

## Νευροφυσιολογικό υπόστρωμα του πόνου: Νεώτερες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Ζ.Παπαδοπούλου-Νταϊφώτη

Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ο **πόνος** (ποινή-τιμωρία) είναι συνυφασμένος με τη ζωή του ανθρώπου αφού προσβάλλει τον άνθρωπο ανεξάρτητα από φύλο, ηλικία, οικονομικό και πολιτισμικό επίπεδο. Ο πόνος ενέχει φόβο και αγωνία αφού μειώνει την αυτονομία και την αυτοεκτίμηση, ενώ συχνά συνοδεύεται από αισθήματα μοναξιάς και απελπισίας. Στην αρχαία ελληνική γραμματεία ο πόνος αναφέρεται ως ο γιος της Έριδας και ο εγγονός της Νύκτας και αποτελεί την ποινή-τιμωρία των ανθρώπων για την αποδοχή της κλοπής της φωτιάς από τον Προμηθέα. Στα Ομηρικά έπη ανευρίσκονται λέξεις που αναφέρονται τόσο στο σωματικό όσο και στον ψυχικό πόνο: άλγος, κήδος, πένθος, οδύνη, πήμα, πάσχω, καθώς και λέξεις που αναφέρονται στο χαρακτήρα του πόνου (οξύς, πικρός) (1). Σύμφωνα με τον Engel (2) ο πόνος είναι ένα δυσάρεστο αίσθημα, που αντιπροσωπεύει τη θλίψη και προέρχεται από την ψυχική αντίληψη μια πραγματικής, απειλητικής ή φανταστικής βλάβης.

Ο Διεθνής Οργανισμός Μελέτης του Πόνου (*International Association for the Study of Pain- IASP 1986*), δίνει τον ακόλουθο ορισμό για τον πόνο, ο οποίος και έχει επικρατήσει ευρέως: Ο πόνος είναι «μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία, που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη ή περιγράφεται με τους όρους μιας τέτοιας βλάβης».

Μια αδρή ταξινόμηση κατατάσσει τον πόνο σε τέσσερις κατηγορίες : τον **αλγαισθητικό πόνο** (nociceptive), τον **νευροπαθητικό**, τον **ψυχογενή** και τον **φλεγμονώδη πόνο**. Ο αλγαισθητικός και ο φλεγμονώδης πόνος προέρχονται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων του πόνου (**αλγούποδοχέων ή αλγοδεκτικών υποδοχέων**-nociceptors), που βρίσκονται σε όλους τους ιστούς εκτός από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), και συνδέονται με βλάβη των περιφερικών ιστών. Οι υποδοχείς του πόνου είναι νευροεπιθηλιακά κύτταρα περιβαλλόμενα από κάψα ή ελεύθερες νευρικές απολήξεις με εξειδικευμένη ευαισθησία στα αλγογόνα ερεθίσματα.

Η διαδικασία της πρόκλησης και της αντίληψης του πόνου καλείται **αλγαισθησία** (nociception) (3). Η φυσιολογία της αλγαισθησίας περιλαμβάνει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση δομών του Περιφερικού και του ΚΝΣ, που ξεκινάει από το δέρμα, τα σπλάχνα και τους μυοσκελετικούς ιστούς και φθάνει στον εγκεφαλικό φλοιό. Τα επώδυνα ερεθίσματα (μηχανικά, θερμικά, χημικά) διεγείρουν τους αλγούποδοχείς ενώ οι αλγογόνες πληροφορίες μεταφέρονται ως νευρικές ώσεις με τους πρωτογενείς αισθητικούς νευρώνες που προβάλλουν στο νωτιαίο μυελό. Η πληροφορία από το νωτιαίο μυελό και διαμέσου του έσχατου και του μέσου εγκεφάλου φτάνει στο θάλαμο όπου και αναλύεται. Από εκεί, διαμέσου των θαλαμοφλοιωδών συνδέσεων, φτάνει στο φλοιό και σε περιοχές υπεύθυνες για τη συνείδηση και την αντίληψη του πόνου. Η αλγαισθησία περιλαμβάνει τέσσερις φυσιολογικές διαδικασίες: τη

**μετατροπή** (transduction), τη **μεταβίβαση** (transmission), την **τροποποίηση** (modulation) και την **αντίληψη** (perception) (4,5).

Η **μετατροπή** είναι η διαδικασία, κατά την οποία τα επώδυνα ερεθίσματα μετατρέπονται σε ηλεκτρική δραστηριότητα στα άκρα των αισθητικών νευρώνων. Το βλαπτικό ερέθισμα ενεργοποιεί τους αλγοδεκτικούς υποδοχείς ενώ το δυναμικό ενεργείας των νευρικών ινών μεταβιβάζεται προς τις συναπτικές απολήξεις που εντοπίζονται στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού, όπου επάγεται η απελευθέρωση χημικών νευροδιαβιβαστών. Στη συνέχεια διαμέσου των οδών του πόνου μεταφέρουν την πληροφορία του άλγους στον εγκέφαλο.

Οι αλγοϋποδοχείς είναι δύο τύπων: **υποδοχείς υψηλού ουδού** (ελεύθερες νευρικές απολήξεις των εμύελων Αδ-ινών που μεταφέρουν τη νευρική διέγερση πολύ γρήγορα, 5-30 m/sec και ο ερεθισμός τους προκαλεί τον καλούμενο «πρώτο» ή «ταχύ» πόνο), και οι **πολυπαραγοντικοί υποδοχείς** (ελεύθερες νευρικές απολήξεις των αμύελων C-ινών μεταφέρουν τη νευρική διέγερση πολύ βραδύτερα, 1-2 m/sec, και ο ερεθισμός τους προκαλεί τον καλούμενο «δεύτερο» ή «βραδύ» πόνο, που είναι βραδύτερος στην έναρξη, βύθιος, διάχυτος, παρατεταμένος και όχι καλά εντοπισμένος).

Η **μεταβίβαση** είναι η διαδικασία που αναφέρεται στη μεταβίβαση (διαβίβαση) ώσεων διαμέσου του αισθητικού νευρικού συστήματος. Οι νευρωνικοί οδοί που εξυπηρετούν τη μεταβίβαση είναι: οι πρωτογενείς αισθητικοί νευρώνες, οι ανιούσες οδοί και οι θαλαμοφλοιώδεις προβολές.

Οι σπουδαιότεροι **διεγερτικοί χημικοί διαβιβαστές** των αλγοδεκτικών νευρώνων είναι το γλουταμικό οξύ και τα διεγερτικά νευροπεπτίδια: ουσία P, νευροκινίνες A και B, το πεπτίδιο γονιδίου της καλτσιτονίνης (CGRP) κ.α., που προκαλούν εκπόλωση στο μετασυναπτικό νευρώνα δηλαδή διέγερση. Διαμέσου των μεμβρανοϋποδοχέων τύπου AMPA και NMDA, το γλουταμικό οξύ προκαλεί ταχεία μετασυναπτικά δυναμικά τόσο στο επίπεδο των τελικών αλγοδεκτικών οδών, όσο και στους διάμεσους ανασταλτικούς νευρώνες. Παρόμοια με τα παραπάνω ηλεκτρικά δυναμικά αλλά μεγαλύτερης διάρκειας προκαλούν τα νευροδραστικά πεπτίδια, ιδιαίτερα η ουσία P. Η ηλεκτρική διέγερση των αμύελων νευρικών ινών τύπου C προκαλεί την απελευθέρωση της ουσίας P στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. *Η **καψαϊσίνη**, δραστική ουσία που προέρχεται από το εκχύλισμα της καυστικής πιπεριάς, ανταγωνίζεται την ουσία P στο επίπεδο των πρωτοταγών κεντρομόλων αισθητικών οδών, μειώνοντας έτσι την αίσθηση του πόνου* (6).

Τα **οπίσθια κέρατα** αποτελούν το επίπεδο, όπου οι πληροφορίες αυτές είτε προωθούνται σε ανώτερα κέντρα είτε αναστέλλονται από τα κατιόντα συστήματα. Οι **ανιούσες οδοί του πόνου** είναι: η νωτιοθαλαμική οδός, νωτιούποθαλαμική οδός, η νωτιοδικτυωτή οδός και η νωτιομεσεγκεφαλική οδός.

Η **τροποποίηση** είναι η διαδικασία κατά την οποία η μεταβίβαση των αλγαισθητικών ώσεων τροποποιείται διαμέσου νευρωνικών επιδράσεων. Η ανάλυση της πληροφορίας με τη βοήθεια της μνήμης στον εγκέφαλο αποτελεί την αρχή μιας αλληλουχίας γεγονότων. Κατιούσες οδοί, που προβάλλουν από συγκεκριμένες εγκεφαλικές δομές στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, αναστέλλουν (κατιούσα αναστολή) ή ενισχύουν (κατιούσα διευκόλυνση) τη μεταφορά της

αλγαισθητικής πληροφορίας στον εγκέφαλο. Οι κατιούσες ανασταλτικές οδοί του πόνου προβάλλουν από τον σωματοαισθητικό φλοιό, το θάλαμο, το στέλεχος, την περί τον υδραγωγό φαιά ουσία, τον πυρήνα της ραφής και τον παραγιγαντοκυτταρικό πυρήνα.

Οι **ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές** ενισχύουν τις κατιούσες ανασταλτικές οδούς του πόνου και συμμετέχουν στη μειωμένη αντίληψη του πόνου. Τέτοιες ουσίες είναι η νορεπινεφρίνη, η σεροτονίνη, το GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ), τα ενδογενή οπιοειδή κ.α. Υποδοχείς όλων των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών και κυρίως των ενδορφινών έχουν βρεθεί στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Τα ενδογενή οπιοειδή δρουν στους οπιοειδείς υποδοχείς (μ υποδοχείς: ενδορφίνες, εγκεφαλίνες, δυνορφίνες – δ υποδοχείς: εγκεφαλίνες – κ υποδοχείς: δυνορφίνες) εμπλέκονται στην επεξεργασία της επώδυνης πληροφορίας που φθάνει από την περιφέρεια στο ΚΝΣ και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αντίληψη του πόνου. Οι υποδοχείς οπιοειδών ανευρίσκονται στο στέλεχος του εγκεφάλου, στο θάλαμο και στο φλοιό, σε προσυναπτικές και μετασυναπτικές θέσεις στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και στην περιφέρεια (7,8).

Το 1965 οι Meltzack και Wall (9) σε μια προσπάθεια να ερμηνεύσουν τους ενδογενείς μηχανισμούς ελέγχου του πόνου υπέθεσαν ότι το επώδυνο ερέθισμα για να φτάσει στον εγκέφαλο πρέπει να περάσει από μια «πύλη» και έτσι διατύπωσαν τη **«θεωρία της πύλης»**. Στην ουσία η θεωρία αυτή έχει σχέση με τον τρόπο με τον οποίο ένα ερέθισμα μπορεί να διαφοροποιηθεί στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Οι Meltzack και Wall υπέθεσαν ότι το επώδυνο ερέθισμα για να φτάσει στον εγκέφαλο πρέπει να περάσει από μια «πύλη». Η «πύλη» αυτή βρίσκεται στην ημικτωματώδη ουσία (στιβάδα II) του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού όπου υπάρχουν οι διαβιβαστικοί νευρώνες και οι ανασταλτικοί ενδονευρώνες. Αύξηση της δραστηριότητας των διαβιβαστικών νευρώνων μεταβιβάζει τον πόνο σε ανώτερα επίπεδα του ΚΝΣ. Χαμηλής έντασης ερέθισμα διεγείρει τις Αβ ίνες και κλείνει η πύλη εισόδου. Αν το ερέθισμα συνεχιστεί, αναλαμβάνουν δραστηριότητα οι Αδ και C ίνες, η πύλη εισόδου ανοίγει και το ερέθισμα γίνεται επώδυνο. Ανώτερα κέντρα μπορούν να ενεργοποιήσουν αυτό το σύστημα και να κλείσουν την πύλη εισόδου. Η ύπαρξη αυτών των μηχανισμών φαίνεται να εξηγεί τον τρόπο με τον οποίο επιτυγχάνεται αναλγησία με το βελονισμό, το διαδερμικό ηλεκτρισμό (TENS), την πίεση ή το τρίψιμο της περιοχής. Στόχος είναι η ενεργοποίηση των Αβ ινών και το κλείσιμο της πύλης.

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες υπήρξαν πειραματικές αποδείξεις σχετικά με την συμμετοχή και άλλων νευροδραστικών ουσιών στις χημικές διεργασίες διαβίβασης ή αναστολής της αλγογόνου ευαισθησίας όπως είναι για παράδειγμα το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), η αδενοσίνη, τα ενδογενή κανναβινοειδή, οι προσταγλανδίνες, το NO, η ιντερλευκίνη I καθώς και μερικές νευροορμόνες του υποθαλάμου και της υπόφυσης (CRF, TRF, σωματοστατίνη, αγγιοτενσίνη κ.τ.λ). Αν και ο συναπτικός μηχανισμός της δράσης των περισσοτέρων ουσιών που εμπλέκονται στην πραγματοποίηση της αντίληψης του πόνου δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί, η πλειοψηφία των συγγραφέων δέχεται την ύπαρξη ενός πολυπαραγοντικού συστήματος για την πραγματοποίηση της ενδογενούς αναλγησίας το οποίο

κυριαρχείται από οπιοειδή πεπτίδια και επηρεάζεται από διάφορες άλλες νευροδραστικές ουσίες. Οι ουσίες αυτές έχουν την ικανότητα του φίλτραρίσματος και της αναστολής των βλαβερών πληροφοριών το λιγότερο σε τρία επίπεδα του εγκεφαλονωτιαίου άξονα (νωτιαίος μυελός, εγκεφαλικό στέλεχος, θάλαμος).

**Αντίληψη** είναι η τελική διαδικασία κατά την οποία η μετατροπή, η μεταβίβαση και η τροποποίηση αλληλεπιδρούν με τη ψυχολογία, τη μνήμη και τη συναισθηματική κατάσταση του ατόμου, για να δημιουργήσουν την τελική, υποκειμενική, συναισθηματική εμπειρία, την οποία αντιλαμβανόμαστε σαν πόνο. Η εμπειρία αυτή περιέχει δυσφορία και επιθυμία αποφυγής. Η αντίληψη του πόνου από τα ανώτερα κέντρα του εγκεφάλου, δεν περιλαμβάνει απλώς μια στιγμιαία ανάλυση της επιβλαβούς νευρικής ώσης που αναμεταδίδεται απλώς με μία ηλεκτροχημική διαδικασία, αλλά είναι μια δυναμική και διάχυτη διαδικασία που μπορεί να τροποποιηθεί (υποκειμενικότητα) και η οποία επηρεάζεται από προηγούμενες εμπειρίες (μνήμη πόνου) (10).

Φαίνεται ότι ο εγκέφαλος είναι ικανός να αναγεννά την αντιληπτική εμπειρία του πόνου και σε απουσία των κεντρομόλων βλαβερών νευρικών ώσεων. Στη βάση της νέας αυτής έννοιας βρίσκονται τόσο οι κλινικές παρατηρήσεις που σχετίζονται με τον **πόνο φάντασμα** ο οποίος εμφανίζεται αρκετές φορές κατόπιν ακρωτηριασμών, όσο και οι πειραματικές έρευνες πάνω στις νευρωνικές συνδέσεις των θαλαμο-φλοιο-υποθαλαμικών οδών που παίζουν τον ρόλο μιας πραγματικής «νευρομήτρας-**neuromatrix**», η οποία καθορίζεται γενετικά. Στο επίπεδο του σύνθετου νευρωνικού δικτύου του neuromatrix λαμβάνουν χώρα νευροχημικά φαινόμενα επεξεργασίας και αναπαραγωγής των βλαβερών πληροφοριών οι οποίες είναι κωδικοποιημένες και αποτυπωμένες υπό την μορφή της «νευροπογραφής-**neurosignature**». Επικεντρώνοντας το ενδιαφέρον στην ύπαρξη μιας πιθανής υπολειπόμενης νευρικής **μνήμης του πόνου**, η θεωρία του neuromatrix (νευρωνική μήτρα) ανοίγει νέες οδούς κλινικοπειραματικών ερευνών πάνω στους κεντρικούς μηχανισμούς της παραγωγής της υπεραλγησίας, του ψυχογενούς πόνου και της αναλγησίας γενικότερα (11).

#### **Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις**

«*Sedare dolorem opus divinum est*» η ανακούφιση του πόνου είναι θεϊκό έργο, αναφέρει μία αρχαία επιγραφή. Πραγματικά, η αντιμετώπιση του πόνου αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα επιτεύγματα της φαρμακοθεραπείας, αλλά παρόλες τις επιστημονικές εξελίξεις συνεχίζει να υπάρχει σοβαρό κενό μεταξύ της ιδανικής ανακούφισης του πόνου και της κλινικής πραγματικότητας στη διαχείρισή του.

Οι ιδιότητες του οπίου ήταν γνωστές από αρχαιοτάτων χρόνων αφού έχουν καταγραφεί από τον Ιπποκράτη, τον Διουσκουρίδη, το Βιργίλιο και τον Οβίδιο. Σήμερα γνωρίζουμε ότι τόσο τα φυσικά όσο και τα συνθετικά παράγωγα του οπίου προκαλούν αναλγησία ασκώντας τη δράση τους σε περιοχές του εγκεφάλου που υπάρχουν οι υποδοχείς για τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια. Δυστυχώς η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων συνδέεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με κυριότερες αυτές της εξάρτησης και της καταστολής του κέντρου της αναπνοής.

Στην προσπάθεια ανακάλυψης καλύτερων αναλγητικών φαρμάκων, η ερευνητική προσοχή έχει στραφεί στα στάδια της συναπτικής νευροδιαβίβασης που συνδέεται με την αλγαισθησία και την αισθητικότητα.

Όπως ήδη αναφέρθηκε το ενδογενές κανναβινοειδές σύστημα συμμετέχει στις κατιούσες αναλγητικές οδούς και επομένως η ανακάλυψη ουσιών που θα διευκόλυναν την αναστολή της μεταβίβασης του πόνου θα μπορούσε να έχει θεραπευτική σημασία. Το αζουλεμικό οξύ, συνθετικό ανάλογο των κανναβινοειδών αλλά και άλλα περόμοια παράγωγα βρίσκονται ήδη σε φάσεις κλινικών μελετών (12). Ο TRPV1 υποδοχέας της καψαϊσίνης, που ενεργοποιείται από τη θερμότητα και τα προϊόντα της φλεγμονής και είναι συνδεδεμένος με διαύλους ιόντων, αποτελεί επίσης νέο ερευνητικό στόχο ανάπτυξης αναλγητικών φαρμάκων (13,14,15,16,20). Η ρεσινιφερατοξίνη διτερπένιο του κάκτου *Euphorbia resinifera* και ισχυρός αγωνιστής του TRPV1 υποδοχέων βρίσκεται ήδη σε φάση κλινικών μελετών στην υπεραλγησία. Οι υποδοχείς NMDA του γλουταμικού φαίνεται ότι παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην κεντρική ευαισθητοποίηση, τόσο σε νωτιαίο, όσο και σε υπερνωτιαίο επίπεδο. Αν και ορισμένοι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, όπως η κεταμίνη, έχουν αναλγητική δράση η ανεύρεση ενός δραστικού νέου παράγοντα με χαμηλή νευροτοξικότητα δεν έχει αποδώσει τα αναμενόμενα αποτελέσματα (17). Η σύνθεση και η ανάπτυξη εκλεκτικών αγωνιστών σε ειδικούς υποδοχείς των οπιοειδών θα μπορούσε επίσης να αποτελέσει έναν βελτιωμένο θεραπευτικό στόχο με μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (18). Επίσης η βελτίωση μορίων όπως αυτών των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών αναλγητικών θα μπορούσε να δώσει νέα φάρμακα με μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μία τέτοια προσπάθεια έγινε με τη προσθήκη μονοξειδίου του αζώτου στο μόριο φαρμάκων όπως η ασπιρίνη, η ιβουπροφίνη, κ.α. Το σκεπτικό αυτό στηρίχθηκε στην πρόσφατη γνώση ότι το NO συμμετέχει στη μεταφορά της πληροφορίας σε κύτταρα και ιστούς και ότι διαθέτει προστατευτικές κοινές ιδιότητες με τις προσταγλανδίνες του γαστρικού βλεννογόνου(19). Παρά το γεγονός ότι καμμία από τις ανωτέρω έρευνες δεν ανέδειξαν ένα νέο ισχυρό αναλγητικό φάρμακο, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τα οπιούχα, ωστόσο ανέδειξαν το υπόστρωμα της αλγαισθησίας και της αναλγησίας που υπόσχεται βελτιωμένη μελλοντική φαρμακοθεραπεία.

### **Ενδεικτική Βιβλιογραφία**

1. Monro DB, Allen WT. Homeri Opera. Iliadis Libros I–XII continens. Editio tertia. Tomus I. (1978) Oxford Classical Texts. Αθήνα, Εκδόσεις Καρδαμίτσα, Ραψωδία Ι', στ. 321–322
2. Engel GL.(1959) Psychogenic pain and the pain prone person. Am. J. Med.,26: 899-918.
3. Riedel W, Neck G (2001) Nociception pain, and antinociception: current concepts. Z Rheumatol 2001; 60:404-15.
4. Woolf C, J&Salter, M.W.(2000) Neuronal plasticity increasing the gain in pain, Science 288,1765-1768
5. Porreca,F.,Ossipon,M;H&Gebhart,G.F (2002) Chronic pain and medullary fascilitation. Trends in Neuroscience 25,319-325

6. Masanori Otsuka, and Mitsuhiro Yanagisawa (1990) Pain and Neurotransmitters Cellular and Molecular Neurobiology, Vol. 10, No. 3,293-302
7. Seybold VS (2009) The role of peptides in central sensitization (2009) *Handb Exp Pharmacol.* (194):451-91.
8. Millan MJ (2002) Descending control of pain. *Prog Neurobiol* (2002) 66:355-74
9. Meltzack R and Wall PD(1965) Pain mechanisms: a new theory *Science* 150:971-9.
10. J.Scholz and C.J. Woolf (2002) Can we conquer pain(review) *Nature Neuroscience Suppl.*,Vol.5,1061-1067
11. Giummarra MJ, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL. (2007) Central mechanisms in phantom limb perception: the past, present and future.*Brain Res Rev.* 54(1):219-32.
12. Karst M, (2003) Analgesic Effect of the Synthetic Cannabinoid CT-3 on Chronic Neuropathic Pain *JAMA* 290:1757
13. MacPherson RD.(2000) The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacol Ther.* 88(2):163-85.
14. Goldstein DJ, Wang O, Gitter BD, Iyengar S.(2001) Dose-response study of the analgesic effect of lanepitant in patients with painful diabetic neuropathy. *Clin Neuropharmacol.* 2001 Jan-Feb;24(1):16-22.
15. Ziglioli F, Frattini A, Maestroni U, Dinale F, Ciufffida M, Cortellini P.(2009) Vanilloid-mediated apoptosis in prostate cancer cells through a TRPV-1 dependent and a TRPV-1-independent mechanism. *Acta Biomed.* 2009 Apr;80(1):13-20.
16. Raisinghani M, Premkumar LS (2005) Block of native and cloned vanilloid receptor 1 (TRPV1) by aminoglycoside antibiotics. *Pain.* 2005 Jan;113(1-2):123-33.
17. Boris A. Chizh, P. Max Headley and Thomas M. Tzschentke(2001) NMDA receptor antagonists as analgesics: focus on the NR2B subtype *TRENDS in Pharmacological Sciences* Vol.22 No.12,636-642
18. Andrew Coop and Alexander D. MacKerell J (2003) The Future Of Opioid Analgesics *American Journal of Pharmaceutical Education* Vol. 66, 153-156
19. Piero del Soldato, Raffaella Sorrentino, and Aldo Pinto(1999) NO-aspirins: a class of new anti-inflammatory and antithrombotic agents *Trends in Pharmacological Science* Volume 20, Issue 8, Pages 319-323
20. Mayer AM, Glaser KB, Cuevas C, Jacobs RS, Kem W, Little RD, McIntosh JM, Newman DJ, Potts BC, Shuster DE.(2010) The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. *Trends Pharmacol Sci.* . [Epub ahead of print]