اثر افدرين در بي دردي و تحمل ناشي از مورفين در موش سوري نر در روش صفحه داغ

بهلول حبيبي اصل*، رسول سلطاني
گروه فارماكولوژي دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز
تاريخ پذيرش: ۸۴/۴/۸ ، تاريخ دريافت: ۸۳/۹/۳

Effect of ephedrine on morphine antinociception and tolerance induced to morphine antinociception in mice

Habibi Asl B.*, Soltany R.
Department of Pharmacology, School of Pharmacy. Tabriz University of Medical Sciences
Received: 2004/11/23, Accepted: 2005/6/29

OBJECTIVES: In the previous study it has been shown that adrenergic drugs have antinociceptive effect. Ephedrine (ephedrine sulfate) is both an α and a β adrenergic agonist; in addition, it enhances release of norepinephrine from sympathetic neurons. Opioids have different side effects, particularly respiratory depression and dependency. The purpose of the present study was to determine the possible action of ephedrine on morphine antinociception and tolerance induced to morphine antinociception. **METHODS:** To measure antinociception, different doses of morphine (3, 6 and 9 mg/kg, ip), ephedrine (10, 20, 30 mg/kg, ip) and ephedrine (10, 20, 30 mg/kg, ip) +morphine (3,6 mg/kg, ip) were injected. To develop a tolerance to morphine, antinociception animals received morphine (30 mg/kg, ip) once a day for four days. A test dose of morphine (9 mg/kg, ip) was tested on day 5 (24 h after the last dose of 50 mg/kg morphine). **RESULTS:** Intraperitoneal (ip) injection of different doses of morphine (3, 6 and 9 mg/kg, ip), ephedrine (10, 20, 30 mg/kg, ip) induced a dose dependent antinociception. The responses induced by morphine were increased by ephedrine. Morphine (3mg/kg, ip) in combination with ephedrine (10 mg/kg, ip) tended to elicit higher response (equal to morphine 6 mg/kg). Different doses of ephedrine (10, 20, 30 mg/kg, ip) showed a significant ($P<0.001$) decrease on morphine tolerance. **CONCLUSION:** It can be concluded that stimulation of adrenergic receptors are at least part of the ephedrine antinociception, and stimulation of these receptors attenuate tolerance induced to morphine antinociception.
Key Words: *Morphine, Tolerance, Antinociception, Ephedrine.*

زمينه و هدف: مطالعات قبلي نشان داده است كه داروهاي آدرنرژيك داراي اثر بي دردي هستند. افدرين يك داروي آدرنرژيك بوده كه با تخليه كاتكول آمينها و هم با عمل مستقيم برگيرنده هاي ادر نرژيك عمل مي كند. از سويي با توجه به اينكه داروهاي اوپيوئيدي مثل مورفين با دوز درماني ايجاد وابستگي و عوارض خطرناكي همچون دپرسيون تنفسي مي نمايند سعي ما بر اين بود كه اثر افدرين را در افزايش بي دردي ناشي از مورفين و كاهش تحمل ناشي از آن بررسي نماييم. **روش ها:** براي انجام اين كار ابتدا اثرات بي دردي ناشي از دوزهاي مختلفي از افدرين (ip و mg/kg ۳۰ و ۲۰ و ۱۰) مورد ارزيابي قرار گرفت. سپس تاثير همين دوزهاي افدرين در روند تحمل ناشي از مصرف روزانه ۳۰mg/kg از مورفين بررسي شد. براي ايجاد تحمل نسبت به اثرات بي دردي ناشي از مورفين، روزانه مقادير ۳۰mg/kg از مورفين بصورت ip (نيم ساعت بعد از دريافت دوزهاي مختلفي از افدرين) به مدت ٤ روز متوالي تزريق مي شد و سپس در روز پنجم با استفاده از تست دوز مورفين (mg/kg, ip ۹) تاثيرات دوزهاي مختلفي از افدرين (mg/kg, ip ۳۰ و ۲۰ و ۱۰) در روند تحمل مورد ارزيابي قرارمي گرفت. **يافته ها:** نتايج حاصل از مطالعه حاضر، حاكي از اين است كه دوزهاي مختلفي از افدرين به صورت معني دار ($P <$ ۰/۰۰۱) ايجاد بي دردي مي نمايد. از سوي ديگر، در استفاده توام دوزهاي (۳mg/kg, ip) از مورفين و (۱۰mg/kg, ip) از افدرين، اثرات بي‌دردي مشابه دوز ٦ mg/kg مورفين ايجاد مي شود. مضافاً اينكه دوزهاي مختلف افدرين (mg/kg, ip ۳۰ و۲۰ و ۱۰) قادر است تحمل ناشي از مصرف مورفين را بصورت معني داري ($P <$ ۰/۰۰۱) كاهش دهد. **نتيجه گيري:** مي توان نتيجه گيري نمود كه حداقل بخشي از اين اثرات (بيدردي ناشي از افدرين ومهار تحمل) با واسطه گير نده هاي ادرنرژيك واسطه گري مي شود.
واژه هاي كليدي: *افدرين، مورفين، تحمل ناشي از مورفين، بي دردي.*

*نويسنده مسئول: دكتر بهلول حبيبي اصل، استاديار، دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تلفن: ۳۳۷۲۲۵۰ ؛ نمابر: ۳۳۴۴۷۹۸

**Corresponding Author: Dr. Bahloul Habibi Asl, Assistant Professor, School of Pharmacy. Tabriz University of Medical Sciences, Tel: 3372250, Fax: 3344798 ;*
E-mail: habibib@tbzmed.ac.ir

۱- مقدمه

افدرين يكي از داروهاي آدرنرژيک است که هم از طريق اثر مستقيم بر گيرنده ها وهم (عمدتاً) ازطريق تخليه (آزاد سازي) ذخاير کاتکول آمين ها عمل مي کند (۳ -۱) و در گياهان مختلف جنس افدرا (Ephedra) وجود دارد و داراي ساختمان آلکالوئيدي است (٤). اين ترکيب چهار ايزومر فضايي دارد که در اين ميان ايزومر 1R, 2S داراي اثر قويتري بر گيرنده هاي α وβ آدرنرژيک مي باشد (٤ و ٥).

مطالعات متعددي نشان داده اند که آگونيست هاي آدرنرژيك اثر بي دردي اوپيوييدها را تقويت ميکنند (٦ و ٧). اکثر مطالعات مکانيسم اين تقويت را اثر دارو بر گيرنده هاي α پيش سيناپسي مي دانند که تحريک آن باعث مهار رهش نورو ترانسميترهاي مربوطه در مسير هاي درد و در نهايت عدم انتقال پيام درد ميشود. مثلاً کلونيدين که يك آگونيست α_2 آدرنرژيك است وقتي بطور حاد به همراه يك اوپيوئيد تجويز شود هم مي تواند بي دردي را طولاني تر کند و هم نياز به اوپيوئيدها را پس از جراحي کاهش ميدهد (۸ و۹ و ۱۰). مطالعه ديگري نشان داده است که يوهمبين (آنتاگونيست نسبتاً انتخابي α_2) وقتي بصورت تحت مزمن در روز پيش از جراحي دندان ونيز دقايقي پيش از آن تجويز شود در مقايسه با گروهي که دارونما را با دوزهاي شبيه يوهمبين دريافت مي کنند، بي دردي ناشي از مورفين را که پس از جراحي مصرف مي شود بيشتر و طولاني تر مي کند (۱۱). اين يافته متناقض که هم آگونيست و هم آنتاگونيست α بي دردي اوپيويد را افزايش ميدهد شايد با توجه به پروتکل تجويز تحت مزمن يوهمبين توجيه پذير باشد چرا که الفا گيرنده ها (α_1 و α_2) در حضور طولاني مدت نورو ترانسميترهاي آدرنرژيك تغيير مي يابند که اين تغيير مي تواند در تعداد يا حساسيت گيرنده ها باشد. يك توجيه احتمالي ديگر اين است که α گيرنده خود ممکن است داراي ساب تايپهاي مختلفي باشد که تحريك يکي و آنتاگونيزه کردن ديگري باعث بي دردي شود. مطالعات ديگري تاثير گيرنده هاي β آدرنرژيك را در مناطقي که مستقيما با مسير هاي درد مرتبطند مهم مي داند (۱۲ و ۱۳). آنتاگونيست هاي آدرنرژيك، اثر بي دردي مورفين را خنثي مي کنند (١٤). همچنين نشان داده شده که تجويز آگونيستهاي β مثل سالبوتامول اثر بي دردي را القا مي کند (۱۵ و١٦). گيرنده هاي ضد درد (analgesic β-adrenoceptors) بطور تنگاتنگ با دو سيستم عصبي که در تعديل درد دخيلند (سيستم سروتونرژيک، سيستم اوپيوييدي) در بدن وجود دارد (۱۷). در هر حال مکانيسم دقيق بي دردي آدرنرژيك ها کاملا مشخص نشده است، اما چيزي که مسلم است اينکه بسياري از اين داروها داراي اثر بي دردي هستند و احتمالا افدرين نيز ازاين موضوع مستثني نيست. مطالعات قبلي نقش داروهاي تقويت کننده افزايش حضور آمينهايي مثل (NE و 5-HT) در فضاي بين سيناپسي را در بي دردي و مهار تحمل ناشي از مرفين موثر ميداند (۱۸ و ۱۹). نظر بر تاثير افدرين در افزايش سطح کاتکل آمين ها در فضاي بين سيناپسي، در مطالعه حاضر ضمن ارزيابي اثر افدرين بر بي دردي ناشي از مرفين، تاثير افدرين در کاهش تحمل به اثرات ضد دردي مورفين نيزمورد ارزيابي قرار گرفت.

۲- روش کار

براي انجام آزمايشات، موشهاي سوري نر، با وزنهاي در محدوده ۳۰-۲۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. براي تعيين حساسيت حيوانات به اثرات بي دردي داروها از روش صفحه داغ استفاده گرديد. درجه حرارت دستگاه در محدوده ۲±۵۵ °C بود. ليسيدن دست هاي جلوي حيوانات ماركري براي تعيين ميزان پاسخ حيوانات بود. در ضمن زمان ٤٥ ثانيه براي cut off در نظر گرفته شد. داروهاي مورد استفاده شامل موارد زير بود.

آمپول مورفين سولفات (ساخت شرکت دارو پخش) و آمپول پروپرانولول (توليد دارو– ايران) آمپول افدرين ۵۰mg/ml (G.Streuli & Co.AG, Uznach)، آمپول پروپرانولول (توليد دارو– ايران)، آمپول فنتول آمين (NYCOMED Austria GmbH , Linz, Austria)

۲-۱: روشهاي آماري

نتايج در اين مطالعه به صورت Mean ± S.E. ارائه گرديد. براي تعيين معني دار بودن يافته ها از روش آناليز آماري ANOVA و براي تعيين اختلاف معني دار بودن بين گروه ها از آزمون Tukey استفاده شد. در موارد $P<0.05$، اختلاف معني دار تلقي شد.

نتايج

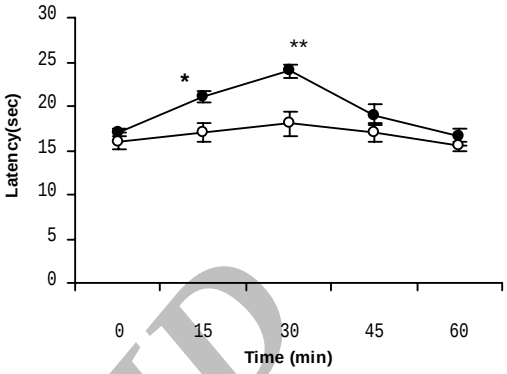
۳-۱: اثر ضد دردی مورفين در گروه تحمل يافته

شکل (۱) نشان دهنده امکان ايجاد تحمل نسبت به اثر ضد دردي مورفين با تزريق روزانه يك بار از مرفين (۳۰ mg/kg, ip) ممي باشد، چرا که نتايج حاصل در اين شکل بيان مي کند که اثر بي دردي ناشي از تست دوز مورفين (۹ mg/kg, ip) در گروهي که به مدت ٤ روز متوالي اين دارو را گرفته بوده اند، بطور معني داري ($p<0.01$) کمتر از گروه دريافت کننده روزانه يك بار سالين (۱۰ml/kg, ip) به مدت ٤ روز متوالي است.

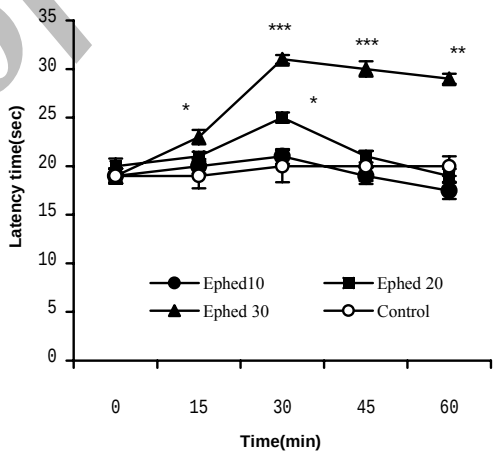
۳-۲: اثرات ضد دردي ناشي از دوزهاي مختلف افدرين

نتايج حاصل از تزريق دوزهاي مختلف افدرين (mg/kg, ip) ۱۰، ۲۰، ۳۰ در شکل ۲ نشان ميدهد که دوزهاي مختلف افدرين داراي اثر بي دردي معني داري ميباشد. تزريق افدرين (۱۰ mg/kg, ip، ۲۰) در دقيقه ۳۰ از زمان تزريق بي دردي معني داري را ايجاد نمود ($P<0.05$). و دوز ۳۰ mg/kg در تمام

دقايق پس از تزريق نسبت بـه گروه كنترل، بي دردي معني داري را ايجاد نمود (P<0.001).



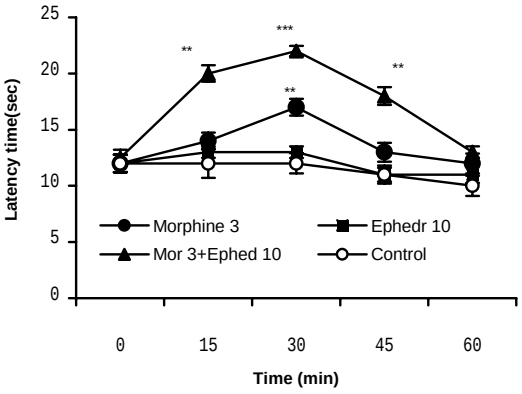
شكل ۱: بي دردي ناشي از تست دوز مرفين (9 mg/ kg ,ip) در موشهاي سوري تحمل يافته (O) و تحمل نيافته (•) بـه مرفين. هر نقطه عبارت است از Mean± SE براي هشت موش سوري. * P< 0.05, **P< 0.01 (مقايسه شده با گروه موش هاي سوري تحمل يافته O)



شكل ۲: بي دردي ناشي از دوزهاي مختلفي از افدرين (10, 20, 30 mg/ kg ,ip) در موشهاي سـوري. هر نقطه عبارت است از Mean± SE براي هشت موش سوري. * P< 0.05,** P< 0.01 , *** P < 0.001 (مقايسه شده با گروه كنترل)

۳-٤ اثـرات ضد دردي نـاشي از تـجويز تـوام افدرين با مرفين

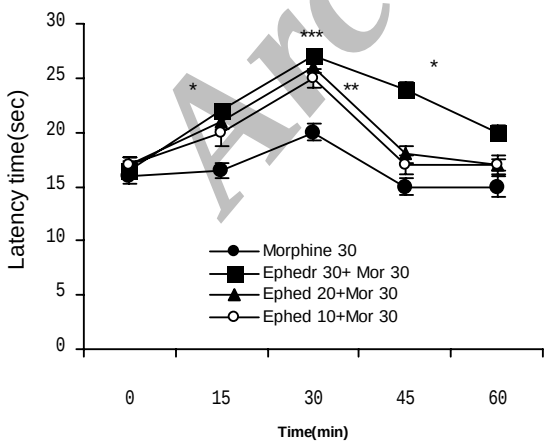
همان طور كه در شكل ۳ نشان داده شـده اسـت؛ تـركيب افدرين (۱۰mg/kg, ip) بامورفين (3mg/kg, ip) نه تنها داراي اثر بي دردي معني دار نسبت به گروه دريـافت كننده سالين ميباشد، بلكه اين بي دردي، بيشتر از زماني بود كه داروها به صورت منفرد تزريق مي شدند. شكـل ۳ اين موضوع را بـه طور برجسته تري نشان می دهد.



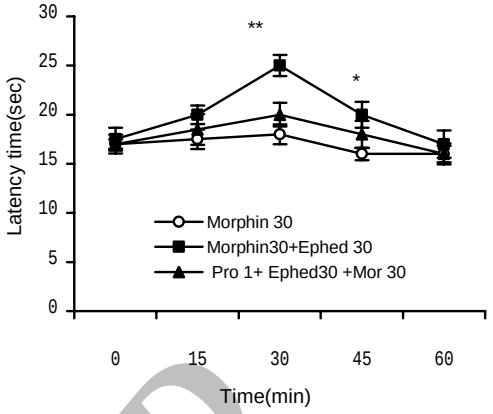
شكل ۳: بي دردي ناشي از تزريق داخل صفاقي مرفين (mg/ kg ,ip ۳) و افدرين (mg/ kg ,ip ۱۰) به تنهايي و يا توام در موش هاي سوري. هر نقطه عبارت است از Mean± SE براي هشت موش سوري ** P < 0.01 ,*** P < 0.001 (مقايسه شده با گروه كنترل).

۳-۵ اثر افدرين در تحمل ناشي از مورفين

تاثير تزريق دوزهاي مختلفي از افدرين (ip و10, 20, 30 mg/kg) در تحمل ناشي از مورفين در شكل ٤ نشاندهنده‌اين است كه اثر بي دردي تست دوز مورفين(9 mg/kg, ip)، در گروهي كه به مدت ٤ روز متوالي افدرين (۲۰،۳۰ mg/kg, ip) نيم ساعت قبل از دريافت روزانه مورفين (۳۰mg/kg,ip) دريافت مي كرده اند بيش از گروهي است كه در اين مدت مورفين (۳۰mg/kg,ip) را به تنهايي گرفته بودند، يعني، دوزهاي مذكور افدرين قادر به كاهش معني دار (P<0.001) در تحمل نسبت به مورفين بوده است، حال آنكه دوز ۱۰mg/kg از اين دارو قادر به مهار تحمل ناشي از مرفين نبود.



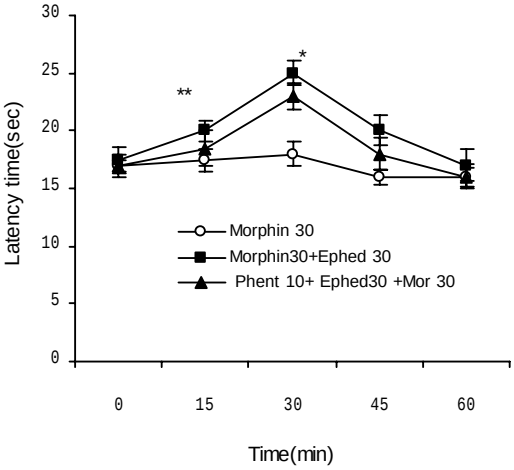
شكل ٤: تاثير پيش درماني ناشي از دوزهاي مختلفي از افدرين (10,20,30mg/ kg ,ip) در تحمل ناشي از مصرف مرفين در موشهاي سوري. هر نقطه عبارت است از Mean± SE براي هشت موش سوري *** P < 0.001 ,** P < 0.01 (مقايسه شده با گروه كنترل مرفين (30mg/kg)



شكل ٥: تاثير پرويرانول (1 mg/ kg ,ip) درمهار تحمل به توسط افدرين (30 mg/ kg)در موش سوري. هر نقطه عبارت است از Mean ± SE براي هشت موش سوري .P< 0.05,** P <.0.01 * (مقايسه شده با گروه موشهاي سوري تحمل يافتهO

٣-٦ اثر پرويرانولول درمهار تحمل ناشي از افدرين

نتـايج اثر پرويرانولول (١٠mg/kg,ip) درمهار تحمل ناشي از افدرين در شكل ٥ نشان مى دهد كه پـرويـرانولول (بتا بلوكر غير انتخابى) با دوز ١ mg/kg به صورت داخل صفاقى نيـم ساعت قبل از تزريق روزانه افدرين. قادر به كاهش معني داري (P<0.01) در اثر افدرين بر تحمل ناشى از مورفين بوده است كه اين اثر بيانگر نقش گيرنده هاى β آدرنرژيک در عمل مذكور افدرين مي باشد.



شكل ٦: تاثير فنتول امين (١٠ mg/ kg ,ip) در مهار تحمل به توسط افدرين (٣٠mg/ kg) در موش سوري. هر نقطه عبارت است از Mean ± SE براي هشت موش سوري. P< 0.05,** P <.0.01 * (مقايسه شده با گروه موشها ي سوري تحمل يافتهO).

٣-٧ اثر فنتول آمين درمهار تحمل ناشي از افدرين

نتايـج حاصل از تـزريـق فـنـتول آمـيـن در شكل ٦ نـشـان ميدهد كه فنتول آمين (آلفا بلوكر غير انـتـخابى) بـا دوز ١٠ mg/kg به صورت داخل صفاقى نيم ساعت قبل از تزريق روزانه افدرين قادر به كاهش معني داري در اثر افدرين بر تحمل ناشى از مورفين نمي شود.

٤- بحث و بررسي

در مطالعه حاضر افدرين قادر به ايجاد بي‌دردي و نيز افزايش اثر بي‌دردي ناشـي از مورفيـن شد. محتمل ترين مكانيسـم اين بي‌دردي، اثر دارو بر گيرنده‌هاي α_2 پيش سيناپسي در مسيرهاي مسؤل انتقال درد مي‌باشد كه مانع رهش نوروترانسميترهاي اين مسير مي‌شود (١٠-٨).

حال، اين اثر بر α_2 گيرنده ها مي‌تواند اثر مستقيم خود افدرين و يا اينكه ناشي از نورآدرنالين تخليه شده توسط اين دارو باشد، چرا كه افدرين جزء آن دسته از داروهاي آدرنرژيك است كه داراي مكانيسم عمل مـختـلط است و بطور مستقيم و غير مستقيم اثر مي‌نمايد (٦، ١١ و١٢). چنان كه مي‌دانيم، سهم عمده‌اي از اثر بي‌دردي مورفين، به دليل مهار پيش سيناپسي در مسيرهاي درد به دليل ممانعت از ورود كلسيم به نورون و آزاد شدن نوروترانسميترهاي مربوطه است؛ احتمالاً افدرين بدليل تقويت اين اثر كه خود با اثر بر گيرنده هاي α_2 پيش سيناپسي حاصل مي‌شود (٨ و ٩)، اثر مورفين را افزايش مي‌دهد. از طرفي، تحقيقات نشان داده كه نورآدرنالين نيز با مكانيسم نامعلومي ايجاد بي‌دردي مي‌كند كه نقش گيرنده هاي α_2 و β آدرنرژيك در اين بين محتمل است. حال، افدرين با تخلية نورآدرنالين از انتهاي نورونها مي‌تواند به تقويت بي‌دردي مورفين كمك نمايد. در اين مطالعه، دوز ٣٠ mg/kg از افدرين قادر به كاهش تحمل نسبت به اثر ضد دردي مورفين شد. براي توجيه مكانيسم احتمالي كاهش تحمل نسبت به مورفين توسط افدرين، گفتني است كه يكي از مكانيسمهاي ايجاد تحمل حاصل فعال شدن گيرنده‌هاي NMDA مي باشد (٢٢ -٢٠)، نقش افدرين در اين مورد را مي‌توان از چند جنبه توجيه نمود: مطالعات قبلي نشان داده است (٢٢-١٩) مصرف مزمن مرفين موجب up regulation در ميزان cAMP ميشود كه اين امر ممكن است در اثر افزايش حساسيت آنزيم آدنيليل سيكلاز (AC) و يا افزايش توانايي گيرنده هاي اوپيوئيدي در تحريك AC باشد (در اثر اين افزايش، كانالهاي سديمي فعال شده و يونهاي Na^+ وارد سلول شده و تحريك نورون رخ مي‌دهد كه بر خلاف عمل مهاري اوپيوئيدهاست)، حال آنكه بطور عادي (در مصرف غير مزمن)، فعال شدن گيرنده هاي μ، باعث مهار AC مي‌شوند. با توجه به اينكه افدرين برگيرنده‌هاي β نيز اثر مي‌كند و از اين طريق باعث افزايش cAMP بطور حاد مي‌شود،

مي‌توان احتمال داد كه اين دارو بتواند اثرات مورفين بر cAMP را تعديل نمايد، چرا كه مورفين بطور حاد cAMP را كاهش مي‌دهد و در اثر مصرف مزمن، افزايش جبراني پيش مي‌آيد، پس افدرين كه پيش از مورفين مصرف مي‌شود با اثر بر cAMP (با تحريك گيرنده آلفا دو) شايد بتواند مانع تغييرات جبراني در اين مسير شود. يعني افزايش cAMP ناشي از افدرين در فواصل دوزهاي مزمن مورفين، احتمالاً مكانيسمهاي جبراني را سركوب مي‌كند. نظر بر اينكه پرويرانولول (آنتاگونيست گيرنده هاي β- آدرنرژيك) قادر به كاهش اثر افدرين در كاهش تحمل نسبت به بي‌دردي ناشي از مورفين در مطالعه حاضر شد و فنتولامين (آنتاگونيست گيرنده هاي α- آدرنرژيك و سروتونين) قادر بـه كاهش اثر افدرين در كاهش تحمل نسبـت به بي‌دردي ناشي از مورفين نگرديد مي‌توان گفت كه گيـرنده هاي β آدرنـرژيك در ايـن اثر نقش دارند ولي باتوجه بـه مكانيسمهاي اثر مختلفي كه فنتولامين دارد دقيقا نمي توان نقش گيرنده هاي α- آدرنرژيك را تاييد و يا رد نمود. ولي در عيـن حال مي‌توان مكانيسـمهاي فعال شدن گيرنده هاي بـتا را حداقل بـه عنوان قسمتي از مكانيسم اثر افدرين پذيرفت.

اما آنچه مسلم است، اينكه تعيين مكانيسم دقيق اين اثر و نيز تعيين نوع ساب تايپ گيرنده هاي آدرنرژيك در اين عمل (α_1 يا α_2 و β_1 يا β_2) نيازمند مطالعات بـيشتري مي‌باشد.

5- References:

1. Tong C, Eisenach JC. The vascular mechanism of ephedrine's beneficial effect on uterine perfusion during pregnancy. Anesthesiology, 1992, 76: 792-8.
2. Trendelenburg U., Gomez Alonso de la Sierra B., Muskus A., Modification by reserpine of the response of the atrial pacemaker to sympathomimetic amines. Journal of Pharmacol. Exp. Ther., 1963, 141: 301-309.
3. Brain B. Hoffman. Catecholamines and sympathomimetic drugs In: Goodman & Gillman's pharmacological Basis of Theraputics , Hardman J.G.; Limbirf L.E. & Gillman A.G., 10 th ed., MC Graw – Hill, USA, 2001, 215-268
4. Sandeep S.,Dennis R., Feller., Direct effects of ephedrine isomers on human β-Adrenergic receptor sub types, Journal of Biochem. Pharmacol, 1999, 58: 807-810.
5. Griffith RK, Johnson EA, Adrenergic drugs, in: principles of medicinal chemistry, 1995, 345-365.
6. Masar O, Zelinkova M, Pechan J, Krcmery S, Hanuskova D, uzukasvili M. Postoperative analgesia with epidural administration of a combination of tramadol and clonidine. Bratisl Lek Listy, 1995, 96, 669- 70.
7. Baker A., Klimscha W., Eisenach J.C., Li X.H., Wildling E., Menth-Chiari W.A., Chiari A.I. Intrathecal clonidine for postoperative analgesia in elderly patients: the influence of baricity on hemodynamic and analgesic effects, Anesth Analg., 2004, 99, 128-34.
8. Gurses E., Sungurtekin H., Tomatir E., Balci C., Gonullu M. The addition of droperidol or clonidine to epidural tramadol shortens onset time and increases duration of postoperative analgesia. Can J Anaesth. 2003, 50: 147- 52.
9. Sites BD, Beach M, Biggs R, Rohan C, Wiley C, Rassias A, Gregory J, Fanciullo G. Intrathecal clonidine added to a bupivacaine-morphine spinal anesthetic improves postoperative analgesia for total knee arthroplasty. Anesth Analg, 2003, 96, 1083-8.
10. Fairbanks CA, Stone LS, Kitto KF, Nguyen HO, Posthumus IJ, Wilcox GL.alpha(2C)-Adrenergic receptors mediate spinal analgesia and adrenergic-opioid synergy. Journal of Pharmacol Exp Ther. 2002, 300: 282-90.
11. Gear R.W., Gordon N.C., Heller P.H., and Levine J.D. Enhancement of morphine analgesia by the alpha 2-adrenergic antagonist yohimbine. Neuroscience. 1995, 66, 5- 8.
12. Vetulani J. The development of our understanding of the mechanism of action of antidepressant drugs. Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy 1991, 43: 323–338.
13. Baker G.B., Greenshaw A.J. Effects of subchronic administration of antidepressants on receptors in central nervous system. Cellular and Molecular Neurobiology, 1989, 9, 1–44.
14. Dennis S.G., Melzack R.,Gutman S., Pain modulation by adrenergic agents and morphine as measured by three pain tests. Life Sci., 1980, 26: 1247-1259.
15. Bentley GA, Starr J. The antinociceptive action of some β-adrenoceptor agonists in mice. Br. J. Pharmacol,1986, 88:515-521.
16. Brochet D., Mico J.A. Antinociceptive activity of β-adrenoceptor agonists in the hot plate test in mice. Psychopharmacology, 1986, 88, 527-528.
17. Mico J.A., Gibert-Rahola J., Casas J., Rojas O., Serrano M.I., Serrano J.S. Implication of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors in the antinociceptive effect of tricyclic antidepressants. Eur Neuropsychopharmacol. 1997, 7, 139-45.
18. Colpaert F.C., Tarayre J.P., Koek W., Pauwels P.J., Bardin L., Xu X.J., Wiesenfeld-Hallin Z., Cosi C., Carilla-Durand E., Assie M.B. Vacher B.Large-amplitude 5-HT1A receptor activation: a new mechanism of profound, central analgesia. Neuropharmacology. 2002, 43, 945-58.
19. Zarrindast M.R., Shaverdian S., Sahebgharani M. Effect of imipramine on tolerance to morphine antinociception in the formalin test. Pharmacol Toxicol. 2000, 87, 131-7.
20. Atkins C.M., Selcher J.C., Petraitis J.J., Trzaskos J.M., and Sweatt J.D. The MAPK cascade is required for mammalian associative learning. Nat Neurosci, 1998, 1, 602-609.
21. John T. Williams, MacDonald J. Christie, and Olivier Manzoni. Cellular and Synaptic Adaptations Mediating Opioid Dependence Physiological Reviews, 2001. 81, 299- 343.
22. Rang H.P., Dale M.M. and Ritter J.M. Drug dependence and drug abuse. Pharmacology, 1999, 470-482.