

بررسی اثر تجویز مزمن و حاد داروی فلوکستین بر درد حاد و نقش احتمالی سیستم
اپیوئیدی به روش Hot Plate

دکتر علیرضا محجل نائبی^۱، دکتر حسین بابایی^۲، کیومرث سمیعی^۳

Title : The Effect of Chronic and Acute Administration of Fluoxetine on Acute Pain and Possible Role of Opioidergic System Using Hot Plate Test

Authors : Mohajjel Nayebi, A.R.¹ , Babaei, H.² , Samiee, K.³

Abstract : There is much evidence indicating that the serotonergic system involves in the central regulation of nociceptive sensitivity. Several drugs are able to produce analgesic effect through serotonin reuptake inhibition or effect on its receptors. Studies show that antidepressants such as desipramine, amitriptyline, clomipramine, citalopram and zimelidine have analgesic effect in experimental pain models, however, there isn't any report concerning analgesic effect of chronic and acute administered fluoxetine. The aim of this study was to investigate the effect of chronic and acute injected fluoxetine on hot plate test. Results of this study showed that chronic (0.16, 0.2 and 0.24 mg/kg, i.p. for 5 days) and acute (0.2 and 0.24 mg/kg, i.p.) administration of fluoxetine, as a serotonin reuptake inhibitor, produced significant analgesia. Fluoxetine (0.24 mg/kg, i.p.) increased analgesic effect of morphine (1 mg/kg, i.p.) significantly. Furthermore, analgesic effect of fluoxetine (0.24 mg/kg, i.p. and 0.24 mg/kg, i.p., for 5 days) was reversed by naloxone (2 mg/kg, i.p.). Results obtained from this study show that chronic and acute injection of fluoxetine induce analgesic effect on hot plate test through activation of opioidergic neurons. The exact mechanism of interaction between serotonergic and opioidergic system is not clear and remains to be elucidated.

Key words: Fluoxetine, Morphine, Naloxone, Hot plate test.

۱- استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. 1- Assistant Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

۲- استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. 2- Pharm. D.

۳- دکتر داروساز.

خلاصه

سیستم سروتونرژیک یکی از مهمترین سیستم های عصبی تعدیل کننده درد است و تا به امروز گزارشات فراوانی در زمینه دخالت این سیستم در کنترل انواع درد وجود دارد. برخی از داروها با تاثیر بر گیرنده های سروتونینی و یا مهار آپتیک نرونی سروتونین می توانند اثرات ضد دردی در مدل های تجربی مطالعه درد داشته باشند. علی رغم اینکه اثرات ضد دردی داروهای ضد افسردگی متعدد چون دزی پرامین، آمی تریپتیلین، کلو میپرامین، سیتالوپرام و زیمیلیدین در مدل های مختلف درد بررسی شده است ولی گزارشی مبنی بر اثرات ضد دردی تجویز حاد و طولانی مدت داروی فلوکستین در آزمون هات پلایت بعنوان مدل تجربی درد حاد وجود ندارد. از این رو در این مطالعه سعی شد تا اثر تجویز حاد و مزمن این دارو در دزهای مختلف بر روی آزمون هات پلایت مورد بررسی قرار گیرد. در این مطالعه تجویز مزمن (0.16, 0.2 and 0.24 mg/kg, i.p. for 5 days) و حاد (0.2 and 0.24 mg/kg, i.p.) فلوکستین بعنوان مهار کننده آپتیک نرونی سروتونین، بی دردی معنی داری را ایجاد کرد. فلوکستین (0.24 mg/kg, i.p.) بی دردی ناشی از مورفین (1 mg/kg, i.p.) را در تجویز توام بطور معنی داری افزایش داد. همچنین نالوکسان (2 mg/kg, i.p.) توانست بطرز معنی داری بیدردی ناشی از فلوکستین (0.24 mg/kg and 0.24 mg/kg, i.p. for 5 days) را کاهش دهد. نتایج حاصل نشان میدهد که داروی فلوکستین در تجویز تک دوز و طولانی مدت میتواند بی دردی در آزمون هات پلایت که مدل مناسب درد حاد حرارتی است ایجاد کند که احتمالاً از طریق فعال سازی نرون های اپیوئیدرژیک می باشد. با وجود این برای مشخص شدن نحوه تداخل بین سیستم سروتونرژیک و اپیوئیدرژیک نیاز به مطالعات بعدی وجود دارد.

کل واژگان: فلوکستین، مورفین، نالوکسان، آزمون هات پلایت

مقدمه

5-HT_{1A}، 5-HT₃ و 5-HT_{1B} در شاخ خلفی نخاع و نقش آنها در کاهش پاسخ به درد به اثبات رسیده است (۵). ایجاد بی دردی در مدل تجربی بررسی درد حرارتی با تزریق داخل نخاعی (i.t.) و داخل بطن مغزی (i.c.v.) داروی ۲-متیل سروتونین بعنوان آگونیست گیرنده 5-HT₃ (۱) و ایجاد بی دردی در آزمون Tail Flick Test و Hot plate Test توسط تزریق i.t. سروتونین (۶) همه حاکی از نقش سروتونین در پدیده درد می باشند. مطالعه قبلی ما نیز نشان میدهد که کاهش سطح سرمی تستوسترون به روش گنادکتومی و یا مسدود کردن گیرنده های آن توسط

مطالعات مختلف نشانگر آن است که اعصاب سروتونرژیک یکی از سیستم های عصبی موثر در کنترل و تعدیل درد می باشد (۱، ۲). افزایش فعالیت سیستم سروتونرژیک نزولی با اثر بیدری همراه است و کاهش فعالیت این نرون ها برعکس سبب کاهش آستانه درد و افزایش حساسیت نسبت به عوامل دردزا می گردد (۳). فعال سازی اعصاب نزولی bulbo-spinal به کمک تحریک الکتریکی هسته رافه مگنوس موجب افزایش آزادسازی سروتونین در شاخ خلفی نخاع می گردد (۴). همچنین توزیع گیرنده های

اپیوئیدی ارتباط دارد (۱۶). با وجود این تا کنون گزارشی مبنی بر بررسی اثر این دارو در تجویز حاد و مزمن بر درد حاد به روش Hot Plate وجود ندارد. بنابر این در این مطالعه سعی شد تا اثر تجویز حاد و مزمن بر روی آزمون Hot Plate و نیز نقش احتمالی سیستم اپیوئیدرژیک در بی دردی ایجاد شده بررسی گردد.

روش کار

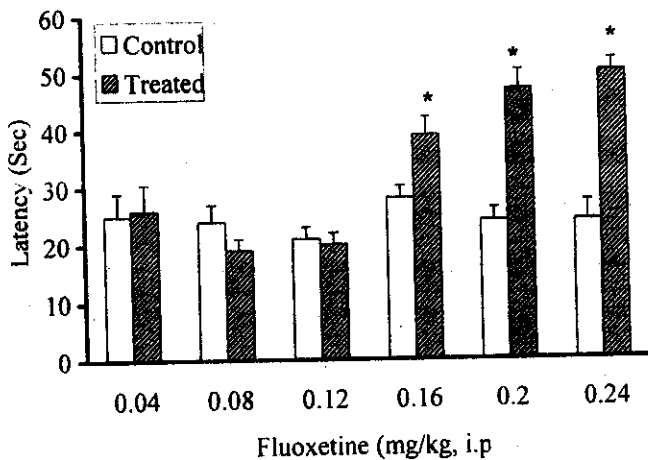
مواد و حیوانات

تمامی داروها در همان روز آزمایش بطور تازه تهیه شدند. فلوکستین (Sigma) با مقادیر مورد نظر در حلال آب و اتانول (به نسبت ۱ به ۱۰)، مورفین سولفات (Sigma) و نالوکسان هیدروکلراید (Sigma) در نرمال سالین حل شدند. در این مطالعه از موش نر سفید از نژاد سوئسی با محدوده وزنی ۳۵-۴۰ گرم استفاده شد. تعداد حیوانات مورد مطالعه در هر گروه ۸ حیوان بود که بطور جداگانه در قفس های پلاستی گلاس نگهداری می شدند. در تمام مراحل انجام آزمایش حیوانات در محلی با دمای 3 ± 25 درجه سانتیگراد و سیکل روشنایی-تاریکی طبیعی نگهداری شدند و آب و غذا بطور آزادانه در اختیار آنها قرار داشت.

مطالعه رفتاری درد حاد

برای بررسی رفتاری درد حاد از آزمون Hot Plate استفاده شد. اساس این آزمون ایجاد درد توسط صفحه فلزی داغ و مطالعه پاسخ های رفتاری درد و ثبت زمان عکس العمل به درد می باشد. حیوانات بطور جداگانه بر روی صفحه داغ با دمای 0.1 ± 50 قرار داده شده و زمان مشاهده رفتار عکس العمل به درد که در این بررسی لیسیدن پا در نظر گرفته شده بود ثبت گردید. میانگین زمان پاسخ به درد در گروه های تحت درمان با دارو با میانگین زمان پاسخ

فلوتاماید بیدردی ایجاد میکند که با افزایش غلظت سروتونین در شاخ خلفی نخاع همراه است (۷). مطالعات مختلف حاکی است که داروهای ضد افسردگی که سبب مهار آپتیک نرونی نورآدرنالین و سروتونین می گردند اثرات ضد دردی می توانند داشته باشند. نتایج حاصل از یک بررسی نشان میدهد که تجویز طولانی مدت دزپیرامین و زیمیلیدین اثرات بی دردی در آزمون هات پلیت و فرمالین تست ایجاد می کند (۸). اثر ضد دردی دزپیرامین، آمی تریپتیلین و فلوکستین در درد مزمن نوروپاتیک افراد دیابتی و سایر دردهای مزمن به اثبات رسیده است (۹). در مطالعه دیگر اثرات ضد دردی داروهای مهار کننده آپتیک نرونی سروتونین چون سیتالوپرام، فلوکستین، فلووکسامین، پاروکستین و سرتالین در درد نوروپاتیک افراد دیابتی نشان داده شده است (۱۰). مطالعه قلبی ما نیز نشان میدهد که داروی فلوکستین در تجویز مزمن و حاد می تواند اثرات ضد دردی در آزمون فرمالین که مدل تجربی درد مزمن شیمیائی است، داشته باشد و بی دردی ایجاد شده با سیستم اپیوئیدی ارتباط دارد (۱۱). همچنین گزارش های متعددی در زمینه ارتباط بین سیستم سروتونرژیک و اپیوئیدرژیک در تعدیل درد وجود دارد. افزایش اثر ضد دردی مورفین با مصرف داروی فن فلورآمین بعنوان آزاد کننده سروتونین (۱۲)، افزایش آزاد سازی سروتونین از هسته رافه میانی و خلفی توسط مورفین (۱۳)، مهار اثر ضد دردی مورفین تزریق شده به ناحیه PAG توسط متی سرزاید بعنوان آنتاگونیست سروتونین (۱۴) همه حاکی از وجود نوعی ارتباط بین این دو سیستم عصبی است ولی نحوه این ارتباط و نیز محل تداخل بین آن دو سیستم هنوز به درستی مشخص نگردیده است (۱۵). نتایج بررسی دیگر نشان میدهد که فلوکستین در مدل های تجربی مطالعه درد حاد می تواند اثر بی دردی داشته باشد که اثر مشاهده شده با سیستم



شکل ۱. اثر تجویز دزهای مختلف داروی فلوکستین بر روی آزمون هات پلیت. داده ها بصورت Mean \pm SEM بیان شده اند. * $P < 0.05$

اثر تجویز حاد دزهای مختلف داروی فلوکستین بر درد حاد

سه گروه ۸ تایی از حیوانات انتخاب و زمان پاسخ به درد در آنها اندازه گیری شد. سپس داروی فلوکستین به شکل تک دوز با دزهای ۰/۱۶، ۰/۲، ۰/۲۴ و ۰/۱۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن تجویز شد و نیم ساعت بعد آزمون هات پلیت بر روی آنها انجام گرفت. آنالیز آماری داده نشان داد که تجویز حاد فلوکستین در دزهای ۰/۲ و ۰/۲۴ توانست بی دردی ($P < 0.05$) در آزمون هات پلیت ایجاد کند (شکل ۲).

به درد قبل از تزریق دارو مقایسه گردید. زمان قطع آزمایش (Cut-off time) ۵۰ ثانیه در نظر گرفته شد. داروها به روش داخل صفاقی (i.p.) تزریق شدند. بررسی رفتاری درد نیم ساعت پس از تزریق دارو انجام می شد.

روشهای آماری

داده ها برحسب Mean \pm SEM بیان شده اند. برای نشان دادن تفاوت بین زمان پاسخ به درد قبل و بعد از تزریق دارو از آزمون Paired *t*-test و برای نشان دادن تفاوت بین گروه ها از Kruskal Wallis Non Parametric ANOVA و پس آزمون Dunn's multiple comparison test استفاده شد. اختلاف با $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

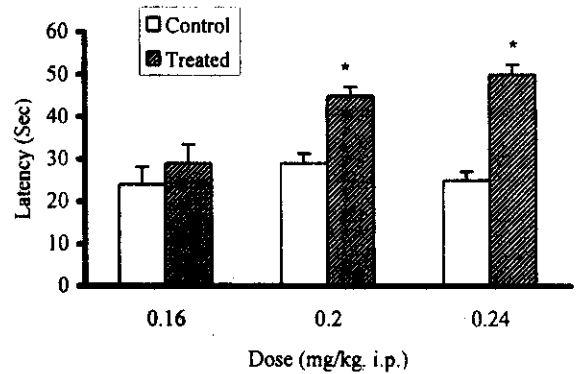
اثر تجویز مزمن دزهای مختلف داروی فلوکستین بر درد حاد

در شش گروه ۸ تایی از حیوانات در روز اول قبل از تزریق دارو زمان پاسخ به درد آنها اندازه گیری شد و سپس داروی فلوکستین با دزهای ۰/۱۶، ۰/۲، ۰/۲۴ و ۰/۱۲، ۰/۰۸، ۰/۰۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن هر روز و به مدت ۵ روز متوالی به روش i.p. تزریق شد و در روز پنجم نیم ساعت پس از تجویز دارو آزمون هات پلیت بر روی آنها انجام گرفت. بررسی آماری نتایج نشان میدهد که این دارو تنها در دزهای ۰/۲، ۰/۲۴ و ۰/۱۶ توانست بی دردی معنی دار ($P < 0.05$) ایجاد کند (شکل ۱).

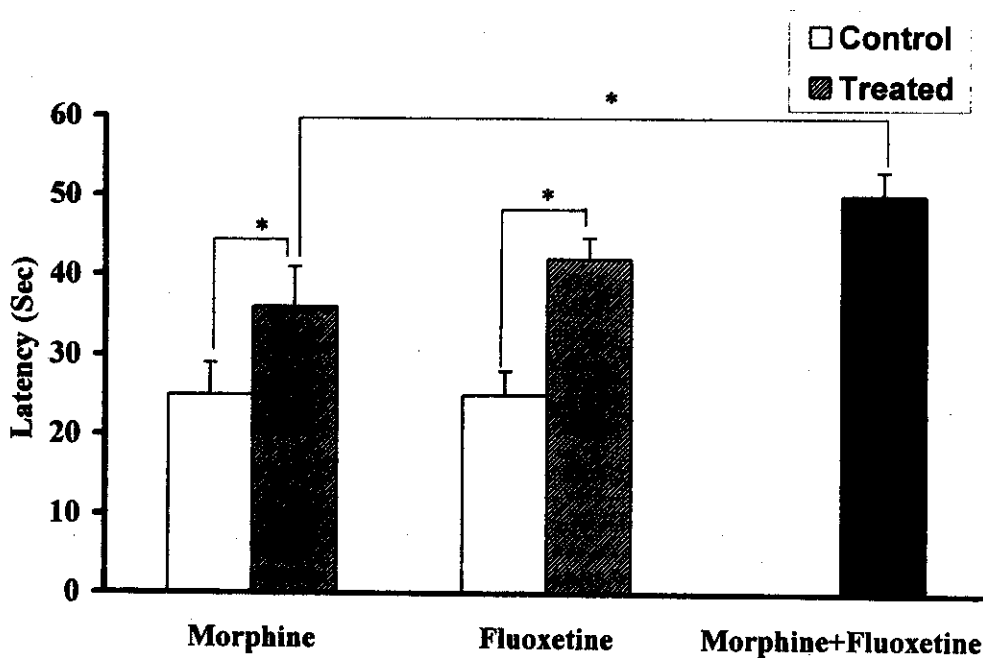
اثر تجویز توام مورفین با فلوکستین بر روی دزد حاد

مورفین با دز ۱ mg/kg بی دودی معنی داری ($P < 0.05$) را در مقایسه با کنترل (قبل از تزریق دارو) ایجاد کرد.

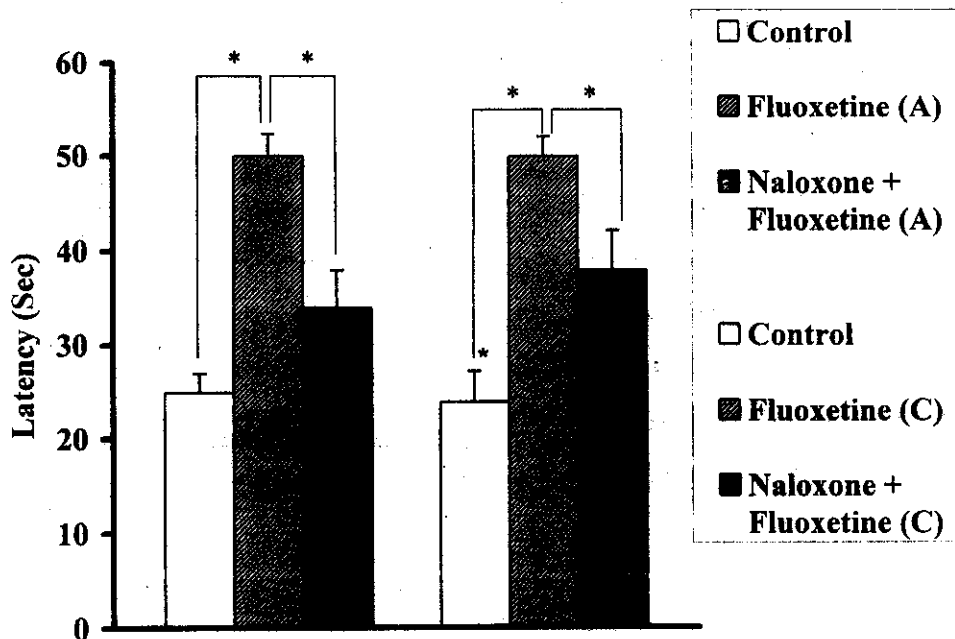
همچنین تجویز توام همان دز مورفین به همراه داروی فلوکستین (0.24 mg/kg, i.p) بی دودی بیشتری ($P < 0.05$) در مقایسه با تجویز مورفین به تنهایی ایجاد کرد (شکل ۳).



شکل ۲. اثر تزریق تک دز (حاد) دوزهای مختلف داروی فلوکستین بر آزمون هات پلیت. داده ها بصورت Mean \pm SEM بیان شده اند. * $P < 0.05$



شکل ۳. اثر داروی مورفین (1mg/kg, i.p.) و تجویز توام آن با فلوکستین (0.16 mg/kg, i.p.) بر آزمون Hot Plate. داده ها بصورت Mean \pm SEM بیان شده اند. * $P < 0.05$



شکل ۴. اثر داروی نالوکسان (2 mg/kg, i.p.) بر روی بی‌دردی ایجاد شده توسط فلوکستین تجویز شده به روش تزریق حاد (0.24 mg/kg) و مزمن (0.24 mg/kg). داده‌ها به صورت Mean \pm SEM بیان شده‌اند. * $P < 0.05$. A = تجویز حاد، C = تجویز مزمن

از مهارکننده‌های غیر اختصاصی آپتیک سروتونین باشند. اثرات ضد‌دردی داروهای مهارکننده آپتیک سروتونین چون آلپروکلات، سیتالوپرام و زیملیدین در تست فرمالین بعنوان مدل تجربی بررسی درد مزمن شیمیائی، ثابت شده است (۱۰، ۱۹، ۲۰). مطالعه قبلی ما نیز نشان داد که داروی فلوکستین در تجویز مزمن و حاد میتواند اثر ضد‌دردی قابل توجهی در آزمون فرمالین ایجاد کند (۱۷) ولسی در مورد اثر تجویز مزمن و حاد این دارو بر روی آزمون‌های پلیت بعنوان مدل تجربی بررسی درد حاد حرارتی، گزارشی وجود ندارد. با توجه به اینکه سیستم‌های عصبی موثر در انتقال و تعدیل درد مزمن و حاد، متفاوت می‌باشند، بنابراین در این مطالعه سعی شد تا اثر تجویز مزمن و حاد این دارو بر روی آزمون‌های پلیت و ارتباط اثر احتمالی آن با سیستم

اثر نالوکسان بر بی‌دردی ناشی از تجویز فلوکستین

داروی نالوکسان با دوز 2 mg/kg بی‌دردی ناشی از فلوکستین تجویز شده به روش مزمن (0.24 mg/kg, i.p.) را بطور معنی‌دار ($P < 0.05$) کاهش داد (شکل ۴).

بحث

داروهای ضد افسردگی بطور گسترده در درمان درد مزمن کاربرد دارند (۱۷، ۱۸). این داروها حتی در بیمارانی که فاقد علائم بیماری افسردگی هستند، می‌توانند اثر ضد‌دردی مناسبی داشته باشند (۱۹). با شناخته شدن داروهای ضد افسردگی مهارکننده اختصاصی آپتیک سروتونین امید آن است که این داروها در بیماران مبتلا به انواع دردهای مزمن موثرتر

صورت تجویز توام حاد با فلوکستین بطور معنی داری افزایش یافت. بنابراین می توان پیشنهاد کرد که با مصرف توام این دو دارو میتوان به ایجاد اثر ضد دردی بهتری نایل شد. از طرف دیگر مصرف مورفین بعنوان داروی ضد درد با مشکلات زیادی چون تولرانس، وابستگی و اثر تضعیف کنندگی بر سیستم اعصاب مرکزی همراه است که در برخی اوقات محدودیت هایی را در کاربرد آن بعنوان داروی ضد درد ایجاد می کنند. بنابراین شاید بتوان با مصرف توام آن دو حتی در دوزهای کمتر بدون ایجاد عوارض جانبی ناشی از دوزهای بالا، بی دردی مناسب ایجاد کرد. بدیهی است که در صورت مصرف توام آنها بایستی وجود اندیکاسیون درمانی و خطرات احتمالی ناشی از مصرف هر کدام را باید مد نظر داشت. در این مطالعه داروی نالوکسان بعنوان آنتاگونیست گیرنده های اپیوئیدی توانست بی دردی ناشی از تجویز مزمن وحاد داروی فلوکستین را برگرداند. لذا ارتباط بین اثر بی دردی فلوکستین و سیستم اپیوئیدرژیک را نباید از نظر دور داشت. مطالعات دیگر نیز حاکی از وجود نوعی ارتباط بین سیستم سروتونرژیک و اپیوئیدرژیک در زمینه درد می باشند (۱۴-۱۲) ولی نحوه این ارتباط هنوز بدرستی مشخص نیست. بررسی ها نشان میدهد که داروی فن فلورآمین، بعنوان ریلیز کننده سروتونین، می تواند قدرت اثر ضد دردی مورفین را افزایش دهد (۲۶، ۲۵). حدوداً ۶-۲ ساعت بعد از مصرف فن فلورآمین ریلیز سروتونین از نرون های سروتونرژیک آغاز می شود (۲۷) و بعد از ۲۴ ساعت این نرون ها تقریباً از سروتونین تخلیه شده و عملکرد آنها کاهش می یابد (۲۸). از این رو فن فلورآمین نمی تواند داروی مناسبی برای کنترل درد باشد. فلوکستین که سطح سروتونین سیناپس را بدون تخلیه کامل سروتونین عصب افزایش میدهد می تواند داروی مناسبی برای افزایش اثر ضد دردی

اپیوئیدرژیک مورد بررسی قرار گیرد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان میدهد که تزریق داخل صفاقی روزانه فلوکستین به مدت ۵ روز می تواند اثر ضد دردی خوبی را در آزمون هات پلیت ایجاد کند. این نتایج با نتایج مطالعه دیگر که حاکی از ایجاد اثر بی دردی توسط فلوکستین در آزمون هات پلیت است (۱۶)، مطابقت دارد. با توجه به گزارشات متعدد مبنی بر دخالت سیستم سروتونرژیک در تعدیل پدیده درد (۴-۱) و با توجه به اینکه فلوکستین مهار کننده اختصاصی آپتیک نرونی سروتونین است، میتوان گفت که اثر ضد دردی این دارو احتمالاً از طریق افزایش سطح سروتونین مرکزی و تقویت اثر سیستم سروتونرژیک است. همچنین تزریق حاد (تک دوز) این دارو نیز توانست بی دردی قابل توجهی ایجاد کند. مطالعه دیگر نشان میدهد که مهار آپتیک سروتونین توسط فلوکستین ارتباط مستقیمی با غلظت پلاسمائی آن دارد و به محض جذب و ورود دارو به خون تغییر در سطح سروتونین مرکزی نیز مشاهده می شود (۲۱) بنابر این ایجاد اثر بی دردی از طریق افزایش سطح سروتونین مرکزی چندان بعید بنظر نمی رسد. برخی از مطالعات نشان می دهند که مکانیسم اثر فلوکستین تنها مهار آپتیک نرونی سروتونین نیست و اثراتی چون افزایش غلظت دوپامین در کورتکس پری فورتنسال (۲۲) و استریاتوم (۲۳)، تاثیر بر کمپلکس گیرنده $GABA_A$ (۲۴) توسط آن مشاهده شده است بنابر این بهتر است به منظور مشخص شدن بهتر ارتباط سیستم سروتونرژیک با اثرات ایجاد شده، در مطالعات بعدی اثر ضد دردی این دارو در حضور نروتوکسین های اختصاصی سیستم سروتونرژیک نیز مورد بررسی قرار گیرد.

تجویز حاد داروی مورفین بعنوان آگونیست سیستم سروتونرژیک نیز بی دردی معنی داری را در مدل درد حاد ایجاد کرد. بی دردی ناشی از مورفین در

نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان میدهد که فلوکستین در صورت مصرف مزمن و حاد علاوه بر ایجاد بی دردی در آزمون Hot Plate می تواند بی دردی ناشی از مورفین را افزایش دهد. این احتمال وجود دارد که با مصرف فلوکستین به همراه دوزهای پائین مورفین اثر ضد دردی مناسب با عوارض دارویی کمتر ایجاد شود.

اپیوئیدها باشد. با وجود این برای مشخص شدن مکانیسم دقیق تداخل بین سیستم سروتونرژیک و اپیوئیدارژیک در زمینه درد نیاز به مطالعات گسترده بعدی می باشد.

نتیجه گیری

References:

1. Giordano J. Analgesic profile of centrally administered 2-methyl serotonin against acute pain in rats, *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 199: 233-236.
2. Oyama T., Ueda M., Kuraishi Y., Akaika A. Dual effect of serotonin on formalin-induced nociception in the rat spinal cord, *Neurosci. Res.* 1996, 25: 129-135.
3. Berge O. G. Effect of 5-HT receptor agonist and antagonist on a reflex response to radiant heat in normal and spinally trasected rats, *Pain* 1982, 13: 253-266.
4. Hammond D. L., Tyce G. M., Yaksh T. L. Effect of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in to spinal cord superfusates during stimulation of the rat medulla, *J. Physiol.* 1985, 359: 151-162.
5. Zhang Y.Q., Yang Z. L., Gao X., Wu G. C. The role of 5-hydroxytryptamine_{1A} and 5-hydroxytryptamine_{1B} receptors in modulating spinal nociceptive trnasmission in normal and carrageenan-injected rats, *Pain* 2001, 92: 201-211.
6. Kuraishi Y., Hirota N., Satoh M., Takagi H. Antinociceptive effect of intrathecal opioids, noradrenaline and serotonin in rats: mechanical and thermal algesic tests, *Brain Res.* 1985, 326: 168-171.
7. Nayebi A. R. M., Ahmadiani A. Involvement of the spinal serotonergic system in analgesia produced by castration. *Pharmacol. Biochem. Behavior* 1999, 64: 467-471.
8. Lund A., Mjellem J., Hole K., Chronic administration of desipramine and zimelidine changes the behavioural response in the

- formalin test in rats, *Neuropharmacology* 1991, 30: 481-487.
9. Andrew J. S. The analgesic effects of selective reuptake inhibitors, *J. Psychopharmacology* 1998, 12: 407-413.
 10. Smith A. J. The analgesic effect of selective serotonin reuptake inhibitors, *J. Psychopharmacology* 1998, 12: 407-413.
 11. Nayeibi A. R. M., Hassanpour H., Rezazadeh H. Effect of chronic and acute administration of fluoxetine and its additive effect with morphine on the behavioural response in the formalin test in rats, *J. Pharmacy and Pharmacology* 2001, 53: 219-225.
 12. Coda B. A., Hill H. F., Schaffer R. L., Luger T. J., Jacobson R. C. Enhancement of morphine analgesia in subjects receiving tailored opioid infusions, *Pain* 1993, 52: 85-91.
 13. Yoshika M., Matsumoto M., Togashi H., et al. Opioid receptor regulation of 5-hydroxytryptamine release from the rat hippocampus measured by in vivo microdialysis, *Brain Res.* 1993, 613: 74-79.
 14. Schul R., Frenk H. The role of serotonin in analgesia elicited by morphine in the periaqueductal gray matter, *Brain Res.* 1991, 556: 353-357.
 15. Goodchild C. S., Guo Z., Freeman J., Gent J. P. 5-HT spinal antinociceptive involves Mu receptors: cross tolerance and antagonist studies, 1997, 78: 563-569.
 16. Singh V. P., Jain S. K., Kulkarni S. K. On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, *Brain Res.* 2001, 915: 218-226.
 17. Kharkevich D. A., Churukanov V. V. Pharmacological regulation of descending cortical control of the nociceptive processing, *Eur. J. Pharmacol* 1999, 375: 121-131.
 18. Sawynok J., Esser M. J., Reid A. R. Peripheral nociceptive action of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat, *Pain* 1999, 82: 149-158.
 19. Feinmann C. Pain relief by antidepressants: possible modes of action, *Pain* 1985, 23: 1-8.
 20. Fasmer O. B., Hunskaar S., Hole K. Antinociceptive effects of serotonergic reuptake inhibitors in mice, *Neuropharmacology* 1989, 28: 1363-1366.
 21. Lemberger L. Fluoxetine; The inhibitor of serotonin reuptake, *Clin. Pharmacol. Ther.* 1978, 23: 421-429.
 22. Pozzi L., Invernizzi R., Garavaglia C., Samanin R. Fluoxetine increase extracellular dopamine in the prefrontal cortex by a mechanism not dependent on serotonin: a comparison with citalopram, *J. Neurochem.* 1999; 73: 1051-1057.
 23. Malon D. T., Taylor D. A. Modulation by fluoxetine of striatal dopamine release following Delta 9-tetrahydrocannabinol: a microdialysis study in conscious rats, *Br. J. Pharmacol* 1999, 128: 21-26.
 24. Tunnicliff G., Schindler N. L., Crites G. J., Goldenberg R., Yochum A., Malatynska E. The GABA(A) receptor complex as a target for

fluoxetine action, *Neurochem. Res.* 1999, 24: 1271-1276.

25. Coda B. A., Hill H. F., Schaffer R. L., Luger T. J., Jacobson R. C., Chapman C. R. Enhancement of morphine analgesia by fenfluramine in subjects receiving tailored opioid infusions, *Pain* 1993, 52: 85-91.

26. Arends R. H., Hayashi T. G., Luger T. J., Shen D. D. Co-treatment with racemic fenfluramine inhibits the development of

tolerance to morphine analgesia in rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998, 286: 585-592.

27. Orosco M., Bremond J., Jacquot C., Cohen Y. Fenfluramine and brain transmitters in the obese zucker rat, *Neuropharmacology* 1984, 23: 183-188.

28. Shoulson I., Chase T. N. Fenfluramine in man: hypophasia associated with diminished serotonin turnover, *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975, 17: 616-621