$ و $***$: $p < 0.05$ ؛ * در مقایسه با گروه کنترل، $p < 0.01$ ؛ ++ و $p < 0.05$ ؛ + در مقایسه با گروه ایمپیرامین با همان دوز اما فاقد TENS.

ناشی از فرمالین را کاهش می‌دهد. به‌علاوه، آنالیز واریانس دوطرفه برهم‌کنش معنی‌داری بین اثر TENS و اثر دوزهای مختلف ایمپیرامین بر روی پاسخ درد فرمالین در فاز مزمن نشان نداد (اثر ایمپیرامین $p < 0.001$ و $F(3, 40) = 51.53$ ، اثر TENS $p < 0.001$ و $F(3, 40) = 21.71$ ، اثر برهم‌کنش بین ایمپیرامین و TENS $p > 0.05$ و $F(3, 40) = 0.76$) (نمودار ۲ ب مربوط به فاز حاد و نمودار ۲ ب مربوط به فاز مزمن)؛ بنابراین، ایمپیرامین بی‌دردی ایجاد می‌کند و کاربرد TENS در فرکانس پایین و بی‌اثر، پاسخ ایمپیرامین در فاز حاد را کم می‌کند.

بحث

در این مطالعه ما اثر تداخلی ایمپیرامین و تحریک الکتریکی فراجلدی عصب (TENS) بر پاسخ درد فرمالین در دو فاز حاد و مزمن با استفاده از تست فرمالین را بررسی کردیم. نتایج نشان داد که ایمپیرامین به‌صورت وابسته به دوز پاسخ درد فرمالین در هر دو فاز حاد و مزمن را کم می‌کند. پاسخ بی‌دردی

نوروترانسمیتری می‌توانند بی‌دردی ایجاد کنند. یکی از سیستم‌ها که توسط هر دو روش تحت تأثیر قرار می‌گیرد، نورآدرنژیک است [۳، ۴]. بنابراین این احتمال وجود دارد که ایمپیرامین و TENS از طریق تعدیل مسیر نورآدرنژیک موجب بی‌دردی شوند. هرچند این احتمال برای سیستم‌های دیگر هم ممکن است وجود داشته باشد که برای اثبات آن به تحقیقات بیشتری نیاز است.

نتیجه‌گیری

نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعه از کاربرد TENS در ترکیب با ایمپیرامین برای درمان درد حمایت می‌کند و پیشنهاد می‌کند که ترکیب این دو عامل در مقایسه با هرکدام به‌تنهایی اثر بیشتری در کاهش درد دارد.

ملاحظات مالی

مطالعه فوق توسط هیچ منبع مالی حمایت نشده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارد.

سهم نویسندگان

م. ا. ق: آنالیز آماری و نگارش مقاله؛ آ. ت. ب: ایده، طراحی و نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ ک. ن: انجام مطالعه و جمع‌آوری داده‌ها؛ م. ز. خ: انجام مطالعه و جمع‌آوری داده‌ها.

فهرست منابع

- [1] Świeboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M, Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med* 1 (2013) 2-7.
- [2] Tang Z-Y, Wang H-Q, Xia X-L, Tang Y, Peng W-W, Hu L, Mechanisms and applications of transcutaneous electrical nerve stimulation in analgesia. *Sheng Li Xue Bao* 69 (2017) 325-334 [in Chinese].
- [3] Kalra A, Urban MO, Sluka KA, Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther* 298 (2001) 257-263.
- [4] Sluka KA, Chandran P, Enhanced reduction in

از تزریق فرمالین در کف پای رت، به مدت ۳۰ دقیقه، موجب اثرات بی‌دردی در فاز حاد و مزمن تست فرمالین می‌شود. بهتر است ذکر شود که اثرات بی‌دردی ناشی از TENS در فرکانس‌های ۱، ۳ و ۲۰ هرتز در فاز حاد و در فرکانس‌های ۱، ۳، ۲۰ و ۱۰۰ هرتز در فاز مزمن مشاهده شد.

بیشتر مطالعات از TENS به‌تنهایی به‌منظور کاهش درد استفاده کرده‌اند. گزارش‌هایی هم وجود دارند که اثرات بی‌دردی TENS را با اثرات بی‌دردی داروی لیدوکائین [۱۷] یا ورزش [۱۸] مقایسه کرده‌اند. به‌علاوه، Maeda و همکارانش گزارش کردند که کاربرد هم‌زمان TENS و گرمای موضعی نه‌تنها درد زانوی بیماران مبتلا به درد مفاصل زانو را به‌هنگام ایستادن و قدم زدن کم می‌کند بلکه تعادل دینامیک و شیوه راه رفتن آن‌ها را نیز بهبود می‌بخشد [۱۹]. Borch و همکارانش ادعا کردند که TENS در ترکیب با اکسی‌بوتینین برای درمان بی‌اختیاری دفع ادرار در کودکان در مقایسه با هر یک به‌تنهایی اثر بیشتری دارد [۲۰]. در مطالعه حاضر، به‌منظور بررسی اثر ترکیبی TENS و ایمپیرامین، ما اثر TENS در یک فرکانس پایین و بی‌اثر (۰/۳ هرتز) بر پاسخ ایمپیرامین بر روی درد ناشی از فرمالین را بررسی کردیم. نتایج نشان داد که کاربرد TENS در فرکانس ۰/۳ هرتز به همراه هر یک از دو دوز پایین ایمپیرامین در مقایسه با ایمپیرامین به‌تنهایی، پاسخ درد حاد را به‌طور معنی‌داری کاهش داد؛ به‌عبارت‌دیگر TENS منحنی پاسخ-دوز ایمپیرامین را به سمت راست منحرف کرد. ضمناً کاربرد TENS در فرکانس ۰/۳ هرتز، پاسخ بالاترین دوز ایمپیرامین به درد مزمن را تقویت کرد. پیشنهاد شده که TENS یا ایمپیرامین هرکدام به‌تنهایی از طریق تعدیل سیستم‌های

hyperalgesia by combined administration of clonidine and TENS. *Pain* 100 (2002) 183-190.

- [5] King EW, Audette K, Athman GA, Nguyen HOX, Sluka KA, Fairbanks CA, Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. *Pain* 115 (2005) 364-373.
- [6] Sahebgharani M, Zarrindast MR, Effect of alpha-adrenoceptor agents on imipramine-induced antinociception in nerve-ligated mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 11 (2001) 99-104.
- [7] Ventafridda V, Bianchi M, Ripamonti C, Sacerdote P, De Conno F, Zecca E, Panerai AE, Studies on the effects of antidepressant drugs on the antinociceptive action of morphine and on plasma morphine in rat and man. *Pain* 43 (1990) 155-162.
- [8] Ilkaya F, Bilge SS, Bozkurt A, Baş DB, Erdal A, Çiftçioglu E, Kesim Y, The antinociceptive effect of

- intravenous imipramine in colorectal distension-induced visceral pain in rats: The role of serotonergic and noradrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 122 (2014) 1–6.
- [9] Zarrindast MR, Baghdadi B, Sahebgharani M, Potentiation of imipramine-induced antinociception by nicotine in the formalin test. *Eur Neuropsychopharmacol* 14 (2004) 71–76.
- [10] Otsuka N, Kiuchi Y, Yokogawa F, Masuda Y, Oguchi K, Hosoyamada A, Antinociceptive efficacy of antidepressants: Assessment of five antidepressants and four monoamine receptors in rats, *J Anesth* 15 (2001) 154–158.
- [11] Ma Y, Wang C, Luo S, Li B, Wager TD, Zhang W, Rao Y, Han S, Serotonin transporter polymorphism alters citalopram effects on human pain responses to physical pain. *Neuroimage* 135 (2016) 186–196.
- [12] Liu J, Reid AR, Sawynok J, Spinal serotonin 5-HT₇ and adenosine A₁ receptors, as well as peripheral adenosine A₁ receptors, are involved in antinociception by systemically administered amitriptyline. *Eur J Pharmacol* 698 (2013) 213–219.
- [13] Kayman-Kose S., Arioz DT, Toktas H, Koken G, Kanat-Pektas M, Kose M, Yilmazer M, Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for pain control after vaginal delivery and cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27 (2014) 1572–1575.
- [14] Feng X-M, Mi W-L, Xia F, Mao-Ying Q-L, Jiang JW, Xiao S, Wang Z-F, Wang Y-Q, Wu G-C, Involvement of spinal orexin A in the electroacupuncture analgesia in a rat model of post-laparotomy pain. *BMC Complement Altern Med* 12 (2012) 225.
- [15] Bjordal JM, Johnson MI, Ljunggreen AE, Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain. *Eur J Pain* 7 (2003) 181–188.
- [16] Procdimentos RR, Abdominais C, Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea no Alívio da Dor Related to Physical Therapy after Abdominal Surgery. *Rev Bras Anesthesiol* 56 (2006) 630–642.
- [17] M. DE Paula G, M. DE Paula Vr, Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (Tens) No Pós-Operatório De Cesariana. *Rev. Bras. Fisioter.* 10 (2006) 219–224.
- [18] Azatcam G, Atalay NS, Akkaya N, Sahin F, Aksoy S, Zincir O, Topuz O, Comparison of effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation and kinesio taping added to exercises in patients with myofascial pain syndrome. *J Back Musculoskelet Rehabil* 30 (2017) 291–298.
- [19] Maeda T, Yoshida H, Sasaki T, Oda A, Does transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) simultaneously combined with local heat and cold applications enhance pain relief compared with TENS alone in patients with knee osteoarthritis? *J Phys Ther Sci* 29 (2017) 1860–1864.
- [20] Borch L, Hagstroem S, Kamperis K, Siggaard CV, Rittig S, Transcutaneous electrical nerve stimulation Combined with Oxybutynin is Superior to monotherapy in children with urge incontinence: a randomized, placebo controlled study. *J Urol* 198 (2017) 430–435.

Research paper

Enhancement of imipramine-induced antinociception by transcutaneous electrical nerve stimulation in formalin test

Mohaddeseh Ebrahimi-Ghiri¹, Anahita Torkaman-Boutorabi^{2,3*},
Kimia Noorian⁴, Morteza Zandedel-Khabiri⁴

¹Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Zanjan, Zanjan, Iran

²Department of Neuroscience and Addiction Studies, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Research Center for Cognitive and Behavioral Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴School of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran, Iran

Received: 17 February 2018

Accepted: 9 April 2018

Abstract

Background and aims: Acute and chronic pain physically and psychologically disables an overwhelming number of people and it is the most common reason that they consult physicians. Therefore, many pharmacological and non-pharmacological interventions have been found to be effective in managing pain. This study investigates the interference of imipramine and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on inflammatory pain response induced by formalin in adult Wistar rats.

Methods: Rats were divided into 15 groups; six rats in each group. First, imipramine was administrated intraperitoneally and after 15 min intra-plantar formalin injection occurred. In combination groups, immediately after formalin injection, different frequencies of TENS were applied on left limb of rats in formalin test task. Simultaneous with TENS, nociceptive responses were quantified in a biphasic reaction including acute and chronic phases in formalin test method.

Results: Intraperitoneal administration of imipramine (2.5-10 mg/kg) produced a dose-dependent antinociception in both the first and second phases of formalin test in mice. The antinociceptive response was observed at the maximum dose of the drug. However, application of TENS, immediately after formalin injection, at the frequencies of 1, 3, 20 or 1, 3, 20, 100 Hz induced antinociception in acute or chronic phase of formalin test, respectively. Furthermore, applied TENS at a low and sub-effective frequency (0.3 Hz) decreased imipramine response at two lower doses in acute phase and potentiated imipramine effect at the higher dose in chronic phase.

Conclusion: It is concluded that combination of imipramine and TENS may be effective for treatment of pain. To decline the adverse effects of the medications and use them at the low doses, combined interventions both pharmacological and non-pharmacological strategies for pain treatment are suggested.

Keywords: Antinociception, Formalin test, Imipramine, Rat, Transcutaneous electrical nerve stimulation

Please cite this article as follows:

Mohaddeseh Ebrahimi-Ghiri M, Torkaman-Boutorabi A, Noorian K, Zandedel-Khabiri M, Enhancement of imipramine-induced antinociception by transcutaneous electrical nerve stimulation in formalin test. *Iran J Physiol Pharmacol* 2 (2018) 185-191.

*Corresponding author e-mail: a_torkaman@sina.tums.ac.ir

Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>

E-mail: ijpp@phypha.ir