



۹۹۳۵۱



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان :

بررسی اثرات ضد دردی و ضد التهاب ترکیب جدید ریجید شده ۶-متوکسی
بنزوفورانی ۳ و ۴ دی هیدروکسی چالکون با تست فرمالین، هات پلیت
و کاراگینین در موش سوری

توسط :

امیر حسین سعادت‌ی راد

به راهنمایی :

دکتر محمود رضا حیدری

مجلس اعلا‌ی‌التعلیم و تربیت
جمهوری اسلامی ایران

۱۳۸۷ / ۹ / ۱۱

شماره پایان‌نامه: ۵۰۱

تابستان ۱۳۸۷

۹۹۳۵۱

خلاصه

مقدمه: هدف از این تحقیق بررسی اثر ضد التهابی و ضد درد مشتق ریجید شده ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون می باشد. التهاب یک جزء مهم از سازوکارهای دفاعی بدن است که در پیدایش آن یک سری از واکنش‌ها در اطراف جایگاه آسیب دخالت دارند. داروهای ضد درد و ضد التهاب موجود، علی‌رغم قدرت اثر و کارایی مناسب و مطلوب دارای عوارض نامطلوب از جمله ایجاد وابستگی، ایجاد زخم‌های گوارشی و عوارض دیگر می‌باشند. طی تحقیقات بعضی از پژوهشگران گزارش شده است که هیدروکسی چالکون‌ها ۵- لیپوآکسیژناز و سیکلوآکسیژناز را در اپیدیدیم موش مهار می‌کنند. با توجه به این تحقیقات و انتشار مقالات متعدد می‌توان نتیجه گرفت که مشتقات مختلف هیدروکسی چالکون‌ها اثر ضد التهابی و ضد درد مطلوب دارند که بایستی روی ترکیبات مختلف ریجید شده از چالکون‌ها کار کرد.

روش: ابتدا غلظت‌های مختلف از ترکیب ریجید شده ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون تهیه و به میزان ۰/۱ میلی‌لیتر به ازاء هر ۱۰ گرم وزن بدن، به صورت داخل صفاقی به گروه‌های ۶ تایی از موش‌های سوری تزریق شد. اثر ضد درد و ضد التهابی با تست فرمالین، هات‌پلیت و کاراگینین برای دوزهای ۱۲/۵ mg/kg، ۲۵ mg/kg، ۳۷/۵ mg/kg و ۵۰ mg/kg از DHC اندازه‌گیری شد و دوز موثر با مورفین و ایبوپروفن مقایسه شد.

یافته‌ها: در آزمون فرمالین و هات‌پلیت دوز ۵۰ mg/kg در همهٔ زمان‌ها اثر ضد درد قابل توجهی نسبت به گروه حامل ایجاد نمود و تنها در فاز حاد تست فرمالین، دوز ۲۵ mg/kg موثرترین دوز شناخته شد. ضمناً در دوز ۵۰ mg/kg اثرات خواب‌آلودگی در موش‌ها مشاهده شد. در تست هات‌پلیت اثر ضد درد دوز ۵۰ mg/kg با گروه حامل در تمامی زمانها تفاوت معنی‌دار داشت. در ضمن در تست کاراگینین اثر ضد التهاب DHC در تمام دوزها در ساعات اول و سوم بیشتر از مورفین و ایبوپروفن بود که نشان می‌دهد، DHC اثر ضد التهاب بیشتری دارد.

با توجه به نتایج تست فرمالین، هات پلیت و کاراگنین اثر ضددردی چالکون با دوز 50 mg/kg بیشتر از مرفین (2.5 mg/kg) و ایبوپروفن (200 mg/kg) میباشد و تنها در فاز مزمن تست فرمالین، ایبوپروفن توانست اثر ضد دردی در حدود چالکون ایجاد کند

بحث و نتیجه گیری: در این تحقیق اثر ضددردی و به ویژه ضدالتهاپی مناسبی از ترکیب ۳ و ۴-

دی هیدروکسی چالکون مشاهده گردید و می توان با تغییرات ساختمان روی آنها به ترکیبات مؤثرتری نیز دست یافت که در نهایت جهت استفاده از آن به عنوان داروی مسکن، نیاز به مطالعات بالینی بیشتری دارد.

کلمات کلیدی: ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون، اثر ضدالتهاپی، اثر ضددردی، تست فرمالین، تست هات

پلیت، تست کاراگنین، موش سوری

Abstract

Introduction: Study of anti- inflammatory and antinociceptive effects of rigid derivatives from 3,4- Dihydroxy chalcone is the devise of this research.

In this study the analgesic effect of different doses of rigid derivative 3,4- Dihydroxy chalcone, was injected intraperitoneal to mice and the analgesic and anti- inflammation effects was evaluated by formalin, Hotplate and Carageenan tests.

Methods: At first, different concentrations of 3, 4- DHC were prepared and injected to mice, Doses of 12.5, 25, 37.5 and 50 mg/kg of 3, 4- DHC were evaluated by formalin, Hotplate and carageenan tests. The effective dose was compared with morphine and Ibuprofen.

Results: The results showed that, 3, 4- DHC at the dose of 50 mg/kg induced significant antinociception and anti- inflammation compared to control group.

In carageenan test, in addition the effect of 3, 4-DHC was higher in the first and third hour, therefore it seems that 3, 4- DHC has better anti- inflammatory effect rather than analgesic effect.

The results showed that, dose of 50 mg/kg of 3,4 DHC, induces significant analgesia in hot plate test in all of time in comparison with control, morphin(2.5 mg/kg)and ibuprofen (200 mg/kg). The doses of 50 mg/kg, induced lethargy in mice.

The analgesic effect of the most effective dose of 3, 4 – Dihydroxy chalcone was higher than morphine (2.5 mg/kg) in all time in formalin, Hotplate tests.

Conclusion: The result showed that with modification of structure of the DHC, this derivative has a significant analgesic effect and it could be used for more studies to access a clinical use of 3, 4- DHC as a drug.

Key words: 3, 4-Dihydroxy chalcone, Anti- inflammation effect, Antinociception effect, formalin test, Hot plate test, carageenan test, Mice.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
I.....	خلاصه فارسی.....
III.....	خلاصه انگلیسی.....
V.....	فهرست مطالب.....

فصل اول: مقدمه

۲.....	۱-۱- هدف و انگیزه.....
۳.....	۱-۲- التهاب.....
۴.....	۱-۳- درد.....
۴.....	۱-۳-۱- تعریف درد.....
۵.....	۱-۳-۲- انواع درد و کیفیت آنها.....
۵.....	۱-۳-۳- محرک‌های ایجاد درد.....
۵.....	۱-۳-۴- گیرنده‌های درد و تحریک آنها.....
۶.....	۱-۳-۵- فیبرهای انتقال‌دهنده درد.....
۶.....	۱-۳-۶- درک درد.....
۷.....	۱-۳-۷- مکانیسم‌های کنترل مرکزی حس درد.....
۷.....	۱-۴- داروهای ضد درد.....
۸.....	۱-۴-۱- داروهای مسکن اپیوئیدی.....

عنوان	صفحه
۱-۴-۲- داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID).....	۹
فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها	
۱-۲- دستگاه‌ها، وسایل و مواد مورد استفاده.....	۱۲
۱-۱-۲- لوازم و دستگاه‌ها.....	۱۲
۲-۱-۲- مواد مورد استفاده.....	۱۲
۲-۲- روش کار.....	۱۲
۱-۲-۲- تهیه محلول‌های تزریقی ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون.....	۱۲
۲-۲-۲- حیوان مورد آزمایش و شرایط آزمایشگاهی نگهداری حیوانات.....	۱۳
۳-۲-۲- آزمون‌های فارماکولوژی جهت بررسی اثرات ضد دردی و ضد التهابی.....	۱۳
۱-۳-۲-۲- تست فرمالین Formalin test.....	۱۳
۲-۳-۲-۲- آزمون Hot Plate.....	۱۵
۳-۳-۲-۲- تست کاراگینین Carageenan test.....	۱۶
۴-۲-۲- آنالیز آماری.....	۱۷

فصل سوم: نتایج

۱-۳- مقایسه اثر ضد دردی دوزهای مختلف ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون (DHC)	
در فاز حاد به روش فرمالین.....	۱۹

عنوان	صفحه
۲-۳- مقایسه اثر ضد التهابی و ضد دردی دوزهای مختلف ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون (DHC) با گروه حامل در فاز مزمن به روش فرمالین.....	۱۹
۳-۳- مقایسه پاسخ ضد دردی مؤثرترین دوز ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون (DHC) با مرفین و ایبوپروفن به روش فرمالین در فاز حاد.....	۱۹
۴-۳- مقایسه پاسخ ضد التهابی و ضد دردی مؤثرترین دوز ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون (DHC) با مرفین و ایبوپروفن به روش فرمالین در فاز مزمن.....	۲۰
۵-۳- بررسی اثر ضد دردی دوزهای مختلف ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون (DHC) به روش Hot Plate.....	۲۰
۶-۳- مقایسه پاسخ ضد دردی مؤثرترین دوز ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون (DHC) با مرفین و ایبوپروفن به روش Hot Plate.....	۲۰
۷-۳- مقایسه اثر ضد التهابی دوزهای مختلف ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون (DHC) با گروه حامل به روش تست کاراگینین.....	۲۱
۸-۳- مقایسه اثر ضد التهابی مؤثرترین دوز ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون (DHC) با مرفین و ایبوپروفن با تست کاراگینین.....	۲۱
فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری	
۱-۴- بحث و نتیجه گیری.....	۳۳
۲-۴- پیشنهادات.....	۳۶

صفحه

عنوان

فصل پنجم: منابع

۳۸.....منابع

فصل اول

مقدمه

۱-۱- هدف و انگیزه

التهاب یک جزء مهم از سازوکارهای دفاعی بدن است که در پیدایش آن یک سری از واکنش‌ها در اطراف جایگاه آسیب دخالت دارند. پدیده التهاب بدون توجه به ماهیت عامل آسیب‌رسان به وجود می‌آید. به طوری که انواع عامل آسیب‌رسان ممکن است یک پاسخ مشابه را ایجاد کند (۱). بیماری‌هایی از قبیل ورم مفصل، آسم، سندرم زجر تنفسی و کهیر بیماری‌های التهابی هستند. آنزیم‌های ۵- لیبواکسیژناز و سیکلواکسیژناز مرحله اول متابولیسم اسید آراشیدونیک را که منجر به تولید لکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها می‌شود، کاتالیز می‌کنند. با مهار فعالیت آنزیم‌های مذکور، روزنه امید جدیدی برای درمان انواعی از بیماری‌های التهابی و آلرژیک را پیش‌رو قرار داده است (۲).

درد اصولاً یکی از مکانیسم‌های دفاعی بدن است، این حالت وقتی ایجاد می‌شود که یکی از بافت‌های بدن تخریب شود و موجب واکنش شخص برای رفع محرک درد می‌شود. درد احساس ناخوشایندی دارد، لذا بشر از آغاز پیدایش به فکر چاره‌جویی و مقابله با درد بوده است (۳).

داروهای ضد درد و ضدالتهاب موجود، علی‌رغم قدرت اثر و کارآیی مناسب و مطلوب دارای عوارض نامطلوب از جمله ایجاد وابستگی، ایجاد زخم‌های گوارشی و عوارض دیگر می‌باشند. لذا تلاش برای کشف داروهایی که علاوه بر داشتن کارآیی مطلوب، عوارض نامطلوب کمتری نیز داشته باشند، یکی از اولویت‌های تحقیقاتی دنیا به حساب می‌آید و انتشار مقالات متعدد در زمینه بررسی داروهای ضد درد و ضدالتهاب گواه مطالب فوق می‌باشد (۴، ۵، ۶ و ۷).

طی تحقیقات بعضی از پژوهشگران گزارش شده است که هیدروکسی چالکونها ۵- لیبواکسیژناز و سیکلواکسیژناز را در اپیدیدیم موش مهار می‌کنند. در تحقیقاتی دیگر مشخص شد که مشتقات دیگری از

هیدروکسی چالکونها از تولید NO و ایتترفرون گاما جلوگیری می کنند و COX-2 را مهار می نمایند یا بعضی دیگر اثر مهاری قوی بر آزادسازی بتاگلوکوروئیداز و هیستامین از ماست سل های تحریک شده نشان داده اند. با توجه به این تحقیقات و انتشار مقالات متعدد می توان نتیجه گرفت که مشتقات مختلف هیدروکسی چالکونها اثر ضدالتهابی و ضددردی مطلوب دارند که بایستی روی ترکیبات مختلف ریجید شده از چالکونها کار کرد (۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵ و ۱۶).

در ضمن ۳ و ۴- هیدروکسی چالکونها سریعاً و به میزان زیادی پس از مصرف سیستمیک متابولیزه می شوند و سمیت زیادی ندارند (۲).

در این تحقیق اثرات ضدالتهابی و ضددردی ترکیب جدید ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون به صورت *In-vivo* با تست فرمالین، هات پلینت و کاراگینین در موش سوری مورد بررسی قرار می گیرد که در نهایت پس از انجام تحقیقات تکمیلی می تواند منجر به ارائه پیشنهاد های لازم یک داروی جدید ضد درد و ضدالتهاب شود.

۱-۲- التهاب

هنگامی که بافت بر اثر باکتری ها، ضربه، مواد شیمیایی، گرما یا هر پدیده دیگر آسیب ببیند، مواد متعددی از آنها رها می شوند که سبب تغییرات ثانویه در بافت می گردند، به مجموعه این تغییرات بافتی التهاب می گویند. مشخصات التهاب عبارتند از: ۱- اتساع عروق خونی موضعی و در نتیجه افزایش جریان خون موضعی، ۲- افزایش نفوذپذیری مویرگها به همراه انتشار مقدار زیادی مایع به درون فضاهای میان بافتی، ۳- غالباً لخته شدن مایع در فضاهای میان بافتی به علت نشت مقادیر بیش از حد فیبرینوژن و سایر پروتئین ها از مویرگها، ۴- مهاجرت تعداد زیادی گرانولسیت و منوسیت به درون بافت، ۵- تورم سلول های بافت.

فرآورده‌های متعدد بافتی باعث این واکنش‌ها می‌گردند، از جمله هیستامین، برادی‌کینین، سروتونین، پروستاگلاندین‌ها، فرآورده‌های واکنشی دستگاه انعقاد خون و چندین ماده هورمونی به نام لنفوکین که از سلول‌های حساس شده T آزاد می‌شوند. یکی از نخستین نتایج التهاب محصورسازی ناحیه آسیب‌دیده از بافت‌های مجاور است که نهایتاً گسترش باکتری‌ها و فرآورده‌های سمی را به تأخیر می‌اندازد. التهاب در واقع تلاش بدن برای غیرفعال کردن و یا تخریب ارگان‌های مهاجم، حذف مواد محرک و فراهم آوردن تمهیدات لازم برای بازسازی بافت است. وقتی التیام به صورت کامل صورت پذیرفت، معمولاً التهاب فروکش می‌کند. با وجود این، التهاب گاهی بدون علت و به صورت نابجا، توسط یک عامل بی‌خطر مثل گرده و یا به دنبال پاسخ‌های خودایمنی مثل آرتریت روماتوئید ایجاد می‌شود. در چنین مواردی، واکنش‌های دفاعی، خود ممکن است موجب افزایش آسیب بافتی شوند و در این زمان است که برای کنترل فرآیند التهاب داروهای ضدالتهاب یا داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی تجویز می‌شوند (۱۷).

۱-۳-۱- درد

۱-۳-۱-۱- تعریف درد

درد بطور عمده یک مکانیسم دفاعی بدن است و هنگامی که بافت دچار آسیب می‌شود، به وجود می‌آید و موجب می‌شود که شخص از خود واکنش نشان دهد. لذا عامل ایجادکننده درد، آسیب بافتی است و به فرد هشدار می‌دهد که در رفع عامل مولد آن بکوشد (۳). حتی فعالیت‌های طبیعی مانند نشستن به مدت طولانی می‌تواند به علت فقدان جریان خون در پوست و ایجاد ایسکمی باعث تولید درد شود و شخص را به طور ناخودآگاه وادار به تغییر وضعیت نماید (۱۸).

۱-۳-۲- انواع درد و کیفیت آنها

درد به دو نوع عمده تقسیم می‌شود: درد سریع و درد آهسته

درد سریع پس از حدود ۱/۱ ثانیه از بروز محرک دردناک حس می‌شود، در حالی که درد آهسته حداقل یک ثانیه بعد شروع شده و سپس به تدریج طی چند ثانیه و یا حتی چند دقیقه افزایش پیدا می‌کند. درد سریع و تیز در اکثر بافت‌های عمقی بدن حس نمی‌شود.

درد آهسته معمولاً با تخریب بافتی همراه است. این حالت می‌تواند به آزرده‌گی‌های طولانی‌مدت و غیرقابل تحمل بیانجامد. این نوع درد هم در پوست و هم تقریباً در تمام بافت‌ها یا اعضای عمقی بدن ایجاد می‌شود.
(۳)

۱-۳-۳- محرک‌های ایجاد درد

انواع محرک‌های آسیب‌رسان که ایجاد درد می‌کنند، شامل: ضربات وارده به بافت‌ها، ایسکمی بافت‌ها، گرما و سرمای شدید و تحریک شیمیایی بافت‌ها می‌باشد. نکته مهم این است که گیرنده‌های درد بر خلاف قسمت اعظم گیرنده‌های حسی دیگر بدن یا تطابق پیدا نمی‌کنند یا تطابق آنها بسیار ناچیز است (۳).

۱-۳-۴- گیرنده‌های درد و تحریک آنها

تمام گیرنده‌های درد، انتهای عصبی آزاد هستند که آسیب دیدن بافت‌های بدن موجب تحریک آنها می‌شود. محرک‌های درد به سه دسته مکانیکی، حرارتی و شیمیایی تقسیم می‌شوند. درد سریع عموماً در اثر انواع محرک‌های مکانیکی و حرارتی ایجاد می‌شود، در حالی که درد آهسته را هر سه نوع محرک‌ها می‌توانند ایجاد کنند.

محرك‌های شیمیایی مانند برادی‌کینین، سروتونین، هیستامین، یون‌های پتاسیم، اسیدها، استیل‌کولین و

آنزیم‌های پروتئولیتیک از طریق ایجاد آسیب بافتی و یا ایسکمی منجر به بروز درد می‌شوند (۳).

۱-۳-۵- فیبرهای انتقال دهنده درد

انتهای عصبی برهنه (Free nerve ending)، اندام حسی اختصاصی یافته برای دریافت تحریکات دردناک

می‌باشند که در تمامی بافت‌های بدن به جز خود مغز وجود دارند (۱۹).

انتقال ایمپالس‌های درد به وسیله دو گروه از فیبرهای عصبی انجام می‌شود:

گروه اول: فیبرهای میلین‌دار که از نوع آ- δ (A- δ) هستند، با قطر ۵-۱ میکرون و سرعت هدایت ۳۰-۶

متر در ثانیه است که به فیبرهای سریع موسومند و تصور می‌شود که عمدتاً هدایت ایمپالس‌های مربوط به درد

فاز یک را بر عهده داشته باشند (۳ و ۱۷). این درد غالباً تیز و سوزنی می‌باشد و به سرعت از بین می‌رود (۱۹).

گروه دوم: فیبرهای بدون میلین از نوع C هستند با قطر ۱/۵-۰/۲ میکرون و سرعت هدایت ۲-۰/۵ متر در

ثانیه که به فیبرهای آهسته موسومند و انتقال درد مزمن را بر عهده دارند (۳).

وجود این مسیر دوگانه برای انتقال سیگنال‌های درد باعث می‌شود که وارد آمدن یک محرک دردزا، به یک

احساس دوگانه درد منجر گردد، به گونه‌ای که یک درد سوزنی سریع و به دنبال آن یک درد سوزشی آهسته

احساس می‌شود.

۱-۳-۶- درک درد

به نظر می‌رسد درک درد به طور عمده بایستی در مراکز تحتانی مغز مانند سیستم مشبک و تالاموس صورت

گیرد. ظاهراً نواحی تحتانی در درک درد زجرآور اهمیت دارند، زیرا در حیواناتی که ارتباط مزانسفال آنها با

مراکز بالاتر قطع شده، شواهدی از درد زجرآور را در صورت آسیب دیدن هر نقطه‌ای از بدن نشان می‌دهند.

سیستم عصبی انسان توانایی ارائه نسبتاً دقیقی از محل درد سریع را در اختیار دارد، اما در مورد درد آهسته نمی‌توانیم بطور جزئی و در یک نقطه مشخص از بدن آن را احساس کنیم (۲۰).

۳-۷- مکانیسم‌های کنترل مرکزی حس درد

سیستم‌های ویژه‌ای برای تنظیم و کنترل پیام‌های آوران حس درد در مغز انسان وجود دارد.

۱- تحریک الکتریکی نقاط خاص در مغز موجب تسکین درد می‌شود.

۲- موادی شبیه به مرفین که انکفالین‌ها نام دارند و بطور طبیعی در انتهای بعضی نورون‌های مرکزی ساخته و رها می‌شوند، می‌توانند درد را متوقف سازند.

این مواد به گیرنده‌های مخصوص خود متصل می‌شوند این‌گونه تسکین ممکن است توسط داروهای

ضدمرفینی و ضدانکفالین‌ها (مثلاً نالوکسان) حذف شده یا از بروز آن جلوگیری شود.

انکفالین‌های شناخته شده، پپتیدهای پنج‌تایی هستند که در پایانه تیروئینی خود شباهت کامل با مولکول

مرفین دارند، به همین دلیل است که انکفالین‌ها برای تصرف گیرنده‌های اپیوئیدی با مواد مخدر رقابت می‌کنند و توان تسکینی آنها با این مواد برابر است.

تأثیرات موضعی مرفین توسط نالوکسان متوقف شده یا از بروز آنها جلوگیری می‌شود. آندورفین‌ها نیز میل

اتصال‌ی زیادی به گیرنده‌های اپیوئیدی داشته و به مراتب از خود مرفین در تسکین درد قوی‌تر می‌باشند (۲۱).

۱-۴- داروهای ضد درد

مهمترین داروهایی که برای تسکین و تخفیف درد به کار می‌روند، شامل دو گروه زیر هستند:

۱- داروهای مسکن اپیوئیدی

۲- داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی

۱-۴-۱- داروهای مسکن اپیوئیدی

این داروها با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی در بسیاری از نقاط دستگاه عصبی مرکزی می‌توانند بر فرآیند موثر ادراک و پاسخ به درد اثر گذاشته و آن را تغییر دهند. به نظر می‌رسد داروهای اپیوئیدی اثرات خود را با هیپرپلاریزه کردن و مهار نوروهای پس‌سیناپسی (احتمالاً از طریق افزایش خروج یون پتاسیم) یا کاهش ورود کلسیم به انتهای عصبی پیش‌سیناپسی که منجر به کاهش آزادسازی ناقل‌های عصبی می‌شوند اعمال می‌کنند. اثرات پیش‌سیناپسی و کاهش رهاسازی ناقل‌های عصبی در مورد تعداد زیادی ناقل‌های عصبی از جمله استیل‌کولین، نوراپی‌نفرین، دوپامین، سروتونین و ماده P ثابت شده است.

در سطح مولکولی گیرنده‌های اپیوئیدی با پروتئین G پیوند یافته، لذا می‌توانند در عبور یون کلسیم داخل سلولی و فسفوریلاسیون پروتئین دخالت کنند. بنابراین ضددردهای مخدر می‌توانند به نحو مؤثری آستانه احساس درد را بالا ببرند. مهمترین اثرات این داروها روی سیستم اعصاب مرکزی شامل تسکین درد، سرخوشی، خواب‌آلودگی، تضعیف تنفس، مهار سرفه و میوزیس است. مهمترین عوارض جانبی این داروها شامل تحمل، وابستگی فیزیکی و روانی می‌باشد.

داروهای اپیوئیدی بر اساس اثر بر روی گیرنده‌های اپیوئیدی به سه گروه تقسیم می‌شوند:

۱- آگونیست‌ها: مثل مرفین، کدئین، پیریدین، فنتانیل و پروپوکسی فن.

تمایل زیادی به گیرنده‌ها دارند و اثربخشی آنها بالاست و آثار مشابه با اپیوئیدهای طبیعی درون بدن مانند انکفالین و اندورفین دارند.

۲- داروهای آگونیست - آنتاگونیست مثل بوپرونورفین و پنتازوسین

مشتقات نیمه‌صناعی مرفین هستند که اثر آگونیستی روی بعضی از گیرنده‌ها و اثر آنتاگونیستی روی گیرنده‌های دیگر دارند.

۳- آنتاگونیست‌ها: مثل نالوکسان و نالتروکسان روی گیرنده‌ها نشسته و مانع از فعال شدن آنها می‌شوند. این داروها برای درمان مسمومیت با اپیوئیدها و یا برای تشخیص اعتیاد مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۷).
گیرنده‌های اپیوئیدی شامل گیرنده‌های مو (μ)، کاپا (κ)، سیگما (σ) و دلتا (δ) هستند. خصوصیات سرخوش‌کننده، سرکوب‌گر تنفسی، وابستگی فیزیکی و تأثیر ضددرد آن در سطوح بالاتر نخاعی بر اثر اتصال به گیرنده‌های μ ایجاد می‌شود. تأثیرات ضددرد در سطح نخاعی، میوز و تسکین بخشی از طریق گیرنده‌های کاپا صورت می‌پذیرد. بطور کلی اثرات ضددردی این داروها به کاهش ادراک درد، تغییر نحوه پاسخ‌دهی بیمار به درد و همچنین افزایش آستانه درد مربوط می‌شود (۱۷ و ۲۲).

۱-۴-۲- داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID)

مهمترین مکانیسم اصلی این داروها مهار آنزیم سیکلواکسیژناز است. این داروها باعث مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها (PG) شده و در نتیجه موجب تسکین درد می‌شوند. این داروها بیشتر در تسکین دردهای خفیف تا متوسط مؤثر هستند و اثر آنها محیطی است. اثر این داروها خیلی کمتر از داروهای ضددرد مخدر است، اما در دردهای مزمن بعد از جراحی این داروها نسبت به ضددردهای مخدر برتری دارند.
اصلی‌ترین عارضه جانبی این دسته از داروها تحریک معده است که ممکن است باعث زخم و خونریزی معده شود. این اثر از آنجا ناشی می‌شود که PGE_2 نقش مهمی در ساخت موکوس معده و قوام آن دارد، وقفه در سنتز PGE_2 موجب کاهش محافظت مخاط معده می‌شود.

آسپرین سردسته این گروه از داروهاست و بیشتر از بقیه کاربرد دارد. در مسمومیت خفیف با سالیسیلات‌ها عوارض و علائم سالیسیلیسم شامل تهوع، استفراغ، سردرد، گیجی و وزوز گوش ایجاد می‌شود. وقتی دوز

بالایی از سالیسیلات‌ها تجویز می‌شود ممکن است سمیت سالیسیلاتی شدیدی ایجاد شود که علاوه بر علائم فوق بیمار دچار بی‌قراری، سرسام، توهم، تشنج، کوما، اسیدوز تنفسی و متابولیک و حتی مرگ ناشی از نارسایی تنفسی نیز ممکن است ایجاد شود (۲۲، ۲۳ و ۲۴). در این تحقیق اثرات ضدالتهابی و ضددردی ترکیب جدید ۳ و ۴-دی‌هیدروکسی‌چالکون به صورت *in-vivo* با تست فرمالین، هات‌پلیت و کاراگنین در موش سوری مورد بررسی قرار می‌گیرد که در نهایت پس از انجام تحقیقات تکمیلی می‌تواند منجر به ارائه پیشنهاد‌های لازم یک داروی جدید ضد درد و ضد التهاب شود.