● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال پنجم، شمارهٔ ۳ (پی‌درپی۱۹)، صفحه ۱۲ الی ۱۷، تابستان ۱۳۸۲
دریافت: ۸۱/۱۰/۱۹ پذیرش: ۸۲/۲/۳۰

مقایسه اثرات درمانی پماد حاوی ماده مؤثره فلفل قرمز و ژل دیکلوفناک در درمان استئوآرتریت تک مفصلی

دکتر علی‌اکبر مقدم‌نیا[۱*]، دکتر بهزاد حیدری[۲]، دکتر مسعود پورهادی[۳]، دکتر محمود برادران[۴]

۱- دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- دانشیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۳- پزشک عمومی
۴- استادیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: Capsanthin رنگدانه مهم کاروتنوئیدی فلفل قرمز است که دارای بعضی اثرات درمانی از جمله بیدردی میباشد. این اثرات در برخی موارد شبیه مادهٔ اصلی ضد درد فلفل قرمز یعنی Capsaicin است. این مطالعه به بررسی اثر درمانی آن در پایهٔ پماد و مقایسه اثرات آن با ژل دیکلوفناک در استئوآرتریت تک مفصلی می پردازد.

مواد و روشها: این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۳٤ نفر از بیماران مراجعه کننده به کلینیک تخصصی روماتولوژی انجام شد. بیماران به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول (۹ نفر) پماد حاوی ماده موثره فلفل قرمز، گروه دوم(۱۵ نفر) ژل دیکلوفناک و گروه سوم (۱۰ نفر) یک ماده دارو نما(پایه پماد) دریافت کردند. بیماران از نظر درد حرکتی، درد در استراحت و تورم مفصل زانو قبل و پس از دو هفته درمان ارزیابی شدند. شدت درد و تورم با مقیاس لیکرت از صفر (بدون درد و تورم) تا ٤ (حداکثر درد و تورم) درجه‌بندی شد. اطلاعات مطالعه با معاینه و تکمیل پرسشنامه جمع‌آوری گردید.

یافته‌ها: در مقایسه با قبل از درمان ژل دیکلوفناک وپلاسبو بطور معنی داری درد حرکتی و درد استراحت را کاهش دادند($p<۰/۰۵$). در حالیکه پماد حاوی کپسانتین فقط بر درد استراحت مؤثر بوده است. هیچ یک از گروههای درمانی بر تورم مفصلی مؤثر نبودند. مقایسه گروههای درمانی نشان داد که دیکلوفناک و کپسانتین فلفل قرمز، بر تورم مفصلی بیش از پلاسبو موثر نبودند اما دیکلوفناک بیش از فلفل قرمز بر درد حرکتی مؤر بود($p=۰/۰۲$). اثر آن بر درد حرکتی معادل اثر پلاسبو بود. اثر هر یک از داروها بر درد استراحت نسبت به پلاسبو موثر نبود.

نتیجه‌گیری: پماد Capsanthin، بر درد در استراحت مؤثر است اما نسبت به ژل دیکلوفناک برتری ندارد.

واژه‌های کلیدی: *کپسانتین، کپسایسین، استئوآرتریت، درد، دیکلوفناک.*

مقدمه

استئوآرتریت (Osteoarthritis,OA) که به غلط بیماری دژنراتیو مفصل نیز نامیده می شود، نمایانگر بی کفایتی مفاصل متحرک و مفروش شده توسط سینوویوم می باشد(۱). اطلاعات بیوشیمیایی به دست آمده حاکی از وجود نقص در شبکه کلاژن

▣ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۳۷۹۲۰ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل تأمین شده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.3.2.9]

غضروف می باشند که احتمالا به علت تخریب ماده‌ای است که الیاف کلاژن مجاور را در ماده زمینه ای به یکدیگر متصل می نماید. این تغییرات برگشت ناپذیر است (۱). اهداف اصلی درمانی در OA شامل رهایی از علائم بالینی ناراحت کننده، بهبود کارآیی مفصلی، کاهش ناتوانی، کاهش خطرات پیشرفت بیماری و بهبود علائم مفصلی می باشد. روش‌های درمانی بسیار متنوعی وجود دارند که میتوانند در درمان بیماران OA موثر واقع شوند. مهمترین این روشها، درمانهای دارویی است. داروهایی مانند Codeine، Acetaminophen Dextropropoxyphen، دوزهای پایین سالیسیلات و دیگر داروها به صورت عمده ای در درمان دارویی OA بکار می روند. در بسیاری از مناطق دنیا مصرف NSAIDs (داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی) بعنوان خط اول درمانی جهت درمان درد و خشکی حرکتی در OA بر ضد دردهای معمولی ارجحیت دارد. طیف وسیعی از داروهای موضعی طی قرنها در درمان OA بکار گرفته شده است.

در سالهای اخیر برخی داروها به شکل ژل و کرم عرضه شده اند که حاوی NSAIDs بوده و جهت جایگزین درمان سیستمیک پیشنهاد شده است (۲). تاکنون مواد طبیعی زیادی در طب سنتی برای تسکین دردهای مفصلی از جمله OA، بکار رفته اند. یکی از این مواد فلفل قرمز است. بدلیل داشتن مواد سوزاننده مثل Capsaicin و Capsanthin انتظار میرود اثرات محرک متقابل موضعی (Counter-irritation) از این مواد دیده شود. استفاده از این مواد نیز بدلیل وجود چنین اثراتی در ترکیبات این عناصر طبیعی است(۳) در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو با درد خفیف یا متوسط به درمان های معمول پاسخ بدهند، مصرف مسکن‌های موضعی مثل متیل‌سالیسیلات یا کپسایسین بصورت منفرد یا همراه با داروهای دیگر توصیه می‌شود(۴).

در یک مطالعه اثرات درمانی کپسایسین را در نورالژی هرپسی، نوروپاتی دیابتی و استئوآرتریت نشان دادند (۴). همچنین مشخص شده است استفادهٔ درازمدت و مکرر از این ماده فیبرهای ترشح کنندهٔ مادهٔ P را غیر حساس میکند و باعث کاهش ترشح این ماده میشود، لذا درد تسکین می یابد(۵). علاوه بر این که کپسایسین بر درد مؤثر است بر روند التهاب نیز تأثیر گذار میباشد و لذا در کنترل استئوآرتریت اثرات سودمند خود را نشان داده است(۶). در یک مطالعه بر روی یکی دیگر از مواد مؤثر فلفل بنام کپسانتین در موشهای سوری نشان داده شد که این ماده علاوه بر کنترل درد و افزایش اثرات بیدردی مرفین، میتواند اثرات اعتیاد به مرفین را نیز تسهیل نموده و اثرات نالوکسان را در موشهای وابسته به مرفین کاهش دهد. بعبارت دیگر کپسانتین اثرات مرفین را در ایجاد آرام بخشی افزایش داده و نیز سبب کاهش علائم سندرم محرومیت از مرفین میگردد(۷). لذا با توجه به اثرات کپسایسین در تسکین عوارض استئوآرتریت و نیز اثرات کپسانتین در درد و منشآء مشترک این دو ماده، این مطالعه اثرات احتمالی کپسانتین استخراج شده از فلفل قرمز بومی ایران را بصورت پماد در تسکین درد مفصلی ناشی از استئوآرتریت بررسی نموده و با آثار احتمالی ژل دیکلوفناک ساخت داخل و نیز پماد پایه مقایسه خواهد کرد.

مواد و روشها

شرایط بیماران: این مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل شده بر روی مراجعین به درمانگاه تخصصی بیمارستان شهید بهشتی بابل انجام شد. بیماران در این بررسی به سه گروه تقسیم شدند و بطور تصادفی وارد هریک از سه گروه درمانی؛ پماد حاوی مادهٔ مؤثرهٔ فلفل قرمز، ژل دیکلوفناک سدیم و گروه دریافت کنندهٔ پایهٔ پماد شدند. معیار ورود به مطالعه وجود درد زانو بمدت حداقل سه ماه که به درمانهای معمول پاسخ نداده است در نظر گرفته شد. تشخیص استئوآرتریت زانو با معیارهای بالینی ـ رادیولوژیکی روماتولوژی آمریکا تائید گردید(۸).

مواد و داروها: داروهای مورد استفاده در این تحقیق شامل پماد حاوی ماده مؤثره فلفل قرمز، ژل دیکلوفناک ساخت داخل و پماد پایه بودند. ماده مؤثر فلفل قرمز (بومی ایران، تهیه شده از هرباریوم رضائیان، تهران) Capsanthin، با استفاده از روش شیمیایی استاندارد در آزمایشگاه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل استخراج گردید(۷). پس از استخراج مادهٔ مؤثرهٔ فلفل قرمز، بصورت یک پماد ۱٪ قابل مصرف تهیه گردید. پایهٔ پماد نیز که حاوی موادی مانند اسرین و وازلین و گلیسیرین و بعضی مواد دیگر بود، تهیه گردید. داروی دیگر ژل دیکلوفناک ۲٪ ساخت داخل از

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.3.2.9]

فرآورده های موجود در بازار تهیه شد و مورد استفاده قرار گرفت.

گروههای درمانی: در این مطالعه بیماران بطور تصادفی در ۳ گروه مختلف قرار گرفتند: در گروه اول ؛ پماد حاوی ماده مؤثر فلفل قرمز، در گروه دوم؛ ژل دیکلوفناک سدیم و در گروه سوم؛ یک پماد حاوی ماده غیر دارویی و بی اثر بعنوان کنترل غیر دارویی بکار رفت. بیماران پس از تأیید تشخیص استئوآرتریت توسط پزشک، بر اساس روش تخصیص تصادفی در یکی از ۳ گروه فوق قرار گرفتند. پس از آن داروی گروه مورد نظر که در داخل تیوپهای بدون علامتی، که فقط دارای شماره گروه و کد مورد نظر بود، ریخته شده بود به بیمار تحویل داده می شد. برای بیمار توضیح داده می شد که داروی مورد نظر را به مدت ۲ هفته روزانه ۳ بار بر روی موضع مورد نظر بمالد. همچنین به بیمار تذکر داده می شد که دارو ممکن است دارای عوارضی چون تحریک ملایم پوستی و احساس گرما باشد که این عوارض معمولا پس از مصرف مکرر کاهش یافته و یا ناپدید می شود. ضمناً تذکر داده می شد در صورتیکه عوارض فوق به طرز آزار دهنده و غیر قابل تحملی وجود داشت ، دارو را قطع کرده و به درمانگاه مراجعه نمایند. از بیماران خواسته می شد که پس از ۲ هفته مصرف دارو جهت ارزیابی میزان اثر بخشی درمان مجدداً به درمانگاه مراجعه نمایند. قبل و بعد از دورهٔ درمان اطلاعات بیماری در پرسشنامه‌های خاص ثبت می‌شد.ضمناً چون این تحقیق یک مطالعه کارآزمایی بالینی بوده است، قبل از شروع درمان از تمام بیماران پس از توجیه کامل علمی رضایتنامه ای اخذ می‌شد، تا حقوق افرادی که وارد مطالعه می‌شدند و در واقع داوطلب بودند رعایت شود.

جمع‌آوری داده‌ها: جهت تعیین میزان تأثیر درمان بیماران قبل و پس از تجویز دارو از نظر درد حرکتی (Functional pain) در حین راه رفتن در سطح افقی، بالا رفتن و پائین آمدن از پله (حداقل ۵ پله)، نشستن روی زانوها و سوار شدن خودرو، و درد در حالت استراحت، تورم مفصل زانو بررسی شدند درجه شدت درد حرکتی یا درد استراحت و تورم با مقیاس Lickert از صفر (بدون درد و یا بدون تورم) تا ۴ (حداکثر درد یا تورم) درجه بندی شدند(۹). بیمارانی که در پایان مطالعه حداقل ۵۰٪ کاهش در هریک از متغیرها نشان داده اند بعنوان بیماران پاسخ به درمان تلقی شدند. پس از اتمام دوره درمانی بوسیله پرسشنامه های مزبور، اطلاعات بدست آمده جمع آوری و بر اساس تغییر شدت علائم رده بندی شده و در جداول خاصی ثبت گردیدند. سپس اطلاعات وارد کامپیوتر شده و مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده های استخراج شده از پرسشنامه ها حسب مورد با استفاده از آزمونهای غیرپارامتری Wilcoxon-U-test و Kruskal-Wallis-H-test و آزمون کای دو تحلیل شدند.

یافته ها

مقایسه هر گروه از بیماران قبل و پس از درمان با آزمون Wilcoxon نشان داد که مصرف پماد دیکلوفناک بر درد حرکتی و درد استراحت مؤثر بوده است($p<۰/۰۵$) ولی بر تورم مفصلی اثر نداشت. فلفل قرمز بر درد در استراحت مؤثر بوده است ($p<۰/۰۵$) ولی بر درد حرکتی و تورم اثر نداشت. پماد پلاسبو نیز بر درد حرکتی و استراحت مؤثر بوده ولی بر تورم مفصلی مؤثر نبود (جدول۱).

جدول ۱ : توزیع فراوانی پاسخ به درمان بر حسب داروهای مصرفی در گروههای سه گانه

داروهای مصرفی	دیکلوفناک	فلفل قرمز	پلاسبو
معیارهای درمانی	بهبود (عدم بهبود)	بهبود (عدم بهبود)	بهبود (عدم بهبود)
راه رفتن در سطح افقی	۸(۷)	۳(٦)	٤(٦)
بالا رفتن از پله ها	۹(٦)	۲(۷)	٤(٦)
نشستن روی زانو	٦(۹)	۳(٦)	٥(٥)
سوار شدن ماشین	٦(۹)	۰(۹)	٤(٦)
درد مفصل زانو	۸(۷)	٤(٥)	٤(٦)
تورم مفصل زانو	۳(۱۲)	۲(۷)	۳(۷)

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.3.2.9]

مقایسه هر یک از گروههای درمانی با هم و با گروه پلاسبو نشان داد که اثر هر کدام از داروها بر تورم مفصلی یکسان بوده و معنی‌دار نیست ولی اثر دیکلوفناک بر درد حرکتی در مقایسه با فلفل قرمز برتری نشان داد و اختلاف آنها معنی دار است(p=۰/۰۲۸). اثر دیکلوفناک بر درد حرکتی با پلاسبو معادل بوده و اختلاف معنی دار نشان نداده است. اثر هر کدام از گروههای درمانی دیکلوفناک و فلفل قرمز نسبت به پلاسبو بر درد استراحت برتری ندارد.

بحث

علت استفاده از مواد طبیعی در تسکین درد، شاید این است که این مواد بدلیل منشأ تهیه دارای اثرات جانبی کمتری میباشند و نیز کمتر از مواد شیمیایی سبب آسیبهای بافتی میشوند. در طب سنتی از مواد تسکین دهنده استفاده های زیادی شده است که فلفل (سیاه و یا قرمز) بسیار مورد استفاده قرار گرفته است(۱۰). علاوه بر این برای کاستن از عوارض سیستمیک داروهای خوراکی و یا تزریقی، استفاده از فرآورده های موضعی در بیماریهای مزمن از جمله استئوآرتریت که ممکن است نیاز به درمان طولانی مدت داشته باشد را رایج تر کرده است و این هدف چنانچه اثرات درمانی قابل قبولی بدست دهد بیشتر دنبال میشود و این هم از طرف فرد تجویز کننده است و هم بوسیلهٔ بیمار بیشتر مورد اقبال قرار میگیرد. این مطالعه نیز با هدف بکار گیری یکی از مواد مؤثرهٔ فلفل قرمز در فرم پماد انجام شده است. با توجه به اینکه در این مطالعه از یکی از مواد مؤثرهٔ فلفل قرمز که کمتر مورد استفاده قرار میگیرد(Capsanthin)، استفاده شده است، مشاهدهٔ اثرات متفاوت با نتایج حاصل از مادهٔ مؤثرهٔ دیگر فلفل قرمز بنام Capsaicin ممکن است دور از انتظار نباشد. نتایج بدست آمده در این مطالعه با نتایج مطالعات دیگر بر روی مادهٔ مؤثرهٔ فلفل قرمز متفاوت است و این مسئله ناشی از نوع مادهٔ بکار رفته در این بررسی است. همانطور که نتایج این مطالعه نشان می دهد در هیچ موردی جز کنترل درد، پماد فلفل قرمز برتری خاصی بر ژل دیکلوفناک و حتی پلاسبو ندارد. در حالیکه در مطالعات قبلی اثر Capsaicin در این موارد مشخص شده است (۱۴-۱۱). این مسئله احتمالاً ناشی از نوع مادهٔ مؤثرهٔ بکار رفته در این مطالعه است. مشخص شده است که کپسانتین که یکی از مواد رنگی کاروتنوئیدی فلفل قرمز است (۱۵)، با کپسایسین اثرات قابل توجهی در تسکین علائم درد استئوآرتریت دارد. هرچند اثرات ضد دردی کپسانتین در مطالعهٔ دیگری نشان داده شد، اما اثرات آن بر روی تسکین علائم استئو آرتریت در این مطالعه جز در مورد تسکین درد قابل توجه نمیباشد. شاید این تفاوت ناشی از نوع ساختمان شیمیایی کپسانتین باشد. در توجیه اثرات کپسایسین بر روی تسکین درد سطحی، اثرات آنرا به اثر محرک مقابل موضعی آن نسبت میدهند(۱۶). در این مورد کپسایسین قادر است تا با تحریک پایانه‌های عصبی c-fibers ،باعث تولید امواجی گردد که از طریق نخاع به مراکز فوقانی میروند و قادرند که سیستم های اوپیوئیدی درد را فعال نمایند(۱۸و۱۷). در حالیکه شاید کپسانتین فاقد این اثرات است یا دارای اثرات کمی در این خصوص است و قادر نیست پایانه های عصبی درد را در روی پوست تحریک نماید و بدین ترتیب اثرات قابل مقایسه‌ای با پماد حاوی کپسایسین نداشته باشد. هر چند در مطالعهٔ قبلی نشان داده شد که Capsanthin قادر است اعتیاد به مرفین را تقویت کند(۷).

در این مطالعه اثرات ژل دیکلوفناک ساخت کارخانه‌های داروسازی داخلی نیز بعنوان کنترل مثبت با پماد مادهٔ مؤثرهٔ فلفل قرمز نیز بررسی گردید. با توجه به اینکه دیکلوفناک از مهار کننده‌های مؤثر سنتز پروستاگلاندینها است و نسبتاً دارای اثرات اختصاصی با عوارض کمتر است (۱۹)، فرآوردهٔ ژلی آن در بازار دارویی ایران جایگاه خوبی برای تسکین دردهای مفصلی پیدا کرده است. هر چند این دارو برای درد ناشی از تروما به بافتهای عضلانی و نیز مفاصل، سود مند است ولی این مطالعه اثرات آن را در تسکین علائم استئوآرتریت نشان میدهد. البته برای تآیید بیشتر این آثار پیشنهاد میشود که مطالعهٔ گسترده تری با تعداد نمونه‌های بیشتری صورت پذیرد. مقایسهٔ اثرات پماد فلفل با ژل دیکلوفناک نشان داد که ژل در اکثر موارد در ارزیابی متغیرهای وضعیت عملکرد مفاصل، اثرات بهتری نشان میدهد(جدول۱). حتی در برخی موارد اثرات پماد پایه که از مواد غیر محرک و بی اثر ساخته شده بود، بهبودی بیشتری نسبت به پماد حاوی مادهٔ فلفل نشان داد. این مسئله نشان میدهد که کپسانتین دارای اثرات قابل توجه در بهبود عوارض OA نمی باشد و نمیتوان از آن بعنوان جایگزینی برای کپسایسین استفاده نمود. البته از نکات قابل توجه در این مطالعه اینست که هیچکدام از

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.3.2.9]

فراورده‌های بکار رفته تأثیری بر روی تورم مفصل قبل و بعد از درمان نداشتند که می‌توان گفت داروهای موضعی بر روی تورم، اثر موضعی ندارند یا دارای اثر کمی هستند. با توجه به نتایج این مطالعه، شاید بتوان گفت عدم تأثیر پماد حاوی ماده موثر فلفل قرمز در این مطالعه می‌تواند ناشی از تأثیر کم Capsanthin بر پایانه‌های عصبی پوست باشد و می توان آثار تحریکی فلفل قرمز را بیشتر به Capsaicin نسبت داد. با توجه به اینکه Capsanthin خود آثار مداخله‌ای در گیرنده‌های مرفینی در موش سوری دارد (۷) و با توجه به وجود مقادیر زیادی از Capsaicin در فلفل قرمز و تاکید منابعی چون کتاب قانون(۱۰) توصیه می‌شود از پودر کامل فلفل قرمز جهت تسکین دردهای مفصلی به صورت پماد استفاده شود.

تقدیر و تشکر

از شورای پژوهشی دانشگاه بدلیل تصویب طرح و همکاران محترم آزمایشگاه فارماکولوژی سرکار خانم هاشمی، ذاکر عباسی و آقای اسداله زاده تشکر می شود.

****

References

1. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison`s principles of internal medicine. 14th ed, McGrow Hill Co 1998; pp: 1935 –41.

2. Klippel J, Dieppe P. Rheumatology, 2nd ed. Mosb Co 1998; 1&2 : 5(1-6),10(1-6), 12(1-16).

3. Lynn B, Ye W, Costell B. The action of capsaicin applied topically to the skin of the rat on C-fibre afferents, antidromic vasodilation on and substance P levels. Br J Pharmacol 1992; 107(2): 400 – 6.

4. American college of rheumatology subcommittee on osteoarthritis. Recommendation for medical management of osteoarthritis of the hip and knee. Arthritis Rheum 2000; 48: 1905-15.

5. Rains C, Bryson M. Topical capsaicin, A review of pharmacological properties and therapeutic potential post herptic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. Drugs 1995; 7(4): 317-28.

6. Fusco BM, Giacovazzo M. Peppers and pain the promise of capsaicin. Drugs 1997; 55(6): 909 – 14.

۷. مقدم نیا ع ا، ماجدی س. نقش کپسانیتن فلفل قرمز در بی دردی و رفتار پرشی ناشی از نالوکسان در موشهای وابسته به مورفین. مجله دانشگاه علوم پزشکی قزوین، ۱۳۸۰؛ ۱۸: ۱۰-۳ .

8. Altman RD. Classification of disease osteoarthritis. Semin Arthritis 1991; 20: 407.

9. Vigon E. Osteoarthritis. Pharma Science Co, 2000; pp: 99-110.

۱۰. شیخ الرئیس ابوعلی سینا، قانون در طب، کتاب دوم، چاپ اول، مترجم: شرفکندی ع، انتشارات سروش تهران، ۱۳۶۲ ؛ ص: ۶۰.

11. Alessandri M, Fusco BM. Analgesic effect of capsaicin in idiopathic trigeminal neuralgia. Anesth Analg 1992; 74: 375–7.

12. McCarthy GM, McCarty DJ. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hand. J Rheumatol 1992; 19(4): 604–7.

13. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E. Treatment of arthritis with topical capsaicin in a double blind trial. Clin Ther 1991; 13(3): 383–95.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.3.2.9]

14. Towheed TE, Hochberg MC. A systemic review of randomized controlled trial of pharmacological therapy in osteoarthritis of knee. Semin Arthritis Rheuma 1997; 26(5): 755 – 70.

15. Jhamandas K, Yaksh TL, Harty G, Szolcsanyi J, Go VL. Action of intrathecal capsaicin and its structural analouges on the content analgesia. Brain Res 1984; 306(1-2): 215-25.

16. Taniguchi Y, Deguohi Y, Satia M, Noda K. Antinociceptive effects of counterirritants. Nippon Yakurigazo Zasshi 1994; 104(6): 433-46.

17. Liu L, Simon A. Similarities and differences in the current activated by capsaicin, piperine and zingerone in rat trigeminal ganglion cells. J Neurophysiol 1996; 76(3): 1858-69.

18. Pfeizer MA, Ross DR, Schrage JP, et al. Highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care 1993; 16(8): 1103-15.

19. Payan DG, Katzung BG. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; Nonopioid analgesics; Drugs Used in Gout, In: Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 6th ed, Appleton and Lange London 1995; pp: 536-59.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، گروه فارماکولوژی، تلفن:٤-۲۲۲۹۵۹۱-۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.3.2.9]