

Anna Wrzosek

**OCENA SKUTECZNOŚCI TRAMADOLU W POŁĄCZENIU
Z DOKSEPINĄ LUB WENLAFAKSYNĄ W HAMOWANIU
PROCESU NOCYCEPCJI W MODELU BÓLU
NEUROPATYCZNEGO**

**UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
Wydział Lekarski**

Anna Wrzosek

**OCENA SKUTECZNOŚCI TRAMADOLU W POŁĄCZENIU
Z DOKSEPINĄ LUB WENLAFAKSYNĄ W HAMOWANIU
PROCESU NOCYCEPCJI W MODELU BÓLU
NEUROPATYCZNEGO**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: Prof. dr hab. Jerzy Wordliczek

**Pracę wykonano w Klinice Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej
Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Kierownik: Prof. dr hab. Jerzy Wordliczek**

Kraków 2007

***Serdecznie dziękuję mojemu promotorowi
Panu prof. dr hab. Jerzemu Wordliczkowi
za opiekę, cenne wskazówki i bezinteresowną pomoc
udzieloną w trakcie przygotowywania niniejszej pracy***

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. MECHANIZM POWSTAWANIA BÓLU.....	7
1.2. ENDOGENNE UKŁADY ANTYNOCYCEPTYWNE.....	9
1.2.1. Opioidowy układ antynocyceptywny.....	9
1.2.2. Noradrenergiczny układ antynocyceptywny.....	10
1.2.3. Serotonergiczny układ antynocyceptywny.....	10
1.2.4. Układ GABA-ergiczny.....	10
1.2.5. Układ cholinergiczny.....	11
1.2.6. System kanabinoidowy.....	11
1.2.7. Adenozyna.....	11
1.3. BÓL NEUROPATYCZNY.....	12
1.4. TRAMADOL W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO.....	13
1.5. LEKI PRZECIWDEPRESYJNE W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO.....	14
1.5.1. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne.....	14
1.5.2. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.....	16
1.5.3. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.....	16
2. CEL PRACY	17
3. MATERIAŁ I METODY	18
3.1. OGÓLNE WARUNKI DOŚWIADCZEŃ.....	18
3.2. MODEL BÓLU NEUROPATYCZNEGO.....	18
3.3. STOSOWANE SUBSTANCJE (LEKI).....	18
3.4. BADANIA BEHAWIORALNE.....	18
3.4.1. Termiczna hiperalgezja.....	19
3.4.2. Mechaniczna alodynia.....	19
3.5. SCHEMATY DOŚWIADCZEŃ.....	19
3.6. ANALIZA STATYSTYCZNA.....	20
3.6.1. Założenia analizy interakcji.....	21

4.	WYNIKI BADAŃ	23
4.1.	SKUTECZNOŚĆ TRAMADOLU	23
4.1.1.	Termiczna hiperalgezja	23
4.1.2.	Mechaniczna alodynia	24
4.2.	SKUTECZNOŚĆ DOKSEPINY	25
4.2.1.	Termiczna hiperalgezja	25
4.2.2.	Mechaniczna alodynia	26
4.3.	SKUTECZNOŚĆ WENLAFKSYNY	27
4.3.1.	Termiczna hiperalgezja	27
4.3.2.	Mechaniczna alodynia	28
4.4.	SKUTECZNOŚĆ ŁĄCZNEGO PODAWANIA TRAMADOLU I DOKSEPINY	29
4.4.1.	Termiczna hiperalgezja	29
4.4.2.	Mechaniczna alodynia	31
4.5.	SKUTECZNOŚĆ ŁĄCZNEGO PODAWANIA TRAMADOLU I WENLAFKSYNY	34
4.5.1.	Termiczna hiperalgezja	34
4.5.2.	Mechaniczna alodynia	37
4.6.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI DOKSEPINY I WENLAFKSYNY PODAWANYCH SAMODZIELNIE ORAZ ŁĄCZNIE Z TRAMADOLEM	39
4.6.1.	Porównanie dawek ED ₅₀	39
4.6.2.	Bezpośrednie porównanie siły działania leków	40
4.7.	SKUTECZNOŚĆ TRAMADOLU PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	46
4.8.	SKUTECZNOŚĆ DOKSEPINY PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	50
4.9.	SKUTECZNOŚĆ WENLAFKSYNY PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	54
4.10.	PATOLOGICZNE REAKCJE ZWIERZĄT	57
5.	DYSKUSJA	58
6.	WNIOSKI	73
7.	STRESZCZENIE.....	74
8.	ANEKS	78
8.1.	ZESTAWIENIE WYNIKÓW TESTU ODSUWANIA ŁAPY (PWD)	78
8.2.	ZESTAWIENIE WYNIKÓW TESTU VONFREY'A (VF)	84
9.	PIŚMIENNICTWO.....	90
10.	SPIS RYCIN I TABEL	96
10.1.	SPIS RYCIN.....	96
10.2.	SPIS TABEL.....	97

INDEKS SKRÓTÓW

% MPE	odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (<i>percentage Maximal Possible Effect</i>)
5-HT	serotonina
BK	bradykinina
CCI	luźne podwiązanie nerwu kulszowego metodą Bennett'a (<i>Chronic Constriction Injury</i>)
CGRP	białko związane z genem kalcytoniny (<i>Calcitonine Gene-Related Peptide</i>)
CI_{95%}	95% przedział ufności (<i>95% Confidence Interval</i>)
DOKS	doksepina
DRG	zwój korzenia tylnego/ zwój rdzeniowy (<i>Dorsal Root Ganglion</i>)
EAA	amniokwasy pobudzające (<i>Excitatory Amino Acids</i>)
ED₅₀	estymowana dawka niezbędna do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (<i>50-percent-effective-Dose</i>)
GABA	kwasi γ-amino-masłowy
IL	interleukina
IP3	trójfosforan inozytolu
LPD	leki przeciwdepresyjne
NA	noradrenalina
NAL	nalokson
NGF	czynnik wzrostu nerwów (<i>Nerve Growth Factor</i>)
NK	neurokinina (<i>Neurokinin</i>)
NMDA	kwasi N-metylo-D-asparaginowy (<i>N-methyl-D-aspartic acid</i>)
NNT_{50%}	liczba pacjentów, których trzeba leczyć przy użyciu danego leku, by uzyskać minimum 50% ulgę w dolegliwościach bólowych u jednego z nich (<i>Number Needed to Treat</i>)
NO	tlenek azotu (<i>Nitric Oxide</i>)
NOS	syntetaza tlenu azotu (<i>Nitric Oxide Synthase</i>)
NS	wynik nieistotny statystycznie (<i>Not Significant</i>)

OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PAG	substancja szara okołowodociągowa (<i>Periaqueductal Gray</i>)
PG	prostaglandyna
PKC	kinaza białkowa C (<i>Protein Kinase C</i>)
PLC	fosfolipaza C (<i>Phospholipase C</i>)
PWD	test odsuwania łapy (<i>Paw Withdrawal</i>)
RK	rdzeń kręgowy
RVM	brzusznno-dogłowa część rdzenia przedłużonego (<i>Rostral Ventromedial Medulla</i>).
SD	odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SEM	błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SNRI	selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (<i>Selective Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>)
SP	substancja P
SSRI	selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>)
TLPD	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (<i>tricyclic antidepressants</i>)
TNFα	czynnik martwicy nowotworów (<i>Tumor Necrosis Factor Alfa</i>)
TR	tramadol
vF	test oceniający nasilenie mechanicznej alodynni wykonywany przy użyciu filamentów vonFrey'a (<i>vonFrey test</i>)
VIP	wazoaktywny peptyd jelitowy (<i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>)
WDR	neurony konwergencyjne warstwy V rogu tylnego rdzenia kręgowego (<i>Wide Dynamic Range neurons</i>)
WFKS	wenlafaksyna

1. WSTĘP

1.1. Mechanizm powstawania bólu

Według obowiązującej definicji Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (IASP) ból jest to nieprzyjemne, zmysłowe i emocjonalne odczucie towarzyszące istniejącemu lub zagrażającemu uszkodzeniu tkanki, bądź jedynie odnoszone do takiego uszkodzenia [IASP Subcommittee on taxonomy 1979]. Ból jest więc zarówno doznaniem czuciowym, związanym z działaniem bodźca nocycyptycznego, jak i spostrzeżeniem powstającym na podstawie psychicznej interpretacji zachodzących zjawisk, zmodyfikowanym przez wcześniejsze doświadczenia i psychosomatyczne uwarunkowania.

Ból może powstawać zarówno w wyniku podrażnienia receptorów bólowych – nocycceptorów (ból receptorowy), jak i w następstwie uszkodzenia struktur układu nerwowego (ból niereceptorowy – neuropatyczny). Może pojawiać się także bez towarzyszącego uszkodzenia tkanek, jednakże jest odnoszony przez chorego do takiego uszkodzenia (ból niereceptorowy – psychogeny) [Dobrogowski i Wordliczek 2004].

Zjawisko powstawania odczucia bólowego nosi nazwę nocyccepcji i obejmuje cztery procesy: transdukcję, przewodzenie, modulację i percepcję. Proces transdukcji polega na zamianie energii działającego bodźca (mechanicznego, termicznego, chemicznego) na impuls elektryczny przewodzony i odbywa się w zakończeniach nocycceptywnych (nocycceptorach) pierwotnych zakończeń nerwowych włókien A δ i C wyspecjalizowanych w przekazywaniu informacji nocycceptywnej. Włókna typu A δ posiadają osłonkę mielinową, mają średnicę od 2 do 5 μm i przewodzą impulsy z prędkością od 12 do 30 m/s. Włókna te przewodzą bodźce bólowe szybko i pozwalają na ich dokładną lokalizację. Nocycceptory włókien A δ to mechanoreceptory o wysokim progu pobudliwości, znacznie wyższym niż w mechanoreceptorach włókien A β (pobudzanych przez bodźce nienocycceptywne np. dotyk czy wibrację). Włókna typu C to grubsze włókna bezmielinowe, o średnicy około 0,4 do 1,2 μm i prędkości przewodzenia od 0,5 do 2 m/s. Przewodzą bodźce bólowe wolniej i nie pozwalają na ich dokładną lokalizację. [Dobrogowski i Wordliczek 2004, Żylicz i Krajnik 2003]

Impulsy bólowe z obwodu są następnie przekazywane do komórek macierzystych dla neuronu nocycceptorowego zlokalizowanych w zwoju rdzeniowym (*Dorsal Root Ganglion; DRG*) i powodują uwalnianie tzw. aminokwasów pobudzających – glutaminianów i asparginianów (*Excitatory Amino Acids, EAA*), SP, neurokin oraz prawdopodobnie innych peptydów, które są transportowane przez dendryty komórki do synaps tworzonych przez ośrodkowe zakończenia neuronu nocycceptorowego w rogu tylnym rdzenia kręgowego

[Andersen i wsp. 1994, Leslie i Watkins 1985]. Tam wspólnie z szeregiem innych czynników (CGRP – *Calcitonin Gene Related Peptide*, VIP – *Vasoactive Intestinal Peptide*, Somatostatyna, Galanin) pełnią rolę neuroprzekaźników lub modulatorów [Fleetwood-Walker 1995, Kangrga i wsp. 1990, Oku i wsp. 1987].

Róg tylny rdzenia kręgowego zbudowany jest z 6 warstw komórek nerwowych różniących się od siebie morfologicznie. Ośrodkowe zakończenia włókien A δ tworzą synapsy z neuronami zlokalizowanym w warstwie I i V, natomiast peptydo-ergiczne włókna C dochodzą do warstwy I oraz V, a niepeptydo-ergiczne przede wszystkim do warstwy II. Większość komórek warstwy I jest związana z procesem nocycypcji i liczne ośrodkowe zakończenia neuronu nocycceptorowego konwergują tu na jednym neuronie, dlatego też pola receptorowe neuronów tej warstwy są kilkakrotnie większe niż pole receptorowe pojedynczego pierwotnego zakończenia nerwowego. Warstwa II zawiera również komórki związane z transmisją nocycceptywną, ale większość komórek tej warstwy to interneurony biorące udział w procesach modulacji hamujących przepływ informacji nocycceptywniej. Większość komórek warstwy V to neurony typu WDR (*Wide Dynamic Range*), które charakteryzują się tym, iż mogą być pobudzone przez stymulację czuciową o bardzo szerokim zakresie natężenia (od dotyku, poprzez ucisk, aż do bólu). [Dobrogowski i Wordliczek 2004]

Z rogu tylnego rdzenia kręgowego informacja bólowa jest przekazywana do wyższych pięter OUN. Klasycznymi drogami przewodzącymi informacje bólowe są droga rdzeniowo-wzgórzowa boczna (*tractus neospinotalamicus*) i droga rdzeniowo-wzgórzowa przyśrodkowa (*tractus paleospinotalamicus*). Pierwsza odpowiada za szybkie przekazywanie informacji o dokładnej lokalizacji bodźca oraz jego charakterze, natomiast druga odpowiada za informacje stale przypominające od zaistniałym uszkodzeniu i warunkuje właściwe „zachowania bólowe” (ochronę uszkodzonego miejsca, prawidłowy przebieg procesu gojenia). Neurony tych dróg tworzą synapsy w jądrach wzgórza, a następnie informacja ta jest projektowana do kory somatosensorycznej. Ponadto informacja bólowa przekazywana jest drogą rdzeniowo-śródmózgowiową (*tractus spino-mesencephalicus*) oraz rdzeniowo-siatkowatą (*tractus spino-reticularis*). Odpowiadają one za motywacyjno-afektywny wymiar bólu oraz inicjują neuroendokrynną odpowiedź na uraz. Należy jeszcze wyróżnić układ rdzeniowo-mostowo-migdałowaty odpowiedzialny za powstawanie pamięci bólowej i lęku oraz układ tylnopowrózkowy, którym przekazywany jest ból trzewny. [Dobrogowski i Wordliczek 2004, Żylicz i Krajnik 2003]

Końcowym etapem procesu nocycypcji jest percepcja. Ma ona miejsce w mózgowiu, które spełnia rolę poznawczą i jest odpowiedzialna za uświadomienie działania stymulacji bólowej, jej ocenę oraz za reakcje afektywne i emocjonalne. Kora somatosensoryczna S1 i S2 uczestniczy prawdopodobnie w czasowej, przestrzennej i jakościowej ocenie stymulacji bólowej. Kora wyspy jest prawdopodobnie odpowiedzialna za rozwój

tw. pamięci i zachowań bólowych. Kora zakrętu obręczy odpowiada natomiast za afektywno-emocjonalny komponent bólu i moduluje autonomiczną oraz motoryczną reakcję na stymulację bólową. [Dobrogowski i Wordliczek 2004]

W komórkach rogów tylnych i całym układzie rdzeniowo-wzgórzowym dochodzi do modulowania (hamowania lub torowania) przewodzonych impulsów bólowych. W procesie tym biorą udział zarówno „mechanizmy wewnętrzne” na poziomie rogu tylnego rdzenia kręgowego, jak i zstępujące układy antynocyceptywne. [Dobrogowski i Wordliczek 2004, Żylicz i Krajnik 2003]

1.2. Endogenne układy antynocyceptywne

1.2.1. Opioidowy układ antynocyceptywny

Receptory opioidowe znajdują się w wielu miejscach w mózgu, rdzeniu kręgowym oraz w tkankach obwodowych. Układ kontroli bólu w mózgu składa się z jądra migdałowatego, substancji szarej okołowodociągowej w śródmózgowiu (PAG; *periaqueductal gray*) oraz brzuszno-dogłowej części rdzenia przedłużonego (RVM; *rostral ventromedial medulla*). Mózgowe działanie opioidów wiąże się z aktywacją drogi zstępującej wychodzącej z brzuszno-dogłowej części rdzenia przedłużonego, która hamuje przewodnictwo bólu w rdzeniu kręgowym, hamowaniem drogi zstępującej wychodzącej z brzuszno-dogłowej części rdzenia przedłużonego, która nasila przewodnictwo bólu w RK oraz wpływem na przewodnictwo bólu w samym mózgu [Dobrogowski i Wordliczek 2004, Krajnik i Żylicz 2003]. Dwa pierwsze mechanizmy działania wiążą się z obecnością receptorów opioidowych na neuronach RVM, tzw. komórkach „on” i „off”. Aktywacja komórek „off” prawdopodobnie polega na uwolnieniu tych komórek spod hamującego wpływu układu GABA. W RVM odkryto także obecność trzeciego rodzaju neuronów, tzw. komórek obojętnych („N”; *neural*), których rola w kontroli bólu pozostaje niewyjaśniona. Zawierają one serotoninę, za pośrednictwem której modulują wpływ komórek „on” i „off” na poziomie rogów tylnych rdzenia kręgowego. Komórki „N” nie podlegają kontroli opioidów. W regionach mózgu bardzo dużą ilość receptorów opioidowych zawiera jądro migdałowate, które ściśle łączy się z PAG. Zniszczenie tego jądra zmniejsza działanie analgetyczne morfiny podawanej systemowo [Manning 1995].

W rdzeniu kręgowym receptory opioidowe μ , δ i κ znajdują się przede wszystkim w rogach tylnych, na zakończeniach aferentnych włókien C przewodzących ból z tkanek obwodowych oraz postsynaptycznie na interneuronach i na neuronach rdzeniowo-wzgórzowych. Mechanizm działania rdzeniowego polega przede wszystkim

na hamowaniu uwalniania pro-nocyceptywnych neuroprzekaźników z zakończeń presynaptycznych neuronów (poprzez „zamknięcie” kanałów jonowych dla wapnia) oraz depolaryzację błony postsynaptycznej (poprzez „otwarcie” kanałów jonowych dla potasu). [Dobrogowski i Wordliczek 2004]

1.2.2. Noradrenergiczny układ antynocyceptywny

Większość neuronów zstępującego układu noradrenergicznego (około 50%) rozpoczyna się w miejscu sinawym (*locus ceruleus*) w móście. Projektują one w większości do rogu tylnego rdzenia kręgowego oraz do części grzbietowej wzgórza, podwzgórza, mózdzku, podstawy przodomózgowia oraz kory mózgowej. Większość z tych neuronów wykazuje działanie hamujące. Mechanizm działania polega na pobudzeniu kanałów potasowych oraz zahamowaniu kanałów wapniowych, prowadząc odpowiednio do hiperpolaryzacji postsynaptycznej błony komórkowej oraz zmniejszenia uwalniania neuroprzekaźników z zakończeń presynaptycznych. Należy zwrócić uwagę, że receptory α -adrenergiczne występują w pobliżu receptorów opioidowych i prawdopodobnie ich aktywacja jest również istotna dla wystąpienia analgezji opioidowej. [Dobrogowski i Wordliczek 2002, Kuraishi i wsp. 1985]

1.2.3. Serotoninergetyczny układ antynocyceptywny

Zstępująca droga serotoninergetyczna rozpoczyna się w okolicy istoty szarej okołowodociągowej w śródmózgowiu i posiada synapsy w jądrze szwu znajdującym się w rdzeniu przedłużonym. Neurony 5-HT projektują zarówno do substancji szarej okołowodociągowej, hipokampa, kory mózgowej oraz do I, II i V warstwy rogu tylnego. Neurony serotoninergetyczne, projektujące do rogu tylnego, hamują postsynaptycznie neurony drogi rdzeniowo-wzgórzowej (neurony nocyceptywne oraz interneurony), prawdopodobnie hamują presynaptyczne uwalnianie substancji P (SP) oraz peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonine gene related peptide*) z ośrodkowych zakończeń pierwotnych aferent oraz poprzez 5-HT₃, aktywują interneurony GABA w rogu tylny rdzenia kręgowego. [Fields i wsp. 1977, Yaksh i Elde 1981]

1.2.4. Układ GABA-ergiczny

Neuroprzekaźnikiem tego układu jest kwas γ -amino-masłowy (GABA). Działa on poprzez dwie klasy receptorów: GABA_A i GABA_B. Pierwszy jest receptorem jonotropowym związanym z kanałem chlorkowym, natomiast drugi jest receptorem metobotropowym,

związanym z białkiem G i hamującym cyklazę adenylanową. W rdzeniu kręgowym układ ten jest odpowiedzialny głównie za stałe działanie hamujące na aferentny przepływ informacji nocycyptywnej. Na poziomie ponadrdzeniowym neurony GABA-ergiczne odgrywają istotną rolę w hamowaniu pobudzenia dróg nocycyptywnych we wzgórzu i w korze mózgowej. Natomiast w jądrze wielkim szwu zstępujące serotoninericzne antynocycyptywne neurony mogą być hamowane przez komórki GABA, co może prowadzić do osłabienia antynocycyptywnej. [Dobrogowski i Wordliczek 2004, Krajnik i Żylicz 2003]

1.2.5. Układ cholinergiczny

Układ cholinergiczny działa poprzez dwa główne typy receptorów: muskarynowe i nikotynowe. Pobudzenie receptorów muskarynowych prowadzi do otwarcia kanałów jonowych dla potasu, hiperpolaryzacji i zahamowania uwalniania neuroprzekaźników pronocycyptywnych. Natomiast aktywacja receptorów nikotynowych prowadzi do uwalniania neuroprzekaźników hamujących układu serotoninericznego i noradrenergicznego. Drugi z opisanych mechanizmów jest mniej nasilony [Dobrogowski i Wordliczek 2004, Krajnik i Żylicz 2003].

1.2.6. System kanabinoidowy

Kanabinoidowy mechanizm analgezji związany jest z aktywacją receptorów CB₁ i CB₂, dla których agonistami są między innymi anandamid oraz 2-arachidonyloglicerol. Receptory CB₁ syntetyzowane są w interneuronach rdzenia kręgowego oraz w DRG, a następnie transportowane do ośrodkowych zakończeń pierwotnych aferent w rogu tylnym rdzenia kręgowego. Ich aktywacja wywołuje presynaptyczne hamowanie uwalniania pronocycyptywnych neuroprzekaźników (SP, CGRP, EAA) oraz w wyniku działania postsynaptycznego hiperpolaryzację komórek nerwowych. Receptory kanabinoidowe mogą również występować w tkankach obwodowych i w OUN. [Holdcroft i wsp. 1999; Pertwee 2001]

1.2.7. Adenozyna

Receptory adenozynowe A₁ zlokalizowane są zarówno presynaptycznie jak i postsynaptycznie w komórkach rogów tylnych rdzenia kręgowego. Ich pobudzenie wywołuje hiperpolaryzację komórki oraz hamowanie uwalniania SP i innych mediatorów procesu nocycyptywnej z ośrodkowych zakończeń pierwotnych aferent. Ponadto adenozyna

prawdopodobnie odgrywa istotną rolę w analgezji opioidowej, a także zapobiega sensytyzacji komórek WDR. [Rang i Urban 1995, Segerdahl i wsp. 1994]

1.3. Ból neuropatyczny

Ból neuropatyczny jest konsekwencją uszkodzenia struktur ośrodkowego lub częściowo obwodowego układu nerwowego. Charakterystyczne są wspólne cechy kliniczne, które mogą sugerować podobny mechanizm powstawania wynikający z nadpobudliwości neuronów, zarówno obwodowych jak i ośrodkowych [Dobrogowski i Wordliczek 2004]. Opisuje się szereg czynników odpowiedzialnych za powstawanie tej patologii układu nerwowego. Są to między innymi:

- Ektopowe wyładowania nerwowe wynikające z powstawania patologicznych kanałów sodowych w zakresie uszkodzonych nerwów oraz tworzących się w miejscu uszkodzenia nerwiaków,
- Powstanie w miejscu urazu zapalenia neurogennego w którym biorą udział takie substancje jak bradykinina, serotonina, histamina, prostaglandyny, NGF, substancja P, cytokiny; dochodzi do obrzęku, rozkurczu naczyń, zwiększenia przepuszczalności naczyń. Procesy te wzajemnie się nasilają na zasadzie sprzężeń zwrotnych dodatnich,
- Aktywacja receptorów NMDA,
- Osłabienie hamującego wpływu układu GABA-ergicznego,
- Powstawanie efaps, czyli patologicznych połączeń pomiędzy aferentnymi włóknami przewodzącymi bodźce bólowe typu A δ i C a włóknami przewodzącymi bodźce dotykowe (A β) oraz włóknami układu współczulnego (B). Z procesów tych wynikają charakterystyczne dla bólu neuropatycznego zjawiska czyli odpowiednio alodynia oraz ból zależny od układu współczulnego. Dodatkowo pączkujące odgałęzienia uszkodzonego nerwu mogą oplatać zwój rdzeniowy (DRG), gdzie również dochodzi do powstawania patologicznych połączeń,
- Zmniejszenie gęstości receptorów opioidowych,
- Pobudzenie układu cholecystokininy, który ma działanie antyopiodowe,
- Modulacja funkcji astrocytów i neurogleju. [Dobrogowski i Wordliczek 2004, Gilron i wsp. 2006, Żylicz i Krajnik 2003].

Do najbardziej charakterystycznych objawów bólu neuropatycznego należą ból samoistny, hiperalgezia oraz alodynia. Ból ma charakter napadowy, opisywany jest

zazwyczaj jako parzący, piekący czy kłujący. U niektórych pacjentów można obserwować zaburzenia czucia, hiperpatię, ubytek funkcji neurologicznych (parestezje, dyzestezje), deficyt ruchowy czy zaburzenia wegetatywne. Często ból jest zależny od układu współczulnego, może występować po drugiej stronie jako odbicie lustrzane, może również rozszerzać się poza obszar unerwienia uszkodzonego nerwu. [Dobrogowski i Wordliczek 2004]

W bólu neuropatycznym obserwuje się spadek wrażliwości na opioidy, co wynika najprawdopodobniej ze wzrostu aktywności receptorów NMDA (powodujących rozwój oporności na opioidy), uwalniania dynorfiny w rdzeniu kręgowym (naturalnego agonisty dla receptora NMDA) [Voorn I wsp. 2007]. Dodatkowo dochodzi do nadreaktywności neuronów układu cholecystokininy (CCK), powstania zmian organicznych – nieprawidłowych połączeń pomiędzy włóknami C przewodzącymi ból a włóknami A β przewodzącymi dotyk (niezawierającymi receptorów opioidowych) [Dobrogowski i Wordliczek 2004, Krajnik i Żylicz 2003].

Najczęstszą jednak przyczyną bólu neuropatycznego jest uraz prowadzący do uszkodzenia obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego. Stosunkowo często występuje również w przebiegu takich chorób jak cukrzyca czy półpasiec. Częstość występowania bólu neuropatycznego w populacji ogólnej szacuje się obecnie na 2 – 3% [Gilron i wsp. 2006]. U chorych na cukrzycę do powstania bólu neuropatycznego dochodzi u 2 – 3,5% pacjentów (choć niektóre źródła podają że aż u 9 – 11%). Po półpaścu prawdopodobieństwo powstania przewlekłej neuralgii wynosi 10%, a ból fantomowy po dwóch latach od amputacji kończyny występuje u 2-4% chorych [Dobrogowski i Wordliczek 2004, McQuay 2002].

1.4. Tramadol w leczeniu bólu neuropatycznego

Tramadol, chlorowodorek (\pm)-trans-2-(dimetylo-amino-metylo)-1-3-(metoksyfenolo)-cykloheksanolu, jest syntetycznym analgetykiem z grupy aminocykloheksanolów. Został zsyntetyzowany w 1962 roku, natomiast w Polsce dostępny jest od 1992 roku. Charakteryzuje go specyficzny sposób działania łączący dwa mechanizmy analgezji: agonistyczne działanie na receptory opioidowe, w szczególności na receptory μ , zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym, aktywację zstępującego układu antynocycyptynowego poprzez hamowanie wtórnego wychwytu serotoniny w synapsach układu serotonergicznego, zwiększanie presynaptycznego uwalniania serotoniny w tych strukturach oraz hamowanie wtórnego wychwytu noradrenaliny w synapsach układu noradrenergicznego [Apaydin i wsp. 2002, Bamingbade i wsp. 1997, Driessen i Reimann 1992]. Wykazano, że komponent opioidowy odpowiada tylko za 40% działania

przeciwbólowego tramadolu, natomiast 60% działania przeciwbólowego przypisuje się aktywacji komponentu zstępującego układu antynocycyptywnego [Raffa i wsp. 1992].

Tramadol charakteryzuje małe powinowactwo do receptora opioidowego μ i jeszcze mniejsze do pozostałych receptorów opioidowych δ i κ (powinowactwo tramadolu do receptora μ jest 10 razy mniejsze niż kodeiny i około 6000 razy mniejsze od morfiny) [Leppert i Łuczak 2002, Raffa i wsp. 1992]. Za opioidowy komponent analgezji odpowiada aktywny metabolit tramadolu: o-desmetylotramadol (M1), a dokładniej jego prawostronny enancjomer (+)M1, którego powinowactwo do receptora μ jest wielokrotnie wyższe od jego prekursora [Dayer i wsp. 1994, Lee i wsp. 1993, Poulsen i wsp. 1996]. Stwierdzono, że tramadol jest racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów [Curkovic 2000]. Istnieje koncepcja synergistycznego działania obu enancjomerów tramadolu w odniesieniu do działania analgetycznego leku, nie dotyczy to jednak działań niepożądanych [Raffa i wsp. 1993]. Stwierdzono, że enancjomer (-) tramadolu działa około 10 razy silniej niż enancjomer (+) tramadolu w hamowaniu wychwytu zwrotnego NA [Driessen i wsp. 1993], natomiast enancjomer (+) działa około 4 razy silniej niż enancjomer (-) w hamowaniu wychwytu zwrotnego 5-HT [Friderichs i wsp. 1992]. Lewoskrętny enancjomer o-desmetylotramadolu ((-) M₁) powoduje głównie zahamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i nie wykazuje zdolności wiązania do receptora opioidowego μ [Valle i wsp. 2000].

Średnia biodostępność tramadolu po pojedynczej dawce doustnej wynosi 68%. Podczas wielokrotnego (4 razy dziennie przez 7 dni) podawania leku biodostępność wzrasta do 90-100% (prawdopodobnie z powodu wysycenia dróg biotransformacji leku). Po podaniu domięśniowym i dożylnym biodostępność wynosi 100%. Tramadol wiąże się z białkami osocza w 20% i przekracza łożysko. Tylko w niewielkim stopniu przechodzi do mleka matki [Lee i wsp. 1993]. W leczeniu bólu pooperacyjnego o umiarkowanym natężeniu tramadol podawany dożylnie działał około 10 razy słabiej niż morfina [Vickers i wsp. 1992], a po podaniu zewnątrzoponowym był 30 razy słabszy od morfiny [Baraka i wsp. 1993].

1.5. Leki przeciwdepresyjne w leczeniu bólu neuropatycznego

1.5.1. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne mają ugruntowaną pozycję w leczeniu bólu neuropatycznego. Ich skuteczność potwierdzono w szeregu badań klinicznych [Finnerup i wsp. 2005] oraz w badaniach na zwierzętach [Abdi i wsp. 1998, Ardid i Guilbaud 1992,

Bomholt i wsp. 2005, Esser i Sawynok 1999, Rojas-Corrales i wsp. 2003]. Podstawowy mechanizm działania TLPD polega na aktywacji zstępujących układów antynocycetywnych poprzez zahamowanie zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny [Dobrogowski i Wordliczek 2004, Feinmann 1985]. TLPD również działają poprzez modulację układu opioidowego przy udziale receptorów μ i δ i efekt ten jest antagonizowany przez nalokson [Ardid i Guilbaud 1992, Goldstein i wsp. 1982, Levine i wsp. 1986, Sawynok i Reid 1992, Ventafridda i wsp. 1990]. Wykazano, że leki TLPD mogą wypierać opioidy z miejsc wiążących w receptorach w OUN [Isenberg i Cicero 1984], przewlekłe ich podawanie może zmieniać gęstość receptorów opioidowych [Hamon i wsp. 1987] oraz zwiększać stężenie opioidów w niektórych rejonach mózgu [DeFelipe i wsp. 1985, Sacerdote i wsp. 1987].

Kolejnym mechanizmem odpowiedzialnym za działanie przeciwbólowe leków przeciwdepresyjnych może być blokowanie receptorów NMDA [Cai i McCaslin 1992, Reynolds i Miller 1988, Watanabe i wsp. 1993], lub zwiększenie aktywności układu adenozyiny, najprawdopodobniej poprzez hamowanie jej resorpcji zwrotnej [Esser i Sawynok 2000]. TLPD zwiększają również stężenie zewnątrzkomórkowe dopaminy, co może wpływać na analgezę wywołaną aktywacją zstępujących szlaków antynocycetywnych [Ichikawa i Meltzer 1995, Ichikawa i wsp. 1998].

Opisywane są także inne mechanizmy działania trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, które w głównej mierze odpowiadają za ich działania niepożądane. Wykazano, że leki przeciwdepresyjne blokują receptory α_1 -adrenergiczne, histaminowe, muskarynowe i nikotynowe oraz blokują przewodnictwo w kanałach wapniowych, sodowych i potasowych [Fryer i Lukas 1999, Hall i wsp. 1981]. Wiele z tych mechanizmów może również mieć znaczenie w działaniu antynocycetywnym lub w interakcjach z innymi analgetykami. Do najpoważniejszych działań niepożądanych TLPD należą te z zakresu układu sercowo-naczyniowego tj. hipotonia ortostatyczna oraz niemiaryowość serca. Najczęstsze działania niepożądane to sedacja i te związane z układem cholinergicznym (suchość w ustach, zaparcia czy zatrzymanie moczu) [Saarto i Wiffen 2005, Yucel i wsp. 2005].

Skuteczność trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych w bólu neuropatycznym została oceniona w szeregu randomizowanych badań klinicznych. $NNT_{50\%}$ (przy przedziale ufności 95%) wynosi dla tej grupy leków 3,1 (2,7 - 3,7) [Finnerup i wsp. 2005].

Doksepina jest przedstawicielem trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych o ugruntowanej pozycji w leczeniu bólu [Wordliczek i wsp. 2001]. Przewaga doksepiny nad innymi lekami z tej grupy może być uwarunkowana jej znacznie większą lipofilnością

w porównaniu do innych antydepresantów, co może wpływać na jej większą aktywność biologiczną [Molina i wsp. 1990].

1.5.2. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny działają wyłącznie poprzez serotonergiczny zstępujący układ antynocyceptywny (hamują wychwyt zwrotny serotoniny z przestrzeni synaptycznej). Są one lepiej tolerowane – nie powodują działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, działają mniej sedatywnie i mają mniej działań antycholinergicznym [Saarto i Wiffen 2005, Yucel i wsp. 2005]. Niestety analgezja wywołana przez te leki jest znacznie słabsza niż w przypadku amitryptyliny czy imipraminy. Mniejsza skuteczność SSRI w porównaniu z TLPD może wynikać z braku oddziaływania SSRI na zstępujący układ noradrenergiczny, kanały jonowe dla Na^+ i Ca^+ oraz antagonistycznego na receptory NMDA [Dobrogowski i Wordliczek 2004, Wordliczek i wsp. 2001]. $\text{NNT}_{50\%}$ (przy przedziale ufności 95%) dla SSRI wynosi 6,8 (3,4 - 441) [Finnerup 2005].

1.5.3. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

Przedstawicielem leków z tej grupy jest wenlafaksyna. Jest ona lekiem przeciwdepresyjnym nowej generacji, budzącym duże nadzieje w leczeniu bólu, ponieważ działa zarówno na zstępujący układ noradrenergiczny jak i serotonergiczny [Grothe i wsp. 2004, Marchand i wsp. 2003, Yucel i wsp. 2005]. W przeciwieństwie do trójkcyjicznych leków przeciwdepresyjnych wenlafaksyna pozbawiona jest działania cholinolitycznego i nie ma wpływu na receptory histaminowe w OUN [Gutierrez i wsp. 2003, Markowitz i Patrick 1998, Muth i wsp. 1986]. Niektórzy autorzy donoszą o opioidowym mechanizmie działania wenlafaksyny [Schreiber i wsp. 1999], jednak doniesienia naukowe na ten temat nie są jednoznaczne. $\text{NNT}_{50\%}$ (przy przedziale ufności 95%) dla SNRI wynosi 5,5 (3,4 - 14) [Finnerup i wsp. 2005].

Do badań wybrano dwa leki przeciwdepresyjne z różnych grup: doksepinę jako przedstawiciela trójkcyjicznych leków przeciwdepresyjnych o ugruntowanej pozycji w leczeniu bólu oraz wenlafaksynę (selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny), lek nowej generacji znajdujący coraz większe uznanie w leczeniu bólu neuropatycznego.

2. CEL PRACY

Leczenie bólu neuropatycznego do dnia dzisiejszego stanowi poważny problem terapeutyczny. W większości przypadków podawanie jednego preparatu jest nieskuteczne i konieczne jest stosowanie kilku leków przeciwbólowych łącznie w celu uzyskania zadowalającej ulgi w dolegliwościach. Połączenie tramadolu z lekami przeciwdepresyjnymi stanowi częstą praktykę kliniczną, jednakże niewiele jest doniesień w literaturze medycznej oceniających interakcje pomiędzy tymi lekami. Z uwagi na istnienie zbliżonych mechanizmów działania tych substancji można przewidywać istnienie interakcji pomiędzy nimi, w związku z czym podjęto prezentowane prace badawcze.

Celem badań była:

- Ocena skuteczności jednorazowych, dootrzewnowych podań tramadolu, wenlafaksyny oraz doksepiny w osłabianiu reakcji bólowych (alodynii, hiperalgezji) w modelu bólu neuropatycznego u szczurów, w celu potwierdzenia ich skuteczności w tym rodzaju bólu oraz określenia siły działania.
- Badanie wpływu skojarzonego, jednorazowego podania tramadolu i wenlafaksyny oraz tramadolu i doksepiny na reakcje bólowe (alodynię, hiperalgezję) w modelu bólu neuropatycznego u szczurów w celu oceny rodzaju interakcji występującej pomiędzy tymi lekami.
- Ocena mechanizmu działania badanych substancji w obszarze aktywacji receptorów opioidowych i określenie jaka część efektu przeciwbólowego jest zależna od tego mechanizmu działania.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Ogólne warunki doświadczeń

Badania prowadzone były w Zakładzie Neurofarmakologii Molekularnej Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie. Badania zostały przeprowadzone za zgodą Komitetu Bioetycznego przy Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie.

Badania wykonano na samcach szczurów rasy Wistar o wadze 250 - 350 g. Szczury były przechowywane w klatkach po 6 – 8 zwierząt, w pomieszczeniach o temperaturze 20 - 22° C, w dobowym cyklu oświetlenia 12/12 godzin, z wolnym dostępem do pokarmu i wody. Badania przeprowadzone były w tym samym pomieszczeniu, w którym zwierzęta były przechowywane przed eksperymentem. Poszczególne testy były wykonywane przez tego samego eksperymentatora przez cały okres trwania doświadczenia.

3.2. Model bólu neuropatycznego

Model bólu neuropatycznego był wykonany metodą luźnego podwiązania nerwu kulszowego wg modelu Bennett'a (*CCI; chronic constriction injury*) [Bennett i Xie 1988]. Szczury były znieczulone ogólnie poprzez dootrzewnowe podanie pentobarbitalu (60 mg/kg). Prawy nerw kulszowy został po odsłonięciu podwiązany luźno za pomocą nici chirurgicznej w 4 miejscach (odstęp między podwiązaniami wynosił 1 mm). Badania przeprowadzone były między 10 a 21 dniem od uszkodzenia nerwu, kiedy to w zastosowanym modelu rozwija się pełna neuropatia [Bennett i Xie 1988]. Każda dawka leku lub kombinacji leków była testowana na grupie 6 zwierząt.

3.3. Stosowane substancje (leki)

Do badań wykorzystane były następujące substancje: tramadol (Tramal, Grunenthal), wenlafaksyna (Venlafaxine, Wyeth) oraz doksepina (Doxepin, Sigma). Substancje używane w badaniu były rozpuszczane w wodzie do iniekcji w odpowiednich stężeniach i podane dootrzewnowo w objętości 4 ml/kg masy szczura. Dawki ustalono na podstawie badania pilotażowego. W grupie kontrolnej dootrzewnowo podawano wodę do iniekcji.

3.4. Badania behawioralne

W celu określenia reakcji bólowych zwierząt oceniano objawy patologiczne charakterystyczne dla bólu neuropatycznego tj. mechaniczną alodynię oraz termiczną hiperalgezę. Mechaniczna alodynia to odpowiedź bólowa na bodźce dotykowe, które w warunkach fizjologicznych nie powodują reakcji bólowych, natomiast hiperalgezia

termiczna to reakcja bólowa na bodźce termiczne, które w warunkach fizjologicznych są zbyt słabe, by wywołać ból. Ponadto szczury obserwowano w celu odnotowania ewentualnych patologicznych reakcji, które mogły być odniesione do działania badanych substancji.

3.4.1. Termiczna hiperalgezia

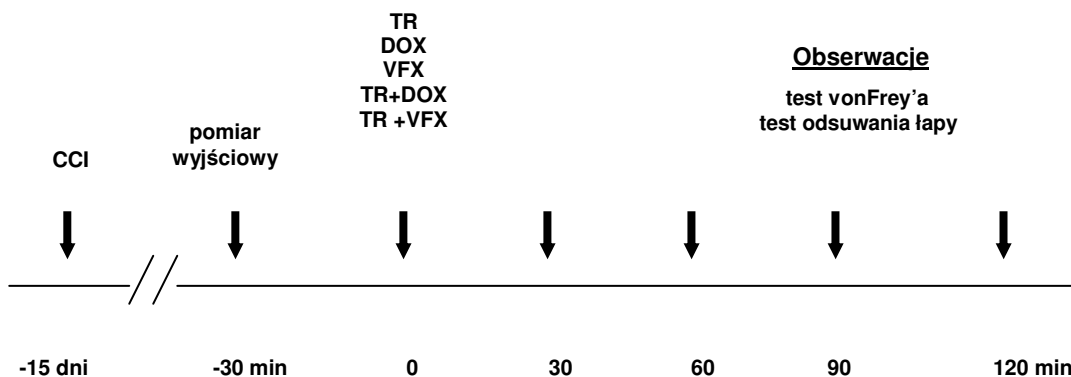
Hiperalgezia termiczna oceniana była za pomocą testu odsuwania łapy (*PWD; paw withdrawal*). Do badań użyto aparat typu Paw Withdrawal Apparatus (mod 22, IITC Inc., Landing, NJ). Szczury były umieszczane w plastikowej klatce ze szklanym, przezroczystym dnem i pozostawiane na 5 minut w celu przyzwyczajenia zwierząt do panujących warunków. Na dolnej powierzchni śródstopia tylnej łapy szczura ogniskowano skupioną wiązkę światła o stałym natężeniu (wynoszącym 8 punktów w skali 10 punktowej) i dokonywany był pomiar czasu latencji odsuwania łapy. Pomiar był powtarzany 2-krotnie. Jako wynik przyjęto średnią arytmetyczną z 2 powtórzonych pomiarów. [Hunter i wsp. 1997]

3.4.2. Mechaniczna alodynia

Mechaniczną alodynię oceniano za pomocą filamentów vonFrey'a. Do badań użyto aparatu firmy Stoelting, (Chicago, IL, USA). Szczury były umieszczane w klatce, której dno stanowiła metalowa krata i pozostawiane na 5 minut w celu przyzwyczajenia do panujących warunków. Na dolną powierzchnię śródstopia tylnej łapy szczura były aplikowane filanty o wzrastającej sile nacisku od 0,16 do 26 g. Wartość siły, przy której zwierzę odsuwało uszkodzoną łapę uznawano za próg bólowy dla bodźca mechanicznego. Pomiar wykonywano 3-krotnie. Jako wynik przyjmowano średnią arytmetyczną z 3 pomiarów. [Starowicz i wsp. 2002]

3.5. Schematy doświadczeń

Schemat oceny skuteczności tramadolu, doksepiny, wenlafaksyny oraz łącznego podania tramadolu z doksepiną lub tramadolu z wenlafaksyną przedstawiony został na rycinie 1. 15 dni przed dniem planowanych doświadczeń wykonywano luźne podwiązanie nerwu kulszowego metodą Bennett'a. W dniu doświadczeń, 30 minut przed podaniem substancji badanych wykonywano pomiar wyjściowy u wszystkich zwierząt. Następnie 30, 60, 90 i 120 minut po podaniu badanych leków oceniano stopień nasilenia reakcji bólowych zwierząt przy użyciu testu vonFrey'a i testu odsuwania łapy.

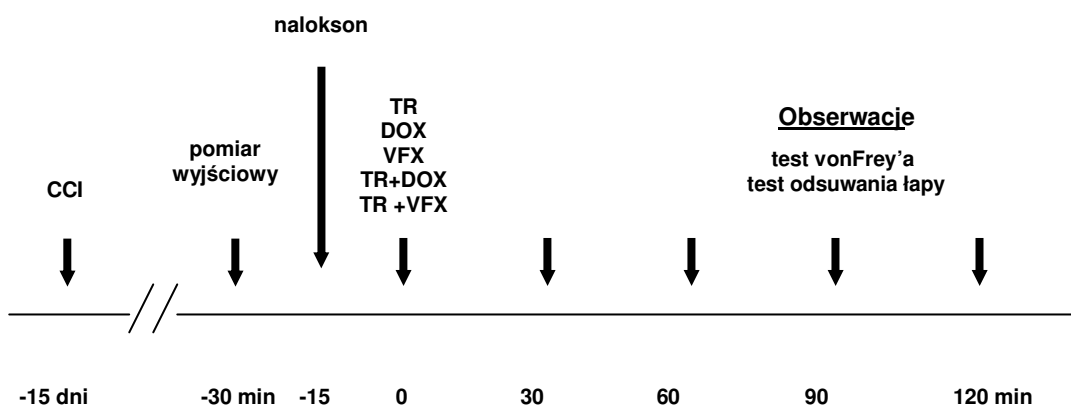


Ryc. 1. Schemat planowanych doświadczeń.

CCI – luźne podwiązanie nerwu kulszowego metodą Bennetta

TR – podanie tramadolu; DOKS – podanie doksepiny; WFKS – podanie wenlafaksyny, TR + DOKS – łączne podanie tramadolu i doksepiny; TR + WFKS – łączne podanie tramadolu i wenlafaksyny

W celu oceny, czy za działanie przeciwbólne odpowiedzialny był mechanizm opioidowy, dodatkowo 15 minut przed podaniem badanych substancji oraz 15 minut po wykonaniu pomiaru wyjściowego podawano nalokson w dawce 1 mg/kg masy szczura. Dalsza część doświadczenia przebiegała zgodnie ze schematem opisanym powyżej (Rycina 2).



Ryc. 2. Schemat planowanych doświadczeń z wcześniejszym zastosowaniem naloksonu.

CCI – luźne podwiązanie nerwu kulszowego metodą Bennetta

TR – podanie tramadolu; DOKS – podanie doksepiny; WFKS – podanie wenlafaksyny, TR + DOKS – łączne podanie tramadolu i doksepiny; TR + WFKS – łączne podanie tramadolu i wenlafaksyny

3.6. Analiza statystyczna

Dla każdej dawki leku lub „kombinacji” leków we wszystkich punktach czasowych wyniki zostały przedstawione jako średnia oraz błąd standardowy (SEM). W celu wykrycia różnic pomiędzy grupami wykorzystano jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA) z następowym testem *post hoc* (Test Bonferroniego). Dla każdego leku lub „kombinacji” leków obliczono dawkę niezbędną do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED_{50}). W celu oceny interakcji wykorzystano analizę izobolograficzną oraz obliczono indeksy interakcji zgodnie z metodą opisaną przez Tallaridę i wsp. [Tallarida 2001]. Różnice uznawano za znamienne statystycznie przy wartości $p \leq 0,05$.

Analiza statystyczna została wykonana przy użyciu pakietu STATISTICA. Statystyczna analiza interakcji została wykonana przy użyciu pakietu PharmToolsPro.

3.6.1. Założenia analizy interakcji

Interakcje analizowane były z uwzględnieniem 3 możliwych sposobów wzajemnego oddziaływania leków: addytywnego, synergistycznego i antagonistycznego.

3.6.1.1 Wskaźnik interakcji

Wskaźnik interakcji (γ) oblicza się według poniższego wzoru:

$$\gamma = a/A + b/B$$

gdzie:

- A i B to dawki leków podanych samodzielnie, które wywołały określony efekt przeciwbólowy (np. 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego; ED₅₀)
- a i b to dawki tych samych leków podanych łącznie, które wywołały ten sam efekt przeciwbólowy (np. 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego; ED₅₀)

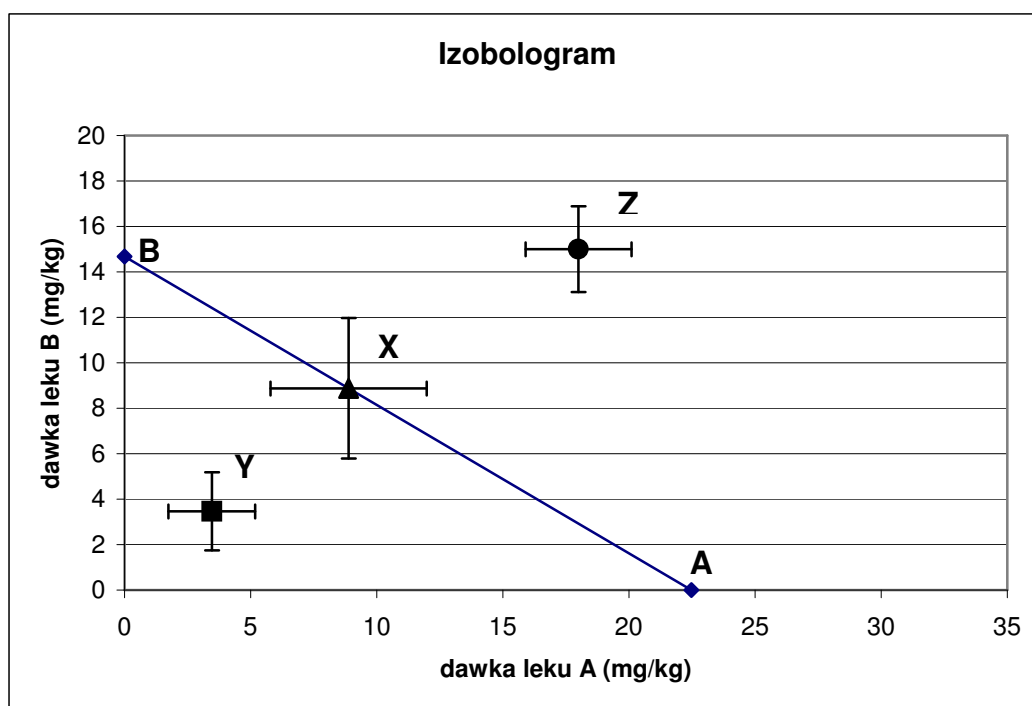
Interpretacja wskaźnika interakcji:

- $\gamma = 1$ wskazuje na addytywne działanie leków,
- $\gamma < 1$ wskazuje na istnienie synergizmu pomiędzy lekami,
- $\gamma > 1$ wskazuje na istnienie antagonizmu pomiędzy lekami [Tallarida 2001].

3.6.1.2 Analiza izobolograficzna

Analiza izobolograficzna jest graficzną interpretacją interakcji pomiędzy lekami. Izobologram wykreśla się poprzez odłożenie na osi rzędnych i odciętych odpowiednio dawek leków (A, B), które wywołują ten sam, określony efekt przeciwbólowy (np. 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego; ED₅₀). Linia łącząca punkty A i B to linia efektu addytywnego. Współrzędne wszystkich punktów na tej linii odpowiadają dawkom leków, które zastosowane łącznie, wywołują oczekiwany efekt

przeciwbólowy przy założeniu addytywnej interakcji pomiędzy nimi (punkt X). Współrzędne wszystkich punktów położonych pod linią efektu addytywnego odpowiadają dawkom leków, które zastosowane łącznie, wywołują oczekiwany efekt przeciwbólowy przy założeniu synergistycznej interakcji pomiędzy nimi (punkt Y). Współrzędne wszystkich punktów położonych nad linią efektu addytywnego odpowiadają dawkom leków, które zastosowane łącznie, wywołują oczekiwany efekt przeciwbólowy przy założeniu antagonistycznej interakcji pomiędzy nimi (punkt Z). Linie poziome i pionowe przy punktach X, Y, Z oznaczają 95% przedziały ufności (Ryc. 3) [Tallarida 2001].



Ryc. 3. Schemat analizy izobolograficznej

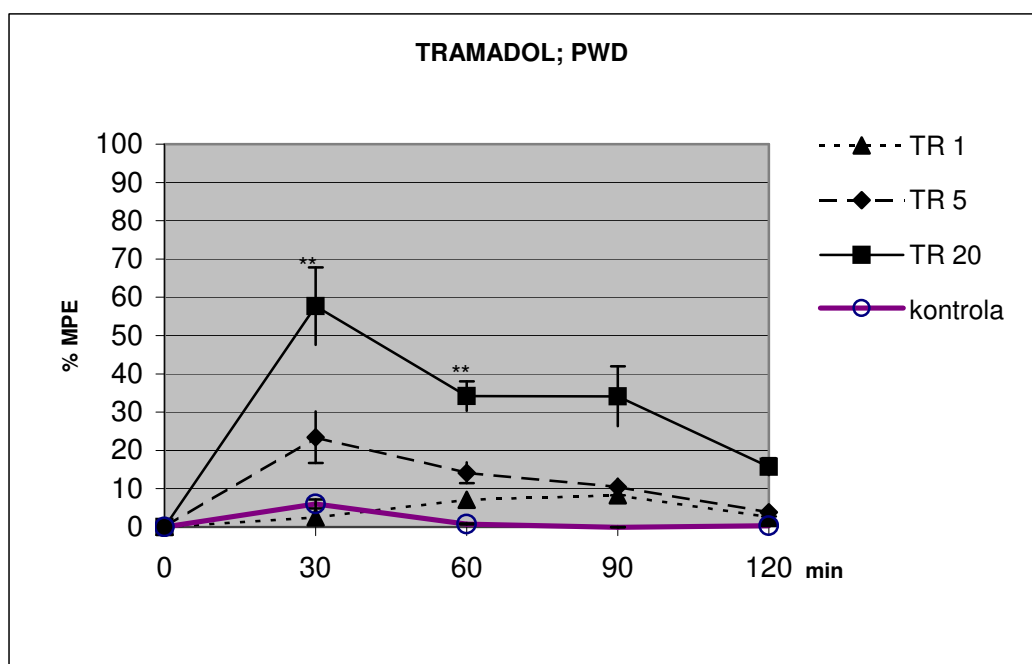
4. WYNIKI BADAŃ

4.1. Skuteczność tramadolu

Celem oceny skuteczności tramadolu w osłabianiu hiperalgezji termicznej oraz mechanicznej alodynii podawano dootrzewnowo tramadol w dawce 1 mg/kg, 5 mg/kg oraz 20 mg/kg masy szczura. Wrażliwość na bodźce termiczne oraz mechaniczne oceniana była w 30, 60, 90 oraz 120 minucie po podaniu leku.

4.1.1. Termiczna hiperalgezia

Hiperalgezię termiczną oceniano przy użyciu testu odsuwania łapy (PWD).



Ryc. 4. Wpływ tramadolu podawanego dootrzewnowo w dawce 1, 5 oraz 20 mg/kg masy szczura na hiperalgezię termiczną. (** $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej)

TR 1 – tramadol 1 mg/kg
 TR 5 – tramadol 5 mg/kg
 TR 20 – tramadol 20 mg/kg

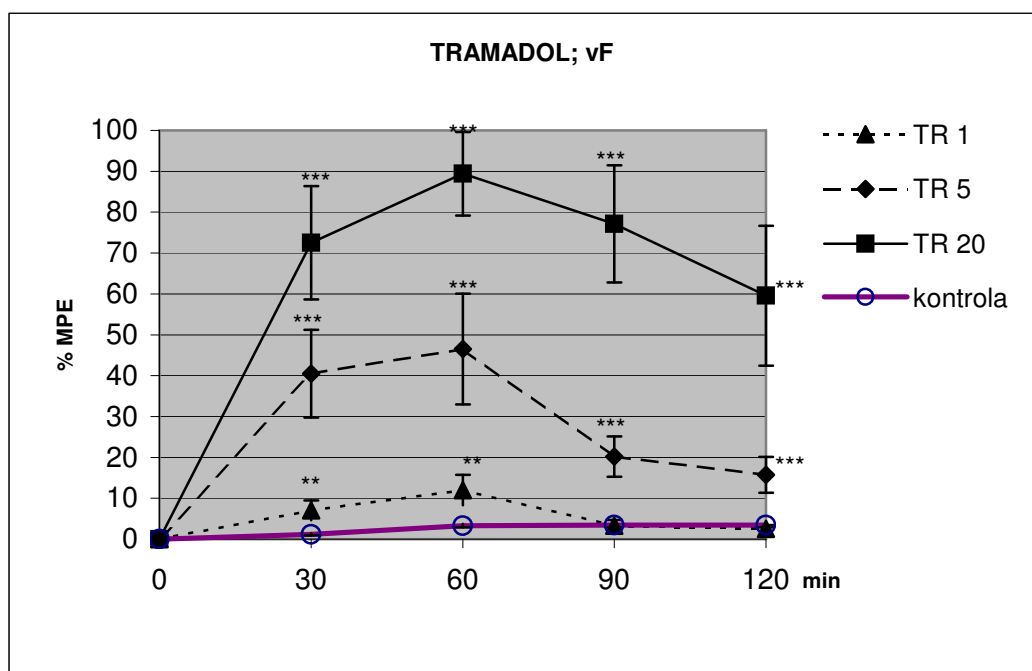
(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. IV)

Tramadol statystycznie znamienne (w stosunku do grupy kontrolnej) osłabiał hiperalgezię termiczną, a jego działanie utrzymywało się do 60 minut po podaniu leku. Zaobserwowano zależność efektu od dawki. Maksymalne działanie leku odnotowano

w 30 minucie po podaniu dawki 20 mg/kg masy szczura i wynosiło ono 57,7% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego. Dawka niezbędna do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED_{50}) wynosiła $14,68 \pm 7,35$ mg/kg masy szczura.

4.1.2. Mechaniczna alodynia

Mechaniczną alodynię oceniano przy użyciu testu vonFrey'a (vF).



Ryc. 5. Wpływ tramadolu podawanego dootrzewnowo w dawce 1, 5 oraz 20 mg/kg masy szczura na mechaniczną alodynię.

(*** $p \leq 0,01$ w stosunku do grupy kontrolnej; ** $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej)

TR 1 – tramadol 1 mg/kg
 TR 5 – tramadol 5 mg/kg
 TR 20 – tramadol 20 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. XXII)

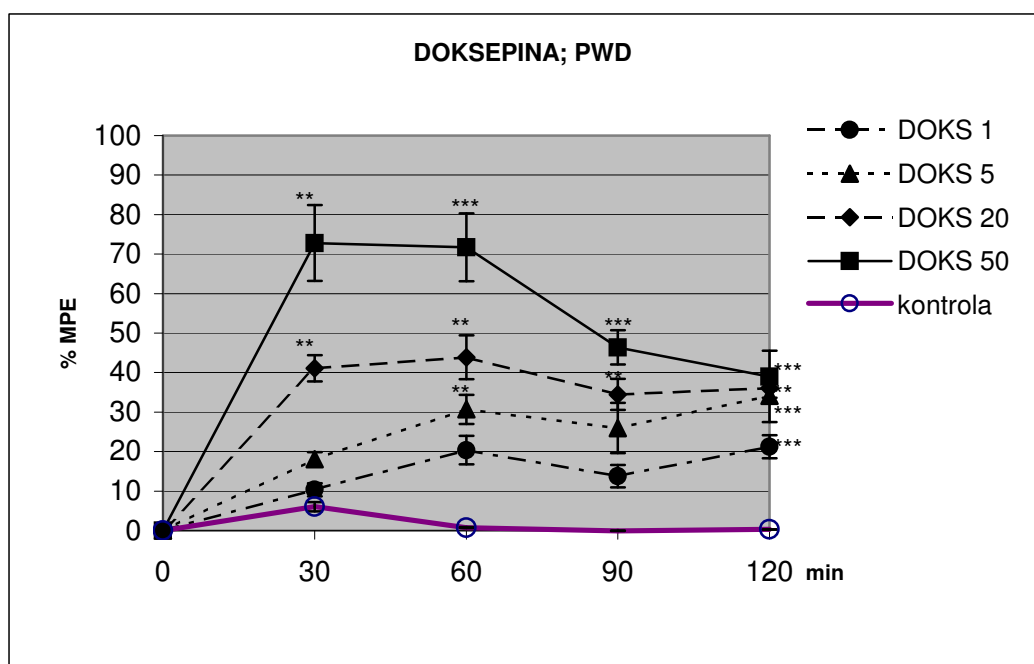
Tramadol w dawce 5 mg/kg i 20 mg/kg statystycznie znamienne (w stosunku do grupy kontrolnej) osłabiał mechaniczną alodynię, a jego działanie utrzymywało się do 120 minuty po podaniu leku. Tramadol w dawce 1 mg/kg masy szczura statystycznie znamienne zmniejszał nasilenie mechanicznej alodyinii w 30 i 60 minucie po podaniu leku. Zaobserwowano zależność efektu od dawki. Maksymalne działanie leku odnotowano w 60 minucie po podaniu dawki 20 mg/kg masy szczura i wynosiło ono 89,4% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego. Dawka niezbędna do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED_{50}) wynosiła $4,67 \pm 1,75$ mg/kg masy szczura.

4.2. Skuteczność doksepiny

Celem oceny skuteczności doksepiny w osłabianiu hiperalgezji termicznej oraz mechanicznej alodynii podawano dootrzewnowo doksepinę w dawce 1 mg/kg, 5 mg/kg, 20 mg/kg oraz 50 mg/kg masy szczura. Wrażliwość na bodźce termiczne oraz mechaniczne oceniana była w 30, 60, 90 oraz 120 minucie po podaniu leku.

4.2.1. Termiczna hiperalgezia

Hiperalgezię termiczną oceniano przy użyciu testu odsuwania łapy (PWD).



Ryc. 6. Wpływ doksepiny podawanej dootrzewnowo w dawce 1, 5, 20 i 50 mg/kg masy szczura na hiperalgezię termiczną. (** $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej; *** $p \leq 0,01$ w stosunku do grupy kontrolnej)

DOKS 1 – doksepina 1 mg/kg
 DOKS 5 – doksepina 5 mg/kg
 DOKS 20 – doksepina 20 mg/kg
 DOKS 50 – doksepina 50 mg/kg

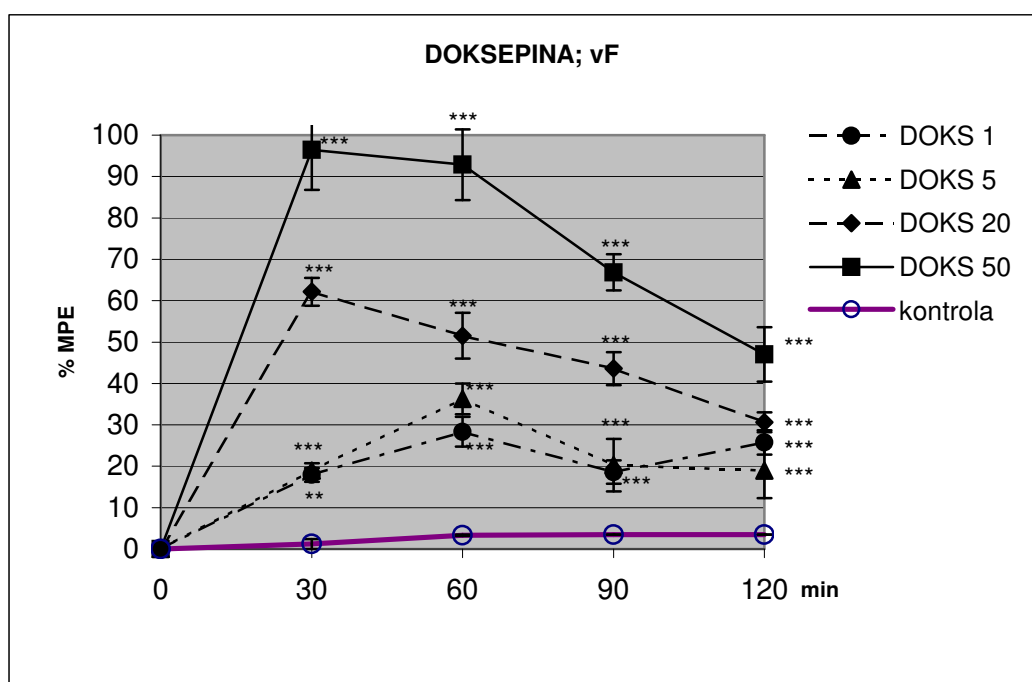
(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. VI)

Doksepina w dawce 20 mg/kg i 50 mg/kg masy szczura statystycznie znamienne (w stosunku do grupy kontrolnej) osłabiała hiperalgezię termiczną, a jej działanie utrzymywało się do 120 minuty po podaniu leku. Doksepina w dawce 5 mg/kg masy szczura statystycznie znamienne osłabiała hiperalgezię termiczną w 60 i 120 minucie po podaniu leku. Zaobserwowano tendencję do osłabiania hiperalgezji termicznej przez doksepinę w dawce 1 mg/kg, natomiast różnice w stosunku do grupy kontrolnej nie były

znamiennie statystycznie. Zaobserwowano zależność efektu od dawki. Maksymalne działanie leku odnotowano w 30 minucie po podaniu dawki 50 mg/kg masy szczura i wynosiło ono 72,8% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego. Dawka niezbędna do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED_{50}) wynosiła $22,47 \pm 9,81$ mg/kg masy szczura.

4.2.2. Mechaniczna alodynia

Mechaniczną alodynię oceniano przy użyciu testu vonFrey'a (vF).



Ryc. 7. Wpływ doksepiny podawanej dootrzewnowo w dawce 1, 5, 20 i 50 mg/kg masy szczura na mechaniczną alodynię.

(*** $p \leq 0,01$ w stosunku do grupy kontrolnej; ** $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej)

DOKS 1 – doksepina 1 mg/kg
 DOKS 5 – doksepina 5 mg/kg
 DOKS 20 – doksepina 20 mg/kg
 DOKS 50 – doksepina 50 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. XXIV)

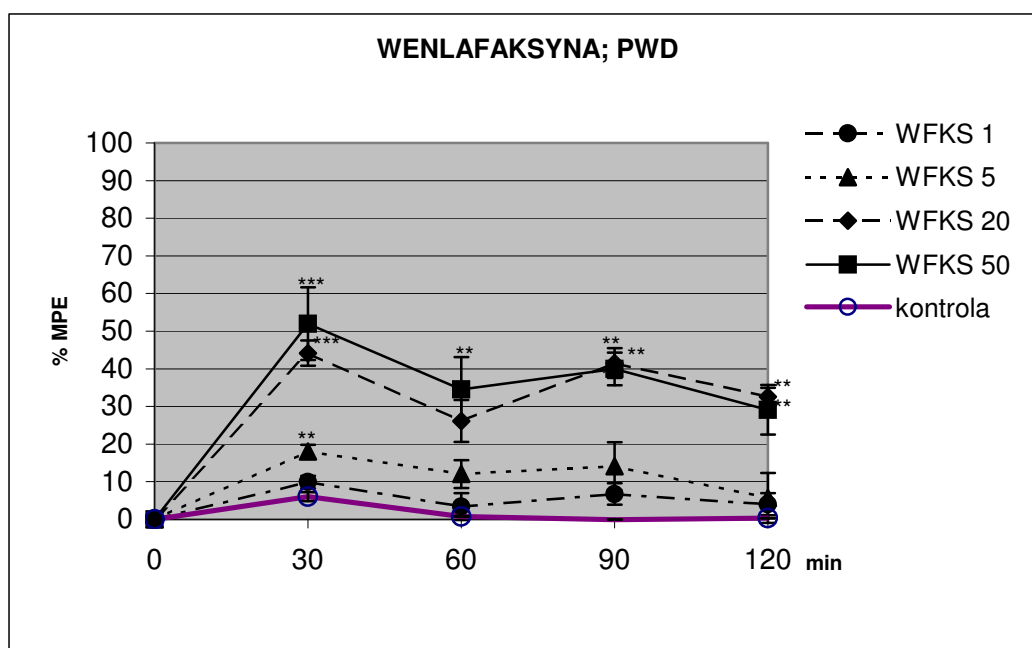
Doksepina we wszystkich podawanych dawkach (1 mg/kg, 5 mg/kg, 20 mg/kg i 50 mg/kg masy szczura) statystycznie znamiennie (w stosunku do grupy kontrolnej) zmniejszała nasilenie mechanicznej alodynii, a jej działanie utrzymywało się do 120 minuty po podaniu leku. Zaobserwowano zależność efektu od dawki. Maksymalne działanie odnotowano w 30 minucie po podaniu dawki 50 mg/kg masy szczura i wynosiło ono 96,4% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego. Dawka niezbędna do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED_{50}) wynosiła $11,52 \pm 2,97$ mg/kg masy szczura.

4.3. Skuteczność wenlafaksyny

Celem oceny skuteczności wenlafaksyny w osłabianiu hiperalgezji termicznej oraz mechanicznej alodynii podawano dootrzewnowo wenlafaksynę w dawce 1 mg/kg, 5 mg/kg, 20 mg/kg oraz 50 mg/kg masy szczura. Wrażliwość na bodźce termiczne oraz mechaniczne oceniana była w 30, 60, 90 oraz 120 minucie po podaniu leku.

4.3.1. Termiczna hiperalgezia

Hiperalgezię termiczną oceniano przy użyciu testu odsuwania łapy (PWD).



Ryc. 8. Wpływ wenlafaksyny podawanej dootrzewnowo w dawce 1, 5, 20 i 50 mg/kg masy szczura na hiperalgezię termiczną.

(*** $p \leq 0,01$ w stosunku do grupy kontrolnej; ** $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej)

WFKS 1 – wenlafaksyna 1 mg/kg
 WFKS 5 – wenlafaksyna 5 mg/kg
 WFKS 20 – wenlafaksyna 20 mg/kg
 WFKS 50 – wenlafaksyna 50 mg/kg

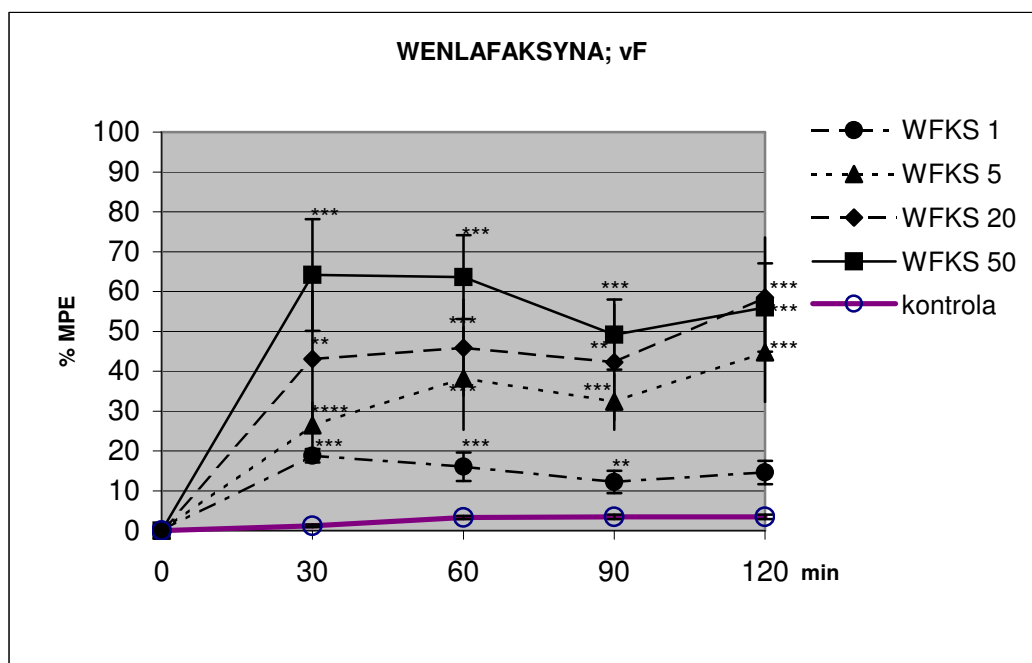
(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. VIII)

Wenlafaksyna w dawce 20 mg/kg i 50 mg/kg masy szczura statystycznie znamienne (w stosunku do grupy kontrolnej) osłabiała hiperalgezię termiczną, a jej działanie utrzymywało się do 120 minuty po podaniu leku. Wenlafaksyna w dawce 5 mg/kg masy szczura statystycznie znamienne osłabiała hiperalgezię termiczną w 30 minucie po podaniu leku. Działanie wenlafaksyny w dawce 1 mg/kg nie różniło się statystycznie znamienne od grupy kontrolnej. Zaobserwowano zależność efektu od dawki. Maksymalne działanie odnotowano w 30 minucie po podaniu dawki 50 mg/kg masy szczura i wynosiło ono 52,0% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego.

Dawka niezbędna do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED_{50}) wynosiła $49,75 \pm 60,91$ mg/kg masy szczura.

4.3.2. Mechaniczna alodynia

Mechaniczną alodynię oceniano przy użyciu testu vonFrey'a (vF).



Ryc. 9. Wpływ wenlafaksyny podawanej dootrzewnowo w dawce 1, 5, 20 i 50 mg/kg masy szczura na mechaniczną alodynię.

(*** $p \leq 0,01$ w stosunku do grupy kontrolnej; ** $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej)

WFKS 1 – wenlafaksyna 1 mg/kg
 WFKS 5 – wenlafaksyna 5 mg/kg
 WFKS 20 – wenlafaksyna 20 mg/kg
 WFKS 50 – wenlafaksyna 50 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. XXVI)

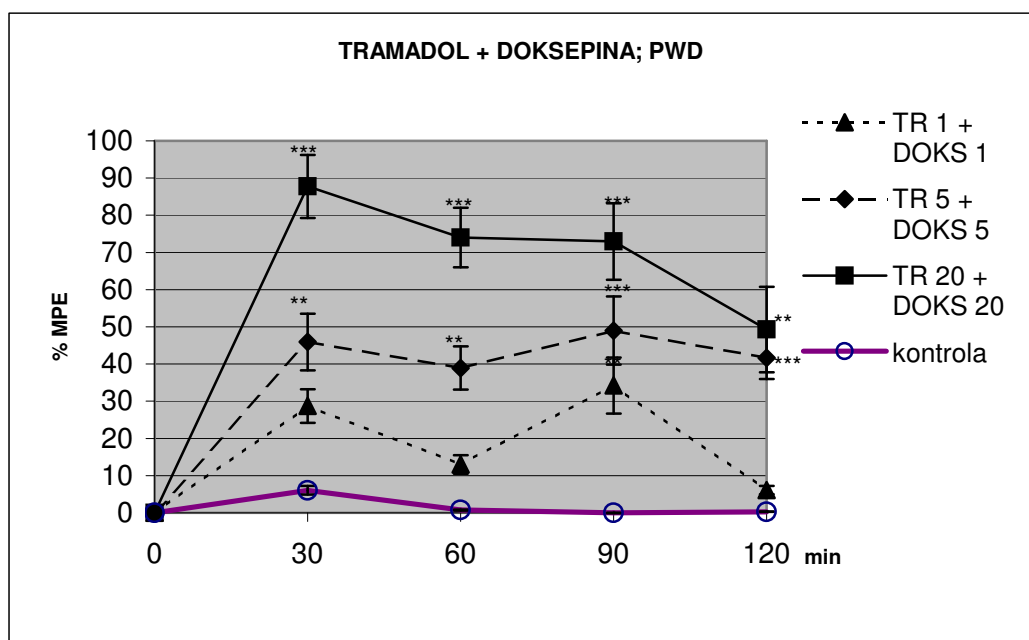
Wenlafaksyna we wszystkich podawanych dawkach (1 mg/kg, 5 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg masy szczura) statystycznie znamienne (w stosunku do grupy kontrolnej) zmniejszała nasilenie mechanicznej alodyni, a jej działanie utrzymywało się do 120 minuty po podaniu leku. Zaobserwowano zależność efektu od dawki. Maksymalne działanie odnotowano w 30 minucie po podaniu dawki 50 mg/kg masy szczura i wynosiło ono 64,2% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego. Dawka niezbędna do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED_{50}) wynosiła $24,16 \pm 14,24$ mg/kg masy szczura.

4.4. Skuteczność łącznego podawania tramadolu i doksepiny

Celem oceny skuteczności łącznego podania tramadolu z doksepiną w osłabianiu hiperalgezji termicznej oraz mechanicznej alodynii podawano dootrzewnowo następujące kombinacje leków: tramadol w dawce 1 mg/kg z doksepiną w dawce 1 mg/kg; tramadol w dawce 5 mg/kg z doksepiną w dawce 5 mg/kg; tramadol w dawce 20 mg/kg z doksepiną w dawce 20 mg/kg. Wrażliwość na bodźce termiczne oraz mechaniczne oceniana była w 30, 60, 90 oraz 120 minucie po podaniu leków.

4.4.1. Termiczna hiperalgezja

Hiperalgezję termiczną oceniano przy użyciu testu odsuwania łapy (PWD).



Ryc. 10. Wpływ łącznego dootrzewnowego podawania tramadolu i doksepiny na hiperalgezję termiczną.

(*** $p \leq 0,01$ w stosunku do grupy kontrolnej; ** $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej)

TR 1 + DOKS 1 – łączne podanie tramadolu w dawce 1 mg/kg i doksepiny w dawce 1 mg/kg

TR 5 + DOKS 5 – łączne podanie tramadolu w dawce 5 mg/kg i doksepiny w dawce 5 mg/kg

TR 20 + DOKS 20 – łączne podanie tramadolu w dawce 20 mg/kg i doksepiny w dawce 20 mg/kg

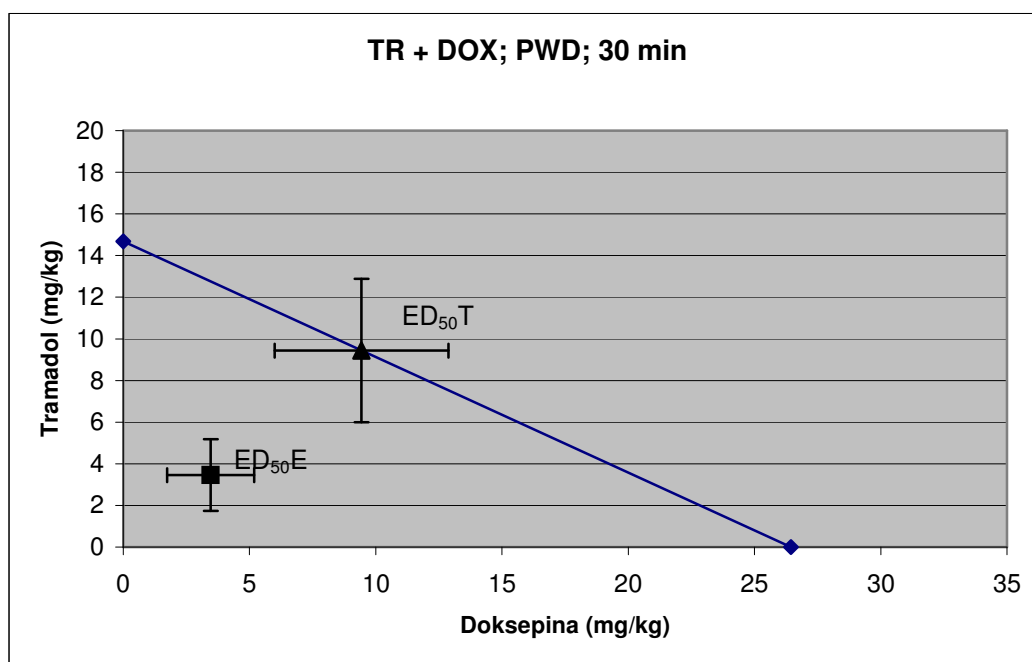
(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. X)

Łączne podawanie tramadolu w dawce 20 mg/kg i doksepiny w dawce 20 mg/kg lub tramadolu w dawce 5 mg/kg i doksepiny w dawce 5 mg/kg statystycznie znamienne (w stosunku do grupy kontrolnej) zmniejszało nasilenie hiperalgezji termicznej, a ich działanie utrzymywało się we wszystkich pomiarach do 120 minuty po podaniu leków. W przypadku łącznego podawania tramadolu w dawce 1 mg/kg i doksepiny w dawce 1 mg/kg zaobserwowano tendencję do osłabiania hiperalgezji termicznej, natomiast nie

wykazano istotności statystycznej w stosunku do grupy kontrolnej. Zaobserwowano zależność efektu od dawki. Maksymalne działanie odnotowano w 30 minucie po łącznym podaniu tramadolu 20 mg/kg oraz doksepiny 20 mg/kg i wynosiło ono 87,8% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego. Dawka niezbędna do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED_{50}) wynosiła po $3,46 \pm 1,7$ mg/kg masy szczura dla każdego z leków w „kombinacji”.

4.4.1.1 Analiza izobolograficzna

Ryc. 11 przedstawia izobolograficzną interpretację interakcji tramadolu z doksepiną przy 50% efekcie działania leków. Analizę przeprowadzono po 30 minutach od podania leków, gdyż w tym punkcie czasowym zaobserwowano ich najsilniejsze działanie. Ukośna linia łącząca ekwipotencjalne dawki poszczególnych leków jest linią efektu addytywnego. Punkt ED_{50E} wyznacza dawki tramadolu i doksepiny zastosowane łącznie wywołujące 50% efekt przeciwbólowy. Punkt ED_{50T} jest wyznaczony matematycznie, przy założeniu addytywnego działania leków.



Ryc. 11. Analiza izobolograficzna interakcji tramadolu z doksepiną przy 50% efekcie działania leków. Różnica między punktami jest zmienna statystycznie ($p \leq 0,05$; test t-studenta)

ED_{50E} - dawki tramadolu i doksepiny wyznaczone eksperymentalnie, które zastosowane łącznie wywołują 50% efekt przeciwbólowy;

ED_{50T} - dawki tramadolu i doksepiny wyznaczone matematycznie, które zastosowane łącznie wywołują 50% efekt przeciwbólowy, przy założeniu addytywnego działania leków

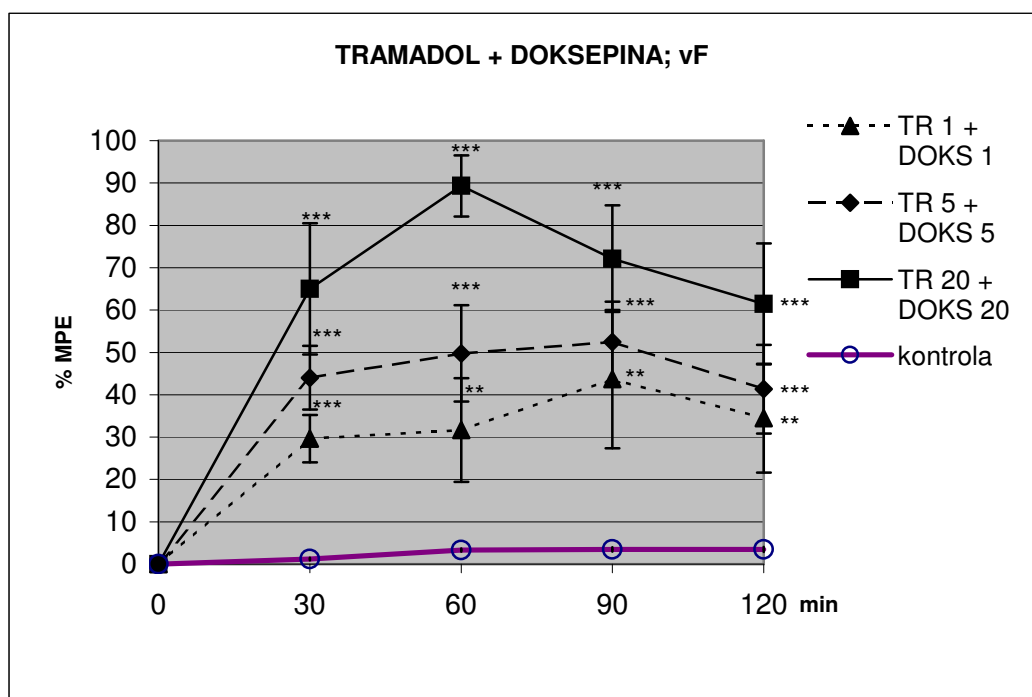
Analiza izobolograficzna wskazuje na synergistyczne działanie tramadolu i doksepiny w odniesieniu do hiperalgezji termicznej ocenianej w teście odsuwania łapy (punkt ED_{50E} znajduje się pod linią efektu addytywnego oraz punkty określające dawki tramadolu i doksepiny niezbędne do uzyskania 50% efektu przeciwbólowego wyznaczone

eksperymentalnie i matematycznie różnią się od siebie istotnie statystycznie ($p < 0,05$; test t-studenta)).

Wskaźnik interakcji tramadolu z doksepina wynosi 0,39, co również wskazuje na synergistyczne działanie leków (wskaźnik znacznie mniejszy od 1).

4.4.2. Mechaniczna alodynia

Mechaniczną alodynię oceniano przy użyciu testu vonFrey'a (vF).



Ryc. 12. Wpływ łącznego dootrzewowego podawania tramadolu i doksepiny na mechaniczną alodynię.

(*** $p \leq 0,01$ w stosunku do grupy kontrolnej; ** $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej)

TR 1 + DOKS 1 – łączne podanie tramadolu w dawce 1 mg/kg i doksepiny w dawce 1 mg/kg

TR 5 + DOKS 5 – łączne podanie tramadolu w dawce 5 mg/kg i doksepiny w dawce 5 mg/kg

TR 20 + DOKS 20 – łączne podanie tramadolu w dawce 20 mg/kg i doksepiny w dawce 20 mg/kg

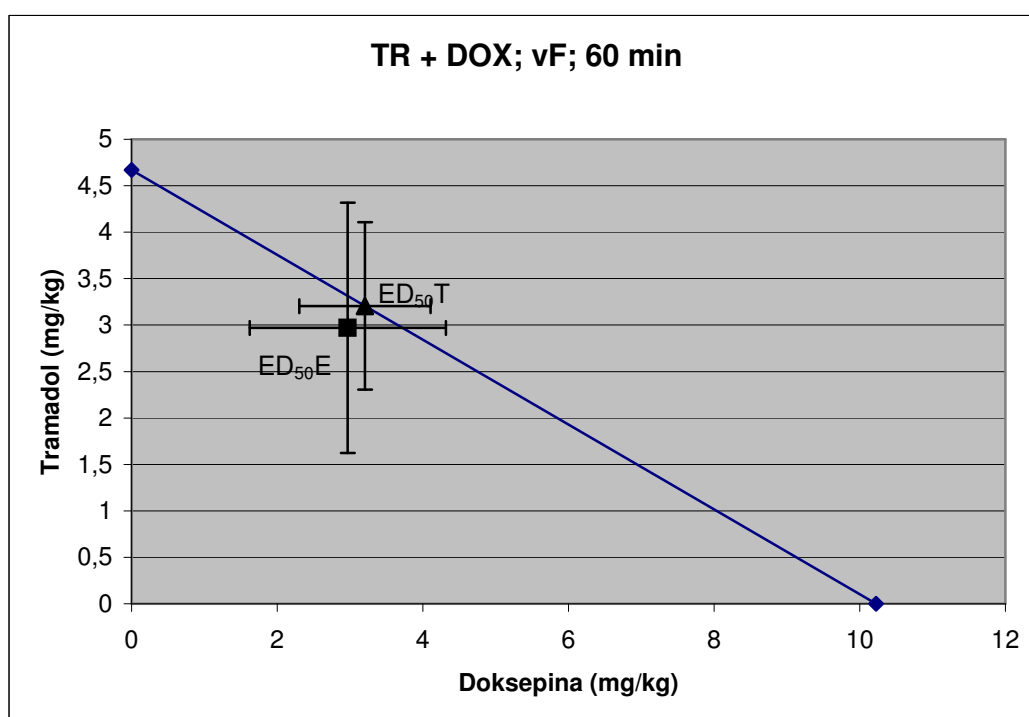
(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. XXVIII)

Łączne podawanie tramadolu i doksepiny we wszystkich stosowanych dawkach statystycznie znamienne (w stosunku do grupy kontrolnej) zmniejszało nasilenie mechanicznej alodynii i działanie to utrzymywało się do 120 minuty po podaniu leków. Zaobserwowano zależność efektu od dawki. Maksymalne działanie odnotowano w 60 minucie po łącznym podaniu tramadolu 20 mg/kg oraz doksepiny 20 mg/kg i wynosiło ono 89,3% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego. Dawka

niezbędna do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED_{50}) wynosiła po $2,97 \pm 1,35$ mg/kg masy szczura dla każdego z leków w „kombinacji”.

4.4.2.1 Analiza izoblograficzna

Ryc. 13 przedstawia izoblograficzną interpretację interakcji tramadolu z doksepiną przy 50% efekcie działania leków. Analizę przeprowadzono po 60 minutach od podania leków, gdyż w tym punkcie czasowym zaobserwowano ich najsilniejsze działanie. Ukośna linia łącząca ekwipotencjalne dawki poszczególnych leków jest linią efektu addytywnego. Punkt $ED_{50}E$ wyznacza dawki tramadolu i doksepiny zastosowane łącznie wywołujące 50% efekt przeciwbólowy. Punkt $ED_{50}T$ jest wyznaczony matematycznie, przy założeniu addytywnego działania leków.



Ryc. 13. Analiza izoblograficzna interakcji tramadolu z doksepiną przy 50% efekcie działania leków. Różnica między punktami nie jest znamieną statystycznie ($p > 0,05$; test t-studenta)

$ED_{50}E$ - dawki tramadolu i doksepiny wyznaczone eksperymentalnie, które zastosowane łącznie wywołują 50% efekt przeciwbólowy;

$ED_{50}T$ - dawki tramadolu i doksepiny wyznaczone matematycznie, które zastosowane łącznie wywołują 50% efekt przeciwbólowy, przy założeniu addytywnego działania leków

Analiza izoblograficzna wskazuje na addytywne działanie tramadolu i doksepiny w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia mechanicznej alodynii ocenianej przy użyciu filamentów vonFrey'a (punkt $ED_{50}E$ znajduje się w pobliżu efektu addytywnego oraz punkty określające dawki tramadolu i doksepiny niezbędne do uzyskania 50% efektu przeciwbólowego wyznaczone eksperymentalnie i matematycznie nie różnią się od siebie istotnie statystycznie ($p > 0,05$; test t-studenta)).

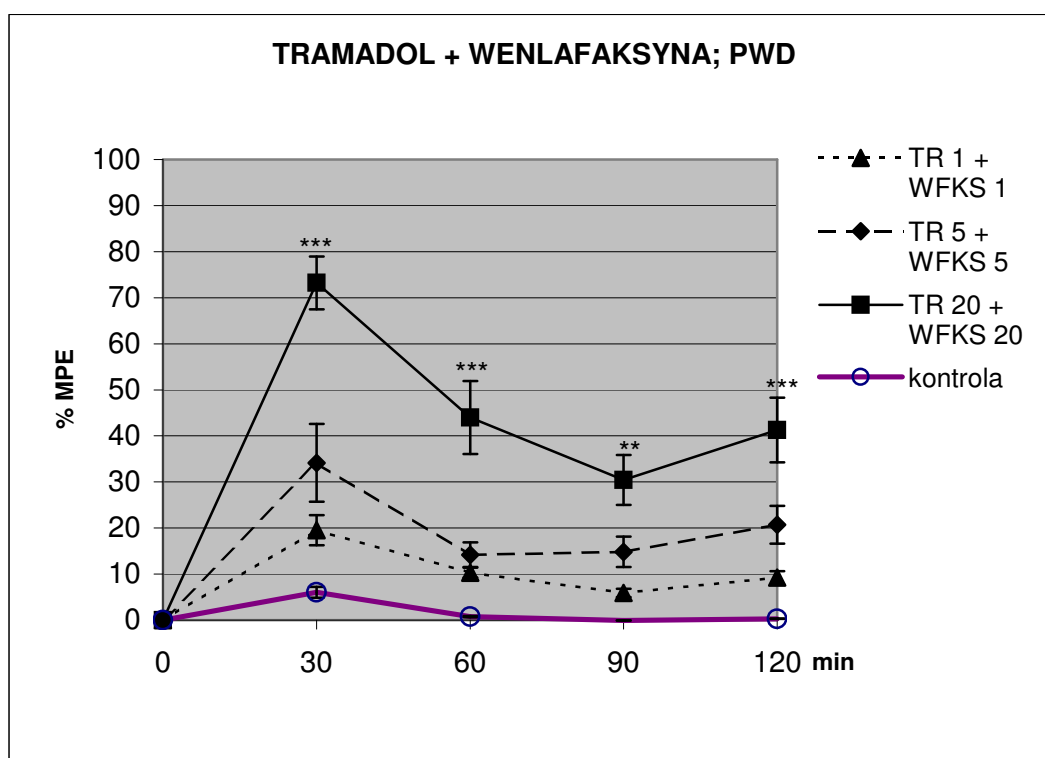
Wskaźnik interakcji tramadolu z doksepiną wynosi 0,93, co również wskazuje na addytywne działanie leków (wskaźnik zbliżony do 1).

4.5. Skuteczność łącznego podawania tramadolu i wenlafaksyny

Celem oceny skuteczności łącznego podawania tramadolu i wenlafaksyny w osłabianiu hiperalgezji termicznej oraz mechanicznej alodynii podawano dootrzewnowo następujące kombinacje leków: tramadol w dawce 1 mg/kg z wenlafaksyną w dawce 1 mg/kg; tramadol w dawce 5 mg/kg z wenlafaksyną w dawce 5 mg/kg; tramadol w dawce 20 mg/kg z wenlafaksyną w dawce 20 mg/kg. Wrażliwość na bodźce termiczne oceniana była w 30, 60, 90 oraz 120 minucie po podaniu leków.

4.5.1. Termiczna hiperalgezja

Hiperalgezję termiczną oceniano przy użyciu testu odsuwania łapy (PWD).



Ryc. 14. Wpływ łącznego dootrzewnowego podawania tramadolu i wenlafaksyny na hiperalgezję termiczną.

(*** $p \leq 0,01$ w stosunku do grupy kontrolnej; ** $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej)

TR 1 + WFKS 1 – łączne podanie tramadolu w dawce 1 mg/kg i wenlafaksyny w dawce 1 mg/kg

TR 5 + WFKS 5 – łączne podanie tramadolu w dawce 5 mg/kg i wenlafaksyny w dawce 5 mg/kg

TR 20 + WFKS 20 – łączne podanie tramadolu w dawce 20 mg/kg i wenlafaksyny w dawce 20 mg/kg

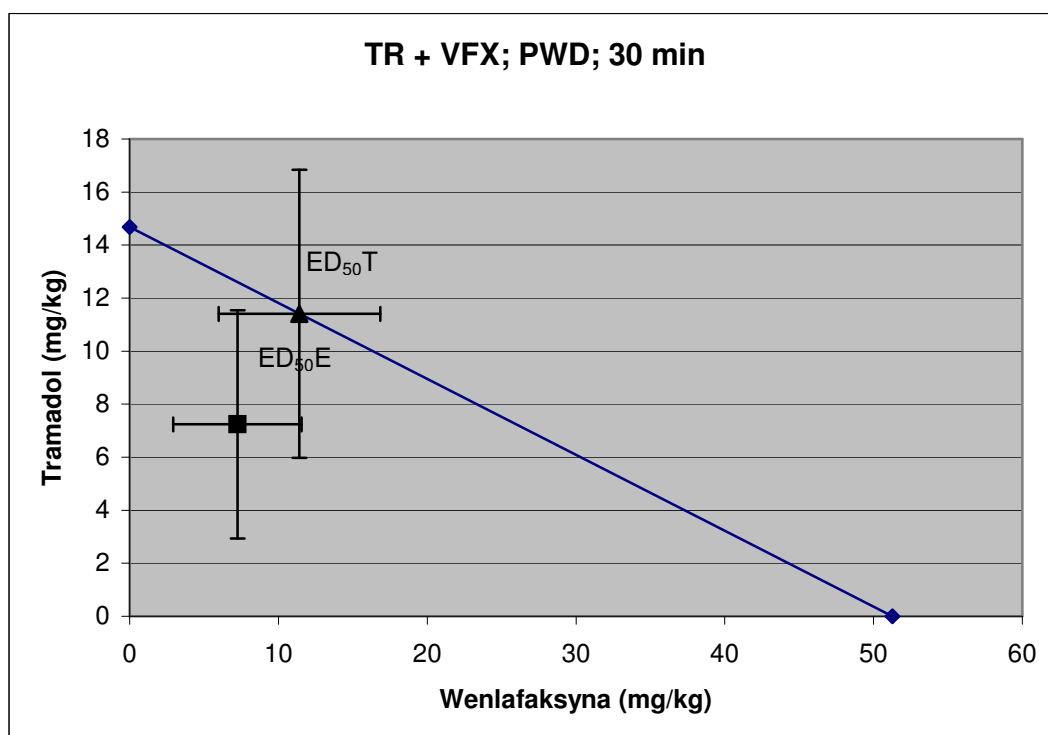
(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. XII)

Łączne podawanie tramadolu w dawce 20 mg/kg i doksepiny w dawce 20 mg/kg statystycznie znamienne (w stosunku do grupy kontrolnej) osłabiało hiperalgezję

termiczną, i działanie to utrzymywało się we wszystkich pomiarach do 120 minuty po podaniu leków. W przypadku łącznego podawania tramadolu w dawce 5 mg/kg i doksepiny w dawce 5 mg/kg oraz tramadolu w dawce 1 mg/kg i doksepiny w dawce 1 mg/kg zaobserwowano tendencję do osłabiania hiperalgezji termicznej, natomiast nie wykazano istotności statystycznej w stosunku do grupy kontrolnej. Zaobserwowano zależność efektu od dawki. Maksymalne działanie leków odnotowano w 30 minucie po łącznym podaniu tramadolu 20 mg/kg i wenlafaksyny 20 mg/kg i wynosiło ono 73,2% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego. Dawka niezbędna do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED_{50}) wynosiła po $7,24 \pm 4,3$ mg/kg masy szczura dla każdego z leków w „kombinacji”.

4.5.1.1 Analiza izoblograficzna

Ryc. 15 przedstawia izoblograficzną interpretację interakcji tramadolu z wenlafaksyną przy 50% efekcie działania leków. Analizę przeprowadzono po 30 minutach od podania leków, gdyż w tym punkcie czasowym zaobserwowano ich najsilniejsze działanie. Ukośna linia łącząca ekwipotencjalne dawki poszczególnych leków jest linią efektu addytywnego. Punkt $ED_{50}E$ wyznacza dawki tramadolu i wenlafaksyny zastosowane łącznie, wywołujące 50% efekt przeciwbólowy. Punkt $ED_{50}T$ jest wyznaczony matematycznie, przy założeniu addytywnego działania leków.



Ryc. 15. Analiza izoblograficzna interakcji tramadolu z wenlafaksyną przy 50% efekcie działania leków. Różnica między punktami nie jest znamienne statystycznie ($p > 0,05$; test t-studenta)

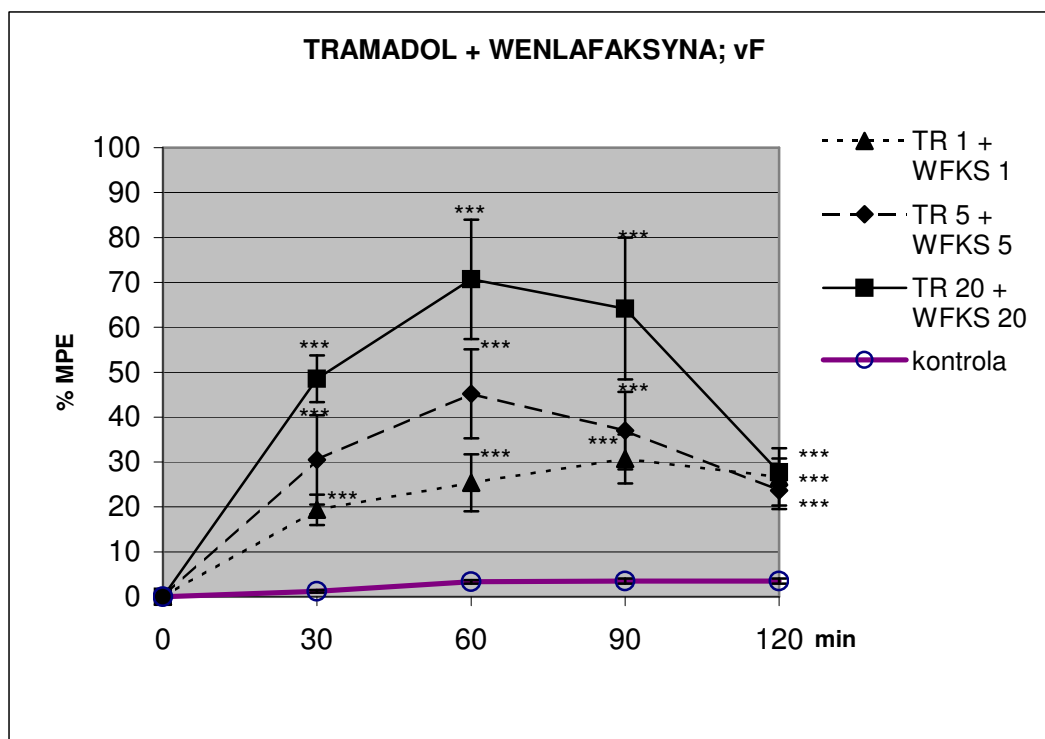
$ED_{50}E$ - dawki tramadolu i wenlafaksyny wyznaczone eksperymentalnie, które zastosowane łącznie wywołują 50% efekt przeciwbólowy;

$ED_{50}T$ - dawki tramadolu i wenlafaksyny wyznaczone matematycznie, które zastosowane łącznie wywołują 50% efekt przeciwbólowy, przy założeniu addytywnego działania leków

Analiza izoblograficzna wykazuje tendencję do synergistycznego działania tramadolu i wenlafaksyny w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia hiperalgezji termicznej ocenianej w teście odsuwania łapy, natomiast wynik ten nie jest znamieny statystycznie (punkt $ED_{50}E$ znajduje się pod linią efektu addytywnego, lecz punkty określające dawki tramadolu i wenlafaksyny niezbędne do uzyskania 50% efektu przeciwbólowego wyznaczone eksperymentalnie i matematycznie nie różnią się znamienne od siebie ($p > 0,05$; test t-studenta)). Wskaźnik interakcji tramadolu z wenlafaksyną wynosi 0,64.

4.5.2. Mechaniczna alodynia

Mechaniczną alodynię oceniano przy użyciu testu vonFrey'a (vF).



Ryc. 16. Wpływ łącznego dootrzewnowego podawania tramadolu i wenlafaksyny na mechaniczną alodynię.

(*** $p \leq 0,01$ w stosunku do grupy kontrolnej; ** $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej)

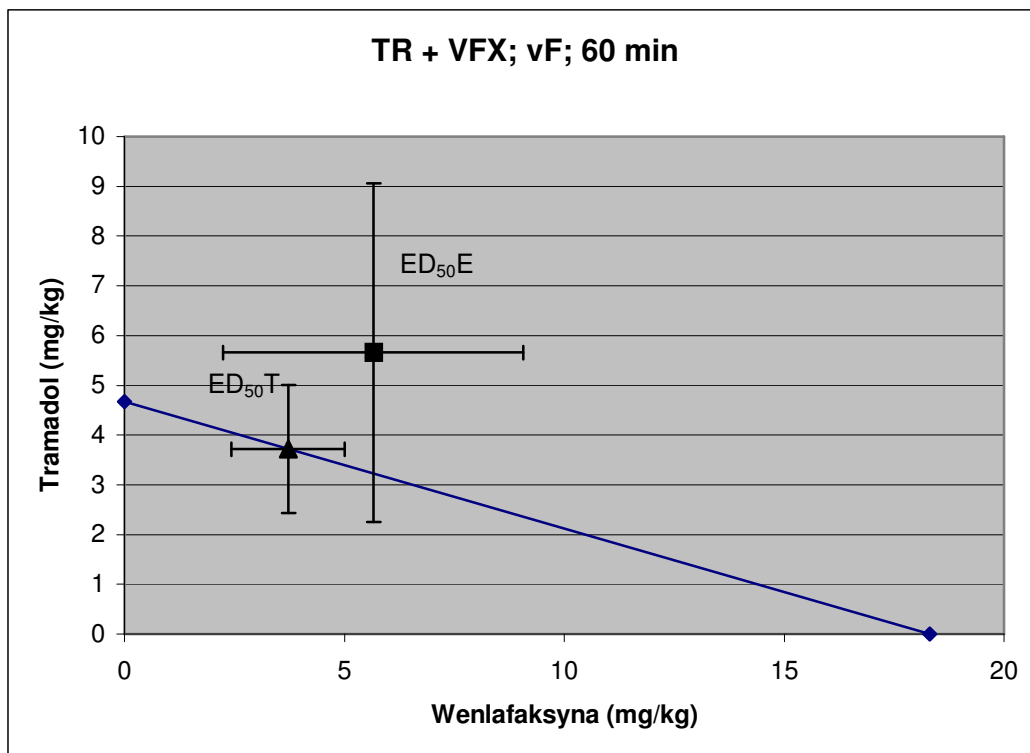
TR 1 + WFKS 1 – łączne podanie tramadolu w dawce 1 mg/kg i wenlafaksyny w dawce 1 mg/kg
 TR 5 + WFKS 5 – łączne podanie tramadolu w dawce 5 mg/kg i wenlafaksyny w dawce 5 mg/kg
 TR 20 + WFKS 20 – łączne podanie tramadolu w dawce 20 mg/kg i wenlafaksyny w dawce 20 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. XXX)

Łączne podawanie tramadolu i wenlafaksyny we wszystkich stosowanych dawkach statystycznie znamienne (w stosunku do grupy kontrolnej) zmniejszało nasilenie mechanicznej alodyni, i działanie to utrzymywało się we wszystkich pomiarach do 120 minuty po podaniu leków. Zaobserwowano zależność efektu od dawki. Maksymalne działanie odnotowano w 60 minucie po łącznym podaniu tramadolu 20 mg/kg i wenlafaksyny 20 mg/kg i wynosiło ono 70,7% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego. Dawka niezbędna do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED_{50}) wynosiła po $5,67 \pm 3,41$ mg/kg masy szczura dla każdego z leków w „kombinacji”.

4.5.2.1 Analiza izoblograficzna

Ryc. 17 przedstawia izoblograficzną interpretację interakcji tramadolu z wenlafaksyną przy 50% efekcie działania leków. Analizę przeprowadzono po 60 minutach od podania leków, gdyż w tym punkcie czasowym zaobserwowano ich najsilniejsze działanie. Ukośna linia łącząca ekwipotencjalne dawki poszczególnych leków jest linią efektu addytywnego. Punkt $ED_{50}E$ wyznacza dawki tramadolu i wenlafaksyny zastosowane łącznie wywołujące 50% efekt przeciwbólowy. Punkt $ED_{50}T$ jest wyznaczony matematycznie, przy założeniu addytywnego działania leków.



Ryc. 17. Analiza izoblograficzna interakcji tramadolu z wenlafaksyną przy 50% efekcie działania leków. Różnica między punktami nie jest znamienna statystycznie ($p \leq 0,05$; test t-studenta)

$ED_{50}E$ - dawki tramadolu i wenlafaksyny wyznaczone eksperymentalnie, które zastosowane łącznie wywołują 50% efekt przeciwbólowy;

$ED_{50}T$ - dawki tramadolu i wenlafaksyny wyznaczone matematycznie, które zastosowane łącznie wywołują 50% efekt przeciwbólowy, przy założeniu addytywnego działania leków

Analiza izoblograficzna wykazuje tendencję do antagonistycznego działania tramadolu i wenlafaksyny w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia mechanicznej alodynii ocenianej przy użyciu filamentów vonFrey'a, natomiast wynik ten nie jest istotny statystycznie (punkt $ED_{50}E$ znajduje się nad linią efektu addytywnego, lecz punkty określające dawki tramadolu i wenlafaksyny niezbędne do uzyskania 50% efektu przeciwbólowego wyznaczone eksperymentalnie i matematycznie nie różnią się znamiennie od siebie ($p > 0,05$; test t-studenta)).

Wskaźnik interakcji tramadolu z wenlafaksyną wynosi 1,52, co również sugeruje antagonistyczne działanie leków (wskaźnik większy od 1).

4.6. Porównanie skuteczności doksepy i wenlafaksyny podawanych samodzielnie oraz łącznie z tramadolem

4.6.1. Porównanie dawek ED₅₀

Dla każdego z leków podawanych samodzielnie lub łącznie z tramadolem obliczono dawki niezbędne do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED₅₀). Obliczenia wykonano w odniesieniu do hiperalgezji termicznej (test odsuwania łapy; PWD) oraz mechanicznej alodynii (test vonFrey'a; vF). Zestawienie przedstawia Tab. I i II. W przypadku łącznego podawania leków wartości przedstawione w tabeli oznaczają dawkę każdego z leków w mieszaninie.

Tab. I. Zestawienie dawek ED₅₀ dla poszczególnych leków podawanych samodzielnie lub łącznie w teście odsuwania łapy (PWD) (SEM – błąd standardowy)

PWD	ED ₅₀ [mg/kg masy szczura]	SEM
TR	14,68	7,35
DOKS	22,47	9,81
WFKS	49,75	60,91
TR + DOKS*	3,46	1,7
TR + WFKS*	7,24	4,3

* odnosi się do każdego z leków użytych w mieszaninie

Tab. II. Zestawienie dawek ED₅₀ dla poszczególnych leków podawanych samodzielnie lub łącznie w teście vonFrey'a (vF) (SEM – błąd standardowy)

vF	ED ₅₀ [mg/kg masy szczura]	SEM
TR	4,6	1,75
DOKS	11,92	2,97
WFKS	24,16	14,24
TR + DOKS*	2,69	1,35
TR + WFKS*	5,65	3,41

* odnosi się do każdego z leków użytych w mieszaninie

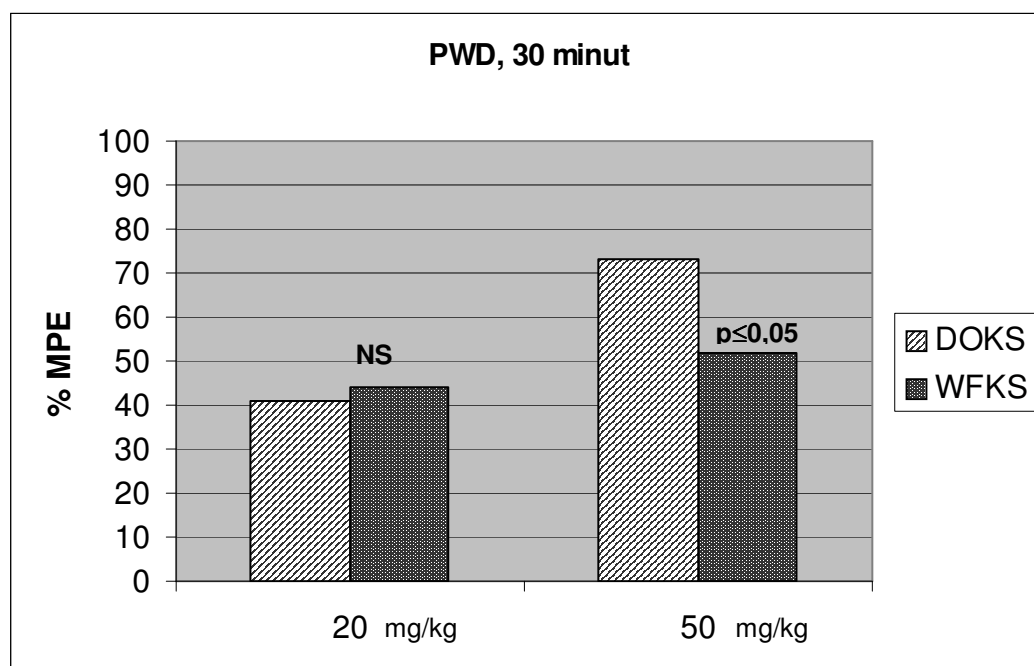
Zarówno w teście odsuwania łapy, jak i w teście vonFrey'a dawki ED₅₀ dla wenlafaksyny były około 2-krotnie wyższe niż dawki doksepy. Oznacza to, że dla osiągnięcia

50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego konieczne jest użycie 2-krotnie wyższych dawek wenlafaksyny, a tym samym działanie wenlafaksyny jest słabsze przy zastosowaniu tych samych dawek.

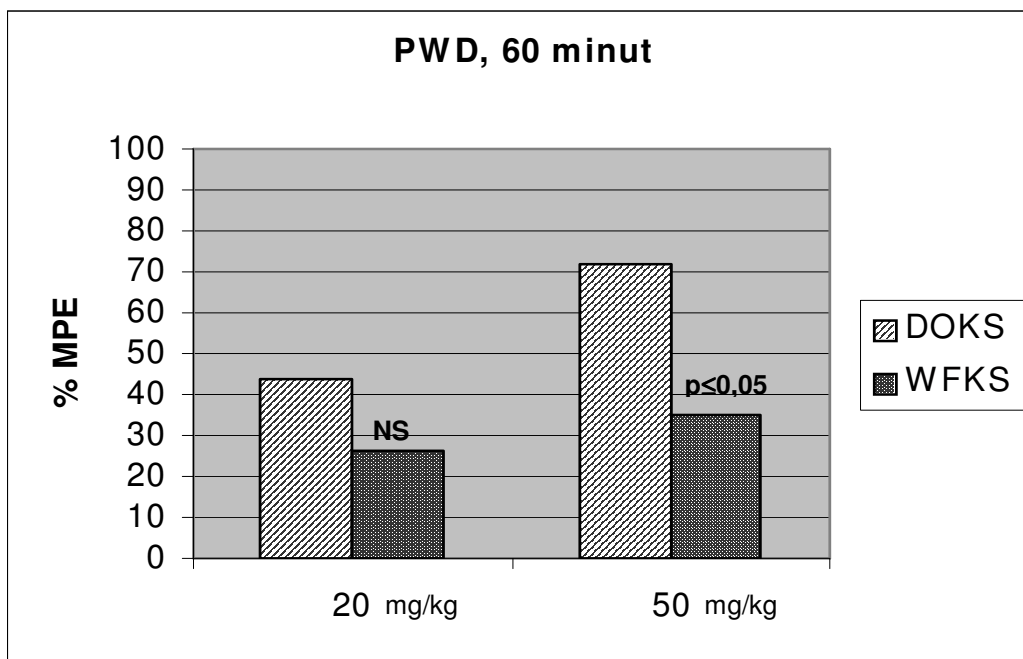
W przypadku łącznego podawania doksepy i tramadolu oraz wenlafaksyny i tramadolu zaobserwowano podobną prawidłowość. Dawki ED₅₀ dla „kombinacji” TR+WFKS były około 2-krotnie wyższe niż dla „kombinacji” TR+DOKS. Oznacza to, że również w przypadku łącznego podawania leków działanie wenlafaksyny i tramadolu jest słabsze niż doksepy i tramadolu.

4.6.2. Bezpośrednie porównanie siły działania leków

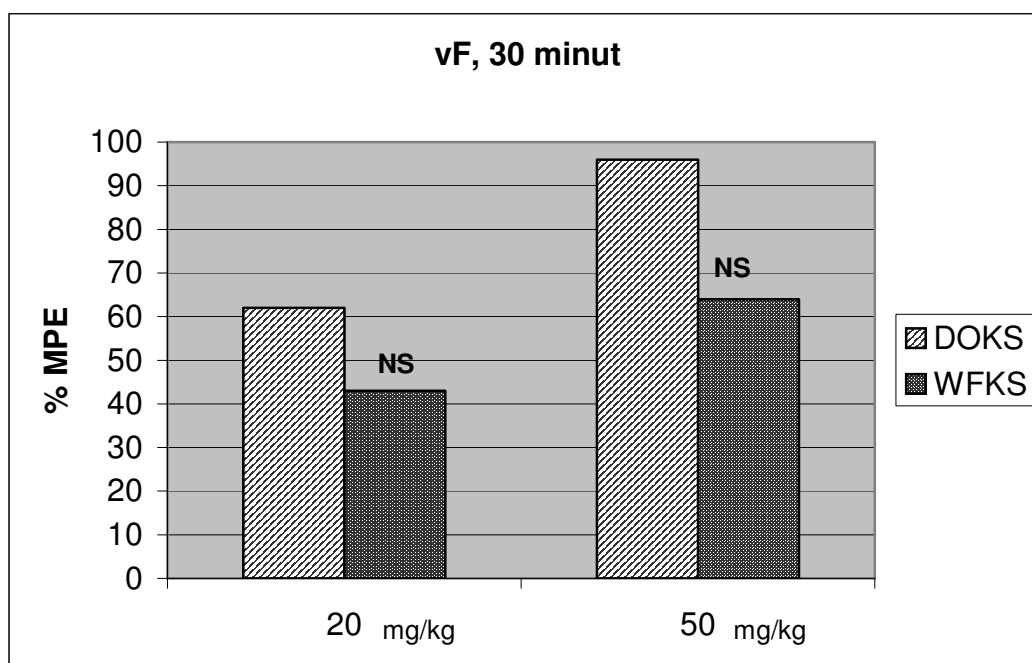
Na ryc. 18, 19, 20 i 21 zostały zestawione wartości odsetkowe maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (%MPE) w osłabianiu hiperalgezji termicznej i mechanicznej alodynii (test odsuwania łapy oraz test vonFrey'a odpowiednio) dla doksepy i wenlafaksyny. Do porównania zostały wybrane działające dawki leków (20 mg/kg i 50 mg/kg masy szczura) w dwóch punktach czasowych (30 i 60 minut po podaniu).



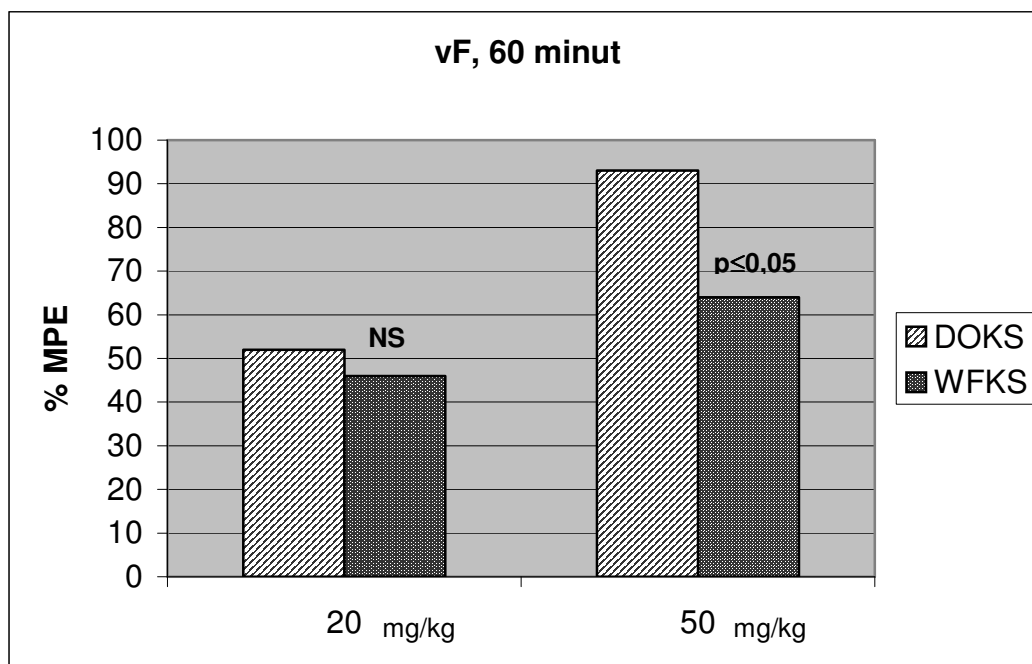
Ryc. 18. Porównanie siły działania doksepy (DOKS) i wenlafaksyny (WFKS) w dawkach 20 i 50 mg/kg w teście odsuwania łapy (PWD) 30 minut po podaniu leku. (NS – różnica nieistotna statystycznie). Wyniki przedstawiono jako %MPE.



Ryc. 19. Porównanie siły działania doksepy (DOKS) i wenlafaksyny (WFKS) w dawkach 20 i 50 mg/kg w teście odsuwania łapy (PWD) 60 minut po podaniu leku. (NS – różnica nieistotna statystycznie). Wyniki przedstawiono jako %MPE.



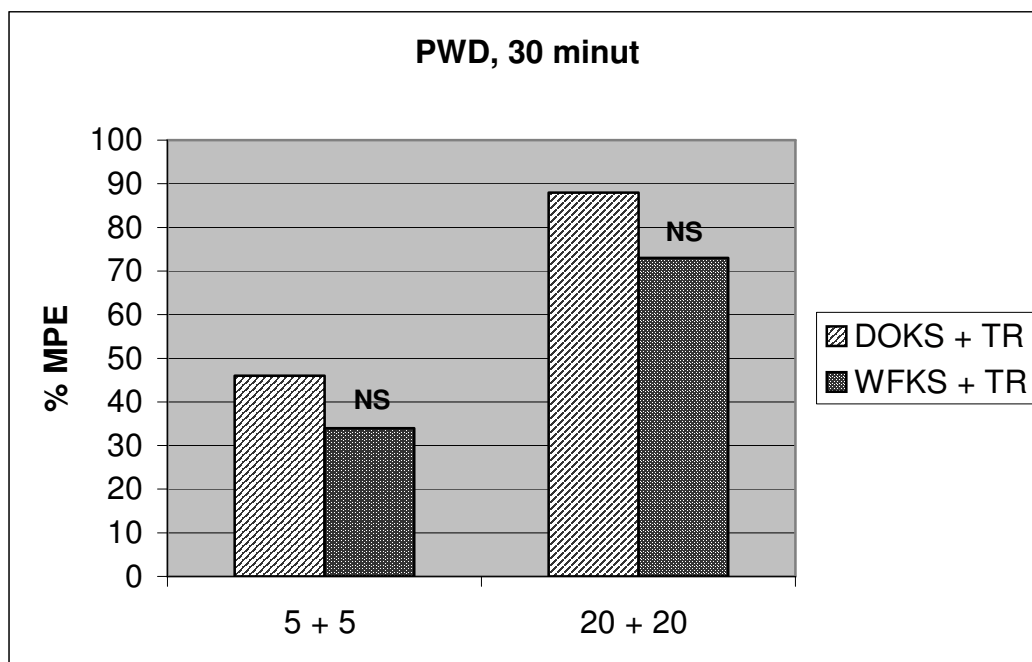
Ryc. 20. Porównanie siły działania doksepy (DOKS) i wenlafaksyny (WFKS) w dawkach 20 i 50 mg/kg w teście vonFrey'a (vF) 30 minut po podaniu leku. (NS – różnica nieistotna statystycznie). Wyniki przedstawiono jako %MPE.



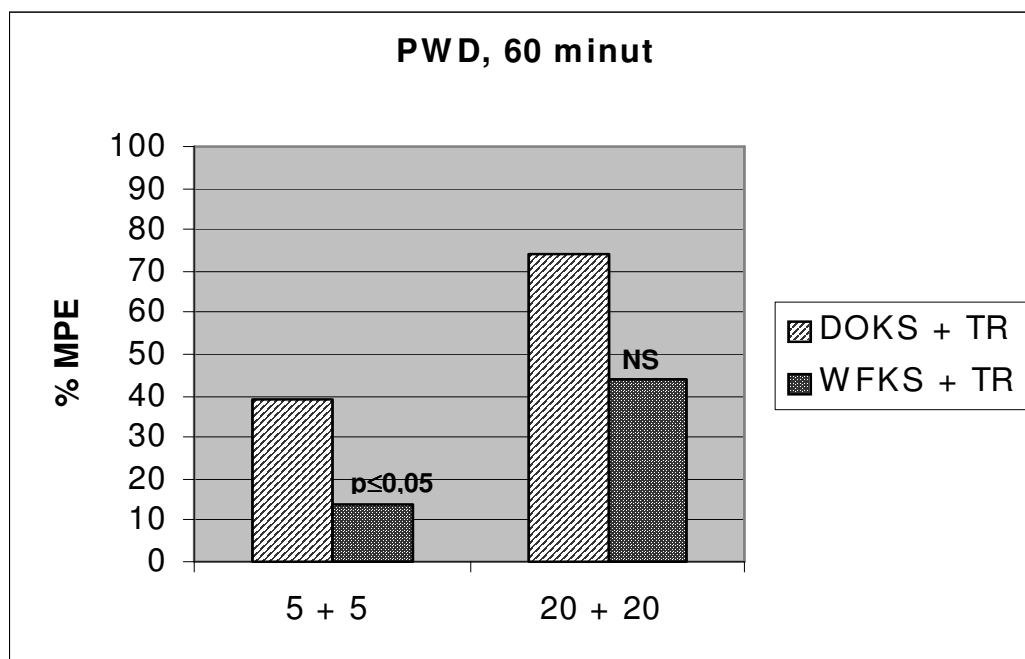
Ryc. 21. Porównanie siły działania doksepy (DOKS) i wenlafaksyny (WFKS) w dawkach 20 i 50 mg/kg w teście vonFrey'a (vF) 60 minut po podaniu leku. (NS – różnica nieistotna statystycznie). Wyniki przedstawiono jako %MPE.

Zaobserwowano wyraźnie silniejsze działanie doksepy niż wenlafaksyny zastosowanych w równoważnych dawkach. W teście odsuwania łapy (PWD) dla dawek 50 mg/kg masy szczura różnice były znamienne statystycznie w 30 i 60 minucie po podaniu leków. W teście vonFrey'a (vF) różnice były znamienne statystycznie dla dawek 50 mg/kg masy szczura w 60 minucie po podaniu leków. W przypadku dawek 20 mg/kg masy szczura różnice pomiędzy lekami nie były znamienne statystycznie, natomiast zaobserwowano tendencję do silniejszego działania doksepy.

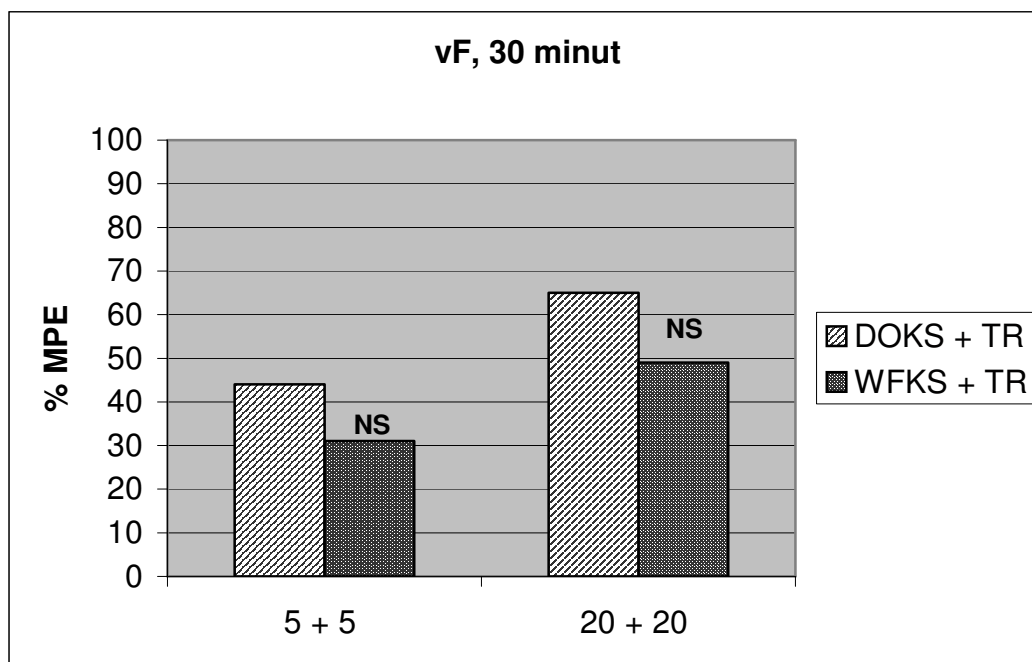
Na ryc. 22, 23, 24, 25 zostały zestawione odsetki maksymalnego możliwego efektu (%MPE) w osłabianiu hiperalgezji termicznej i mechanicznej alodynii (odpowiednio test PWD oraz vF) dla „kombinacji” tramadolu z doksepiną i tramadolu z wenlafaksyną. Do porównania zostały wybrane działające dawki leków (5+5 mg/kg oraz 20+20 mg/kg masy szczura) w dwóch punktach czasowych (30 i 60 minut po podaniu leków).



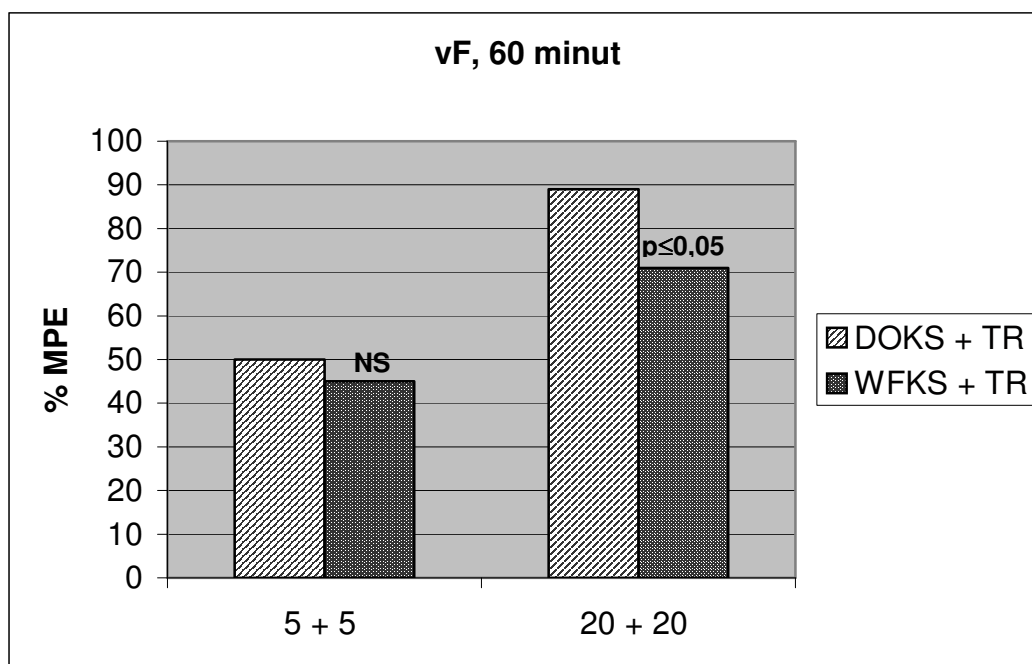
Ryc. 22. Porównanie siły działania łącznego podania dokseptyny i tramadolu (DOKS + TR) z wenlafaksyną i tramadolem (WFKS + TR) w dawkach 5+5 i 20+20 mg/kg w teście odstawiania łapy (PWD) 30 minut po podaniu leków. (NS – różnica nieistotna statystycznie). Wyniki przedstawiono jako %MPE.



Ryc. 23. Porównanie siły działania łącznego podania dokseptyny i tramadolu (DOKS + TR) z wenlafaksyną i tramadolem (WFKS + TR) w dawkach 5+5 i 20+20 mg/kg w teście odstawiania łapy (PWD) 60 minut po podaniu leków. (NS – różnica nieistotna statystycznie). Wyniki przedstawiono jako %MPE.



Ryc. 24. Porównanie siły działania łącznego podania doksepiny i tramadolu (DOKS + TR) z wenlafaksyną i tramadolem (WFKS + TR) w dawkach 5+5 i 20+20 mg/kg w teście vonFrey'a (vF) 30 minut po podaniu leków. (NS – różnica nieistotna statystycznie). Wyniki przedstawiono jako %MPE.



Ryc. 25. Porównanie siły działania łącznego podania doksepiny i tramadolu (DOKS + TR) z wenlafaksyną i tramadolem (WFKS + TR) w dawkach 5+5 i 20+20 mg/kg w teście vonFrey'a (vF) 60 minut po podaniu leków. (NS – różnica nieistotna statystycznie). Wyniki przedstawiono jako %MPE.

Zaobserwowano wyraźnie silniejsze działanie „kombinacji” tramadolu z doksepiną niż tramadolu z wenlafaksyną zastosowanych w równoważnych dawkach. W teście

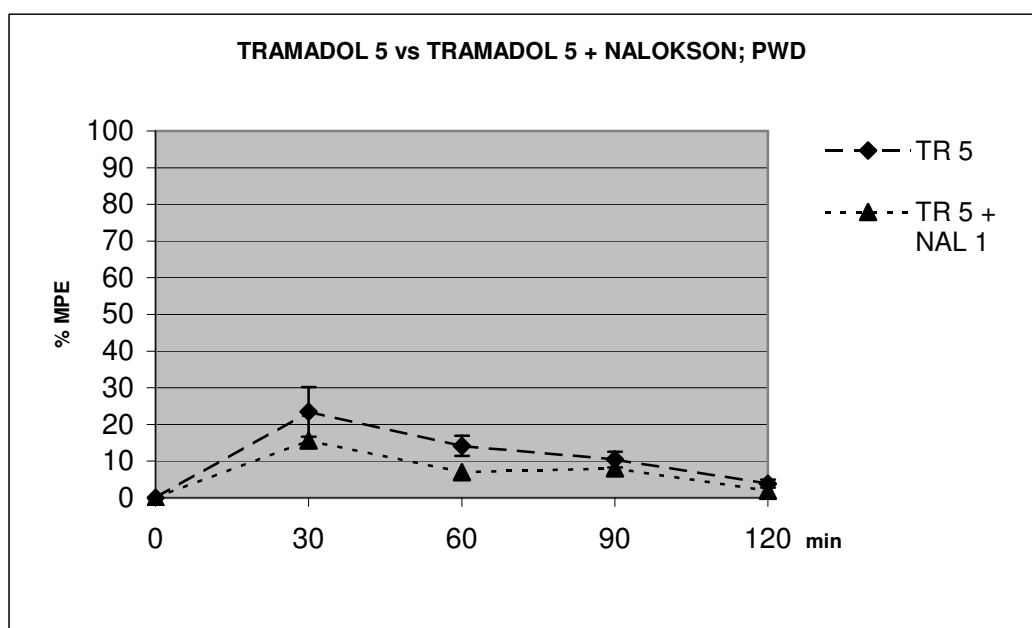
odsuwania łapy (PWD) dla dawek 5+5 mg/kg masy szczura różnice były znamienne statystycznie w 60 minucie po podaniu leków. W teście vonFrey'a (vF) różnice były znamienne statystycznie dla dawek 20+20 mg/kg masy szczura w 60 minucie po podaniu leków. Dla pozostałych dawek i punktów czasowych różnice pomiędzy „kombinacjami” leków nie były znamienne statystycznie, natomiast zaobserwowano tendencję do silniejszego działania „kombinacji” tramadolu z doksepina.

4.7. Skuteczność tramadolu po wcześniejszym podaniu naloksonu

Celem oceny skuteczności tramadolu po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu hiperalgezji termicznej oraz mechanicznej alodyni podawano dootrzewnowo nalokson w dawce 1 mg/kg masy szczura, a następnie po 15 minutach tramadol w dawkach 5 mg/kg i 20 mg/kg masy szczura. Wrażliwość na bodźce termiczne oraz mechaniczne oceniana była w 30, 60, 90 oraz 120 minucie po podaniu tramadolu.

4.7.1. Termiczna hiperalgezja

Dokonano porównania skuteczności tramadolu podawanego samodzielnie w dawkach 5 mg/kg i 20 mg/kg masy szczura ze skutecznością tramadolu w tych samych dawkach podanego po wcześniejszej iniekcji naloksonu.

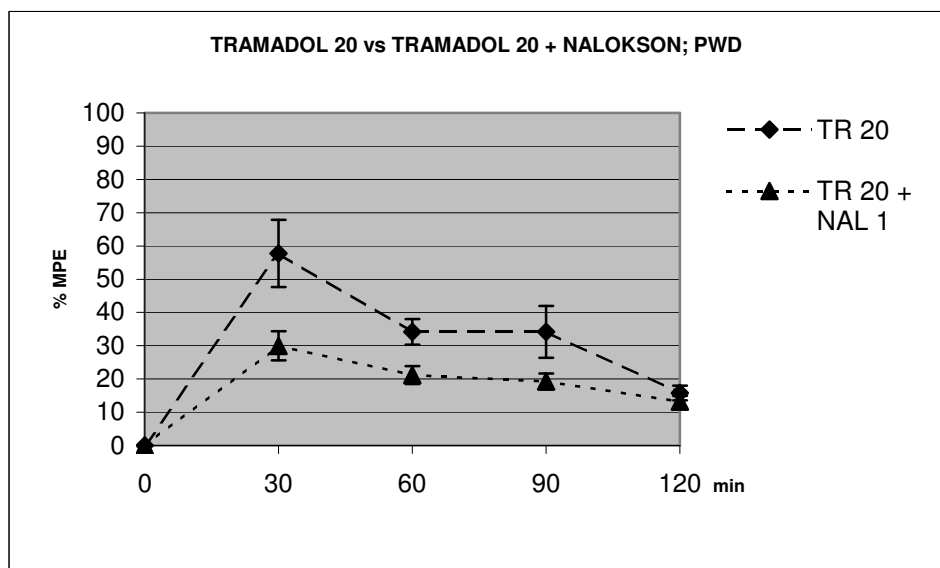


Ryc. 26. Porównanie skuteczności tramadolu w dawce 5 mg/kg ze skutecznością tramadolu w tej samej dawce zastosowanego po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu hiperalgezji termicznej.

TR 5 – podanie tramadolu w dawce 5 mg/kg

TR 5 + NAL 1 – podanie tramadolu w dawce 5 mg/kg poprzedzone podaniem naloksonu w dawce 1 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab.IV i XX)



Ryc. 27. Porównanie skuteczności tramadolu w dawce 20 mg/kg ze skutecznością tramadolu w tej samej dawce zastosowanego po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu hiperalgezji termicznej.

TR 20 – podanie tramadolu w dawce 20 mg/kg

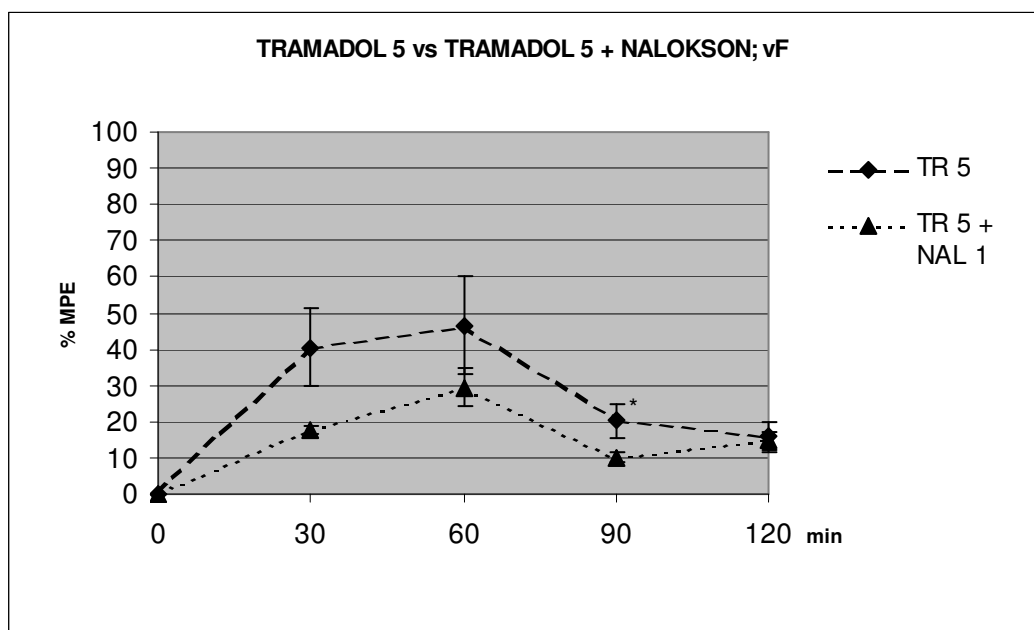
TR 20 + NAL 1 – podanie tramadolu w dawce 20 mg/kg poprzedzone podaniem naloksonu w dawce 1 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. IV i XX)

Zauważono wyraźną tendencję do zmniejszania siły działania tramadolu po wcześniejszym podaniu naloksonu, nie wykazano jednak istnienia różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami zarówno w przypadku dawki 5 mg/kg, jak i 20 mg/kg masy szczura. Obliczono odsetek utraconego efektu przeciwbólowego wynikający z zablokowania receptorów opioidowych naloksonem. Wynosił on 39,4% dla dawki 5 mg/kg oraz 36,5% dla dawki 20 mg/kg.

4.7.2. Mechaniczna alodynia

Dokonano porównania skuteczności tramadolu podawanego samodzielnie w dawkach 5 mg/kg i 20 mg/kg masy szczura ze skutecznością tramadolu w tych samych dawkach podanego po wcześniejszej iniekcji naloksonu.



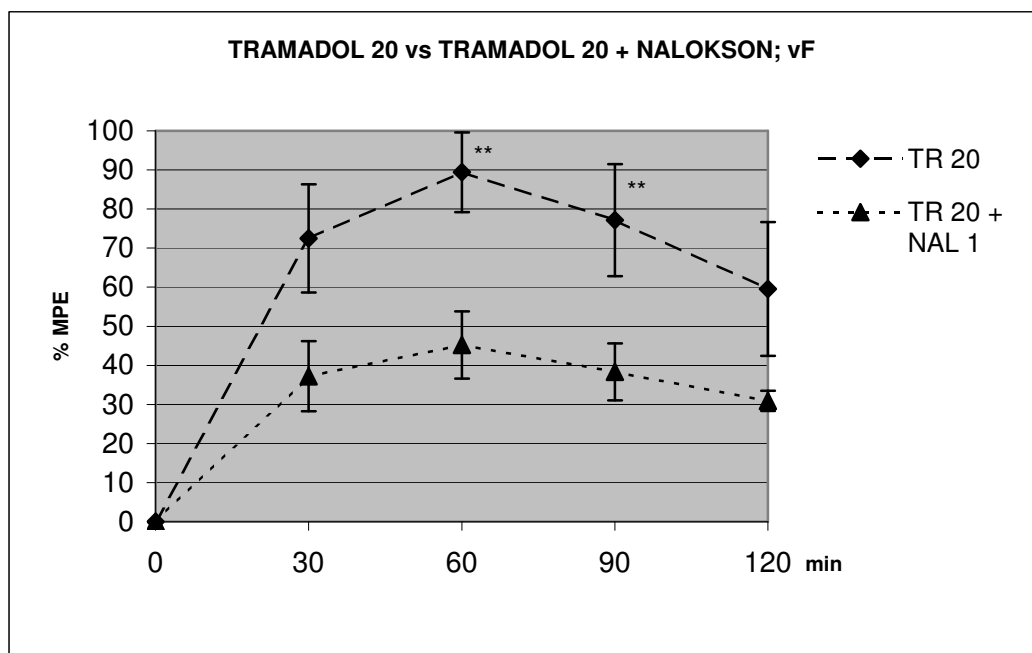
Ryc. 28. Porównanie skuteczności tramadolu w dawce 5 mg/kg ze skutecznością tramadolu w tej samej dawce zastosowanego po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu mechanicznej alodynii.

(* $p \leq 0.1$ w stosunku do grupy z naloksonem, wynik na granicy istotności statystycznej)

TR 5 – podanie tramadolu w dawce 5 mg/kg

TR 5 + NAL 1 – podanie tramadolu w dawce 5 mg/kg poprzedzone podaniem naloksonu w dawce 1 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. XX i XXXVIII)



Ryc. 29. Porównanie skuteczności tramadolu w dawce 20 mg/kg ze skutecznością tramadolu w tej samej dawce zastosowanego po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu mechanicznej alodynii.

(** $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy z naloksonem)

TR 20 – podanie tramadolu w dawce 20 mg/kg

TR 20 + NAL 1 – podanie tramadolu w dawce 20 mg/kg poprzedzone podaniem naloksonu w dawce 1 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. XX i XXXVIII)

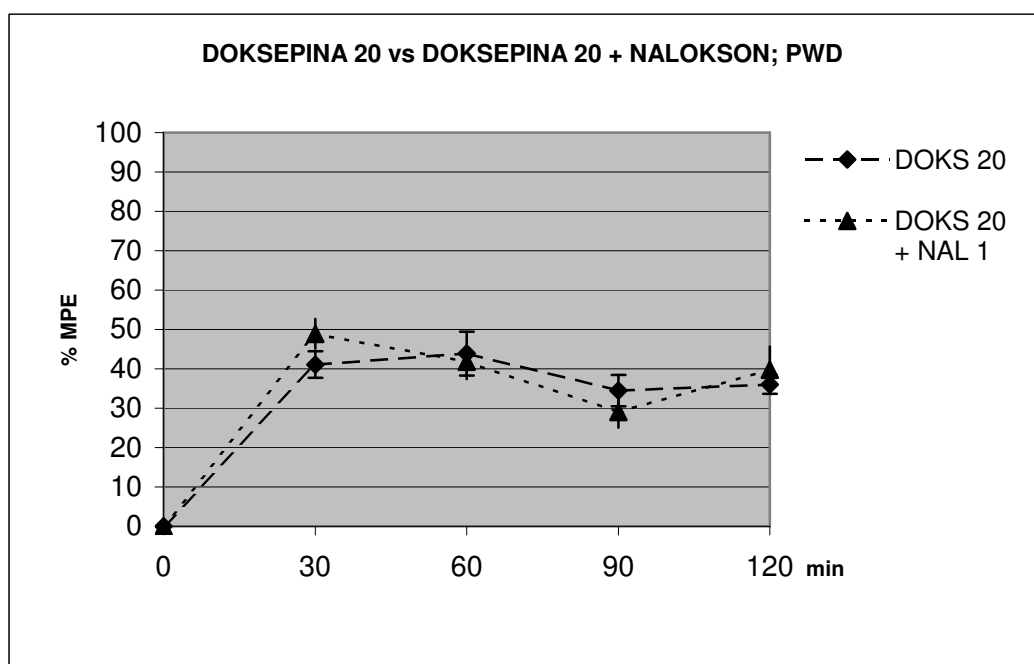
Zauważono znamienne zmniejszenie siły działania tramadolu po wcześniejszym podaniu naloksonu w przypadku dawki 20 mg/kg. Wyniki były istotne statystycznie w 60 i 90 minucie po podaniu leku. W przypadku tramadolu w dawce 5 mg/kg zauważono bardzo wyraźną tendencję do zmniejszania siły działania leku (w 90 minucie wynik był na granicy znamienności statystycznej). Obliczono odsetek utraconego efektu przeciwbólowego wynikający z zablokowania receptorów opioidowych naloksonem. Wynosił on 37,5% dla dawki 5 mg/kg oraz 49,1% dla dawki 20 mg/kg.

4.8. Skuteczność doksepiry po wcześniejszym podaniu naloksonu

Celem oceny skuteczności doksepiry po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu hiperalgezji termicznej oraz mechanicznej alodyni podawano dootrzewnowo nalokson w dawce 1 mg/kg masy szczura, a następnie po 15 minutach doksepinę w dawkach 20 mg/kg i 50 mg/kg masy szczura. Wrażliwość na bodźce termiczne oraz mechaniczne oceniana była w 30, 60, 90 oraz 120 minucie po podaniu doksepiry.

4.8.1. Termiczna hiperalgezja

Dokonano porównania skuteczności doksepiry podawanej samodzielnie w dawkach 20 mg/kg i 50 mg/kg masy szczura ze skutecznością doksepiry w tych samych dawkach podanej po wcześniejszej iniekcji naloksonu.

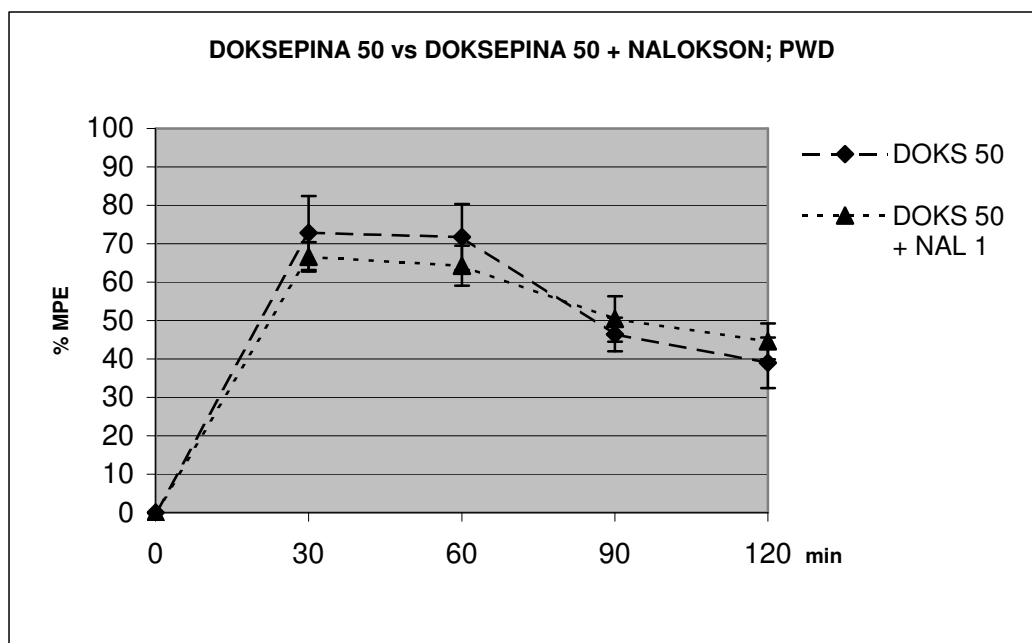


Ryc. 30. Porównanie skuteczności doksepiry w dawce 20 mg/kg ze skutecznością doksepiry w tej samej dawce zastosowanej po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu termicznej hiperalgezji.

DOKS 20 – podanie doksepiry w dawce 20 mg/kg

DOKS 20 + NAL 1 – podanie doksepiry w dawce 20 mg/kg poprzedzone podaniem naloksonu w dawce 1 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. VI i XVIII)



Ryc. 31. Porównanie skuteczności doksepiny w dawce 50 mg/kg ze skutecznością doksepiny w tej samej dawce zastosowanej po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu termicznej hiperalgezji.

DOKS 50 – podanie doksepiny w dawce 50 mg/kg

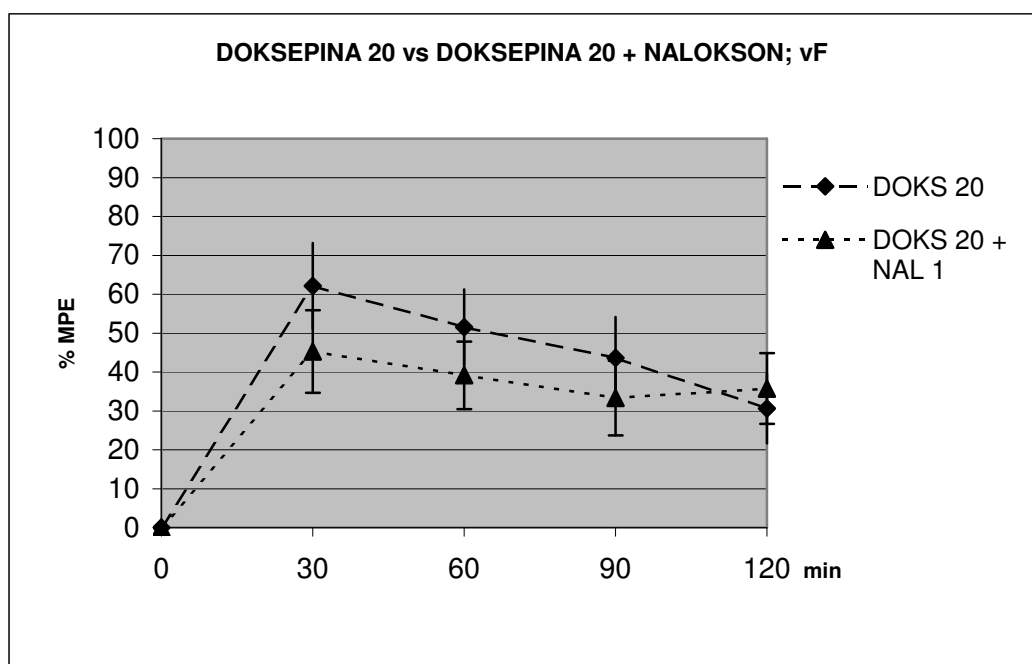
DOKS 50 + NAL 1 – podanie doksepiny w dawce 50 mg/kg poprzedzone podaniem naloksonu w dawce 1 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. VI i XVIII)

Nie zaobserwowano zmniejszenia siły działania doksepiny po wcześniejszym podaniu naloksonu w stosunku do doksepiny podawanej samodzielnie zarówno w przypadku dawki 20 mg/kg jak i 50 mg/kg masy szczura.

4.8.2. Mechaniczna alodynia

Dokonano porównania skuteczności doksepiny podawanej samodzielnie w dawkach 20 mg/kg i 50 mg/kg masy szczura ze skutecznością doksepiny w tych samych dawkach podanej po wcześniejszej iniekcji naloksonu.

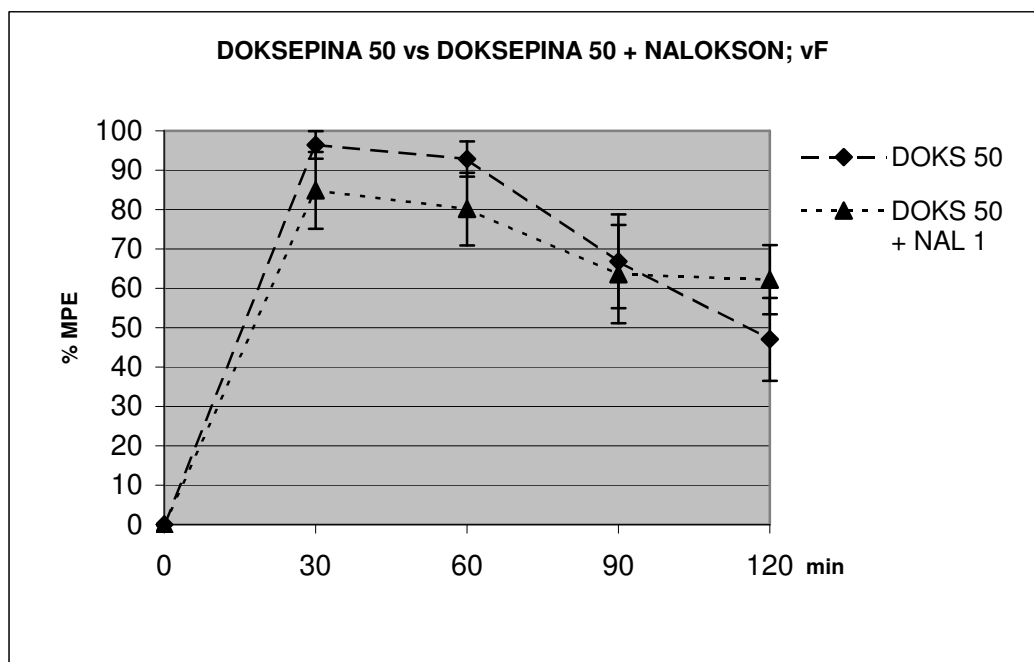


Ryc. 32. Porównanie skuteczności doksepiny w dawce 20 mg/kg ze skutecznością doksepiny w tej samej dawce zastosowanej po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu mechanicznej alodynii.

DOKS 20 – podanie doksepiny w dawce 20 mg/kg

DOKS 20 + NAL 1 – podanie doksepiny w dawce 20 mg/kg poprzedzone podaniem naloksonu w dawce 1 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie ± błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. XXIV i XXXVI)



Ryc. 33. Porównanie skuteczności doksepyiny w dawce 50 mg/kg ze skutecznością doksepyiny w tej samej dawce zastosowanej po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu mechanicznej alodyni.

DOKS 50 – podanie doksepyiny w dawce 50 mg/kg

DOKS 50 + NAL 1 – podanie doksepyiny w dawce 50 mg/kg poprzedzone podaniem naloksonu w dawce 1 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. XXIV i XXXVI)

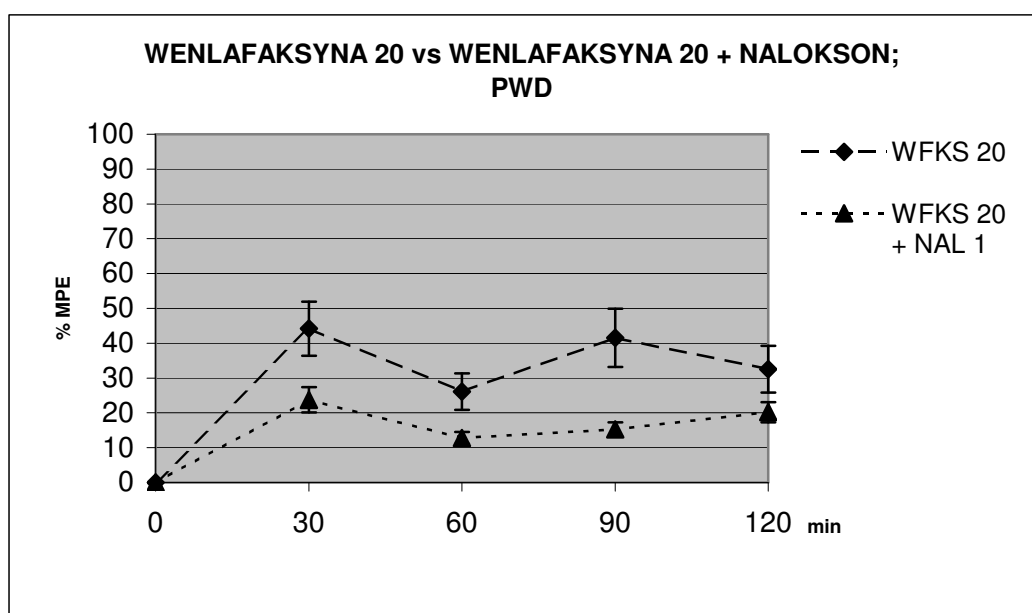
Nie zaobserwowano zmniejszenia siły działania doksepyiny po wcześniejszym podaniu naloksonu w stosunku do doksepyiny podawanej samodzielnie zarówno w przypadku dawki 20 mg/kg jak i 50 mg/kg masy szczura.

4.9. Skuteczność wenlafaksyny po wcześniejszym podaniu naloksonu

Celem oceny skuteczności wenlafaksyny po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu hiperalgezji termicznej oraz mechanicznej alodynii podawano dootrzewnowo nalokson w dawce 1 mg/kg masy szczura, a następnie po 15 minutach wenlafaksynę w dawkach 20 mg/kg i 50 mg/kg masy szczura. Wrażliwość na bodźce termiczne oraz mechaniczne oceniana była w 30, 60, 90 oraz 120 minucie po podaniu wenlafaksyny.

4.9.1. Termiczna hiperalgezja

Dokonano porównania skuteczności wenlafaksyny podawanej samodzielnie w dawkach 20 mg/kg i 50 mg/kg masy szczura ze skutecznością wenlafaksyny w tych samych dawkach podanej po wcześniejszej iniekcji naloksonu.

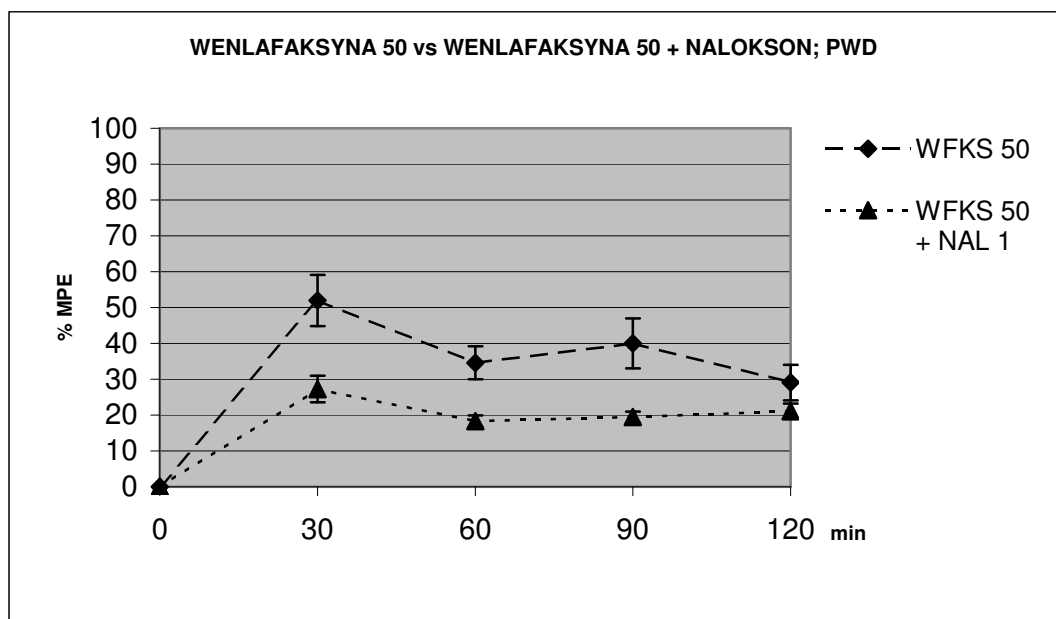


Ryc. 34. Porównanie skuteczności wenlafaksyny w dawce 20 mg/kg ze skutecznością wenlafaksyny w tej samej dawce zastosowanej po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu termicznej hiperalgezji.

WFKS 20 – podanie wenlafaksyny w dawce 20 mg/kg

WFKS 20 + NAL 1 – podanie wenlafaksyny w dawce 20 mg/kg poprzedzone podaniem naloksonu w dawce 1 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie ± błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. VIII i XVI)



Ryc. 35. Porównanie skuteczności wenlafaksyny w dawce 50 mg/kg ze skutecznością wenlafaksyny w tej samej dawce zastosowanej po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu termicznej hiperalgezji.

WFKS 50 – podanie wenlafaksyny w dawce 50 mg/kg

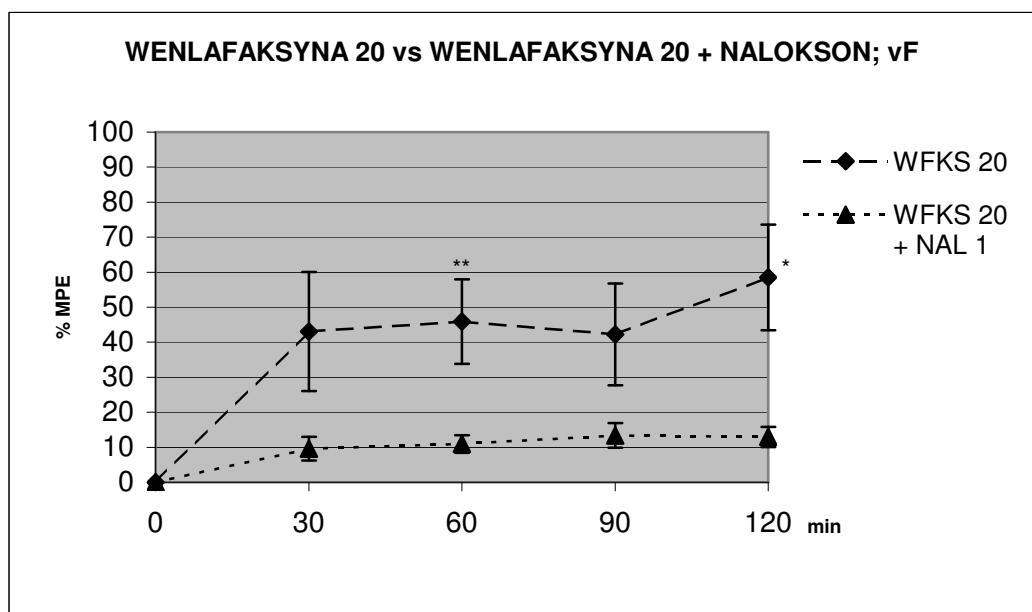
WFKS 50 + NAL 1 – podanie wenlafaksyny w dawce 50 mg/kg poprzedzone podaniem naloksonu w dawce 1 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. VIII i XVI)

Zauważono wyraźną tendencję do zmniejszania siły działania wenlafaksyny po wcześniejszym podaniu naloksonu, nie wykazano jednak istnienia różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami zarówno w przypadku dawki 20 mg/kg jak i 50 mg/kg masy szczura. Obliczono odsetek utraconego efektu przeciwbólowego wynikający z zablokowania receptorów opioidowych naloksonem. Wynosił on 49,5% dla dawki 20 mg/kg oraz 43,4% dla dawki 50 mg/kg.

4.9.2. Mechaniczna alodynia

Dokonano porównania skuteczności wenlafaksyny podawanej samodzielnie w dawkach 20 mg/kg i 50 mg/kg masy szczura ze skutecznością wenlafaksyny w tych samych dawkach podanej po wcześniejszej iniekcji naloksonu.



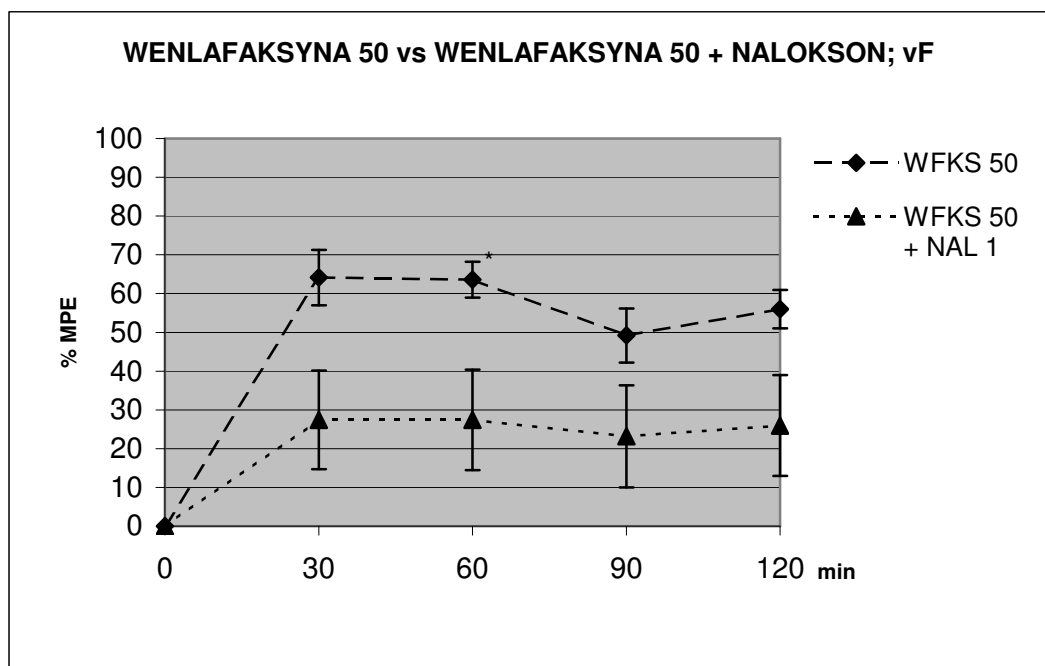
Ryc. 36. Porównanie skuteczności wenlafaksyny w dawce 20 mg/kg ze skutecznością wenlafaksyny w tej samej dawce zastosowanej po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu mechanicznej alodynii.

(* $p \leq 0,05$ w stosunku do grupy z naloksonem; * $p \leq 0,01$ w stosunku do grupy z naloksonem, wynik na granicy istotności statystycznej)

WFKS 20 – podanie wenlafaksyny w dawce 20 mg/kg

WFKS 20 + NAL 1 – podanie wenlafaksyny w dawce 20 mg/kg poprzedzone podaniem naloksonu w dawce 1 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. XXVI i XXXIV)



Ryc. 37. Porównanie skuteczności wenlafaksyny w dawce 50 mg/kg ze skutecznością wenlafaksyny w tej samej dawce zastosowanej po wcześniejszym podaniu naloksonu w osłabianiu mechanicznej alodynii.

(* $p \leq 0,1$ w stosunku do grupy z naloksonem, wynik na granicy istotności statystycznej)

WFKS 50 – podanie wenlafaksyny w dawce 50 mg/kg

WFKS 50 + NAL 1 – podanie wenlafaksyny w dawce 50 mg/kg poprzedzone podaniem naloksonu w dawce 1 mg/kg

(Wyniki przedstawione są jako % MPE (średnie \pm błąd standardowy). Wartości MPE zostały przedstawione w aneksie w Tab. XXVI i XXXIV)

Zauważono istotne statystycznie zmniejszenie siły działania wenlafaksyny po wcześniejszym podaniu naloksonu w przypadku dawki 20 mg/kg w 60 i 120 minucie po podaniu leku. W przypadku wenlafaksyny w dawce 50 mg/kg zauważono bardzo wyraźną tendencję do zmniejszania siły działania wenlafaksyny (w 60 minucie po podaniu leku wynik był na granicy istotności statystycznej). Obliczono odsetek utraconego efektu przeciwbólowego wynikający z zablokowania receptorów opioidowych naloksonem. Wynosił on 75,0% dla dawki 20 mg/kg oraz 55,21% dla dawki 50 mg/kg.

4.10. Patologiczne reakcje zwierząt

Nie zaobserwowano żadnych patologicznych reakcji zwierząt, które mogłyby być odniesione do działania badanych substancji zarówno podawanych samodzielnie, jak i łącznie.

5. DYSKUSJA

W leczeniu bólu neuropatycznego, z uwagi na jego złożony charakter oraz znaczne trudności terapeutyczne, stosuje się leczenie wielokierunkowe, w którego skład wchodzi: farmakoterapia, psychoterapia, rehabilitacja, fizykoterapia, techniki inwazyjne i inne. W wielu przypadkach podawanie jednego leku nie jest wystarczające i konieczne staje się stosowanie wielu leków o różnych mechanizmach działania w celu uśmierzania lub złagodzenia dolegliwości bólowych. Często praktyką kliniczną jest łączne podawanie tramadolu z lekami przeciwdepresyjnymi. Skuteczność tramadolu i leków przeciwdepresyjnych wykazano w szeregu badań klinicznych [Apaydin i wsp. 2000, Boreau i wsp. 2003, Harati i wsp. 1998, Oliva i wsp. 2002, Sindrup i Jensen 1999, Tsai i wsp. 2000], natomiast niewiele jest doniesień w literaturze medycznej dotyczących interakcji tych leków, co odnosi się zarówno do badań w populacji ludzkiej, jak i na zwierzętach. Biorąc pod uwagę istnienie zbliżonych mechanizmów działania wspomnianych substancji, można podejrzewać istnienie interakcji pomiędzy nimi, w związku z czym podjęto prezentowane badania własne. Do badań wybrano dwa leki przeciwdepresyjne z różnych grup: doksepinę jako przedstawiciela trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych o ugruntowanej pozycji w leczeniu bólu [Finnerup i wsp. 2005] oraz wenlafaksynę (selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny), lek nowej generacji pozbawiony wielu uciążliwych działań niepożądanych cechujących TLPD i znajdujący coraz większe uznanie w leczeniu bólu przewlekłego [Finnerup i wsp. 2005].

Natomiast skuteczność tramadolu w leczeniu bólu neuropatycznego została potwierdzona w szeregu badań przeprowadzonych zarówno u zwierząt, jak i u ludzi [Apaydin i wsp. 2000, Boreau i wsp. 2003, Harati i wsp. 1998, Oliva i wsp. 2002, Sindrup i Jensen 1999, Tsai i wsp. 2000]. Wyniki prezentowane w niniejszej pracy pozostają w zgodności z wcześniejszymi doniesieniami. Apaydin i wsp. w 2000 roku wykazał skuteczność jednorazowego podania tramadolu u szczurów z mononeuropatią rozwiniętą po luźnym podwiązaniu nerwu kulszowego. Autorzy oceniali podniesienie progu bólowego przy ucisku na łapę manifestowaną wokalizacją (mechaniczna hiperalgezia). Obserwowano dawkozależne działanie tramadolu trwające do 120 minuty po podaniu. Maksymalny efekt przeciwbólowy wystąpił między 40 a 50 minutą po podaniu leku w dawce 10 mg/kg i stanowił wzrost progu bólowego na bodziec mechaniczny do 450% wartości wyjściowych. Wyniki prezentowanych badań potwierdzają skuteczność tramadolu w zmniejszaniu odpowiedzi bólowej na bodziec mechaniczny, jednakże w badaniach własnych oceniano zmniejszenie nasilenia odpowiedzi bólowej na bodźce dotykowe wywołane przy użyciu filamentów vonFrey'a (alodynia), natomiast w badaniach Apaydin'a i wsp. oceniano zmniejszenie odpowiedzi bólowej na bodźce bólowe - ucisk

na łapę (hiperalgezia). W obu doświadczeniach działanie przeciwbólowe utrzymywało się do 120 minuty po podaniu tramadolu. W prezentowanych badaniach maksymalne działanie tramadolu odnotowano w 60 minucie (podobnie jak w badaniach Apaydin'a i wsp.) i stanowiło ono 89,4% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (%MPE).

Inni badacze oceniali skuteczność tramadolu podawanego w dawkach 10, 20 i 30 mg/kg masy szczura w zmniejszaniu nasilenia hiperalgezji termicznej w modelu bólu neuropatycznego przeprowadzonego metodą luźnego podwiązania nerwu kulszowego (CCI). Autorzy wykazali dawkozależne zmniejszenie nasilenia termicznej hiperalgezji (test odsuwania łapy w odpowiedzi na bodziec termiczny) zarówno po podaniach jednorazowych, jak i po podaniach przewlekłych (7 dni) [Tsai i wsp. 2000]. Wyniki te są zgodne z wynikami badań własnych, bowiem wykazano, że tramadol dawkozależnie zmniejszał również nasilenie termicznej hiperalgezji w podobnym teście behawioralnym, a działanie utrzymywało się do 60 minuty po podaniu. Maksymalne działanie odnotowano w 30 minucie i stanowiło ono 57,7% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (%MPE).

Tramadol jest również skuteczny w zmniejszaniu nasilenia bólu zapalnego. Oliva i wsp. [2002] udowodnili, że podanie dootrzewnowo dawek 2 i 4 mg/kg masy szczura zmniejsza zachowania bólowe zwierząt w drugiej fazie testu formalinowego. Wyliczone przez autorów dawki niezbędne do osiągnięcia 50% maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego (ED_{50}) wynosiły 0,87 mg/kg [$CI_{95\%}$ (0,67 - 1,06)]. Są to wyniki istotnie niższe niż wyliczone na podstawie wyników własnych prezentowanych doświadczeń, gdzie ED_{50} dla mechanicznej alodynii wynosiła $4,67 \pm 1,75$, natomiast ED_{50} dla termicznej hiperalgezji wynosiła $14,68 \pm 7,35$, co może sugerować silniejsze działanie tramadolu w bólu zapalnym, niż w bólu neuropatycznym. Jednakże porównanie wyników pomiędzy dwoma badaniami może być obarczone dużym błędem wynikającym z odmiennej metodyki doświadczeń, dlatego też potwierdzenie tej tezy wymaga dalszych badań.

Liczne badania eksperymentalne przeprowadzone na zwierzętach, jak i kliniczne dowodzą, że powinowactwo tramadolu do receptorów opioidowych jest zbyt małe, aby w pełni tłumaczyć siłę działania analgetycznego leku w bólu neuropatycznym. Ponadto nalokson powoduje tylko częściowe zniesienie analgezji wywołanej podaniem tramadolu [Carlsson i Jurna 1987, Collar i wsp. 1993, Giusti i wsp. 1997, Raffa i wsp. 1992, Saynok 1989]. Apaydin i wsp. w 2000 roku wykazali skuteczność tramadolu podawanego dootrzewnowo w zmniejszaniu bólu neuropatycznego wywołanego luźnym podwiązaniem nerwu kulszowego (CCI). Lek podawany w dawkach 2,5, 5 i 10 mg/kg masy szczura w sposób dawkozależny obniżał próg bólowy w teście ucisku na łapę (*Paw Pressure*). Około 45% działania tramadolu w dawce 10 mg/kg było antagonizowane przez nalokson w dawce 1 mg/kg. Podobne wyniki uzyskano w prezentowanych badaniach własnych,

gdzie 49,1% efektu przeciwbólowego tramadolu w dawce 20 mg/kg było antagonizowane przez nalokson (w dawce 1 mg/kg) w teście vonFrey'a; w teście odsuwania łapy odsetek ten wynosił 36,5%. Za pozostałą część działania tramadolu odpowiada aktywacja serotoninerгіcznego i noradrenergicznego zstępującego układu antynocyceptywnego. Uwalnianie zarówno 5-HT, jak i NA na zakończeniach neuronów zstępujących w rdzeniu kręgowym powoduje hamowanie przekaźnictwa impulsów bólowych w neuronach rogów tylnych rdzenia kręgowego, bezpośrednio lub za pośrednictwem neuronów wstawkowych [Raffa i wsp. 1992]. Nieopiodowy mechanizm analgezji potwierdzono w badaniach eksperymentalnych, w których dodanie antagonistów serotoniny (ritanseryny) i noradrenaliny (johimbiny) do naloksonu powodowało całkowite zniesienie analgezji wywołanej tramadolem [Driessen i Reimann 1992, Kayser i wsp. 1992]. Natomiast Oliva i wsp. w 2002 roku wykazali, że komponent opiodowy działania tramadolu nie ma praktycznie znaczenia w hamowaniu bólu zapalnego wywołanego podaniem formaliny do łapy szczura. Za działanie leku odpowiadała modulacja układu serotoninowego, która jest w większości antagonizowana przez katanserynę (antagonistę receptorów 5-HT₂). Ponadto w badaniach klinicznych zaobserwowano osłabienie działania przeciwbólowego tramadolu po podaniu ondansetronu, który jest antagonistą receptorów 5-HT₃ w rdzeniu kręgowym [Arcioni i wsp. 2002].

Przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w 2005 roku przez Finnerup'a i wsp. wykazał, że tramadol skutecznie zmniejsza nasilenie bólu neuropatycznego u ludzi. NNT_{50%} (przy przedziale ufności 95%) wynosiło 3,9 (2,7 - 6,7). Tramadol jest skuteczny w leczeniu neuropatii obwodowych, polineuropatii oraz neuralgii popółpaścowej [Finnerup i wsp. 2005]. Do najczęstszych działań niepożądanych leku należą nudności, wymioty, nadmierna potliwość, senność, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, ortostatyczny spadek ciśnienia tętniczego [Vickers i wsp. 1992]. Rzadko występuje depresja oddechowa i układu krążenia [Vickers i wsp. 1992]. W prezentowanych badaniach własnych nie zaobserwowano żadnych patologicznych zachowań zwierząt po podaniu tramadolu.

Doksepina, przedstawiciel leków przeciwdepresyjnych cechujący się większą lipofilnością w stosunku do innych leków z tej grupy [Feinmann 1985, Molina i wsp. 1990] została zastosowana wcześniej w badaniach prowadzonych przez Wordliczka i wsp. [2001]. Wykazano jej skuteczność po podaniach dootrzewnowych metodą „analgezji z wyprzedzeniem” w podnoszeniu progu bólowego dla bodźca mechanicznego w formalinowym modelu bólu zapalnego. Doksepina w dawce 10 i 30 mg/kg podana 30 minut przed iniekcją formaliny do łapy szczura istotnie statystycznie podnosiła próg bólowy dla bodźca mechanicznego w teście ucisku na łapę (*Paw Pressure*). [Wordliczek i wsp. 2001]

Wordliczek i wsp. w 2005 roku wykazali ponadto skuteczność doksepiry podawanej nardzeniowo w dawce 62,5 µg/kg w zmniejszaniu progów bólowych w teście ucisku na łapę, zmniejszaniu częstości zachowań bólowych zwierząt oraz nasileniu analgezji wywołanej przez morfinę w formalinowym modelu bólu zapalnego. Podobne wyniki uzyskał Gerner i wsp. [2006]: nardzeniowe podanie doksepiry miało działanie antynocyceptywne porównywalne do nardzeniowo podawanej bupiwakainy. W prezentowanych badaniach własnych oceniano skuteczność doksepiry w innym modelu bólu – w bólu neuropatycznym. Lek podawano po wywołaniu bólu (inaczej niż w badaniach Wordliczka i wsp. [2001], w których podawano go przed wywołaniem bólu). Również we własnych doświadczeniach wykazano dawkozależny efekt zarówno w zmniejszaniu nasilenia termicznej hiperalgezji, jak i mechanicznej alodynii, co potwierdza możliwość szerokiego zastosowania doksepiry w różnych rodzajach bólu. Maksymalne działanie leku w teście odsuwania łapy występowało w 30 minucie po podaniu i stanowiło 72,8% MPE. Dawka ED₅₀ wnosila 22,47. W teście vonFrey'a maksymalne działanie leku występowało również w 30 minucie po podaniu i stanowiło 96,4% MPE. Dawka ED₅₀ wnosila 11,52. Parametry te nie zostały dotychczas oszacowane przez innych badaczy dla TLPD, jednakże dawki ED₅₀ są o około 50% mniejsze niż w przypadku wenlafaksyny [Marchand i wsp. 2003b], co wskazuje na silniejsze działanie TLPD niż wenlafaksyny w bólu neuropatycznym, co potwierdziły również prezentowane badania własne. Bezpośrednie porównanie siły działania doksepiry i wenlafaksyny podawanych łącznie z tramadolem również wykazało znamienne silniejsze działanie doksepiry z tramadolem niż wenlafaksyny z tramadolem w teście vonFrey'a (mechaniczna alodynia).

Skuteczność innych leków przeciwdepresyjnych została dowiedziona w szeregu badań klinicznych. Rojas-Corrales i wsp. [2003] badali wpływ amitryptyliny i imipraminy na progi bólowe w formalinowym modelu bólu w teście gorącej płytki (*hot plate*) oraz w teście odsuwania ogona w odpowiedzi na bodziec termiczny (*tail flick*). Dawki 10 i 20 mg/kg były skuteczne we wszystkich testach, dawki 5 i 2,5 mg/kg były skuteczne tylko w wybranych testach. Testy wykonywano 30 minut po podaniu leku. Amitryptylina w dawkach od 3 do 30 mg/kg okazała się również skuteczna po jednorazowych podaniach dootrzewnowych w zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego (CCI) w zmniejszaniu nasilenia hiperalgezji termicznej, nie miała jednak wpływu na mechaniczną alodynię [Bomholt i wsp. 2005]. Amitryptylina w dawce 10 mg/kg podawana dootrzewnowo redukowała hiperalgezię termiczną i nie miała wpływu na mechaniczną alodynię w zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego polegającym na ciasnym podwiązaniu korzeni nerwowych na poziomie L5/L6 [Esser i Sawynok 1999]. W tym samym modelu bólu amitryptylina w dawce 1,5 mg/kg dootrzewnowo zmniejszała nasilenie mechanicznej alodynii, a efekt utrzymywał się od 30 do 90 minuty po podaniu [Abdi i wsp. 1998]. Przytoczone doniesienia potwierdzają skuteczność innych TLPD w leczeniu bólu

neuropatycznego, a stosowane dawki korelują z dawkami doksepiny podawanymi w prezentowanych badaniach. We wszystkich badaniach TLPD były skuteczne w zmniejszaniu nasilenia termicznej hiperalgezji (co również potwierdziły badania własne, bowiem działanie doksepiny w teście odsuwania łapy wynosiło 72,8% MPE), natomiast doniesienia dotyczące skuteczności TLPD w zmniejszaniu nasilenia mechanicznej alodynii nie są zgodne. Badania własne wprawdzie wykazały skuteczność doksepiny w teście vonFrey'a (mechaniczna alodynia), jednakże ustalenie spójnego stanowiska określającego jednoznacznie stopień działania TLPD na mechaniczną alodynię wymaga dalszych badań. Nie można w tym przypadku również wykluczyć różnic pomiędzy poszczególnymi lekami z tej grupy.

Rolę komponentu opioidowego w analgezji wywołanej przez TLPD oceniano w szeregu badań klinicznych poprzez blokowanie receptorów opioidowych naloksonem. Ardid i Guilbaud [1992] wykazali, że działanie klomipraminy, amitryptyliny i dezypiramy jest częściowo odwracane przez nalokson w zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego (CCI). W modelu bólów brzucha wywołanych podaniem kwasu octowego u myszy nalokson zmniejszał siłę działania takich antydepresantów jak: dotiepin, amitryptylina, sibutramina, oksaprotolina, paroksetyna [Gray i wsp. 1998]. Badania innych autorów również potwierdziły udział układu opioidowego w hamowaniu nocycypcji wywołanej przez leki przeciwdepresyjne [Devoize i wsp. 1984, Reichenberg i wsp. 1985]. Jednakże w badaniach własnych wykazano niewielką tendencję (nieznamienną statystycznie) do osłabiania siły działania doksepiny w teście vonFrey'a (mechaniczna alodynia) po podaniu naloksonu. Nie zaobserwowano wpływu naloksonu na działanie doksepiny w teście odsuwania łapy (termiczna hiperalgezja). Natomiast brak jest w literaturze doniesień naukowych dotyczących wpływu naloksonu na antynocycyptywne działanie doksepiny.

Skuteczność TLPD została również potwierdzona w szeregu badań klinicznych. Przegląd systematyczny z metaanalizą wykazał, że $NNT_{50\%}$ (przy przedziale ufności 95%) wynosi dla tej grupy leków 3,1 (2,9 - 3,8). TLPD są skuteczne w leczeniu bólu centralnego, neuropatii obwodowych, polineuropatii oraz neuralgii popółpaścowej [Finnerup i wsp. 2005]. Do najczęstszych działań niepożądanych TLPD należą sedacja i działania niepożądane związane z blokowaniem układu cholinergicznego (suchość w ustach, zaparcia czy zatrzymanie moczu) [Saarto i Wieffen 2005, Yucel i wsp. 2005]. Natomiast w badaniach własnych nie zaobserwowano żadnych patologicznych zachowań zwierząt po podaniu doksepiny.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) nie są tak skuteczne jak TLPD w leczeniu bólu [Finnerup i wsp. 2005], co wskazuje na kluczową rolę komponentu noradrenergicznego w hamowaniu nocycypcji. Nowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), które są pozbawione

szeregu uciążliwych działań niepożądanych charakterystycznych dla TLPD, zyskują coraz to większe znaczenie w leczeniu bólu, dlatego do badań włączono również przedstawiciela tej grupy leków: wenlafaksynę. Przegląd systematyczny z metaanalizą wykazał, że $NNT_{50\%}$ (przy przedziale ufności 95%) dla leków z grupy SSRI wynosi 6,8 (3,4 - 441), natomiast dla leków z grupy SNRI wynosi 5,5 (3,4 - 14) [Finnerup i wsp. 2005].

Skuteczność wenlafaksyny potwierdzono w szeregu badań klinicznych oraz w badaniach na zwierzętach. Marchand i wsp. w 2003 roku [Marchand i wsp. 2003a] udowodnili skuteczność wenlafaksyny w dawce 10, 20 i 40 mg/kg w zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego (CCI) w teście ucisku na łapę (*Paw Pressure*). Wenlafaksyna w dawce 10, 20 i 40 mg/kg podawana podskórnie podnosiła próg bólowy na uszkodzonej kończynie po podaniach jednorazowych (wyniki znamienne statystycznie dla dawek 20 i 40 mg/kg; dotyczy AUC do 120 minuty po podaniu leku), nie wpływała na próg bólowy u szczurów zdrowych. Autorzy wykazali również skuteczność wenlafaksyny w dawce 5 i 10 mg/kg przy przewlekłym podawaniu. W badaniach własnych oceniano skuteczność wenlafaksyny w tym samym modelu bólu, zastosowane zostały jednak nieco odmienne testy, lecz wyniki są zgodne z prezentowanymi przez Marchand'a i wsp. W teście odsuwania łapy (PWD) wykazano skuteczność wenlafaksyny w dawce 20 i 50 mg/kg, której działanie utrzymywało się do 120 minuty po podaniu. Natomiast w teście vonFrey'a wenlafaksyna w dawkach 1, 5, 20 i 50 mg/kg była skuteczna i jej działanie również utrzymywało się do 120 minuty po podaniu.

Marchand i wsp. [Marchand i wsp. 2003b] obliczyli dawkę ED_{50} dla wenlafaksyny w modelu bólu neuropatycznego wywołanego winkrystyną w teście ucisku na łapę (*Paw Pressure*) dla pola pod krzywą (AUC) do 120 minuty po podaniu i wynosiła ona 16,0 [$CI_{95\%}$ (19,5 - 24,3)]. Dla odruchów z włókien C (*C-fiber evoked reflex*) ED_{50} wynosiła 27,2 [$CI_{95\%}$ (20,4 - 35,5)]. W badaniach własnych wyliczono ED_{50} dla osłabiania mechanicznej alodynii, która wynosiła $24,16 \pm 14,24$, co stanowi wynik zbliżony do uzyskanego przez Marchand'a i wsp. Dla osłabiania termicznej hiperalgezji wartości ED_{50} były nieco wyższe i wynosiły $49,75 \pm 60,91$. Wynik podobny uzyskali Schreiber i wsp. [1999] oceniający wpływ wenlafaksyny podawanej jednorazowo dootrzewnowo na reakcje bólowe zdrowych zwierząt oceniane w teście gorącej płytki (*hot plate*) u myszy. Obliczona przez nich dawka ED_{50} wynosiła 46,7 mg/kg [$CI_{95\%}$ (20,5 - 146,5)], czyli była bardzo zbliżona do wyliczonej na podstawie wyników prezentowanych badań własnych. Lang i wsp. [1996] udowodnili skuteczność WFKS (22 mg/kg) po podaniach przewlekłych doustnych w podobnym modelu bólu neuropatycznego, jaki był zastosowany w prezentowanych badaniach (CCI). Również do oceny nasilenia termicznej hiperalgezji stosowano test odsuwania łapy (PWD). Autorzy zaobserwowali, że podawanie wenlafaksyny od pierwszego dnia po operacji zapobiega

rozwojowi hiperalgezji termicznej. Zastosowanie wenlafaksyny przez 5 dni od 3 dnia po operacji, kiedy już jest rozwinięta hiperalgezja termiczna, prowadzi do powrotu proggu wrażliwości do wartości wyjściowych. Podsumowując, wyniki te są zgodne z wynikami badań własnych, a stosowane dawki korelują z dawkami stosowanymi w prezentowanych badaniach własnych, co świadczy o możliwości modulacji procesu nocyciepcji przez ten lek.

Wyniki badań przedklinicznych oceniających wpływ naloksonu na analgezję wywołaną wenlafaksyną nie są zgodne. Marchand i wsp. [2003a] wykazali, że nalokson, poza działaniem własnym, nie zmniejszał siły działania wenlafaksyny ocenianej w teście ucisku na łapę (*Paw Pressure*) w modelu bólu neuropatycznego wywołanego luźnym podwiązaniem nerwu kulszowego u szczurów. Schreiber i wsp. [1999] uzyskali jednak odmienne wyniki: zaobserwowali wyraźne zmniejszenie analgezji wywołanej przez wenlafaksynę po podaniu naloksonu w teście gorącej płytki u myszy. Analgezję definiowaną jako minimum 2-krotne wydłużenie czasu latencji do reakcji behawioralnej zwierzęcia (ucieczka, odsunięcie lub lizanie łapy) uzyskano u 80% myszy po podaniu samej wenlafaksyny, natomiast przy podaniu wenlafaksyny z naloksonem analgezję uzyskało tylko 20 % zwierząt. W badaniach własnych obserwowano zmniejszenie działania antynocycieptywnego WFKS po podaniu naloksonu w teście vonFrey'a (mechaniczna alodynia). Odsetek utraconego efektu przeciwbólowego wynosił 75% dla WFKS w dawce 20 mg/kg i 55,2% dla WFKS w dawce 50 mg/kg. W teście PWD (termiczna hiperalgezja) odsetek utraconego efektu przeciwbólowego wynikający z zablokowania receptorów opioidowych naloksonem wynosił 49,5% dla dawki 20 mg/kg i 43,4% dla dawki 50 mg/kg. Z uwagi na znaczne różnice pomiędzy badaczami wyjaśnienie tego zagadnienia wymaga dalszych badań.

Z uwagi na stosunkowo krótką historię stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu, liczba badań klinicznych oceniających jej skuteczność jest jeszcze stosunkowo niewielka. Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2005 roku włączono 3 badania kliniczne dotyczące skuteczności WFKS w bólu neuropatycznym [Finnerup i wsp. 2005], z których 2 wykazały przewagę WFKS nad placebo [Rowbotham i wsp. 2004, Sindrup i wsp. 2003, Tasmuth i wsp. 2002].

Do najczęstszych działań niepożądanych wenlafaksyny należą nudności oraz bóle i zawroty głowy [Finnerup i wsp. 2005, Markowitz i Patrick 1998, Yucel i wsp. 2005]. W badaniach własnych nie zaobserwowano żadnych patologicznych reakcji zwierząt po podaniu leku.

W piśmiennictwie brak jest publikacji dotyczących badań przedklinicznych oceniających bezpośrednio synergizm tramadolu i doksepiny, jednakże szereg doniesień naukowych wykazuje synergistyczne działanie innych TLPD z tramadolem lub morfiną, co może

potwierdzać rzetelność prezentowanych wyników. Synergistyczne działanie morfiny i nardzeniowo podawanej doksepiny zostało udowodnione przez Wordliczka i wsp. [2005] w formalinowym modelu bólu zapalnego u zwierząt przy użyciu testu ucisku na łapę (*Paw Pressure*), a ponadto szereg badaczy wykazało synergistyczne działanie amitryptyliny z morfiną [Acton i wsp. 1992, Eisenach i Gebhart 1995, Ventafridda i wsp. 1990] oraz dezimipraminy z morfiną [Goldstein i wsp. 1982, Sawynok i Reid 1992]. Fluoksetyna (SSRI) również istotnie zwiększała działanie antynocyceptywne tramadolu w formalinowym modelu bólu zapalnego [Oliva i wsp. 2002]. Nardzeniowo podawane leki przeciwdepresyjne również działały synergistycznie z morfiną [Botney i Fields 1983, Taiwo i wsp. 1985]. W prezentowanych badaniach przy zastosowaniu analizy izobolograficznej dla dawek ED₅₀ tramadolu i doksepiny wykazano synergistyczne działanie tych leków w teście PWD (hiperalgezia termiczna), co jest potwierdzeniem wcześniej przytoczonych wyników badań innych autorów. W teście vonFrey'a natomiast (mechaniczna alodynia) wykazano oddziaływanie addytywne pomiędzy lekami. Wskaźnik interakcji wynosił 0,39 dla termicznej hiperalgezji (wskaźnik znacznie mniejszy niż 1 wskazuje na silny synergizm), natomiast dla mechanicznej alodynii wskaźnik interakcji wynosił 0,93 (wskaźnik zbliżony do 1 wskazuje na addytywizm). Wyniki te odnoszą się do proporcji poszczególnych leków równej 1:1 uwzględnionej w badaniach własnych. Nie wyklucza to możliwości innego rodzaju interakcji przy zastosowaniu innych proporcji leków oraz oceny interakcji przy dawkach równych ED₂₀ lub ED₈₀, jednakże nie było to przedmiotem niniejszej pracy i wymaga dalszych badań.

Rozważając interakcję tramadolu i wenlafaksyny należy zwrócić uwagę, że podobieństwo obu związków jest bardzo duże. Oba zawierają grupę metoksyfenylową, N,N-dimetyloaminową oraz hydroksycykoheksylową oraz prezentują podobną strukturę topograficzną i dlatego mogą być rozpoznawane przez te same receptory. Udowodniono, że zarówno tramadol, jak i wenlafaksyna mają działanie przeciwdepresyjne i przeciwbólowe, a ponadto ich stosowanie jest związane z częstym występowaniem wymiotów oraz bólów i zawrotów głowy. Obydwa związki są metabolizowane przez cytochrom P450 2D6 i dla obydwu powstają aktywne farmakologicznie O-desmetylo-metabolity [Markowitz i Patrick 1998]. Interakcje tramadolu z wenlafaksyną badali w 2003 roku Uyar i wsp. Autorzy zastosowali podobny model bólu neuropatycznego jak w prezentowanych badaniach własnych (model jednostronnej mononeuropatii). Podanie WFKS w dawce 22 mg/kg dootrzewnowo nie wpływało na próg bólowy w teście ucisku na łapę (*Paw Pressure*). Podanie tramadolu w dawce 20 mg/kg dootrzewnowo wywoływało istotny efekt przeciwbólowy na uszkodzonej kończynie w 30 minucie po podaniu. Łączne podanie tramadolu i wenlafaksyny powodowało wystąpienie jeszcze silniejszego efektu przeciwbólowego w porównaniu do samego tramadolu. Działanie synergistyczne rozpoczęło się 60 minut po podaniu leku i trwało przez 1 godzinę [Uyar i wsp. 2003]. Natomiast prezentowane wyniki badań własnych

przy zastosowaniu analizy izoblograficznej dla dawek ED_{50} tramadolu i wenlafaksyny wykazały tendencję do synergistycznego działania tych leków w teście PWD (hiperalgezja termiczna), natomiast w teście vonFrey'a (mechaniczna alodynia) wykazały tendencję do działania antagonistycznego pomiędzy lekami. W żadnym z testów nie uzyskano znamienności statystycznej, dlatego należy przypuszczać, że interakcja pomiędzy lekami jest zbliżona do addytywnej, co nie jest zgodne z wynikami przedstawionymi przez Uyar'a i wsp. [2003]. Konieczne wydaje się przeprowadzenie dalszych badań w celu wyjaśnienia tego zagadnienia. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniach własnych określany był efekt interakcji przy dawkach leków równych ED_{50} , natomiast w badaniu Uyar'a i wsp. zastosowano z góry określone dawki leków, choć proporcje są zbliżone do zastosowanych w badaniach własnych (proporcja 1:1). Podobnie jak dla doksepiny, nie wyklucza to możliwości innego rodzaju interakcji (synergizmu czy antagonizmu) przy zastosowaniu innych proporcji leków oraz oceny interakcji przy dawkach równych ED_{20} lub ED_{80} . Również badania innych autorów wskazują na możliwy synergizm wenlafaksyny i innych leków opioidowych. Schreiber i wsp. [1999] badali interakcje wenlafaksyny i agonistów receptorów opioidowych w teście gorącej płytki (*hot plate*) u myszy. Znamienny statystycznie synergizm zaobserwowano przy zastosowaniu niedziałającej dawki wenlafaksyny (2,5 mg/kg dootrzewnowo) z agonistą receptorów opioidowych δ (DPDPE), agonistą receptorów opioidowych κ -1 (U50, 448H) oraz agonistą receptorów opioidowych κ -3 (nalorfina). W przypadku agonisty receptorów opioidowych μ (morfina) zaobserwowano tendencję do działania synergistycznego. [Schreiber i wsp. 1999]. Wyniki te nie potwierdzają prezentowanych w niniejszej pracy, jednakże należy podkreślić, że tramadol nie jest typowym lekiem opioidowym. Być może to jest przyczyną różnic pomiędzy wynikami badań innych autorów (z udziałem różnych agonistów receptorów opioidowych, lecz nie tramadolu) a wynikami badań własnych (z udziałem tramadolu).

Synergizm pomiędzy tramadolem i doksepiną oraz brak takiego synergizmu w przypadku tramadolu i wenlafaksyny (a raczej nieznamienna statystycznie tendencja w kierunku synergizmu) w teście PWD wykazane w badaniach własnych wskazują na istotne znaczenie innych mechanizmów działania w interakcji z tramadolem, którymi cechują się TLPD, a pozbawiona jest ich wenlafaksyna. Są to m.in. blokowanie receptorów NMDA, zwiększenie aktywności układu adenozyiny [Cai i McCaslin 1992, Esser i Sawynok 2000, Reynolds i Miller 1988, Watanabe i wsp. 1993], blokowanie receptorów α_1 -adrenergicznych, histaminowych, muskarynowych i nikotynowych oraz blokowanie przewodnictwa w kanałach wapniowych, sodowych i potasowych [Fryer i Lukas 1999, Hall i wsp. 1981]. Mechanizmy te prawdopodobnie odpowiadają również za silniejsze działanie doksepiny w porównaniu z wenlafaksyną obserwowane w prezentowanych badaniach własnych. Pokazują to wyższe dawki ED_{50} dla wenlafaksyny niż dla

doksepiny, jak również wyższe dawki ED_{50} dla łącznego podawania tramadolu z wenlafaksyną niż dla tramadolu z doksepiną.

Nie bez znaczenia pozostaje rola układu opioidowego w interakcji pomiędzy lekami. W prezentowanych badaniach wykazano, że działanie doksepiny nie jest antagonizowane przez nalokson (choć w teście vonFrey'a można zaobserwować trend w tym kierunku). Badania dotyczące innych TLPD wskazują jednak na możliwość hamowania działania tych leków przez nalokson (nie dotyczy to jednak doksepiny). Wpływ leków przeciwdepresyjnych na układ opioidowy nie musi być jednak bezpośredni [Bohn i wsp. 2000] i może nie być istotny przy podawaniu doksepiny samodzielnie, jednakże może mieć kluczowe znaczenie w przypadku łącznego podawania z tramadolem. W prezentowanych badaniach wykazano silne hamowanie efektu przeciwbólowego wenlafaksyny po podaniu naloksonu, jednakże prawdopodobnie układ opioidowy nie miał istotnego znaczenia w odniesieniu do interakcji z tramadolem, gdyż nie zaobserwowano w tym przypadku działania synergistycznego.

Synergistyczne działanie leków przeciwdepresyjnych i opioidów wykazano już wcześniej w szeregu prac. Wordliczek i wsp. [2005] wykazali synergistyczne działanie opioidów i doksepiny podawanej nardzeniowo w formalinowym modelu bólu, Sacerdote i wsp. [1987] wykazali synergistyczne działanie klomipraminy i amitryptyliny z morfiną, Pinardi i wsp. [1998] wykazali synergistyczne działanie tramadolu i klomipraminy. Wykazano też synergistyczne działanie amitryptyliny i morfiny [Acton i wsp. 1992, Eisenach i Gebhart 1995, Ventafridda i wsp. 1990] oraz dezimipraminy i morfiny [Goldstein i wsp. 1982, Sawynok i Reid 1992]. W innych badaniach fluoksetyna (SSRI) istotnie zwiększała działanie antynocyceptywne tramadolu w formalinowym modelu bólu zapalnego, natomiast maprotilina (selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny) nie wpływała na działanie tramadolu [Oliva i wsp. 2002]. Synergizm ten może być tłumaczony bezpośrednim działaniem komponentu opioidowego tramadolu na „uaktywnione” struktury noradrenergiczne i serotonergiczne [Bonaziz i wsp. 1994, Tong i Eisenach 1993, Wordliczek i wsp. 2005]. Goodchild i wsp. [1997] sugerują, że część antynocyceptywnego działania serotoniny na poziomie rdzenia kręgowego wynika z aktywacji szlaków uwzględniających receptory opioidowe μ . Autorzy wykazali bowiem, że nalokson (antagonista receptorów opioidowych) oraz β -funaltreksamina (wysoce selektywny inhibitor receptorów opioidowych μ) hamują antynocyceptywne działanie nardzeniowo podawanej serotoniny. Do podobnych wniosków doszli wcześniej inni badacze, którzy wykazali, że stymulacja elektryczna okolic jądra szwu, powodująca wydzielanie serotoniny i za tym idącą analgezję, jest antagonizowana przez nalokson [Oliveras i wsp. 1977]. Podobnie, podanie nardzeniowe 2-metylo-serotoniny powodowało efekt przeciwbólowy z udziałem rdzeniowych receptorów opioidowych oraz receptorów GABA w bólu ostrym [Giordano 1991]. Podanie antagonisty receptorów serotoninowych

5-HT_{1A} razem z antagonistą receptorów α_2 powodowało zmniejszenie działania dożylnego fentanylu na odruchy rdzeniowe i opuszkowo-rdzeniowe [Clarke i Ward 2000]. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na myszach i szczurach równoczesne podawanie pindololu, który oprócz blokowania receptorów β -adrenergicznych jest antagonistą receptorów 5-HT_{1A/1B} zwiększa analgezję wywołaną stosowaniem tramadolu [Rojas-Corrales i wsp. 2000]. Synergistyczne oddziaływanie pomiędzy adrenoreceptorami α_2 układu noradrenergicznego a receptorami opioidowymi znalazło również potwierdzenie w innych pracach [Garrido i wsp. 2000, Liu i wsp. 2003, Raffa i wsp. 1993]. Nardzeniowe podawanie opioidów i agonistów receptorów opioidowych α_2 wykazywało efekt synergistyczny [Ossipov i wsp. 1990]. Wykazano również, że morfina powoduje wzrost wydzielania 5-HT przez swoje działanie na wyższych piętrach OUN, a zmniejszenie poziomu 5-HT w centralnym układzie nerwowym zmniejsza efekt przeciwbólowy morfiny [Bodnar i wsp. 1981]. Dodatkowo, wykazano w badaniach immunohistochemicznych istnienie neuronów enkefalinowych w jądrze szwu [Moss i wsp. 1981] oraz istnienie receptorów opioidowych w tej okolicy [Bowker i Dilts 1988]. Natomiast ondansetron (selektywny antagonist receptorów serotoninowych 5-HT₃) powodował osłabienie analgezji wywołanej przez tramadol, co zostało wykazane w badaniu klinicznym przeprowadzonym na grupie 59 pacjentów z bólem pooperacyjnym [Arcioni i wsp. 2002]. Wyniki przytoczonych powyżej badań wskazują na możliwość interakcji pomiędzy układem opioidowym a serotonergicznym i noradrenergicznym, czym można między innymi tłumaczyć interakcje zaobserwowane w badaniach własnych.

Hamujące działanie TLPD na receptory NMDA [Reynolds i Miller 1988] może również mieć znaczenie w interakcji z tramadolem. Hamowanie aktywacji receptorów NMDA przez TLPD zostało udowodnione przez innych autorów [Cai i McCaslin 1992, Watanabe i wsp. 1993]. Aktywacja receptorów N-methyl-D-asparginowych (NMDA) jest jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za rozwój sensytyzacji ośrodkowej i ma kluczowe znaczenie w powstawaniu bólu neuropatycznego [Dickenson i wsp. 1997]. Aktywacja receptorów NMDA może również odpowiadać za zmniejszenie skuteczności leków opioidowych w bólu neuropatycznym [Chapman i wsp. 1994, Dickenson i wsp. 1997]. Wcześniejsze badania na zwierzętach dowodzą, że podanie antagonistów receptora NMDA przywraca efektywność morfiny w bólu neuropatycznym [Chapman i Dickenson 1992, Martinez i wsp. 2002]. Mechanizmy odpowiedzialne za tą interakcję prawdopodobnie mają miejsce na poziomie rdzeniowym, ponieważ nardzeniowe podanie morfiny z antagonistą receptora NMDA w różnych modelach bólu neuropatycznego zmniejszało nasilenie termicznej hiperalgezji i mechanicznej alodynii [Nichols i wsp. 1997, Ossipov i wsp. 1995, Yamamoto i Yaksh 1992]. Efekty synergistyczny morfiny i antagonisty receptora NMDA był odwracany przez nalokson, co wskazuje na zaangażowanie układu opioidowego [Christensen i wsp. 1998, Martinez i wsp. 2002].

Wydaje się, że opisywana interakcja może przebiegać z udziałem dwóch niezależnych miejsc receptorowych. Opioidy, działając na presynaptyczne zakończenia włókien C, zmniejszają presynaptyczne wydzielanie aminokwasów pobudzających, które dodatkowo mają ograniczone możliwości działania na zablokowane postsynaptyczne receptory NMDA [Christensen i wsp. 1998]. Opisany powyżej mechanizm może tłumaczyć zaobserwowany w badaniach własnych synergizm pomiędzy doksepina (przedstawicielem TLPD, które mają działanie hamujące na receptory NMDA) a tramadolem działającym na receptory opioidowe. Wenlafaksyna jako przedstawiciel LPD nowej generacji pozbawiona działania na receptory NMDA, nie wykazywała w badaniach własnych działania synergistycznego z tramadolem, co może być tłumaczone brakiem udziału wyżej opisanego mechanizmu działania.

Innym mechanizmem biorącym udział w interakcji doksepiny i tramadolu może być układ adenozyzny. TLPD zwiększają aktywność układu adenozyzny najprawdopodobniej poprzez hamowanie jej resorpcji zwrotnej [Esser i Sawynok 2000]. Synergistyczne działanie agonisty receptorów adenozynowych (R-fenylizopropylu adenozyzny) i morfiny zostało potwierdzone w badaniach przeprowadzonych w 2000 roku przez vonHeijne i wsp. Nardzeniowo podawane leki powodowały istotne zmniejszenie nasilenia mechanicznej alodynii w zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego wywołanego uszkodzeniem rdzenia kręgowego [vonHeijne i wsp. 2000]. Inni badacze potwierdzili synergistyczne działanie podawanych nardzeniowo inhibitorów wychwyty zwrotnego adenozyzny w połączeniu z morfiną w modelu bólu neuropatycznego wywołanego uszkodzeniem nerwów rdzeniowych [Lavand'homme i Eisenach 1999]. Opisany mechanizm może być zatem odpowiedzialny za synergistyczne działanie TLPD (które zwiększają aktywność układu adenozyzny) w połączeniu z tramadolem wykazane w badaniach własnych z użyciem doksepiny, podczas gdy wenlafaksyna pozbawiona działania na układ adenozyzny, nie wykazywała działania synergistycznego.

Innym ważnym aspektem interakcji leków, na który należy zwrócić uwagę jest możliwość interakcji farmakokinetycznej, w przeciwieństwie do wcześniej opisywanych interakcji farmakodynamicznych. Tramadol jest metabolizowany w wątrobie przy udziale polimorficznego izoenzymu CYP2D6 cytochromu P-450 i jest wydalany przez nerki. Przy udziale tego samego izoenzymu metabolizowane są doksepina i wenlafaksyna. Łączne stosowanie tramadolu z lekami metabolizowanymi przez CYP2D6 może powodować zwolnienie metabolizmu tramadolu do jego aktywnego metabolitu (M_1) w największym stopniu odpowiedzialnego za analgezję i może prowadzić do zmniejszenia siły jego działania [Bamigbade i Langford 1998, Paar i wsp. 1997, Stamer i Stuber 2001, Trąbka-Janik i wsp. 2001]. Jednakże w badaniach własnych wykazano synergistyczne działanie tramadolu i doksepiny. Dowodzi to, że interakcja farmakokinetyczna nie jest podstawowym mechanizmem odpowiedzialnym za interakcję pomiędzy tymi lekami,

jednakże nie można wykluczyć całkowicie jej udziału. Z drugiej strony synergistyczne oddziaływanie pomiędzy tramadolem a doksepiną pozwala na zastosowanie mniejszych dawek każdego z leków (dla osiągnięcia podobnego działania przeciwbólowego), co z kolei może prowadzić do mniejszego zaangażowania izoenzymu CYP2D6 i dodatkowego nasilenia synergizmu. W przypadku łącznego podawania tramadolu i wenlafaksyny w badaniach własnych wykazano działanie addytywne. Nie można więc określić w jakim stopniu mechanizmy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne są tu zaangażowane (czy brak jest interakcji farmakokinetycznej przy stosowanych dawkach leków, czy też mechanizmy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne wzajemnie się znoszą).

Kolejnym interesującym spostrzeżeniem płynącym z prezentowanych badań własnych jest silniejsze działanie wszystkich leków stosowanych samodzielnie lub łącznie w osłabianiu mechanicznej alodynii niż w osłabianiu termicznej hiperalgezji. Inne wyniki uzyskali Bomholt i wsp. 2005 roku, badając skuteczność amitryptyliny w zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego (CCI) po jednorazowych podaniach dootrzewnowych. Amitryptylina była skuteczna wyłącznie w zmniejszaniu nasilenia hiperalgezji termicznej, nie miała jednak wpływu na mechaniczną alodynę [Bomholt i wsp. 2005]. Amitryptylina w dawce 10 mg/kg, podawana dootrzewnowo, redukowałą hiperalgezę termiczną i nie miała wpływu na mechaniczną alodynę u zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego polegającym na ciasnym podwiązaniu korzeni nerwowych na poziomie L5/L6 [Esser i Sawynok 1999]. Jednakże w tym samym modelu bólu amitryptylina w dawce 1,5 mg/kg dootrzewnowo zmniejszała nasilenie mechanicznej alodynii, a efekt utrzymywał się od 30 do 90 minuty po podaniu [Abdi i wsp. 1998]. Pedersen i wsp. [2005] wykazali w zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego (CCI), że fluoksetyna (SSRI) i częściowo bupropion (inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny) zmniejszały nasilenie mechanicznej alodynii, ale tylko w minimalnym stopniu wpływały na termiczną hiperalgezę. Wenlafaksyna i reboksetyna (inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny) zmniejszały nasilenie hiperalgezji termicznej, ale nie wpływały na mechaniczną alodynę. Analizując powyższe wyniki, należy stwierdzić, że istnieją bardzo duże rozbieżności pomiędzy badaniami w odniesieniu do oddziaływania leków przeciwdepresyjnych na mechaniczną alodynę i hiperalgezę termiczną. TLPD w większości badań działały silniej na hiperalgezę termiczną, podczas gdy ich działanie na mechaniczną alodynę było znikome lub nie występowało [Bomholt i wsp. 2005, Esser i Saywynok 1999]. Jednakże w badaniach własnych wykazano silniejsze działanie na mechaniczną alodynę, co mogą potwierdzać badania Abdi i wsp. [1998]. Wyjaśnienie tego zagadnienia niewątpliwie będzie wymagało przeprowadzenia dodatkowych doświadczeń. Złożoność analizowanych procesów potwierdzają badania innych autorów, które pokazały, że największa skuteczność TLPD była w testach, w których reakcje bólowe wywołane były czynnikami chemicznymi, a zdecydowanie mniejsza w testach termicznych

[Rojas-Corrales i wsp. 2003]. Nadeson i Goodchild [2002] wykazali, że leki działające na układ serotonergiczny mają działanie antynocyceptywne w różnych testach w zależności od podtypu receptorów serotoninowych, na jakie działają. W teście polegającym na stymulacji prądem elektrycznym (ECT; *Electric Current Threshold*) wykazano działanie antynocyceptywne agonistów receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}, podczas gdy w teście odsuwania ogona (TFL, *Tail Flick Latency*) wykazano skuteczność agonistów innych receptorów 5-HT₁ (ale nie 5-HT_{1A}) [Nadeson i Goodchild 2002]. Dennis i wsp. [1980] sugerują, że dwa czynniki mają znaczenie w rodzaju odpowiedzi na test behawioralny: fizyczne i czasowe właściwości bodźca bólowego i rodzaj wymaganej odpowiedzi bólowej (zaangażowanie struktur rdzeniowych lub korowych w reakcji na bodziec). Prawdopodobnie wiele czynników ma tutaj znaczenie, a wielokierunkowe działanie leków, z zaangażowaniem szeregu układów receptorowych powoduje, że działanie każdego z preparatów należy rozpatrywać indywidualnie.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że doksepina wykazuje działanie synergistyczne z tramadolem w zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego. Pozwala to na uzyskanie większego efektu przeciwbólowego oraz na zredukowanie dawek leków przy zastosowaniu łącznym, co może w efekcie prowadzić do lepszej tolerancji leczenia. Ponadto uzyskane wyniki badań własnych sugerują, że zastąpienie doksepiny lekiem nowej generacji z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyną) nie wykazuje działania synergistycznego w połączeniu z tramadolem, w związku z czym stosowanie tych leków łącznie jest mniej korzystne niż połączenie tramadolu z doksepina. Ponadto badania własne potwierdziły, że działanie doksepiny jest silniejsze niż wenlafaksyny, co najpewniej wynika z zaangażowania dodatkowych mechanizmów, których pozbawione są leki przeciwdepresyjne z grupy SNRI. Należy podkreślić, że przedstawione wnioski opierają się na badaniach na zwierzętach i wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych, niemniej jednak pozwalają na pośrednie wnioskowanie dotyczące populacji ludzkiej.

Wyniki prezentowane w niniejszej pracy stanowią dodatkowo potwierdzenie udziału komponentu opioidowego w mechanizmie działania wenlafaksyny. Problem ten jest przedmiotem dyskusji wśród badaczy, ponieważ doniesienia na ten temat nie pozostają w zgodności. Badania własne potwierdzają ponadto tylko częściowy udział komponentu opioidowego w działaniu tramadolu oraz wskazują na niewielkie (lub brak) zaangażowanie układu opioidowego w działaniu doksepiny, choć doniesienia z piśmiennictwa na temat innych TLPD (lecz nie doksepiny) potwierdzają udział tego układu w ich mechanizmie działania. Ponadto potwierdzono wysoką skuteczność wszystkich leków w zmniejszaniu nasilenia mechanicznej alodynii, wyższą niż w zmniejszaniu nasilenia termicznej hiperalgezji. Jednakże łączne podawanie tramadolu

i doksepiny pozwala na zwiększenie ich działania w osłabianiu termicznej hiperalgezji z uwagi na istniejący synergizm.

Przeprowadzone doświadczenia potwierdziły przypuszczenia o istnieniu synergizmu pomiędzy tramadolem i doksepiną (trójcyklicznym lekiem przeciwdepresyjnym), co stanowi cenny wniosek odnoszący się do praktyki klinicznej, i może uzasadniać słuszność takiego połączenia. Ponadto przeprowadzone badania wykazały, że oddziaływanie pomiędzy tramadolem i wenlafaksyną jest addytywne, co przemawia za mniejszymi korzyściami płynącymi z podawania tej „kombinacji lekowej”. Badania własne pozwalają więc na zracjonalizowanie łączenia leków w terapii bólu neuropatycznego, jednakże należy pamiętać, że są to badania na zwierzętach i zasadne wydaje się potwierdzenie przedstawionych wyników w badaniach klinicznych.

6. WNIOSKI

1. Wyniki badań potwierdziły skuteczność tramadolu, doksepiny oraz wenlafaksyny w zmniejszaniu nasilenia hiperalgezji termicznej oraz mechanicznej alodynii w zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego, jednakże doksepina silniej niż wenlafaksyna osłabiała hiperalgezę termiczną oraz mechaniczną alodynię.
2. Łączne podawanie tramadolu i doksepiny wykazywało działanie synergistyczne w zmniejszaniu nasilenia termicznej hiperalgezji oraz działanie addytywne w zmniejszaniu nasilenia mechanicznej alodynii. Łączne podawanie tramadolu i wenlafaksyny wykazywało tendencję do działania synergistycznego w zmniejszaniu nasilenia hiperalgezji termicznej oraz tendencję do działania antagonistycznego w zmniejszaniu nasilenia mechanicznej alodynii, w związku z czym można przyjąć, że pomiędzy tymi lekami zachodzi reakcja addytywna. Ponadto łączne podanie tramadolu i doksepiny silniej osłabiała hiperalgezę i alodynię niż łączne podanie tramadolu i wenlafaksyny. Uwzględniając powyższe wyniki należy przyjąć że połączenie doksepiny z tramadolem jest skuteczniejsze w zmniejszaniu nasilenia bólu neuropatycznego.
3. Wykazano udział układu opioidowego w działaniu tramadolu i wenlafaksyny, podczas gdy doksepina nie działała w tym mechanizmie. Odsetek utraconego efektu przeciwbólowego tramadolu po zablokowaniu receptorów opioidowych naloksonem wynosił 37,9% dla hiperalgezji termicznej oraz 43,3% dla mechanicznej alodynii. Odsetek utraconego efektu przeciwbólowego wenlafaksyny po zablokowaniu receptorów opioidowych naloksonem wynosił 46,5% dla hiperalgezji termicznej oraz 65,1% dla mechanicznej alodynii. Natomiast siła działania przeciwbólowego doksepiny nie uległa zmianie po zablokowaniu receptorów opioidowych naloksonem.

7. STRESZCZENIE

Ból neuropatyczny jest konsekwencją uszkodzenia struktur ośrodkowego lub części obwodowego układu nerwowego. Do najbardziej charakterystycznych objawów bólu neuropatycznego należą ból samoistny, hiperalgezia oraz alodynia. Ból ma charakter napadowy, opisywany jest zazwyczaj jako parzący, piekący czy kłujący. Leczenie bólu neuropatycznego do dnia dzisiejszego stanowi poważny problem terapeutyczny. W większości przypadków podawanie jednego preparatu jest nieskuteczne i konieczne jest stosowanie kilku leków przeciwbólowych łącznie w celu uzyskania zadowalającej ulgi w dolegliwościach. Połączenie tramadolu z lekami przeciwdepresyjnymi stanowi częstą praktykę kliniczną, jednakże niewiele jest doniesień w literaturze medycznej oceniających interakcje pomiędzy tymi lekami w związku z czym podjęto przedstawione prace badawcze. Do badań wybrano dwa leki przeciwdepresyjne z różnych grup: doksepinę jako przedstawiciela trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych o ugruntowanej pozycji w leczeniu bólu oraz wenlafaksynę (selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny), lek nowej generacji znajdujący coraz większe uznanie w leczeniu bólu neuropatycznego. Z uwagi na istnienie zbliżonych mechanizmów działania tych leków i tramadolu wzajemna interakcja wydawała się bardzo prawdopodobna. Ponadto dokonano oceny mechanizmu działania badanych substancji w obszarze aktywacji receptorów opioidowych w celu określenia jaka część efektu przeciwbólowego jest zależna od tego mechanizmu działania, gdyż problem ten stanowi obszar dyskusji w literaturze medycznej zwłaszcza w odniesieniu do leków przeciwdepresyjnych.

Badania prowadzone były w Zakładzie Neurofarmakologii Molekularnej Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie na szczurach rasy Wistar (po 6 zwierząt na grupę). Model bólu neuropatycznego został wykonany metodą luźnego podwiązania nerwu kulszowego opisaną przez Bennett'a (*CCI; chronic constriction injury*). Leki podawane były dootrzewnowo: tramadol w dawkach 1, 5, 20 mg/kg; doksepina w dawkach 1, 5, 20 i 50 mg/kg oraz wenlafaksyna w dawkach 1, 5, 20 i 50 mg/kg masy szczura. W celu oceny interakcji pomiędzy lekami podawano łącznie tramadol z doksepiną oraz tramadol z wenlafaksyną w dawkach równoważnych (1+1 mg/kg; 5+5 mg/kg oraz 20+20 mg/kg). W celu określenia reakcji bólowych zwierząt oceniano objawy patologiczne charakterystyczne dla bólu neuropatycznego tj. mechaniczną alodynię (przy użyciu testu vonFrey'a) oraz termiczną hiperalgezię (przy użyciu testu odsuwania łapy). Mechaniczna alodynia to odpowiedź bólowa na bodźce dotykowe, które w warunkach fizjologicznych nie powodują reakcji bólowych, natomiast hiperalgezia termiczna to reakcja bólowa na bodźce termiczne, które w warunkach fizjologicznych są zbyt słabe, by wywołać ból. Badania wykonywane były 15 dni

po operacji. Stopień nasilenia reakcji bólowych zwierząt oceniany był przed podaniem leków oraz w 30, 60, 90 i 120 minucie po podaniu. W celu oceny, czy za działanie przeciwbólowe odpowiedzialny był mechanizm opioidowy, dodatkowo 15 minut przed podaniem badanych substancji podawano nalokson w dawce 1 mg/kg masy szczura. W celu oceny rodzaju interakcji pomiędzy lekami wykorzystano analizę izoblograficzną oraz obliczono indeksy interakcji zgodnie z metodą opisaną przez Tallaridę i wsp. [2001].

Wyniki badań potwierdziły skuteczność wszystkich leków stosowanych samodzielnie w zmniejszaniu nasilenia hiperalgezji termicznej oraz mechanicznej alodynii w zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego, jednakże doksepina działała silniej niż wenlafaksyna. Łączne podawanie tramadolu i doksepiny wykazywało działanie synergistyczne w zmniejszaniu nasilenia termicznej hiperalgezji oraz działanie addytywne w zmniejszaniu nasilenia mechanicznej alodynii, natomiast nie wykazano interakcji synergistycznej ani antagonistycznej pomiędzy tramadolem a wenlafaksyną (oddziaływanie addytywne). Ponadto łączne podanie tramadolu i doksepiny silniej osłabiało hiperalgezę i alodynę niż łączne podanie tramadolu i wenlafaksyny. Dodatkowo wykazano udział układu opioidowego w działaniu tramadolu i wenlafaksyny, podczas gdy doksepina nie działała w tym mechanizmie. Odsetek utraconego efektu przeciwbólowego tramadolu po zablokowaniu receptorów opioidowych naloksonem wynosił 37,9% dla hiperalgezji termicznej oraz 43,3% dla mechanicznej alodynii. Odsetek utraconego efektu przeciwbólowego wenlafaksyny po zablokowaniu receptorów opioidowych naloksonem wynosił 46,5% dla hiperalgezji termicznej oraz 65,1% dla mechanicznej alodynii.

Przeprowadzone doświadczenia potwierdziły przypuszczenia o istnieniu synergizmu pomiędzy tramadolem i doksepina (trójcyklicznym lekiem przeciwdepresyjnym), co stanowi cenny wniosek odnoszący się do praktyki klinicznej, uzasadniający słuszność stosowania takiego połączenia.

SUMMARY

Neuropathic pain is a pain condition caused by damage of central or, more frequently, peripheral nervous system. Spontaneous pain, hyperalgesia and allodynia are the most characteristic symptoms of it. The pain is usually paroxysmal, described as burning, stinging and stabbing. Treatment of neuropathic pain constitutes a serious therapeutic problem. In most cases monotherapy is insufficient and it is necessary to use a number of analgesics simultaneously to obtain satisfactory pain relief. Combined use of tramadol and antidepressive drugs is often observed in clinical practice, however there are not many studies assessing interaction between these two agents and due to that reason presented research was undertaken. Two different antidepressants were chosen for the experiments: doxepin as a representative of tricyclic antidepressants with an established position in the treatment of pain and venlafaxine (selective serotonin and noradrenaline inhibitor), a new generation drug of a rising importance in the treatment of neuropathic pain. Considering common mechanisms of action of antidepressive drugs and tramadol, interaction seemed to be highly probable. Moreover, assessment of the mechanisms of action of the drugs in respect to activation of opioid receptors was undertaken to define what part of analgesic effect of these drugs is relevant to opioid mechanism. This problem has been a subject of debate among scientists, mostly with respect to antidepressants.

Research was conducted at the Department of Molecular Neuropharmacology of the Institute of Pharmacology of the Polish Academy of Sciences in Krakow on Wistar rats (6 animals in each group). Neuropathic pain model was conducted by loose ligation of the sciatic nerve as described by Bennett (*CCI; chronic constriction injury*). Drugs were administered intraperitoneally: tramadol in doses of 1, 5 and 20 mg/kg, doxepin in doses of 1, 5, 20 and 50 mg/kg and venlafaxine in doses of 1, 5, 20 and 50 mg/kg. To assess interaction between drugs, tramadol with doxepin and tramadol with venlafaxine were administered in equivalent doses (1+1 mg/kg; 5+5 mg/kg and 20+20 mg/kg). To examine animals' pain reactions, pathologic symptoms characteristic for neuropathic pain were assessed: mechanical allodynia (with the use of vonFrey test) and thermal hyperalgesia (with the use of paw withdrawal latency test). Mechanical allodynia is defined as pain resulting from a stimulus that originally does not elicit a painful response, and thermal hyperalgesia is defined as increased sensitivity to a normally painful stimulus. Tests were conducted 15 days after surgical procedure. Intensity of animal pain reactions was assessed before administration of drugs and 30, 60, 90 and 120 minutes after. To examine, whether opioid mechanism was responsible for analgesic action of drugs, 15 minutes before proper drug administration naloxon (in a dose of 1 mg/kg) was administered intraperitoneally. To assess the nature of interaction isobolographic analysis

was applied and indices of interaction were calculated according to the method described by Tallarida et al. [2001].

The obtained results confirmed effectiveness of all drugs administered alone in reducing thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in animal neuropathic pain model, however doxepin was more effective than venlafaxine. Combined administration of tramadol and doxepin demonstrated synergetic action in reducing thermal hyperalgesia and additive action in reducing mechanical allodynia. On contrary, no synergetic or antagonistic interaction was observed between tramadol and venlafaxine (additive interaction). Moreover, combined administration of tramadol and doxepin was more effective in reducing hyperalgesia and alodynia than combined administration of tramadol and venlafaxine. Additionally, involvement of opioid mechanism of action was detected for tramadol and venlafaxine but not for doxepin. Blocking opioid receptors with naloxon resulted in a 37.9% decrease in analgesic effect of tramadol for thermal hyperalgesia and 43.3% decrease for mechanical alodynia. For venlafaxine blocking opioid receptors with naloxon resulted in a 46.5% decrease in analgesic effect for thermal hyperalgesia and 65.1% decrease for mechanical alodynia.

In conclusion, the experiments confirmed hypothesis that the nature of interaction between tramadol and doxepin (tricyclic antidepressive drug) is synergetic, what provides a valuable information referring to clinical practice, rationalizing administration of such drug combination.

8. ANEKS

8.1. Zestawienie wyników testu odsuwania łapy (PWD)

8.1.1. Tramadol

Tab. III. Średnie wyniki testu odsuwania łapy w poszczególnych grupach tramadolu.
(SEM – błąd standardowy)

mean	TR 1 mg/kg		TR 5 mg/kg		TR 20 mg/kg	
min	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
0	4,9	0,5	4,9	0,1	4,0	0,6
30	5,3	0,1	8,5	2,4	13,2	2,3
60	5,9	1,2	7,1	1,4	9,5	1,1
90	6,2	0,6	6,5	1,3	9,5	2,2
120	5,3	0,4	5,5	1,6	6,5	0,9

Tab. IV. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście odsuwania łapy w poszczególnych grupach tramadolu.
(SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	TR 1 mg/kg		TR 5 mg/kg		TR 20 mg/kg	
min	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	SEM
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	2,5	0,0	23,5	6,8	57,7	10,1
60	6,7	1,3	14,2	2,7	34,2	3,9
90	8,2	0,7	10,5	2,1	34,2	7,8
120	2,5	0,2	3,9	1,1	15,7	2,2

8.1.2. Doksepina

Tab. V. Średnie wyniki testu odsuwania łapy w poszczególnych grupach doksepiny.
(SEM – błąd standardowy)

mean	DOKS 1 mg/kg		DOKS 5 mg/kg		DOKS 20 mg/kg		DOKS 50 mg/kg	
min	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
0	5,9	0,4	5,9	0,5	7,1	1,3	5,1	0,6
30	7,3	1,2	8,5	0,8	12,4	1,0	16,0	2,1
60	8,7	1,5	10,2	1,2	12,8	1,6	15,8	1,9
90	7,8	1,6	9,6	2,3	11,6	1,3	12,0	1,1
120	8,9	1,2	10,7	2,1	11,8	0,8	10,9	1,8

Tab. VI. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście odsuwania łapy w poszczególnych grupach doksepiny. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	DOKS 1 mg/kg		DOKS 5 mg/kg		DOKS 20 mg/kg		DOKS 50 mg/kg		
	min	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	B MPE
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	10,4	1,7	18,1	1,8	41,1	3,4	72,8	9,6	
60	20,4	3,6	30,7	3,7	43,9	5,6	71,7	8,6	
90	13,8	2,8	25,9	6,4	34,5	4,0	46,4	4,4	
120	21,3	2,9	34,1	6,6	36,0	2,4	39,0	6,6	

8.1.3. Wenlafaksyna

Tab. VII. Średnie wyniki testu odsuwania łapy w poszczególnych grupach wenlafaksyny. (SEM – błąd standardowy)

mean	WFKS 1 mg/kg		WFKS 5 mg/kg		WFKS 20 mg/kg		WFKS 50 mg/kg		
	min	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
0	4,7	0,5	5,2	0,6	5,1	1,0	3,9	0,7	
30	6,2	0,5	7,9	0,6	11,7	2,1	12,3	1,7	
60	5,2	0,8	7,0	1,2	9,0	1,8	9,5	1,3	
90	5,7	0,8	7,3	1,2	11,3	2,3	10,3	1,8	
120	5,3	0,4	6,0	0,7	10,0	2,1	8,6	1,5	

Tab. VIII. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście odsuwania łapy w poszczególnych grupach wenlafaksyny. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	WFKS 1 mg/kg		WFKS 5 mg/kg		WFKS 20 mg/kg		WFKS 50 mg/kg		
	min	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	B MPE
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	9,9	0,8	18,0	1,3	44,2	7,7	52,0	7,1	
60	3,4	0,5	12,0	2,1	26,1	5,2	34,6	4,6	
90	6,8	0,9	14,1	2,2	41,5	8,3	40,0	7,0	
120	4,0	0,3	5,7	0,7	32,5	6,7	29,1	5,0	

8.1.4. Łączne podania tramadolu i doksepiny

Tab. IX. Średnie wyniki testu odsuwania łapy w poszczególnych grupach tramadolu z doksepiną. (SEM – błąd standardowy)

mean	TR 1 + DOKS 1 mg/kg		TR 5 + DOKS 5mg/kg		TR 20 + DOKS 20 mg/kg	
min	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
0	5,6	0,4	5,9	0,5	4,1	0,5
30	9,8	1,5	12,4	2,1	18,1	1,7
60	7,5	1,4	11,4	1,7	15,9	1,7
90	10,6	2,3	12,8	2,4	15,7	2,2
120	6,5	1,2	11,7	1,6	11,9	2,8

Tab. X. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście odsuwania łapy w poszczególnych grupach tramadolu z doksepiną. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	TR 1 + DOKS 1 mg/kg		TR 5 + DOKS 5 mg/kg		TR 20 + DOKS 20 mg/kg	
min	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	SEM
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	28,7	4,5	45,9	7,6	87,8	8,5
60	13,0	2,5	38,9	5,8	74,0	8,0
90	34,2	7,5	49,0	9,2	72,9	10,3
120	6,1	1,1	41,6	5,7	49,3	11,5

8.1.5. Łączne podania tramadolu i wenlafaksyny

Tab. XI. Średnie wyniki testu odsuwania łapy w poszczególnych grupach tramadolu z wenlafaksyną. (SEM – błąd standardowy)

mean	TR 1 + WFKS 1 mg/kg		TR 5 + WFKS 5mg/kg		TR 20 + WFKS 20 mg/kg	
min	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
0	4,9	0,3	3,8	0,4	7,2	0,9
30	7,8	1,3	9,3	2,3	16,6	1,3
60	6,5	0,7	6,1	1,1	12,9	2,3
90	5,8	0,9	6,2	1,4	11,1	2,0
120	6,3	1,0	7,1	1,4	12,5	2,1

Tab. XII. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście odsuwania łapy w poszczególnych grupach tramadolu z wenlafaksyną. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	TR 1 + WFKS 1 mg/kg		TR 5 + WFKS 5 mg/kg		TR 20 + WFKS 20 mg/kg	
	min	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	19,5	3,3	34,1	8,4	73,2	5,7
60	10,3	1,1	14,2	2,7	44,0	7,9
90	5,9	0,9	14,8	3,3	30,4	5,4
120	9,2	1,4	20,7	4,1	41,3	7,0

8.1.6. Grupa kontrolna

Tab. XIII. Średnie wyniki testu odsuwania łapy w grupie kontrolnej. (SEM – błąd standardowy)

mean	sól fizjologiczna	
min	mean	SEM
0	5,3	0,7
30	6,2	1,2
60	5,4	0,9
90	5,3	0,8
120	5,4	0,4

Tab. XIV. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście odsuwania łapy w grupie kontrolnej. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	sól fizjologiczna	
min	% MPE	SEM
0	0,0	0,0
30	6,0	1,2
60	0,8	0,1
90	0,0	0,0
120	0,3	0,0

8.1.7. Wenlafaksyna po podaniu naloksonu

Tab. XV. Średnie wyniki testu odsuwania łapy w poszczególnych grupach wenlafaksyny po wcześniejszym podaniu naloksonu. (SEM – błąd standardowy)

mean	WFKS 5 + NAL 1 mg/kg		WFKS 20 + NAL 1 mg/kg		WFKS 50 + NAL 1 mg/kg	
	min	mean	SEM	mean	SEM	mean
0	9,8	1,6	5,8	1,0	5,3	1,2
30	10,6	1,8	9,1	1,4	9,3	1,3
60	10,3	1,4	7,6	1,0	8,0	0,7
90	10,2	2,6	7,9	1,0	8,1	0,6
120	10,1	1,2	8,6	1,2	8,4	0,9

Tab. XVI. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście odsuwania łapy w poszczególnych grupach wenlafaksyny po wcześniejszym podaniu naloksonu. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	WFKS 5 + NAL 1 mg/kg		WFKS 20 + NAL 1 mg/kg		WFKS 50 + NAL 1 mg/kg	
	min	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	7,7	1,3	23,8	3,6	27,3	3,7
60	4,3	0,6	12,8	1,7	18,3	1,6
90	3,1	0,8	15,3	2,0	19,5	1,5
120	2,3	0,3	20,2	2,9	21,1	2,2

8.1.8. Doksepina po podaniu naloksonu

Tab. XVII. Średnie wyniki testu odsuwania łapy w poszczególnych grupach doksepiny po wcześniejszym podaniu naloksonu. (SEM – błąd standardowy)

mean	DOKS 5 + NAL 1 mg/kg		DOKS 20 + NAL 1 mg/kg		DOKS 50 + NAL 1 mg/kg	
	min	mean	SEM	mean	SEM	mean
0	5,0	0,9	3,8	0,3	5,0	0,6
30	8,4	0,9	11,7	0,9	15,0	0,9
60	10,4	1,8	10,6	1,1	14,7	1,2
90	8,9	2,0	8,5	1,2	12,6	1,5
120	9,7	1,7	10,3	1,5	11,7	1,2

Tab. XVIII. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście odsuwania łapy w poszczególnych grupach doksepiny po wcześniejszym podaniu naloksonu. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	DOKS 5 + NAL 1 mg/kg		DOKS 20 + NAL 1 mg/kg		DOKS 50 + NAL 1 mg/kg	
	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	SEM
min						
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	22,3	2,5	48,9	3,8	66,6	3,9
60	35,9	6,4	41,8	4,4	64,3	5,2
90	25,8	5,7	29,0	4,0	50,4	5,9
120	31,4	5,3	39,7	5,9	44,6	4,7

8.1.9. Tramadol po podaniu naloksonu

Tab. XIX. Średnie wyniki testu odsuwania łapy w poszczególnych grupach tramadolu po wcześniejszym podaniu naloksonu. (SEM – błąd standardowy)

mean	TR 1 + NAL 1 mg/kg		TR 5 + NAL 1 mg/kg		TR 20 + NAL 1 mg/kg	
	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
min						
0	5,8	0,8	4,3	0,7	5,6	0,8
30	6,5	0,9	6,7	0,6	9,9	1,5
60	6,9	0,8	5,4	0,7	8,6	1,1
90	6,6	0,6	5,5	0,7	8,3	1,0
120	6,3	0,3	4,6	0,5	7,5	1,0

Tab. XX. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście odsuwania łapy w poszczególnych grupach tramadolu po wcześniejszym podaniu naloksonu. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	TR 1 + NAL 1 mg/kg		TR 5 + NAL 1 mg/kg		TR 20 + NAL 1 mg/kg	
	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	SEM
min						
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	4,9	0,7	15,6	1,4	30,0	4,4
60	7,5	0,9	6,9	0,9	21,2	2,7
90	5,5	0,5	8,0	1,0	19,3	2,4
120	3,4	0,1	2,0	0,2	13,2	1,7

8.2. Zestawienie wyników testu vonFrey'a (vF)

Tramadol

Tab. XXI. Średnie wyniki testu vonFrey'a w poszczególnych grupach tramadolu.
(SEM – błąd standardowy)

mean	TR 1 mg/kg		TR 5 mg/kg		TR 20 mg/kg	
	min	mean	SEM	mean	SEM	mean
0	1,2	0,4	1,1	0,2	0,9	0,2
30	2,9	1,0	11,2	3,0	19,1	3,6
60	4,1	1,3	12,7	3,7	23,3	2,7
90	2,0	0,8	6,1	1,5	20,3	3,8
120	1,8	0,7	5,0	1,4	15,8	4,5

Tab. XXII. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście vonFrey'a w poszczególnych grupach tramadolu.
(SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	TR 1 mg/kg		TR 5 mg/kg		TR 20 mg/kg	
	min	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	7,0	2,4	40,5	10,7	72,5	13,9
60	12,0	3,7	46,5	13,5	89,4	10,2
90	3,3	1,4	20,2	4,9	77,1	14,3
120	2,5	0,9	15,8	4,4	59,6	17,1

Doksepina

Tab. XXIII. Średnie wyniki testu vonFrey'a w poszczególnych grupach doksepiny.
(SEM – błąd standardowy)

mean	DOKS 1 mg/kg		DOKS 5 mg/kg		DOKS 20 mg/kg		DOKS 50 mg/kg	
	min	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM	mean
0	0,4	0,1	0,5	0,0	0,9	0,4	0,4	0,1
30	5,0	0,8	5,3	1,1	16,5	2,9	25,1	0,9
60	7,7	0,9	9,8	1,5	13,8	2,6	24,2	1,2
90	5,2	0,7	5,7	1,1	11,8	2,9	17,5	3,1
120	7,0	1,0	5,3	0,9	8,6	2,5	12,4	2,8

Tab. XXIV. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście vonFrey'a w poszczególnych grupach doksepiny. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	DOKS 1 mg/kg		DOKS 5 mg/kg		DOKS 20 mg/kg		DOKS 50 mg/kg		
	min	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	B MPE
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	17,9	2,9	19,0	3,7	62,2	11,0	96,4	3,5	
60	28,3	3,4	36,3	5,7	51,5	9,7	92,9	4,5	
90	18,6	2,4	20,3	3,8	43,6	10,6	66,9	11,9	
120	25,7	3,6	19,0	3,1	30,6	9,0	47,0	10,6	

Wenlafaksyna

Tab. XXV. Średnie wyniki testu vonFrey'a w poszczególnych grupach wenlafaksyny. (SEM – błąd standardowy)

mean	WFKS 1 mg/kg		WFKS 5 mg/kg		WFKS 20 mg/kg		WFKS 50 mg/kg		
	min	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
0	0,5	0,2	0,5	0,1	0,5	0,1	0,7	0,2	
30	5,3	1,0	7,3	1,5	11,5	4,5	16,9	3,7	
60	4,6	1,1	10,3	3,5	12,2	3,2	16,8	2,8	
90	3,6	1,0	8,8	1,9	11,3	3,9	13,1	2,4	
120	4,2	1,7	11,9	3,3	15,4	4,0	14,9	2,9	

Tab. XXVI. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście vonFrey'a w poszczególnych grupach wenlafaksyny. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	WFKS 1 mg/kg		WFKS 5 mg/kg		WFKS 20 mg/kg		WFKS 50 mg/kg		
	min	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	B MPE
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	18,8	3,6	26,5	5,6	43,1	17,0	64,2	14,0	
60	16,1	3,7	38,2	12,9	45,9	12,1	63,6	10,5	
90	12,2	3,3	32,3	7,0	42,2	14,6	49,2	8,8	
120	14,6	5,7	44,8	12,5	58,5	15,1	56,0	11,1	

Łączne podania tramadolu i doksepiny

Tab. XXVII. Średnie wyniki testu vonFrey'a w poszczególnych grupach tramadolu z doksepina. (SEM – błąd standardowy)

mean	TR 1 + DOKS 1 mg/kg		TR 5 + DOKS 5mg/kg		TR 20 + DOKS 20 mg/kg	
min	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
0	1,1	0,6	1,3	0,7	0,3	0,1
30	8,5	1,6	12,2	2,1	17,0	4,0
60	9,0	3,5	13,6	3,1	23,3	1,9
90	12,0	4,5	14,3	2,6	18,8	3,3
120	9,7	3,6	11,5	2,9	16,1	3,7

Tab. XXVIII. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście vonFrey'a w poszczególnych grupach tramadolu z doksepina. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	TR 1 + DOKS 1 mg/kg		TR 5 + DOKS 5 mg/kg		TR 20 + DOKS 20 mg/kg	
min	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	SEM
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	29,6	5,6	44,0	7,5	65,0	15,5
60	31,7	12,3	49,7	11,4	89,3	7,2
90	43,7	16,3	52,4	9,5	72,1	12,6
120	34,5	12,9	41,3	10,5	61,5	14,3

Łączne podania tramadolu i wenlafaksyny

Tab. XXIX. Średnie wyniki testu vonFrey'a w poszczególnych grupach tramadolu z wenlafaksyna. (SEM – błąd standardowy)

mean	TR 1 + WFKS 1 mg/kg		TR 5 + WFKS 5mg/kg		TR 20 + WFKS 20 mg/kg	
min	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
0	1,0	0,3	0,4	0,1	0,4	0,1
30	5,8	1,0	8,2	2,7	12,8	1,4
60	7,3	1,8	12,0	2,6	18,5	3,5
90	8,7	1,5	9,9	2,3	16,8	4,1
120	7,7	1,8	6,5	1,1	7,5	0,8

Tab. XXX. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście vonFrey'a w poszczególnych grupach tramadolu z wenlafaksyną. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	TR 1 + WFKS 1 mg/kg		TR 5 + WFKS 5 mg/kg		TR 20 + WFKS 20 mg/kg	
	min	SEM	min	SEM	min	SEM
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	19,4	3,4	30,5	10,0	48,5	5,2
60	25,4	6,4	45,2	9,9	70,7	13,3
90	30,7	5,5	37,0	8,6	64,2	15,8
120	26,7	6,4	23,7	4,2	27,7	3,1

Grupa kontrolna

Tab. XXXI. Średnie wyniki testu vonFrey'a w grupie kontrolnej (SEM – błąd standardowy)

mean	sól fizjologiczna	
	mean	SEM
0	0,2	0,0
30	0,5	0,1
60	1,1	0,1
90	1,1	0,2
120	1,1	0,2

Tab. XXXII. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście vonFrey'a w grupie kontrolnej. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	sól fizjologiczna	
	% MPE	SEM
0	0,0	0,0
30	1,2	0,3
60	3,3	0,4
90	3,5	0,6
120	3,5	0,6

Wenlafaksyna po wcześniejszym podaniu naloksonu

Tab. XXXIII. Średnie wyniki testu vonFrey'a w poszczególnych grupach wenlafaksyny po wcześniejszym podaniu naloksonu. (SEM – błąd standardowy)

mean	WFKS 5 + NAL 1 mg/kg		WFKS 20 + NAL 1 mg/kg		WFKS 50 + NAL 1 mg/kg	
	min	mean	SEM	mean	SEM	mean
0	0,4	0,0	1,1	0,4	1,1	0,3
30	1,3	0,5	3,5	1,2	8,0	3,7
60	1,2	0,2	3,8	0,9	8,0	3,8
90	2,1	0,8	4,4	1,2	6,9	3,9
120	3,2	1,3	4,3	1,0	7,6	3,8

Tab. XXXIV. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście vonFrey'a w poszczególnych grupach wenlafaksyny po wcześniejszym podaniu naloksonu. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	WFKS 5 + NAL 1 mg/kg		WFKS 20 + NAL 1 mg/kg		WFKS 50 + NAL 1 mg/kg	
	min	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	3,3	1,4	9,6	3,4	27,4	12,7
60	3,0	0,6	10,9	2,5	27,4	13,0
90	6,3	2,4	13,4	3,5	23,2	13,2
120	11,0	4,5	13,0	2,9	25,9	13,0

Doksepina po wcześniejszym podaniu naloksonu

Tab. XXXV. Średnie wyniki testu vonFrey'a w poszczególnych grupach doksepiny po wcześniejszym podaniu naloksonu. (SEM – błąd standardowy)

mean	DOKS 5 + NAL 1 mg/kg		DOKS 20 + NAL 1 mg/kg		DOKS 50 + NAL 1 mg/kg	
	min	mean	SEM	mean	SEM	mean
0	0,6	0,1	0,3	0,1	0,5	0,1
30	7,1	3,2	11,9	2,8	22,1	2,5
60	3,9	0,5	10,4	2,3	20,9	2,4
90	5,1	0,9	8,9	2,6	16,7	3,3
120	6,1	1,3	9,5	2,4	16,4	2,3

Tab. XXXVI. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście vonFrey'a w poszczególnych grupach doksepiny po wcześniejszym podaniu naloksonu. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	DOKS 5 + NAL 1 mg/kg		DOKS 20 + NAL 1 mg/kg		DOKS 50 + NAL 1 mg/kg	
	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	SEM
min						
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	25,8	11,5	45,2	10,6	84,9	9,8
60	12,9	1,5	39,2	8,7	80,1	9,2
90	17,9	3,0	33,3	9,6	63,6	12,5
120	21,9	4,6	35,7	9,1	62,2	8,8

Tramadol po wcześniejszym podaniu naloksonu

Tab. XXXVII. Średnie wyniki testu vonFrey'a w poszczególnych grupach tramadolu po wcześniejszym podaniu naloksonu. (SEM – błąd standardowy)

mean	TR 1 + NAL 1 mg/kg		TR 5 + NAL 1 mg/kg		TR 20 + NAL 1 mg/kg	
	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
min						
0	1,0	0,2	0,7	0,1	1,1	0,2
30	4,9	1,0	5,1	0,3	10,4	2,5
60	4,9	0,9	8,1	1,4	12,4	2,3
90	4,1	0,5	3,3	0,5	10,6	2,0
120	3,7	0,7	4,4	0,8	8,8	0,7

Tab. XXXVIII. Odsetek maksymalnego możliwego efektu przeciwbólowego w teście vonFrey'a w poszczególnych grupach tramadolu po wcześniejszym podaniu naloksonu. (SEM – błąd standardowy MPE)

% MPE	TR 1 + NAL 1 mg/kg		TR 5 + NAL 1 mg/kg		TR 20 + NAL 1 mg/kg	
	% MPE	SEM	% MPE	SEM	% MPE	SEM
min						
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	15,6	3,2	17,5	1,2	37,2	9,0
60	15,6	2,9	29,4	5,2	45,2	8,6
90	12,7	1,6	10,2	1,5	38,4	7,3
120	11,0	2,0	14,7	2,5	30,9	2,6

9. PIŚMIENICTWO

- Abdi S, Lee DH, Chung JM. The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg*. 1998;87:1360-1366
- Acton J, McKenna JE, Melzack R. Amitriptyline produces analgesia in the formalin pain test. *Exp Neurol*. 1992;117:94-96
- Alhaider AA, Lei SZ, Wilcox GL. Spinal 5-HT₃ receptor-mediated antinociception: possible release of GABA. *J Neurosci*. 1991;11:1881-1888
- Andersen OK, Jensen LM, Brennum J, Arendt-Nielsen L. Evidence for central summation of C and A δ nociceptive activity in man. *Pain*. 1994;59:273-280
- Apaydin S, Uyar M, Karabay NU, Erhan E, Yegul I, Tuğlular I. The antinociceptive effect of tramadol on a model of neuropathic pain in rats. *Life Sci*. 2000;66(17):1627-1637
- Arcioni R, Rocca DM, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg*. 2002;94(6):1533-1577
- Ardid D, Guilbaud G. Antinociceptive effects of acute and 'chronic' injections of tricyclic antidepressant drugs in a new model of mononeuropathy in rats. *Pain*. 1992;49(2):279-87
- Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anaesth*. 1997;79:352.
- Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. 1998;5:155-182
- Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can. J. Anaesth*. 1993;40 (4):308-313
- Becker R, Lintz W. To assess the effect of orally administered carbamazepine at steady state conditions on the pharmacokinetic profile of single dose tramadol. Raport Nr FO-PK 241. Grünenthal GmbH (Aachen, FRG). 1990
- Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces abnormal pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988;33:87-107
- Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, Panerai AE. Effects of tramadol on experimental inflammation. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 1999;13:220-225
- Bohn LM, Xu F, Gainetdinov RR, Caron MG. Potentiated opioid analgesia in norepinephrine transporter knock-out mice. *J Neurosci*. 2000 Dec 15;20(24):9040-5
- Bomholt SF, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro G. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2005;48:252-263
- Botney M, Fields HL. Amitriptyline potentiates morphine analgesia by a direct action on the central nervous system. *Ann Neurol*. 1983;13:160-164
- Bouaziz H, Tong C, Eisenach JC. Systemic opioids stimulate norepinephrine release from sheep spinal cord: an in vivo microdialysis study. *Anesthesiology*. 1994;81:A988
- Boureau F, Legallier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;104:323-31
- Bowker RM, Abbott LC, Dilts RP. Peptidergic neurons in the nucleus raphe magnus and the nucleus gigantocellularis: their distributions, interrelationships, and projections to the spinal cord. *Prog Brain Res*. 1988;77:95-127
- Cai Z, McCaslin PP. Amitriptyline, desipramine, cyproheptadine and carbamazepine, in concentrations used therapeutically, reduce kainate- and N-methyl-D-aspartate-induced intracellular Ca²⁺ levels in neuronal culture. *Eur J Pharmacol*. 1992;219:53-57
- Carlsson KH, Jurna I. Effects of tramadol on motor and sensory responses of the spinal nociceptive system in the rat. *European Journal of Pharmacology* 1987;139:1-10
- Chapman V, Dickenson AH. The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res*. 1992 Feb 28;573(2):321-3
- Chapman V, Haley JE, Dickenson AH. Electrophysiological analysis of preemptive effects of spinal opioids on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated events. *Anesthesiology*. 1994 Dec;81(6):1429-35
- Christensen D, Idanpaan-Heikkilä JJ, Guilbaud G, Kayser V. The antinociceptive effect of combined systemic administration of morphine and the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 in a rat model of peripheral neuropathy. *Br J Pharmacol*. 1998 Dec;125(8):1641-50
- Clarke RW, Ward RE. The role of 5-HT(1A)-receptors in fentanyl-induced bulbospinal inhibition of a spinal withdrawal reflex in the rabbit. *Pain*. 2000 Mar;85(1-2):239-45
- Collart L, Luthy C, Dayer P. Partial inhibition of tramadol antinociceptive effect by naloxone in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1993;35:73P
- Curkovic B. Tramadol in the treatment of pain. *Reumatizam*. 2000;47(2):25-28

- Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs*. 1994;47;Suppl 1:3-7
- Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs* 1997;Suppl 53:18-24
- DeFelipe MC, De Ceballos ML, Gil C, Fuentes JA. Chronic antidepressant treatment increases enkephalin levels in n. accumbens and striatum of the rat. *Eur J Pharmacol*. 1985;112(1):119-22
- Dennis SG, Choiniere M, Melzack R. Stimulation-produced analgesia in rats: assessment by two pain tests and correlation with self-stimulation. *Exp Neurol*. 1980;68(2):295-309
- Devoize JL, Rigal F, Eschalier A, Trolese JF, Renoux M. Influence of naloxone on antidepressant drug effects in the forced swimming test in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1984;84(1):71-5
- Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol*. 1997 May;28(5):633-8
- Dobrogowski J, Wordliczek J. *Ból przewlekły*. Kraków: Wydawnictwo MCKP UJ; 2002
- Dobrogowski J, Wordliczek J. *Medycyna bólu*. Warszawa: PZWL; 2004
- Driessen B, Reimann W, Giertz H Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine „in vitro”. *British Journal of Pharmacology*. 1993;108:806-811
- Driessen B, Reimann W. Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *Brit. J. Pharmacol*. 1992;105:147
- Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD003726
- Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J. Pain. Symptom Manage* 2002;23(2):121-130
- Egberts ACG, Borgh J, Brodie-Meijer CCE. Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *International Clinical Psychopharmacology* 1997;12:181-182
- Eisenach JC, Gebhart GF. Intrathecal amitriptyline. Antinociceptive interactions with intravenous morphine and intrathecal clonidine, neostigmine, and carbamylcholine in rats. *Anesthesiology*. 1995;83:1036-1045
- Enggaard TP, Klitgaard NA, Gram LF, Arendt-Nielsen L, Sindrup SH. Specific effect of venlafaxine on single and repetitive experimental painful stimuli in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(4):245-51
- Esser MJ, Sawynok J. Acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain: differential symptom and route effects. *Pain*. 1999;80:643-653
- Esser MJ, Sawynok J. Caffeine blockade of the thermal antihyperalgesic effect of acute amitriptyline in rat model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2000;399:131-139
- Fanelli J, Montgomery C. Use of the analgesic tramadol in antidepressant potentiation. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32:442
- Feinmann Ch. Pain relief by antidepressants. Possible modes of action. *Pain*. 1985;23:1-8
- Fields HL, Basbaum AI, Clanton CH, Anderson SD. Nucleus raphe magnus inhibition of spinal cord dorsal horn neurons. *Brain Res*. 1977;126(3):441-53
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289-305
- Fleetwood-Walker SM. Non opioid mediators and modulators of nociceptive processing in the spinal dorsal horn and targets for novel analgesics. *Pain Rev*. 1995;2:153-173
- Friderichs E, Reimann W, Selve N. Contribution of both enantiomers to antinociception of the centrally acting analgesic tramadol — Streszczenie nr P82. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1992;346(supl. 1):R36
- Fryer JD, Lukas RJ. Antidepressants noncompetitively inhibit nicotinic acetylcholine receptor function. *J Neurochem*. 1999;72(3):1117-24
- Garrido MJ, Sayar O, Segura C, Papado J, Dios-Vieitez MC, Renedo MJ, Troconiz IF. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of (+)-tramadol in the rat: role of cytochrome P450 2 D activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305:710-718
- Gerner P, Srinivasa V, Zizza AM, Zhuang ZY, Luo S, Zurakowski D, Eappen S, Wang G. Doxepin by topical application and intrathecal route in rats. *Anesth Analg*. 2006 Jan;102(1):283-7.
- Gillen G, Haurand M, Kobelt DJ, Wnendt S. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human μ -opioid receptor. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 2000;362:116-121
- Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*. 2005 Oct;95(4):434-41
- Gilron I, Watson PN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ*. 2006;175:265-275
- Giordano J. Analgesic profile of centrally administered 2-methylserotonin against acute pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 1991 Jun 25;199(2):233-6
- Giusti P, Buriani A, Cima L, Lipartiti M. Effects of acute and chronic tramadol on [3H]-5-HT uptake in rat cortical synaptosomes. *Br J Pharmacol*. 1997;122(2):302-306
- Goldstein FJ, Mojaverian P, Ossipov MH, Swanson BN. Elevation in analgetic effect and plasma levels of morphine by desipramine in rats. *Pain*. 1982;14:279-282
- Goodchild CS, Guo Z, Freeman J, Gent JP. 5-HT spinal antinociception involves mu opioid receptors: cross tolerance and antagonist studies. *Br J Anaesth*. 1997 May;78(5):563-9

- Gray AM, Spencer PS, Sewell RD. The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *Br J Pharmacol.* 1998;124(4):669-74
- Grothe DR, Scheckner B, Albano D. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy.* 2004;24(5):621-629
- Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: A 2003 update. *Clin Ther.* 2003;25(8): 2118-2154
- Hall H, Ogren SO. Effects of antidepressant drugs on different receptors in the brain. *Eur J Pharmacol.* 1981;70(3):393-407
- Hamon M, Gozlan H, Bourgoin S, Benoliel JJ, Mauborgne A, Taquet H, Cesselin F, Mico JA. Opioid receptors and neuropeptides in the CNS in rats treated chronically with amoxapine or amitriptyline. *Neuropharmacology.* 1987;26(6):531-9
- Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, Donofria P, Cornblath D, Sachdeo R, Siu CO, Kamin M. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of diabetic neuropathy. *Neurology.* 1998;50:1842-6
- Holdcroft A, Hargreaves KM, Rice AS, Pertwee R. Cannabinoids and pain modulation in animals and humans, w: Proceedings of the 9th World Congress on Pain (red. Drevor m, Rowbotham MR, Wiesenfeld-Hallin Z). IASP Press. Seattle 1999:915-926
- Houlihan DJ. Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine, and mirtazapine. *Ann Pharmacother.* 2004 Mar;38(3):411-3
- Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR, Jacobson LO, Kassotakis L, Thompson J, Fontana DJ. The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol.* 1997;324:153-160
- IASP Subcommittee on taxonomy. Pain terms; a list with definitions and notes on usage. *Pain.* 1979;6:249-252
- Ichikawa J, Kuroki T, Meltzer HY. Differential effects of chronic imipramine and fluoxetine on basal and amphetamine-induced extracellular dopamine levels in rat nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol.* 1998 Jun 5;350(2-3):159-64
- Ichikawa J, Meltzer HY. Effect of antidepressants on striatal and accumbens extracellular dopamine levels. *Eur J Pharmacol.* 1995 Aug 15;281(3):255-61
- Isenberg KE, Cicero TJ. Possible involvement of opiate receptors in the pharmacological profiles of antidepressant compounds. *Eur J Pharmacol.* 1984;103(1-2):57-63
- Kangrga I, Randic M. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide enhance release of endogenous glutamate and aspartate from the rat dorsal horn slice. *J. Neurosci.* 1990;10:2026-2038
- Kayser V, Besson JM, Gilbaud G. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. *European Journal of Pharmacology* 1992;224:83-88.
- Kayser V, Besson JM, Guilbaud G. Effects of the analgesic agent tramadol in normal and arthritic rats: comparison with the effects of different opioids, including tolerance and cross-tolerance to morphine. *Eur. J. Pharmacol.* 1991;195:37-45
- Krajnik M, Żylicz Z. Mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów. *Polska Medycyna Paliatywna.* 2003;2(2):111-118
- Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y. Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brian Res.* 1985;359:177-182
- Lang E, Hord AH, Denson D. Venlafaxine hydrochloride (Effexor) relieves thermal hyperalgesia in rats with an experimental mononeuropathy. *Pain.* 1996;68:151-155
- Lavand'homme PM, Eisenach JC. Exogenous and endogenous adenosine enhance the spinal antiallodynic effects of morphine in a rat model of neuropathic pain. *Pain.* 1999 Mar;80(1-2):31-6
- Lee CR, Mc Tavish D, Sorkin EM. Tramadol — A preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Acute and Chronic Pain States. *Drugs* 1993;46(2):313-340
- Leppert W, Łuczak J. Rola tramadolu w leczeniu bólu nowotworowego. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002;1(2):93-105
- Leslie JB, Watkins WD. Eicosanoids in the central nervous system. *J. Neurosurg.* 1985;63:659-668
- Levine JD, Gordon NC, Smith R, Mc Bryde R. Desipramine enhances opiate postoperative analgesia. *Pain.* 1986;27:45-49
- Lintz W, Erlacin S, Frankus E, Uragg H. Biotransformation of tramadol in man and animal. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research.* 1981;31:1932-1943
- Liu HC, Jin SM, Wang YL. Gender-related differences in pharmacokinetics of enantiomers of trans-tramadol and its active metabolite, trans-O-demethylotramadol, in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2003; 24:1265-1269
- Lloyd GK, Cronin S, Fletcher A, Mitchell PJ. The profile of venlafaxine, a novel antidepressant agent, in behavioral antidepressant drug models. *Clin. Neuropharm.* 1992;15(Suppl.1; part B):428B
- Marchand F, Alloui A, Chapuy E, Jourdan D, Pelissier T, Ardid D, Hernandez A, Eschalier A. Evidence for monoamine mediated, opioid-independent, antihyperalgesic effect of venlafaxine, a non-tricyclic antidepressant, in a neurogenic pain model in rats. *Pain.* 2003a;103:229-235
- Marchand F, Alloui A, Pelissier T, Hernandez A, Authier N, Alvarez P, Eschalier A, Ardid D. Evidence for an antihyperalgesic effect of venlafaxine in vincristine-induced neuropathy in rat. *Brain Res.* 2003b;980:117-120
- Markowitz JS, Patrick KS. Venlafaxine-tramadol similarities. *Med. Hypotheses.* 1998; 51:167-168

- Martinez V, Christensen D, Kayser V. The glycine/NMDA receptor antagonist (+)-HA966 enhances the peripheral effect of morphine in neuropathic rats. *Pain*. 2002 Oct;99(3):537-45
- Mason BJ, Blackburn KH. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1997;31:175-177
- McQuay HJ. Neuropathic pain: evidence matters. *Eur J Pain*. 2002;6;Suppl A:11-8
- Miranda HF, Pinardi G. Antinociception, tolerance, and physical dependence – comparison between morphine and tramadol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998;61:357-360
- Molina FJ, Canaro D, Dopico A, Molina Zamudio JC. Antidepressant drugs. In: Lipton S et al., eds. *Advances in pain research and therapy 13. The pain clinic*. New York: Raven Press, 1990;337-347
- Moss MS, Glazer EJ, Basbaum AI. Enkephalin-immunoreactive perikarya in the cat raphe dorsalis. *Neurosci Lett*. 1981 Jan 1;21(1):33-7
- Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands GE, Nielsen ST, Sigg EB. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol*. 1986;35(24):4493-7
- Nadeson R, Goodchild CS. Antinociceptive role of 5-HT_{1A} receptors in rat spinal cord. *Br J Anaesth*. 2002 May;88(5):679-84
- Nichols ML, Lopez Y, Ossipov MH, Bian D, Porreca F. Enhancement of the antiallodynic and antinociceptive efficacy of spinal morphine by antisera to dynorphin A (1-13) or MK-801 in a nerve-ligation model of peripheral neuropathy. *Pain*. 1997 Feb;69(3):317-22
- Oku R, Satoh M, Fujii N. Calcitonin gene-related peptide promotes mechanical nociception by potentiating the release of substance P from the spinal dorsal horn in rats. *Brain Res*. 1987;403:350-354
- Okulicz-Kozaryn I, Mikołajczak P, Kamińska E, Szczawińska K, Leppert W, Łuczak J. i wsp. Interakcja tramadolu z lekami wspomagającymi stosowanymi w leczeniu bólu w zaawansowanej chorobie nowotworowej — badania eksperymentalne. XVIII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego Farmacja w XXI wieku, Poznań 2001, streszczenia, 380.
- Oliva P, Aurilio C, Massimo F, Grella A, Maione S, Grella E, Scafuro M, Rossi F, Berrino L. The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component. *Eur J Pharmacol*. 2002;445:179-185
- Oliveras JL, Hosobuchi Y, Redjemi F, Guilbaud G, Besson JM. Opiate antagonist, naloxone, strongly reduces analgesia induced by stimulation of a raphe nucleus (centralis inferior). *Brain Res*. 1977;120(2):221-9
- Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, Messineo E, Lin BS, Bagley J. Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology*. 1990 Dec;73(6):1227-35
- Ossipov MH, Lopez Y, Nichols ML, Bian D, Porreca F. The loss of antinociceptive efficacy of spinal morphine in rats with nerve ligation injury is prevented by reducing spinal afferent drive. *Neurosci Lett*. 1995 Oct 20;199(2):87-90
- Paar WD, Poche S, Gerloff J, Dengler HJ. Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1997;53:235-239
- Pedersen LH, Nielsen AN, Blackburn-Munro G. Anti-nociception is selectively enhanced by parallel inhibition of multiple subtypes of monoamine transporters in rat models of persistent and neuropathic pain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Nov;182(4):551-61
- Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog. Neurobiol*. 2001;63:569-611
- Pinardi G, Pelissier T, Miranda HF. Interactions in the antinociceptive effect of tramadol in mice: an isobolographic analysis. *Eur J Pain*. 1998;2(4):343-350
- Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther*. 1996 Dec;60(6):636-44
- Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug and Alcohol Dependence* 1991;27:7-17
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL i wsp. Complementary and Synergistic Antinociceptive Interaction between the Enantiomers of Tramadol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1993;267(1):331-340
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nanopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;260:275-285
- Rang HP, Urban L. New molecules in analgesia. *Br. J. Anaesth*. 1995;75:145-156
- Reichenberg K, Gaillard-Plaza G, Montastruc JL. Influence of naloxone on the antinociceptive effects of some antidepressant drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1985;275(1):78-85
- Reynolds IJ, Miller RJ. [³H]MK801 binding to the N-methyl-D-aspartate receptor reveals drug interactions with the zinc and magnesium binding sites. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;247(3):1025-31
- Rojas-Corrales MO, Casas J, Moreno-Brea MR, Gibert-Rahola J, Mico JA. Antinociceptive effects of tricyclic antidepressants and their noradrenergic metabolites. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;13:355-363
- Rojas-Corrales MO, Ortega-Alvaro A, Gibert-Rahola J, Roca-Vinardell A, Micó JA. Pindolol, a beta-adrenoceptor blocker/5-hydroxytryptamine_{1A/1B} antagonist, enhances the analgesic effect of tramadol. *Pain*. 2000;88:119-124
- Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2004 Aug;110(3):697-706. Erratum in: *Pain*. 2005 Jan;113(1-2):248

- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD005454
- Sacerdote P, Brini A, Mantegazza P, Panerai AE. A role for serotonin and beta-endorphin in the analgesia induced by some tricyclic antidepressant drugs. *Pharmacol Biochem Behav.* 1987;26(1):153-8
- Sawynok J, Reid A. Desipramine potentiates spinal antinociception by 5-hydroxytryptamine, morphine and adenosine. *Pain.* 1992;50:113-118
- Saynok J. The 1988 Merck Frosst Award: The role of ascending and descending noradrenergic and serotonergic pathways in opioid and non-opioid antinociception as revealed by lesion studies. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1989;67:975-988
- Schreiber S, Backer MM, Pick CG. Antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanism. *Neurosci Lett.* 1999;273:85-88
- Segerdahl M, Ekblom A, Sollevi A. The influence of adenosine, ketamine, and morphine on experimentally induced ischemic pain in healthy volunteers. *Anesth. Analg.* 1994;79:787-791
- Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2003;60(8):1284-9
- Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain.* 1999;83:389-400
- Sindrup SH, Madsen C, Brøsen K, Jensen TS. The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolite levels. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999;66:636-641
- Stamer MU, Stüber F. Analgesic Efficacy of Tramadol if Coadministered with Ondansetron. *Anesth. Analg.* 2001;93:1623-1628
- Starowicz K, Przewlocki R, Gispen WH, Przewlocka B. Modulation of melanocortin-induced changes in spinal nociception by mu-opioid receptor agonist and antagonist in neuropathic rats. *Neuroreport.* 2002;13(18):2447-52
- Taiwo YO, Fabian A, Pazoles CJ, Fields HL. Potentiation of morphine antinociception by monoamine reuptake inhibitors in the rat spinal cord. *Pain.* 1985;21:329-337
- Tallarida RJ, Porreca F, Cowan A. Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. *Life Sci.* 1989;45:947-961
- Tallarida RJ. Drug synergism: Its detection and applications. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;298(3):865-872
- Tallarida RJ. The interaction index: a measure of drug synergism. *Pain.* 2002;98:163-168
- Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain.* 2002;6(1):17-24
- Tong C, Eisenach JC. IV morphine increases CSF norepinephrine and acetylcholine in sheep. *Anesthesiology.* 1993;79:A863
- Traub RJ, Stitt S, Gebhart GF. Attenuation of c-Fos expression in the rat lumbosacral spinal cord by morphine or tramadol following noxious colorectal distention. *Brain Res.* 1995;701:175-182
- Trąbka-Janik E, Woron J, Szczudlik A, Kostka-Trąbka E. Interakcje leków przeciwbólowych. *Ból.* 2001;2(4):34-40
- Tsai YC, Sung YH, Chang PJ, Kang FC, Chu KS. Tramadol relieves thermal hyperalgesia in rats with chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000; 14:335-340
- Tsai YC, Won SJ. Effects of tramadol on T lymphocyte proliferation and natural killer cell activity in rats with sciatic nerve constriction injury. *Pain.* 2001;92:63-69
- Uyar M, Onal A, Uyar M, Dogru A, Soykan N. The antinociceptive effect of tramadol-venlafaxine combination on the paw withdrawal threshold in a rat model of neuropathic pain. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2003;25:361-365
- Valle M, Garrido MJ, Pavón JM, Calvo R, Trocóniz IF. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of the Antinociceptive Effects of Main Active Metabolites of Tramadol, (+)-O-Desmethyltramadol and (-)-O-Desmethyltramadol, in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2000;293(2):646-653
- Ventafredda V, Bianchi M, Ripamonti C, Sacerdote P, DeConno F, Zecca E, Panerai AE. Studies on the effects of antidepressant drugs on the antinociceptive action of morphine and on plasma morphine in rat and man. *Pain.* 1990;43:155-162
- Vickers M, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: Pain Relief by an Opioid Without Depression of Respiration. *Anaesthesia* 1992;47:291-296
- vonHeijne M, Hao JX, Sollevi A, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z. Marked enhancement of anti-allodynic effect by combined intrathecal administration of the adenosine A1-receptor agonist R-phenylisopropyladenosine and morphine in a rat model of central pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000 Jul;44(6):665-71
- Voorn P, van de Witte SV, Li K, Jonker AJ. Dynorphin displaces binding at the glycine site of the NMDA receptor in the rat striatum. *Neurosci Lett.* 2007 Mar 19;415(1):55-8.
- Watanabe Y, Saito H, Abe K. Tricyclic antidepressants block NMDA receptor-mediated synaptic responses and induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neuropharmacology.* 1993;32:479-486
- Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet.* 1999;353:1959-1964
- Wordliczek J, Banach M, Dorazil M, Przewlocka B. Influence of doxepin used in preemptive analgesia on the nociception in the perioperative period. Experimental and clinical study. *Pol J Pharmacol.* 2001;53:253-261

- Wordliczek J, Banach M, Labuz D, Przewłocka B. Intrathecal administration of doxepin attenuated development of formalin-induced pain in rats. *J Neural Transm.* 2005;112:1321-1329
- Yaksh TL, Elde RP. Factors governing release of methionine enkephalin-like immunoreactivity from mesencephalon and spinal cord of the cat in vivo. *J Neurophysiol.* 1981;46(5):1056-75
- Yamamoto T, Yaksh TL. Studies on the spinal interaction of morphine and the NMDA antagonist MK-801 on the hyperesthesia observed in a rat model of sciatic mononeuropathy. *Neurosci Lett.* 1992 Jan 20;135(1):67-70
- Yucel A, Ozyalcin S, Kiknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Disci R. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain.* 2005;9:407-416
- Żylicz Z, Krajnik M. Jak powstaje ból? Neurofizjologia bólu dla początkujących. *Polska Medycyna Paliatywna.* 2003;2(1):49-55

10. SPIS RYCIŃ I TABEL

10.1. Spis rycin

RYC. 1.	SCHEMAT PLANOWANYCH DOŚWIADCZEŃ	20
RYC. 2.	SCHEMAT PLANOWANYCH DOŚWIADCZEŃ Z WCZEŚNIEJSZYM ZASTOSOWANIEM NALOKSONU	20
RYC. 3.	SCHEMAT ANALIZY IZOBLOGRAFICZNEJ	22
RYC. 4.	WPŁYW TRAMADOLU PODAWANEGO DOOTRZEWNOWO W DAWCE 1, 5 ORAZ 20 MG/KG MASY SZCZURA NA HIPERALGEZJĘ TERMICZNĄ	23
RYC. 5.	WPŁYW TRAMADOLU PODAWANEGO DOOTRZEWNOWO W DAWCE 1, 5 ORAZ 20 MG/KG MASY SZCZURA NA MECHANICZNĄ ALODYNIĘ	24
RYC. 6.	WPŁYW DOKSEPIŃY PODAWANEJ DOOTRZEWNOWO W DAWCE 1, 5, 20 I 50 MG/KG MASY SZCZURA NA HIPERALGEZJĘ TERMICZNĄ	25
RYC. 7.	WPŁYW DOKSEPIŃY PODAWANEJ DOOTRZEWNOWO W DAWCE 1, 5, 20 I 50 MG/KG MASY SZCZURA NA MECHANICZNĄ ALODYNIĘ	26
RYC. 8.	WPŁYW WENLAFAKSYNY PODAWANEJ DOOTRZEWNOWO W DAWCE 1, 5, 20 I 50 MG/KG MASY SZCZURA NA HIPERALGEZJĘ TERMICZNĄ	27
RYC. 9.	WPŁYW WENLAFAKSYNY PODAWANEJ DOOTRZEWNOWO W DAWCE 1, 5, 20 I 50 MG/KG MASY SZCZURA NA MECHANICZNĄ ALODYNIĘ	28
RYC. 10.	WPŁYW ŁĄCZNEGO DOOTRZEWNOWEGO PODAWANIA TRAMADOLU I DOKSEPIŃY NA HIPERALGEZJĘ TERMICZNĄ	29
RYC. 11.	ANALIZA IZOBLOGRAFICZNA INTERAKCJI TRAMADOLU Z DOKSEPIŃĄ PRZY 50% EFEKCIE DZIAŁANIA LEKÓW. RÓŻNICA MIĘDZY PUNKTAMI JEST ZNAMIENNA STATYSTYCZNIE	30
RYC. 12.	WPŁYW ŁĄCZNEGO DOOTRZEWNOWEGO PODAWANIA TRAMADOLU I DOKSEPIŃY NA MECHANICZNĄ ALODYNIĘ	31
RYC. 13.	ANALIZA IZOBLOGRAFICZNA INTERAKCJI TRAMADOLU Z DOKSEPIŃĄ PRZY 50% EFEKCIE DZIAŁANIA LEKÓW. RÓŻNICA MIĘDZY PUNKTAMI NIE JEST ZNAMIENNA STATYSTYCZNIE	32
RYC. 14.	WPŁYW ŁĄCZNEGO DOOTRZEWNOWEGO PODAWANIA TRAMADOLU I WENLAFAKSYNY NA HIPERALGEZJĘ TERMICZNĄ	34
RYC. 15.	ANALIZA IZOBLOGRAFICZNA INTERAKCJI TRAMADOLU Z WENLAFAKSYNĄ PRZY 50% EFEKCIE DZIAŁANIA LEKÓW. RÓŻNICA MIĘDZY PUNKTAMI NIE JEST ZNAMIENNA STATYSTYCZNIE	36
RYC. 16.	WPŁYW ŁĄCZNEGO DOOTRZEWNOWEGO PODAWANIA TRAMADOLU I WENLAFAKSYNY NA MECHANICZNĄ ALODYNIĘ	37
RYC. 17.	ANALIZA IZOBLOGRAFICZNA INTERAKCJI TRAMADOLU Z WENLAFAKSYNĄ PRZY 50% EFEKCIE DZIAŁANIA LEKÓW. RÓŻNICA MIĘDZY PUNKTAMI NIE JEST ZNAMIENNA STATYSTYCZNIE	38
RYC. 18.	PORÓWNANIE SIŁY DZIAŁANIA DOKSEPIŃY (DOKS) I WENLAFAKSYNY (WFKS) W DAWKACH 20 I 50 MG/KG W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY (PWD) 30 MINUT PO PODANIU LEKU	40
RYC. 19.	PORÓWNANIE SIŁY DZIAŁANIA DOKSEPIŃY (DOKS) I WENLAFAKSYNY (WFKS) W DAWKACH 20 I 50 MG/KG W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY (PWD) 60 MINUT PO PODANIU LEKU	41
RYC. 20.	PORÓWNANIE SIŁY DZIAŁANIA DOKSEPIŃY (DOKS) I WENLAFAKSYNY (WFKS) W DAWKACH 20 I 50 MG/KG W TEŚCIE VONFREY'A (VF) 30 MINUT PO PODANIU LEKU	41
RYC. 21.	PORÓWNANIE SIŁY DZIAŁANIA DOKSEPIŃY (DOKS) I WENLAFAKSYNY (WFKS) W DAWKACH 20 I 50 MG/KG W TEŚCIE VONFREY'A (VF) 60 MINUT PO PODANIU LEKU	42
RYC. 22.	PORÓWNANIE SIŁY DZIAŁANIA ŁĄCZNEGO PODANIA DOKSEPIŃY I TRAMADOLU (DOKS + TR) Z WENLAFAKSYNĄ I TRAMADOLEM (WFKS + TR) W DAWKACH 5+5 I 20+20 MG/KG W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY (PWD) 30 MINUT PO PODANIU LEKÓW	43
RYC. 23.	PORÓWNANIE SIŁY DZIAŁANIA ŁĄCZNEGO PODANIA DOKSEPIŃY I TRAMADOLU (DOKS + TR) Z WENLAFAKSYNĄ I TRAMADOLEM (WFKS + TR) W DAWKACH 5+5 I 20+20 MG/KG W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY (PWD) 60 MINUT PO PODANIU LEKÓW	43
RYC. 24.	PORÓWNANIE SIŁY DZIAŁANIA ŁĄCZNEGO PODANIA DOKSEPIŃY I TRAMADOLU (DOKS + TR) Z WENLAFAKSYNĄ I TRAMADOLEM (WFKS + TR) W DAWKACH 5+5 I 20+20 MG/KG W TEŚCIE VONFREY'A (VF) 30 MINUT PO PODANIU LEKÓW	44
RYC. 25.	PORÓWNANIE SIŁY DZIAŁANIA ŁĄCZNEGO PODANIA DOKSEPIŃY I TRAMADOLU (DOKS + TR) Z WENLAFAKSYNĄ I TRAMADOLEM (WFKS + TR) W DAWKACH 5+5 I 20+20 MG/KG W TEŚCIE VONFREY'A (VF) 60 MINUT PO PODANIU LEKÓW	44
RYC. 26.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI TRAMADOLU W DAWCE 5 MG/KG ZE SKUTECZNOŚCIĄ TRAMADOLU W TEJ SAMEJ DAWCE ZASTOSOWANEGO PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU W OSŁABIANIU HIPERALGEZJI TERMICZNEJ	46
RYC. 27.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI TRAMADOLU W DAWCE 20 MG/KG ZE SKUTECZNOŚCIĄ TRAMADOLU W TEJ SAMEJ DAWCE ZASTOSOWANEGO PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU W OSŁABIANIU HIPERALGEZJI TERMICZNEJ	47

RYC. 28.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI TRAMADOLU W DAWCE 5 MG/KG ZE SKUTECZNOŚCIĄ TRAMADOLU W TEJ SAMEJ DAWCE ZASTOSOWANEGO PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU W OSŁABIANIU MECHANICZNEJ ALODYNII	48
RYC. 29.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI TRAMADOLU W DAWCE 20 MG/KG ZE SKUTECZNOŚCIĄ TRAMADOLU W TEJ SAMEJ DAWCE ZASTOSOWANEGO PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU W OSŁABIANIU MECHANICZNEJ ALODYNII	49
RYC. 30.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI DOKSEPINY W DAWCE 20 MG/KG ZE SKUTECZNOŚCIĄ DOKSEPINY W TEJ SAMEJ DAWCE ZASTOSOWANEJ PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU W OSŁABIANIU TERMICZNEJ HIPERALGEZJI	50
RYC. 31.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI DOKSEPINY W DAWCE 50 MG/KG ZE SKUTECZNOŚCIĄ DOKSEPINY W TEJ SAMEJ DAWCE ZASTOSOWANEJ PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU W OSŁABIANIU TERMICZNEJ HIPERALGEZJI	51
RYC. 32.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI DOKSEPINY W DAWCE 20 MG/KG ZE SKUTECZNOŚCIĄ DOKSEPINY W TEJ SAMEJ DAWCE ZASTOSOWANEJ PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU W OSŁABIANIU MECHANICZNEJ ALODYNII	52
RYC. 33.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI DOKSEPINY W DAWCE 50 MG/KG ZE SKUTECZNOŚCIĄ DOKSEPINY W TEJ SAMEJ DAWCE ZASTOSOWANEJ PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU W OSŁABIANIU MECHANICZNEJ ALODYNII	53
RYC. 34.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI WENLAFAKSYNY W DAWCE 20 MG/KG ZE SKUTECZNOŚCIĄ WENLAFAKSYNY W TEJ SAMEJ DAWCE ZASTOSOWANEJ PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU W OSŁABIANIU TERMICZNEJ HIPERALGEZJI	54
RYC. 35.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI WENLAFAKSYNY W DAWCE 50 MG/KG ZE SKUTECZNOŚCIĄ WENLAFAKSYNY W TEJ SAMEJ DAWCE ZASTOSOWANEJ PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU W OSŁABIANIU TERMICZNEJ HIPERALGEZJI	55
RYC. 36.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI WENLAFAKSYNY W DAWCE 20 MG/KG ZE SKUTECZNOŚCIĄ WENLAFAKSYNY W TEJ SAMEJ DAWCE ZASTOSOWANEJ PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU W OSŁABIANIU MECHANICZNEJ ALODYNII	56
RYC. 37.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI WENLAFAKSYNY W DAWCE 50 MG/KG ZE SKUTECZNOŚCIĄ WENLAFAKSYNY W TEJ SAMEJ DAWCE ZASTOSOWANEJ PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU W OSŁABIANIU MECHANICZNEJ ALODYNII	57

10.2. Spis tabel

TAB. I.	ZESTAWIENIE DAWEK ED50 DLA POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW PODAWANYCH SAMODZIELNIE LUB ŁĄCZNIE W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY (PWD)	39
TAB. II.	ZESTAWIENIE DAWEK ED50 DLA POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW PODAWANYCH SAMODZIELNIE LUB ŁĄCZNIE W TEŚCIE VONFREY'A (VF)	39
TAB. III.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU	78
TAB. IV.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU	78
TAB. V.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH DOKSEPINY	78
TAB. VI.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH DOKSEPINY	79
TAB. VII.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH WENLAFAKSYNY	79
TAB. VIII.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH WENLAFAKSYNY	79
TAB. IX.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU Z DOKSEPINĄ	80
TAB. X.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU Z DOKSEPINĄ	80
TAB. XI.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU Z WENLAFAKSYNĄ ..	80
TAB. XII.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU Z WENLAFAKSYNĄ	81
TAB. XIII.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU ODSUWANIA ŁAPY W GRUPIE KONTROLNEJ	81
TAB. XIV.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY W GRUPIE KONTROLNEJ	81
TAB. XV.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH WENLAFAKSYNY PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	82
TAB. XVI.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH WENLAFAKSYNY PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	82
TAB. XVII.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH DOKSEPINY PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	82

TAB. XVIII.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH DOKSEPINY PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	83
TAB. XIX.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	83
TAB. XX.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE ODSUWANIA ŁAPY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	83
TAB. XXI.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU	84
TAB. XXII.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU	84
TAB. XXIII.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH DOKSEPINY	84
TAB. XXIV.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH DOKSEPINY	85
TAB. XXV.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH WENLAFAKSYNY	85
TAB. XXVI.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH WENLAFAKSYNY	85
TAB. XXVII.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU Z DOKSEPIĄ	86
TAB. XXVIII.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU Z DOKSEPIĄ	86
TAB. XXIX.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU Z WENLAFAKSYNĄ	86
TAB. XXX.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU Z WENLAFAKSYNĄ	87
TAB. XXXI.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU VONFREY'A W GRUPIE KONTROLNEJ	87
TAB. XXXII.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE VONFREY'A W GRUPIE KONTROLNEJ	87
TAB. XXXIII.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH WENLAFAKSYNY PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	88
TAB. XXXIV.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH WENLAFAKSYNY PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	88
TAB. XXXV.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH DOKSEPINY PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	88
TAB. XXXVI.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH DOKSEPINY PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	89
TAB. XXXVII.	ŚREDNIE WYNIKI TESTU VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	89
TAB. XXXVIII.	ODSETEK MAKSYMALNEGO MOŻLIWEGO EFEKTU PRZECIWBÓLOWEGO W TEŚCIE VONFREY'A W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH TRAMADOLU PO WCZEŚNIEJSZYM PODANIU NALOKSONU	89