تأثیر لاموتری‌ژین بر ضد دردی القاءشده به‌وسیله مرفین با استفاده از تست فرمالین در موش صحرایی نر

مختار مختاری[1]، مهرداد شریعتی[2]، سمیه نگاهبان[3]

[1] دانشیار گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

[2] استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

[3] کارشناس ارشد رشته علوم جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

نشانی نویسنده مسئول: کازرون، کیلومتر ۵ جاده کازرون- شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی کازرون، ساختمان شماره ۳، گروه زیست شناسی، دکتر مختار مختاری

E-mail: mokhtar_mokhtary@yahoo.com

وصول:۸۸/۴/۳، اصلاح:۸۸/۵/۱۵، پذیرش:۸۸/۶/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: لاموتری ژین یک داروی جدید ضد صرع قوی است که از نظر ساختمانی به دسته داروهای ضد صرع کنونی وابستگی نداشته و عوارض جانبی کمتری دارد. پژوهش حاضر با هدف ارزیابی تأثیر لاموتری ژین بر سیستم ضددردی القاء شده به‌وسیله مرفین با استفاده از آزمون فرمالین انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به‌صورت تجربی بر روی ٥٦ سر موش صحرایی نر بالغ انجام شد. حیوانات به ۷ گروه ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل، شاهد و گروه‌های تجربی شامل گروه دریافت‌کننده مرفین به تنهایی به میزان mg/Rat ۲ و گروه‌های دریافت‌کننده مرفین mg/Rat ۲ همراه با لاموتری ژین به میزان (mg/Rat) ۲۵ ,۵۰,۷۵ و گروه دریافت‌کننده لاموتری‌ژین به تنهایی به میزان mg/Rat ۷۵ تقسیم شدند .تزریق داروها به‌صورت داخل صفاقی و ۱۵ دقیقه قبل از شروع آزمون فرمالین انجام گردید. به گروه شاهد حجمی برابر با مرفین از سرم فیزیولوژی و به گروه کنترل فقط فرمالین داده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های کروسکال- والیس و توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنادار بودن نتایج ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین نمره درد به دنبال تزریق لاموتری ژین با مقدار حداکثر همراه با مرفین ۰/۰۸±۰/۰۰۱ بود که دارای اثرات بی‌دردی موضعی بیشتری در مرحله حاد نسبت به زمانی بود که مرفین به تنهایی (۰/۱۱±۰/۰۰۰۵) دریافت می‌شد (P<۰/۰۵). همچنین میانگین نمره درد به‌دنبال دریافت لاموتری‌ژین در همه مقادیر مورد استفاده همراه با مرفین ۰/۰۸±۰/۰۰۷ ، ۰/۰٦±۰/۰۰۰٤، ۰/۰٦±۰/۰۰۲ بود که باعث کاهش معنادار نمره درد در مرحله مزمن آزمون فرمالین نسبت به زمانی است که مرفین به تنهایی ۰/۰۹±۰/۰۰۰۵ دریافت می‌شود (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: تجویز لاموتری‌ژین همراه با مرفین در مقایسه با تجویز هر کدام به تنهایی تأثیر بیشتری بر روند کاهش درد دارد. ***(مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره۱۶/شماره ۲/ صص۷۸-۷۲).***

واژه‌های کلیدی: *لاموتری ژین؛ مرفین؛ درد؛ موش صحرایی.*

مقدمه

لاموتری‌ژین یک داروی ضد تشنج از گروه فنیل-تیازین‌هاست و نام شیمیایی آن ۳ و۵- آمینو - ٦- (۲و۳ -دی کلورفنیل) آزتریازین می‌باشد. اولین بار در سال ۱۹۹٤ برای درمان صرع مورد استفاده قرار گرفت (۱) و در سال ۲۰۰۳ برای درمان اختلالات دو قطبی استفاده شد (۲,۳). این دارو برای کنترل حملات تشنج عمومی و موضعی در بالغین نیز به‌کار می‌رود (٤). از این دارو در روان‌پزشکی نیز به‌عنوان تثبیت‌کننده خلق استفاده می‌شود (۵). لاموتری‌ژین به‌صورت خوراکی تجویز می‌شود و به-صورت قرص‌های ۲۵، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرمی در بازار موجود است (٦). نیمه عمر آن در حدود ۲۵ تا ۳۰ ساعت است و دفع آن از طریق ادرار می‌باشد (۷).

داون مارکوس در سال ۲۰۰۰ نشان داد که لاموتری‌ژین از طریق تأثیر بر تحریکات الکتریکی و جریانات کلسیمی قادر به کاهش دردهای نوروپاتی با شدت‌های خفیف تا متوسط است (۸). مشخص شده است که دریافت روزانه ٤۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم از این دارو در افراد دیابتی بر تحریکات سلولی مؤثر بوده و باعث کاهش تحریک پذیری سلول‌ها و کاهش دردهای نوروپاتی می‌شود. همچنین مصرف این دارو در افراد مبتلا به بیماری ایدز و زنان مبتلا به درد لگنی باعث کاهش شدت درد می‌شود (۸). مصرف ٤۰۰ میلی‌گرم از این دارو به مدت ۲ هفته باعث کاهش تحریک‌پذیری بیش از حد نورونی می‌شود و به‌دنبال آن درد در ناحیه آسیب دیده کاهش می‌یابد (۹) .

وسترگارد نیز در سال ۲۰۰۳ نشان داد که به دنبال تجویز روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم لاموتریژین، درد عصبی اعصاب سه قلو بهبود می‌یابد؛ احتمالاً این دارو از طریق غیر فعال کردن جریان‌های سدیمی از آسیب وارده می-کاهد. از طرفی، به دلیل این‌که این دارو از عارضه جانبی کمتری برخوردار است، استفاده از آن در این‌گونه موارد توصیه می‌شود. این دارو باعث کاهش حملات میگرنی نیز می‌گردد (۱۰).

امروزه یکی از راه‌های کنترل درد و التهاب استفاده از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی(NSAIDS) و یا داروهای اپیوئیدی است که عوارض جانبی نسبتاً زیادی دارند. برای مثال، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی باعث ایجاد اختلال در فعالیت دستگاه گوارش (GI)، آسیب‌های کلیوی و افزایش حساسیت می‌شوند. اپیوئیدها نیز منجر به ایجاد تهوع، یبوست و ضعف تنفسی شده و در صورت مصرف مزمن، ممکن است وابستگی ایجاد کنند (۱۱). از طرفی، مشخص شده است که حداکثر میزان بی‌خطر در مورد مخدرها وجود ندارد و تقریباً در تمام افراد تحت درمان با این داروها با گذشت زمان، افزایش دوز دارو برای رسیدن به اثرات درمانی ضرورت پیدا می‌کند.

به‌دلیل ایجاد وابستگی و تحمل به‌دنبال استفاده مکرر از مخدرها و عوارض جانبی دیگر، در حال حاضر یکی از دغدغه‌های اصلی دستیابی به داروهای ضد درد جدید با کاربری بالا و آثار جانبی کمتر است و سعی در تجویز داروهایی است که استفاده همزمان آن‌ها با مرفین اثرات ضددردی مرفین را افزایش دهد تا شاید بتوان از آن به‌عنوان جایگزین مرفین استفاده کرد. داروی لاموتری‌ژین در میان داروهای ضدتشنج، دارای عوارض جانبی کمتری بوده و نسبت به مرفین قابل تحمل‌تر است. لذا انتظار می-رود در سیستم ضددردی نیز جایگزین بهتری برای مرفین باشد. بنابراین، هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر مقادیر مختلف لاموتری‌ژین همراه با مرفین بر فاز اولیه و ثانویه (مرحله حاد و مزمن) دردهای ایجاد شده در آزمون فرمالین و مقایسه آن با تأثیر مرفین و لاموتری‌ژین به تنهایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

روش مطالعه: این مطالعه به‌صورت تجربی بر روی ٥٦ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی g

۲۲۰-۲۰۰ انجام گرفت. اختلاف وزن در تمام گروه‌ها کمتر از ده درصد بود. آزمایش‌ها بین ساعات ۸ الی ۱۰ صبح انجام شد. نیم ساعت قبل از انجام هر آزمایشی حیوانات از درون قفس‌های نگه‌داری به محفظه شیشه‌ای بساط آزمون فرمالین انتقال می‌یافتند تا با محیط جدید سازگار شوند. از هر حیوان فقط برای یک‌بار آزمایش استفاده گردید. حیوانات به هفت گروه زیر تقسیم شدند:

گروه اول (کنترل): شامل ۸ سرموش صحرایی بود و فقط مورد تجویز فرمالین قرار گرفتند.

گروه دوم (شاهد): شامل ۸ سرموش صحرایی بود و ۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین، یک میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه سوم (تجربی): شامل ۸ سر موش صحرایی نر بالغ بود که ۱۵دقیقه قبل از تزریق فرمالین، mg/Rat ۲ مرفین به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه چهارم (تجربی): شامل ۸ سر موش صحرایی بود که ابتدا لاموتری‌ژین به مقدار mg/Rat ۲۵ دریافت کردند، سپس به فاصله ۱۵ دقیقه مرفین به مقدار mg/Rat ۲ تزریق شد.

گروه پنجم (تجربی): شامل ۸ سر موش صحرایی بود که ابتدا لاموتری‌ژین به مقدار mg/Rat ۵۰ دریافت کردند، سپس به فاصله ۱۵ دقیقه مرفین به مقدار mg/Rat ۲ تزریق شد.

گروه ششم (تجربی): شامل ۸ سر موش صحرایی بود که ابتدا لاموتری‌ژین به مقدار mg/Rat ۷۵ دریافت کردند، سپس به فاصله ۱۵ دقیقه مرفین به مقدار mg/Rat ۲ تزریق شد.

گروه هفتم (تجربی): حیوانات این گروه مقداری از داروی لاموتری‌ژین که بهترین پاسخ در گروه‌های قبل را نشان داد (یعنی mg/Rat ۷۵) به تنهایی دریافت کردند.

محفظه آزمون فرمالین: بساط آزمون فرمالین از یک مکعب شفاف از جنس پلاکسی گلاس به ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ سانتی‌متر تشکیل شده بود که در زیر این محفظه، آینه‌ای با زاویه ٤٥ درجه قرار داشت تا وضعیت کف پای حیوان کاملاً مشخص باشد. اما به دلیل در دسترس نبودن پلاکسی گلاس، محفظه آزمون از جنس شیشه شفاف ساخته شد و به جهت جلوگیری از آسیب رسیدن به حیوانات، جای تیز این محفظه مکعبی بوسیله نوارهای لاستیکی پوشانده شد.

روش کار و ثبت رفتار بی‌دردی: رفتار بی‌دردی بر اساس روش دابیسون و دنیس انجام شد (۱۲). برای انجام آزمون فرمالین و ثبت رفتارهای بی‌دردی، حیوانات به مدت ۳۰ دقیقه قبل به محیط آزمایش آورده می‌شدند و در محفظه آزمون فرمالین قرار می‌گرفتند. این کار به‌منظور رفع استرس و سازش با محیط جدید صورت گرفت. سپس ۱۵ دقیقه بعد از تزریق داروها و مواد شیمیایی، ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد به کف پای راست برگردانده می‌شد و سپس به‌وسیله آینه‌ای که با زاویه ٤٥ درجه نسبت به سطح افق در قسمت پایین محفظه تعبیه شده بود، رفتار درد مشاهده می‌گردید. در هر ۱۵ ثانیه، پاسخ حرکتی درد به‌صورت یک عدد ثبت می‌شد: عدد صفر برای هنگامی که حیوان در راه رفتن تعادل کامل داشته و وزن بدنش به تساوی روی هر دو پا توزیع شده بود. عدد یک برای موقعی که حیوان وزن بدنش را روی پای تزریق شده تحمل نمی‌کرد و یا در موقع راه رفتن مشکل داشت. عدد دو برای وقتی که حیوان پنجه دردناک را بلند می‌کرد و هیچ‌گونه تماسی با کف محفظه نداشت. عدد سه برای زمانی‌که حیوان پنجه دردناک را می‌لیسید یا گاز می‌گرفت، یا به شدت تکان می‌داد.

نمره درد در طی ٦۰ دقیقه به‌صورت ۱۲ بلوک ۵ دقیقه‌ای محاسبه و میانگین نمره درد طبق فرمول زیر محاسبه می‌شد:

$$\text{نمره درد} = \frac{۰T_۰ + ۱T_۱ + ۲T_۲ + ۳T_۳}{۳۰۰\ S}$$

T3 ,T2 ,T1,T0 میانگین تعداد ۱۵ ثانیه‌هایی است که حیوان در یک دوره ۵ دقیقه‌ای ترتیب رفتارهای صفر و

یک، دو و سه را نشان می‌داد. در کلیه گروه‌ها ۵-۰ دقیقه به‌عنوان مرحله حاد و زمان ٦٠-١٦ دقیقه به‌عنوان مرحله مزمن در نظر گرفته شد. پس از انجام آزمون فرمالین در مورد هر موش، محفظه شیشه‌ای آزمون فرمالین به‌وسیله ساولون شستشو می‌گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از تست کروسکال - والیس و برای بررسی اختلاف معنا-دار بین گروه‌ها از آزمون توکی استفاده گردید. کلیه نتایج به‌صورت Mean±SEM بیان شد. نتایج بین گروه‌های تجربی و کنترل با استفاده از نرم‌افزار SPSS و Excel به-صورت نمودار رسم گردید. سطح معنادار بودن نتایج نیز ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد که میانگین نمره درد در گروه‌های دریافت‌کننده لاموتری‌ژین در همه مقادیر همراه با مرفین (۰/۰۰۱±۰/۱۳ ، ۰/۰۰۱±۰/۱۲ و ۰/۰۰۱±۰/۰۸) و مرفین به تنهایی (۰/۰۰۰۵±۰/۱۱) کاهش معناداری نسبت به گروه کنترل (۰/۰۰۱±۰/۱۵) نشان می‌دهد. بیشترین اثر بی‌دردی زمانی است که مرفین همراه با دارو با مقدار ۷۵ میلی‌گرم دریافت گردید (P<۰/۰۵). این نتایج نشان می-دهد که میانگین نمره درد به‌دنبال تزریق لاموتری‌ژین با مقدار حداکثر همراه با مرفین ۰/۰۰۱±۰/۰۸ دارای اثرات بی‌دردی موضعی بیشتری در مرحله حاد نسبت به زمانی است که مرفین به تنهایی ۰/۰۰۰۵±۰/۱۱ دریافت می‌شود (نمودار ۱).

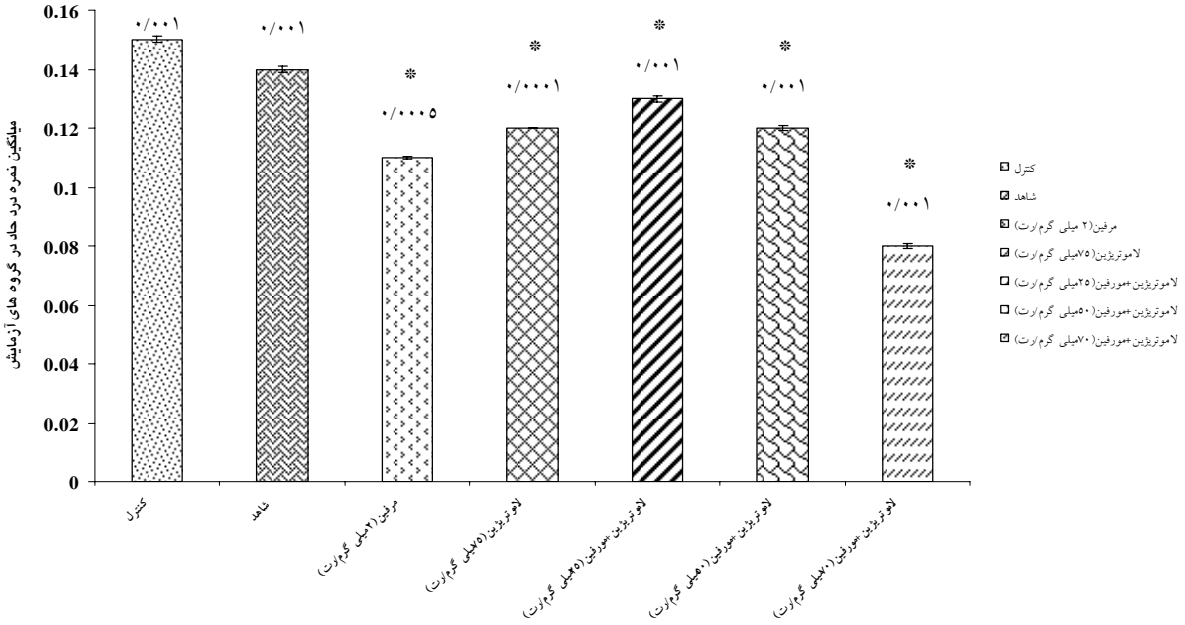
همچنین نتایج نشان داد که میانگین نمره درد به-دنبال دریافت لاموتری‌ژین در همه مقادیر مورد استفاده همراه با مرفین (۰/۰۰۷±۰/۰۸، ۰/۰۰٤±۰/۰٦، ۰/۰۰۲±۰/۰٦) و لاموتری‌ژین به تنهایی (۰/۰۰٦±۰/۱۲) کاهش معنادار نمره درد در مرحله مزمن آزمون فرمالین نسبت به گروه کنترل را نشان می‌داد. این نتایج همچنین نشان می‌دهد که تزریق لاموتری‌ژین همراه با مرفین دارای اثرات بی‌دردی موضعی بیشتری نسبت به زمانی است که مرفین به تنهایی (۰/۰۰۰۵±۰/۰۹) دریافت می‌شود (نمودار ۲). همچنین نتایج نشان می‌دهد که تزریق لاموتری‌ژین همراه با مرفین دارای اثرات بی‌دردی موضعی بیشتری نسبت به زمانی است که لاموتری‌ژین نیز به تنهایی دریافت می‌شود.

بحث

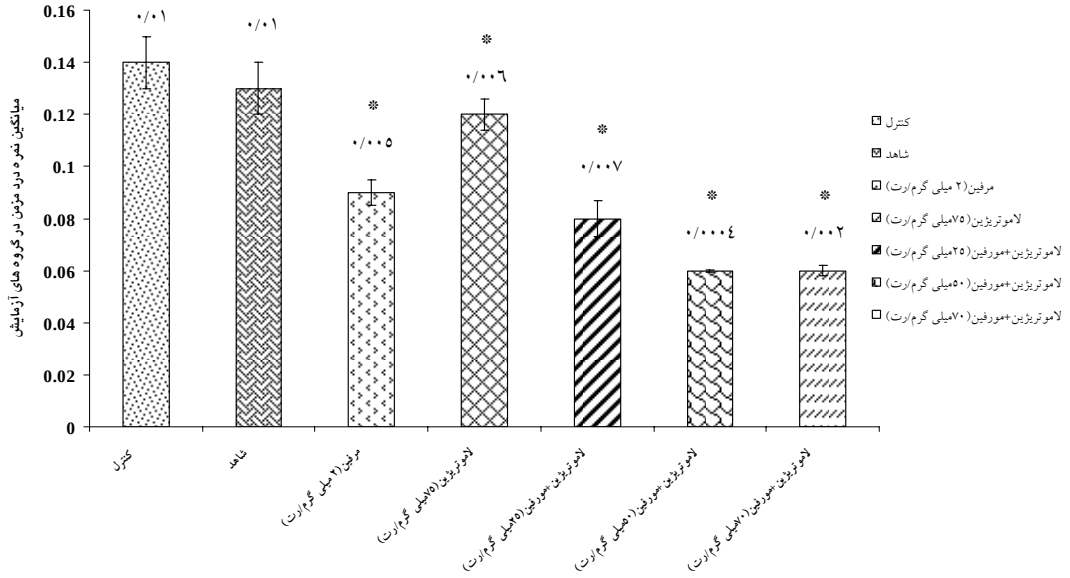
نتایج به‌دست آمده در بررسی مقادیر (mg/Rat) ۲۵,۵۰,۷۵ لاموتری‌ژین همراه با مرفین بر روی درد حاد و مزمن آزمون فرمالین نشان می‌دهد که این ترکیب، درد را در مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل کاهش می‌دهد. نتایج آماری حاکی از آن است که تزریق داخل صفاقی لاموتری‌ژین با میزان (mg/Rat) ۷۵ همراه با مرفین در مقایسه با گروه‌های تجربی که مقادیر کمتری از این دارو را به همراه مرفین دریافت کرده بودند، نمره درد را در مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل کاهش می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهد که کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی در سیستم عصبی در کنترل تحریک‌پذیری و ایجاد پتانسیل عمل شرکت دارند.

در اثر تحریک بیش از حد و یا افزایش حساسیت نرون‌های حسی اولیه که به دنبال آسیب ایجاد می‌شود، فعالیت این کانال‌ها افزایش یافته و درد حاصل می‌گردد (۱۳). احتمالاً داروی لاموتری‌ژین باعث بلوکه شدن کانال‌های سدیمی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ شده (١٤) و فعالیت این کانال‌ها مهار می‌شود. به‌دنبال این تغییر، تثبیت در غشاء نرون‌های پیش سیناسپی به‌وجود می‌آید و از آزادسازی نروترانسمیترهای تحریکی درد جلوگیری به عمل آمده (۱۵) و باعث کاهش درد می‌شود.

مطالعات نشان می‌دهد کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی در سیستم عصبی در کنترل تحریک‌پذیری و ایجاد پتانسیل عمل شرکت دارند. تحریک بیش از حد



نمودار۱: مقایسه میانگین نمره درد در مرحله حاد گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف لاموتری‌ژین همراه با مرفین و مرفین به تنهایی با گروه کنترل



نمودار ۲: مقایسه میانگین نمره درد در مرحله مزمن در گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف لاموتری‌ژین همراه با مرفین و مرفین به تنهایی با گروه کنترل

نرون‌های حسی اولیه و یا افزایش حساسیت آن‌ها که به دنبال آسیب‌های بافتی ایجاد می‌شود، فعالیت این کانال‌ها را افزایش داده و درد به‌وجود می‌آید (۱۳). احتمالاً داروی لاموتری‌ژین باعث بلوکه کردن کانال‌های سدیمی دریچه-دار وابسته به ولتاژ و کاهش فعالیت‌های کانال‌ها می‌گردد (۱٤). به‌دنبال این تغییر، تثبیت در غشاء نرون‌های پیش سیناپسی به‌وجود می‌آید و آزادسازی نروترانسمیترهای تحریکی درد همچون گلوتامات کاهش می‌یابد (۱۵,۱٦). گلوتامات در وزیکول‌ها ذخیره شده و به‌دنبال تحریکات عصبی از سلول‌های پیش سیناپسی آزاد می‌گردد و بر

روی رسپتورهای خود در سلول‌های پس سیناپسی اثر می‌گذارد.

گلوتامات میانجی پردردی است و کاهش آن منجر به فعالیت ضد دردی می‌شود (۱۷). از آن‌جا که مرفین نیز مانع آزادسازی گلوتامات می‌شود (۱۸)، لذا لاموتری‌ژین از این طریق باعث تقویت اثر ضددردی مرفین نیز می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهد که لاموتری‌ژین باعث جذب سروتونین از انتهای نرون‌های هسته رافه نیز می‌گردد (۱۶). به‌دنبال این عمل، میزان cAMP و فعالیت پروتئین کیناز A وابسته به cAMP توأماً کاهش می‌یابند و باعث مهار آزادسازی نروترانسمیترهای وابسته به پروتئین کیناز A می‌شود. این اثر به نوبه خود باعث تقویت اثر ضد دردی مرفین می‌گردد (۱۷). مطالعات نشان می‌دهد که تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی باعث فعال شدن مسیرهای نورآدرنرژیکی و سرتونرژیکی نیز می‌گردد که به نوبه خود می‌تواند باعث ایجاد بی‌دردی در سطح نخاع شود؛ لاموتری‌ژین احتمالاً از طریق فعال‌سازی سیستم سروتونرژیکی این اثر اپیوئیدها را نیز تقویت می‌نماید (۱۸).

مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد که لاموتری‌ژین باعث افزایش بیان ژن گیرنده‌های گابا A شده و فعالیت سلول‌های گابا ارژیک را می‌افزاید (۱۹). این گیرنده‌ها جزء کانال‌های یونی دریچه‌دار وابسته به لیگاند هستند که اجازه می‌دهد یون های کلر به درون سلول وارد شده و تمایل برای پتانسیل استراحت افزایش می‌یابد. لذا دپلاریزاسیون و پتانسیل عمل صورت نگرفته و بی‌دردی حاصل می‌شود (۲۰,۲۱). احتمالاً لاموتری‌ژین به‌عنوان آگونیست گابا A (۱۹) باعث مهار فعالیت ماده P می‌گردد که به‌عنوان نروترانسمیترهای مسیر درد در سیناپس بین نرون‌های اولیه و نرون‌های رده دوم مسیر اسپینوتالامیک آزاد شده (۲۲) و باعث تقویت اثر اپیوئیدها می‌شود.

بر اساس یافته‌های حاصل از پژوهش حاضر می‌توان گفت که لاموتری‌ژین درد فاز ثانویه را کمی بیشتر از درد فاز اولیه کاهش داده است. بررسی و مقایسه کاهش نمره درد در مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین در گروه دریافت‌کننده ترکیب لاموتری‌ژین همراه با مرفین با گروه دریافت‌کننده لاموتری‌ژین یا مرفین به تنهایی نشان می‌دهد که گروه تجربی (دریافت‌کننده لاموتری‌ژین همراه با مرفین به‌صورت داخل صفاقی) با گروه تجربی (دریافت‌کننده لاموتری‌ژین یا مرفین به تنهایی) اختلاف معناداری در میانگین کاهش نمره درد در هر دو مرحله حاد و مزمن نشان داده است و این اختلاف در مرحله مزمن اندکی بیشتر است. با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق می‌توان گفت که لاموتری‌ژین و مرفین به‌صورت سینرژیک عمل می‌نمایند، به طوری‌که تجویز این دو دارو در فاصله زمانی بسیار کوتاه به حیوان، فعالیت عصبی ایجاد شده به‌وسیله آزمون فرمالین را در حد بسیار زیادی کاهش می‌دهد و در نهایت، موجود را در وضعیت بی‌دردی قرار می‌دهد. حال آن‌که تزریق هر یک از این دو دارو به تنهایی باعث کاهش پاسخ‌های درد ایجاد شده به‌وسیله آزمون فرمالین می‌گردد. به‌طور کلی، تجویز همزمان این دو دارو اثرات ضد دردی شدیدی را بر روی سیستم درد ایجاد می‌کند و درد ایجاد شده را در هر دو فاز نسبت به حالت تجویز انفرادی آن‌ها بیشتر کاهش می‌دهد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات همکار ارجمند جناب آقای محمدرضا کاظمی به خاطر آنالیز آماری نتایج، صمیمانه تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Curry WJ, Kulling DL. Newer antiepileptic drugs: gabapentin, lamotrigine, felbamate, topiramate, and fosphenytoin. Am Fam Physician. 1998; 57(3): 513–20.

2. Keckpe Jr, Mcelroy Sl. New approaches in managing bipolar depression.pharmocole. J Clin Psychiatry. 2003; 64(Suppl 1):13-8.
3. Rocha Fl, Hara C. lamotrigine augmentation in unipolar epression.international clinical sychchopharmacology. Int Clin Psychopharmacol. 2003; 18: 97-9.
4. Cerminara C, Montanaro ML, Curatolo P, Seri S. Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy: NEUROLOGY.2004;63 : 373-375.
5. Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. Neurology. 1993; 43(11): 2284-91.
6. Center for drug evaluation and research: A catalog of FDA approved drug product Washington, Dc:u.s.Food and administration. 2005; 65: 432-441.
7. Wie.Lu , P.uetrecht J. Possible bioactive pathway of lamotrigine . neurobiology.2007;24 :1050-1056 .
8. MacPherson RD. The pharmacological basis of contemporary pain management. Pharmacol Ther . 2000; 88: 163-185 .
9. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005; 76 :1730-2 .
10. Karim F, Bhave G, Gereau RW 4th..Metabotropic glutamate receptors on peripheral sensory neuron terminals as targets for the development of novel analgesics. Mol Psychiatry. 2003; 6: 615-7 .
11. . Berger RG. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Making the Right Choices. J Am Acad Orthop Surg. 1994; 2(5): 255-60.
12. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of analgesic effects of morphin meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. Pain .1977; 4 : 161-74
13. Lees G, Leach MJ. Studies on the mechanism of action of the novel anticonvulsant lamotrigine (Lamictal) using primary neurological cultures from rat cortex. Brain Res .1993; 612:190-9.
14. Miller AA, Wheatley P, Sawyer Da, Baxter MG. Roth B. Pharmacological studies on Lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug . Epilepsia. 1986; 27(5): 483-9. Philips W.long MD .lamotrigine.pharmacology. 2003;64(supple 1) :13-18.
15. Shigeri Y, Seal RP, Shimamoto K. Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. Brain Res Rev. 2004; 45: 250-265.
16. Hurley Sc. Lamotrigine update and its use in mood disorders. Ann Pharmacother. 2002; 36 :860-873 .
17. Cossart R, Bernard C, Ben-Ari Y. Multiple facets of GABAergic neurons and synapses: multiple fates of GABA signalling in epilepsies. Trends Neurosci. 2005; 28: 108-15.
18. Herd MB, Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroid modulation of synaptic and extrasynaptic GABA(A) receptors. Pharmacol Ther. 2007; 116: 20-34.Miralles CP, Li M, Mehta AK, Khan ZU, De Blas AL. Immunocytochemical localization of the beta(3) subunit of the gamma-aminobutyric acid(A) receptor in the brain. J Comp Neurol .1999; 413: 535-548.
19. Enz R, Gutting GR. Molecular composition of $GABA_C$ receptors. Vision Res. 1998 may;38(10) :1431-41.
20. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. Neurology. 2002; 59(5 Suppl 2):S14-7.