

Lornoksikamın 2 farklı dozunun nitrogliserinle kombinasyonunun sıçanlarda akut ağrı üzerine etkisi

Selda Şen^{*}, Turhan Dost^{**}, Osman Nuri Aydın^{***},
Mustafa Oğurlu^{****}, Sadun Temuçin^{*****}, Feray Gürsoy^{*}

SUMMARY

The effects of combination of two lornoxicam doses and nitroglycerine on acute pain in rats

Transdermal nitroglycerine can improve analgesic effects when used with other analgesics. The aim of the study was to investigate the additive effects of nitroglycerine combined with lornoxicam for acute pain in rats. Thirty-nine Wistar male rats were divided into five groups; Group SF (n=8, saline), Group L-1 (n=8, lornoxicam 1.3 mg/kg), Group L-2 (n=8, lornoxicam 2.6 mg/kg), Group LNO (n=8, nitroglycerine and lornoxicam, 1 mg/kg + 1.3 mg/kg), and Group LNO-2 (n=8, nitroglycerine and lornoxicam, 1 mg/kg + 2.6 mg/kg). Tail flick and hot plate tests were measured in all groups before the intraperitoneal injections of drug and 30, 60 and 90 minutes after the injections. Cut-off time was 20 s and 60 s in tail-flick and hot-plate tests. Although there were significant differences between the groups according to hot-plate test at the 30th, 60th and 90th minutes ($p<0.05$), there was no difference between the groups with tail flick test. The most increasing of latency response in hot-plate assays was seen in Group LNO-1 compared to other groups at the 30th minute ($p<0.05$). The latency response increased significantly in Group L-1, L-2, LNO-1 and LNO-2 compared with saline group at the 60th and 90th minutes ($p<0.05$). There were significant differences in latency responses in Group L-1 and Group LNO-1 compared to Group L-2 and Group LNO-2 at the 60th and 90th minutes. In conclusion, 1.3 mg/kg dose of lornoxicam with the use of nitroglycerine provided early and efficient analgesia, but the increasing dose of lornoxicam did not maintain better analgesia.

Key words: Lornoxicam, nitroglycerine, acute pain, rat, tail-flick test, hot plate test

ÖZET

Transdermal nitrogliserinin, diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında analjezik etkiyi artırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, lornoksikamın nitrogliserinle birlikte kullanımının akut ağrı üzerine olan etkisini araştırmaktır. 39 Wistar erkek sıçan randomize olarak 5 gruba ayrıldı. Birinci gruba serum fizyolojik (n= 7, Grup SF), ikinci gruba 1.3 mg/kg lornoksikam (n=8, Grup L-1), üçüncü gruba 1.3 mg/kg lornoksikam + 1 mg/kg nitrogliserin (n=8, Grup LNO-1), dördüncü gruba lornoksikam 2.6 mg/kg (n=8, Grup L-2), ve beşinci gruba lornoksikam 2.6 mg/kg + 1 mg/kg nitrogliserin (n=8, Grup LNO-2) sıçanların her 100 gramı için 1 ml olacak şekilde periton içine verildi. Tail flick ve hot plate testleri ile ilaç öncesi ve sonrasındaki 30, 60, 90. dakikalarda akut ağrıya cevap ölçüldü. Cut-off zamanı tail-flick testinde 20, hot-plate testinde ise 60 saniye olarak kabul edildi. Gruplar arasında 30, 60, 90. dakika ölçümlerinde, hot-plate testinde anlamlı farklılık izlenirken ($p<0.05$), tail-flick testinde farklılık bulunmadı. Grup LNO-1'de diğer 4 gruba göre hot-plate testinin 30. dakikasında en yüksek değerler saptandı ($p<0.05$). Hot-plate testinin 60. ve 90. dakikalarında, Grup SF'e göre L-1, L-2, LNO-1 ve LNO-2 gruplarında anlamlı değişiklik izlendi. Grup L-1 ve LNO-1'de Grup L-2 ve LNO-2'ye göre hot-plate testinin 60. ve 90. dakikasında daha yüksek değerler saptandı ($p<0.05$). Sonuç olarak 1.3 mg/kg lornoksikamın nitrogliserinle birlikte kullanılmasının erken ve etkili analjezi sağladığı, 2.6 mg/kg lornoksikam dozunun ise analjezik etkiyi daha fazla artırmadığı görüşüne varıldı.

Anahtar kelimeler: Lornoksikam, nitrogliserin, akut ağrı, sıçan, tail-flick testi, hot plate testi

(*) Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

(**) Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji A.D.

(***) Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., Algoloji Kliniği

(****) Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

(*****) Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D.

Başvuru adresi:

Dr. Selda Şen, Cumhuriyet mah. 1976 sokak 2/10 09100 Aydın
Tel: (0256) 212 00 20, (0532) 361 91 83 e-posta: drseldasen@yahoo.com

(*) Adnan Menderes University Medical Faculty, Anesthesiology and Reanimation Department,

(**) Adnan Menderes University Medical Faculty, Pharmacology Department

(***) Adnan Menderes University Medical Faculty, Anesthesiology and Reanimation Department, Algology Unit

(****) Adnan Menderes University Medical Faculty, Anesthesiology and Reanimation Department

(*****) Adnan Menderes University Medical Faculty, Physiology Department

Correspondence to:

Selda Sen, M.D., Cumhuriyet mah. 1976 sokak 2/10 09100 Aydın, TURKEY
Tel: (+90 256) 212 00 20, (+90 532) 361 91 83 e-mail: drseldasen@yahoo.com

Giriş

Non-steroid antienflamatuar (NSAI) ilaçlar, siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek, arasıdonik asitten prostaglandin (PG) oluşumunu engellerler (Burian ve Geisslinger 2005). COX-1 enzimi, mide kan akımı ve mukus salgısını artırırken, nötrofil adezyonu ve serbest radikal oluşumunu azaltarak fizyolojik fonksiyonlara yardımcı olur. COX-2 enzimi ise, enflamatuar yanıt ve ağrı oluşumunda rol oynayan PG oluşumunu sağlar (Cashman 1996, Eroğlu ve ark.2002, Gottlieb 2001). NSAI ilaçların COX enzim inhibisyonuna bağlı yan etkilerini azaltmak için yavaş salınan nitrik oksit (NO) donorlarıyla birlikte kullanıldığı preparatlar (NO-NSAID) üretilmiştir (Wallace ve Del Soldoto 2003). Flurbiprofen (NO-flurbiprofen), aspirin (NO-aspirin), naproksen (NO-naproksen), diklofenak (nitrofenak) ve ibuprofen (NO-ibuprofen) gibi ilaçlar bunlardan bazılarıdır (Keeble ve Moore 2002). Bu ilaç gruplarında, mide ve böbrek üzerindeki istenmeyen yan etkilerin daha az olduğu, analjezik ve antienflamatuar etkilerin ise fazla olduğu bildirilmiştir (Wallace ve ark. 1994).

Lornoksikam, kısa etki süreli oksikam grubundan olup, oral ve parenteral formlarda analjezik ve antienflamatuar etkiler gösterir (Staunstrup ve ark. 1999). Siklooksijenaz enzimini non-selektif olarak inhibe ederken (Balfour ve ark. 1996), jinekoloji ve ortopedi vakalarında ameliyat sonrası dönemde morfin, meperidin ve tramadol kadar etkili analjezi sağlayabilir (Hein ve ark. 2001, Skjodt ve ark. 1998, Ilias ve ark. 1996).

Diğer yandan nitrogliserinin transdermal formunun akut ağrı tedavisinde etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (Lauretti ve ark. 1999, Berazueta ve ark. 1996).

Literatür taramamızda lornoksikamın nitrogliserinle birlikte ağrı tedavisinde kullanımını gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Bu deneysel çalışmamızda lornoksikamın 2 farklı dozunun nitrogliserinle birlikte kullanımının sıçanlarda akut ağrı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulu'nun onayı ile ağırlığı 300-450 gram arasında 39 erkek sıçan 5 gruba ayrılarak çalışmaya dahil edildi. Sıçanlar polipropilen kafesler içinde 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık olacak şekilde saklandı. Randomize olarak 5 gruba ayrılan

sıçanların, peritonları içine, her 100 gramları için 1 mL olacak şekilde hazırlanan ilaçlar verildi. Birinci gruptaki sıçanlara serum fizyolojik (Grup SF, n=7), ikinci gruba lornoksikam 1.3 mg/kg (Grup L-1, n=8), üçüncü gruba lornoksikam 1.3 mg/kg ile nitrogliserin 1 mg/kg (Grup LNO-1, n=8), dördüncü gruba 2.6 mg/kg lornoksikam (Grup L-2, n=8) ve beşinci gruba ise lornoksikam 2.6 mg/kg ile nitrogliserin 1 mg/kg (Grup LNO-2, n=8) birlikte verildi. İlaçlar verilmeden önce ve verildikten 30, 60, 90 dakika sonra tail-flick ve hot-plate testleri yapıldı.

Tail-flick testi için, 8V/50W'lık radiant ısı kaynağı içeren yarı otomatik cihaz (tail-flick cihazı-May Tic. Ankara) kullanıldı. Sıçanlar, tail-flick testinden en az 5 dakika öncesine kadar kafeslerinde dinlenme halinde tutuldu. Isıtıcı kaynağı tüm sıçanların kuyruklarının alt 1/3'üne gelecek şekilde uygulandı. Sıçanların kuyruklarını çekmeleri cihaz tarafından otomatik olarak algılanarak, ısı uyarısı kesildi. Bu durum termal stimulusa cevap olarak değerlendirildi ve cihazın süre ölçerinden okunan süre kaydedildi. Kuyrukta kalıcı hasarı önleyebilmek için cut-off zamanı 20 saniye olarak tespit edildi. Analjezik cevabı değerlendirmede, bireysel

$$\%MPE: \frac{(\text{ilaç sonrası değer}) - (\text{ilaç öncesi değer})}{(\text{maksimum değer}) - (\text{ilaç öncesi değer})} \times 100$$

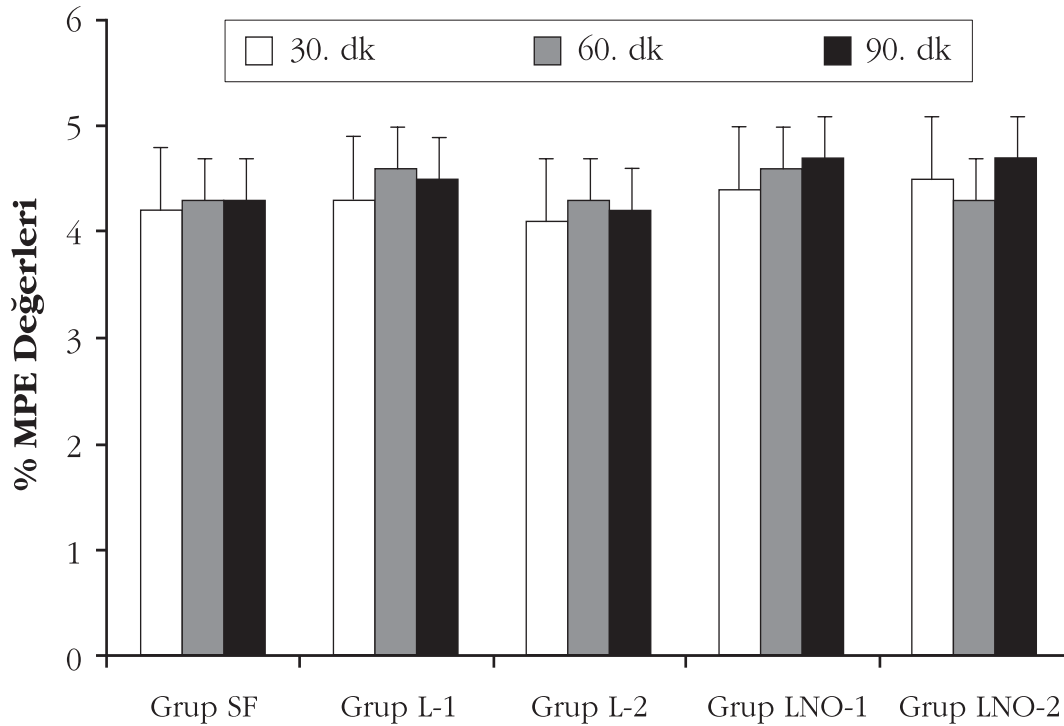
farklılıkları azaltan % 'maksimum olası antinoseptif etki' (MPE) kullanıldı.

Hot-plate testi için, daire şeklinde metal düz yüzeyi bulunan ve önceden ısıtılmış (55±0.3 °C) cihaz kullanıldı. Hayvanların ısıtılmış cihazın üzerine konmalarından sonra arka ayaklarını yalama süresi termal uyarıya cevap olarak değerlendirildi. Cut-off zamanı olarak 60 saniye kabul edildi. Hot-plate testinin ölçümleri de tail-flick testinde olduğu gibi ilaç uygulaması öncesi ve sonrası 30, 60, 90. dakikalarda yapıldı. Analjezik cevap %MPE ile değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede, gruplar arası farklılığı saptamada ANOVA (one-way analysis of variance) testi ve sonrasında Dunnet's testi ile unpaired Student's t testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Gruplar arasında 30, 60, 90. dakika ölçümlerinde % MPE değerleri, tail-flick testinde anlamlı değil-



Şekil 1: Lornoksikamın nitrogliserinle kombinasyonunun tail flick testi ile değerlendirilmesi.

Değerler ortalamaya±standart sapma olarak verildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

ken, hot-plate testinde anlamlı olarak bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.028$ ve $p<0.0001$) (ANOVA). Grup LNO-1'de hot plate testinin 30, 60 ve 90. dakikalarında serum fizyolojik grubuna göre anlamlı artış izlendi (sırasıyla $p=0.0031$, $p=0.0045$ ve $p<0.0001$). Hot plate testinin 60 ve 90. dakikalarında Grup L-1'de serum fizyolojik grubuna göre daha yüksek değerler saptandı ($p=0.021$ ve $p=0.0017$). Grup L-2'de hot plate testinin 60 ve 90. dakikalarında serum fizyolojik grubuna göre daha yüksek değerler bulundu ($p=0.039$ ve $p=0.042$). Grup LNO-2'de hot plate testinin 60 ve 90. dakikalarında serum fizyolojik grubuna göre yüksek değerler izlendi ($p=0.033$ ve $p=0.031$). Hot plate testinin 60 ve 90. dakikalarında Grup L-1'de; Grup L-2 ($p=0.0044$, $p=0.005$)'ye göre ve Grup LNO-1'de; LNO-2 ($p=0.022$, $p=0.023$)'ye göre anlamlı artışlar izlendi.

Tail-flick ve hot-plate testlerinin %MPE değerleri Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmektedir.

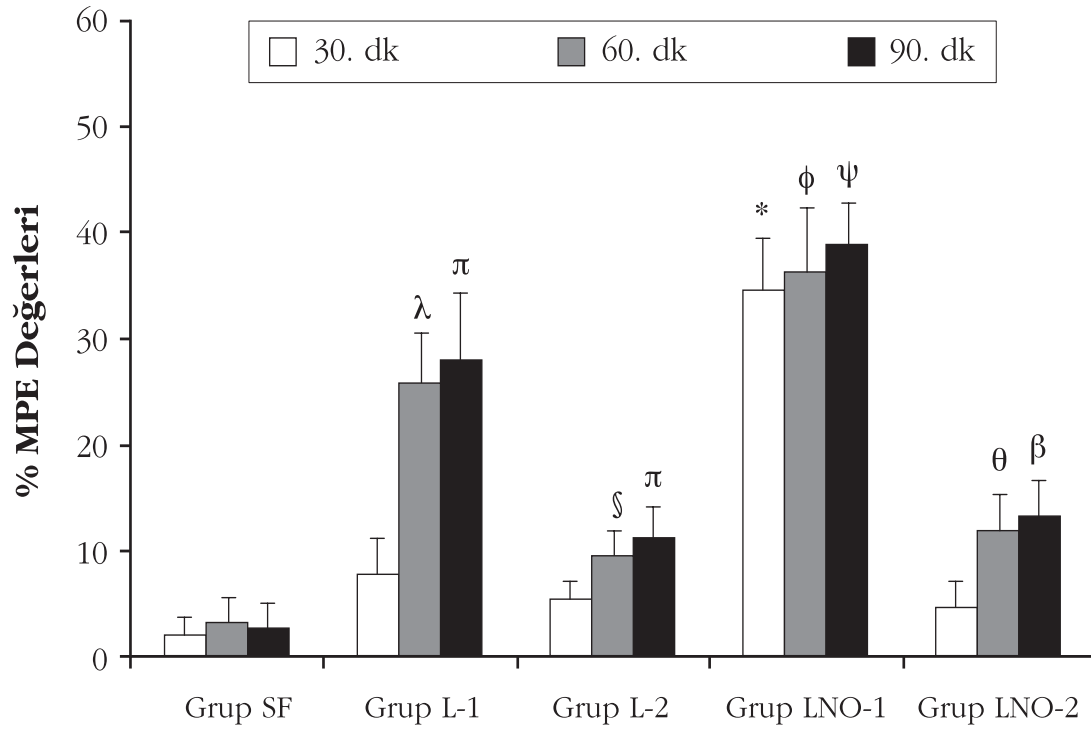
Tartışma

Sıçanlar üzerinde akut ağrı yanıtını değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda, lornoksikamın 1.3 mg/kg dozunun nitrogliserinle kombinasyonunun erken ve etkili analjeziyi sağladığı, 2.6 mg/kg lornoksi-

kam dozunun ise analjezik etkiyi artırmadığı görüldü.

Lornoksikamla ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen tedavi edici dozu ve toksik etkileri konusunda halen görüş birliğine varılamamıştır (Skjodt ve Davies 1998). Bianchi ve Panarei (2002), sıçanlarda lornoksikam (1.3 mg/kg), piroksikam (1.0 mg/kg) ve meloksikamın (5.8 mg/kg) analjezik etkilerini kıyasladıkları çalışmalarında, her 3 ilacın da hiperaljeziyi önlediğini ama lornoksikamın hiperaljeziyi önlemede çok daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Diğer yandan Buritova ve Besson, sıçanlarda lornoksikamın 0.3 mg/kg'lık dozunun bile nosisepsiyonu azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir (Buritova ve Besson 1998).

Çalışmamızda, tail-flick testinde gruplar arasında değişiklik görülmemişken, hot-plate testinde anlamlı artış saptandı. Tail-flick ve hot-plate testleri, daha çok morfin ve benzeri ilaçların spinal ve supraspinal etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmasına rağmen, son zamanlarda hot-plate testinin parasetamol, asetil salisilik asit gibi güçlü analjezik özelliği olan ilaçlarda da anlamlı sonuç verebileceği gösterilmiştir (Le Bars ve ark. 2001). Termal uyarı ile sadece A-delta lifleri uyarılmakta iken önceden formalin gibi enflamatuar bir madde verildiğinde A-delta liflerinin yanı sıra miyelin-



Şekil 2: Lornoksikamın nitrogliserinle kombinasyonunun hot-plate testi ile değerlendirilmesi.

Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.

* $p=0.0031$, $\phi p=0.0045$, $\psi p<0.0001$, hot-plate testinde 30, 60 ve 90. dk. da Grup LNO-1 de Grup SF'e göre

$\lambda p=0.021$, $\pi p=0.0017$, hot-plate testinde 60 ve 90. dakikada, Grup L-1 de Grup SF'e göre

$\S p=0.039$, $\pi p=0.042$ hot plate testinde 60 ve 90. dakikada, Grup L-2 de Grup SF'e göre

$\theta p=0.033$, $\beta p=0.031$ hot plate testinde 60 ve 90. dakikada Grup LNO-2 de Grup SF'e göre

siz C lifleri de uyarılır ve ağrının merkeze iletimi daha kolay olur. Biz çalışmamızda önceden enflamatuar bir madde kullanmadığımız için tail-flick değerlendirmesinde analjezik etkiyi daha iyi ölçmemiş olabiliriz. Ayrıca sıçanların kuyrukları (8 ila 14 kastan oluşan) koni biçiminde olduğu için termal uyarının etkili olarak uygulanmasında sorun olabilir ve bu da doğru değerlendirmeyi bozabilir (Le Bars ve ark. 2001).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, NSAİ ilaçların sadece periferde etkili olmadığı, santral mekanizmaların da analjezik etkide rol oynayabileceği bildirilmiştir (Berg ve ark. 1999, Jolliet ve ark. 1997). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, spinal seviyede COX enziminin mevcut olduğu ve periferik analjezik etkinin santral yolla da desteklediği gösterilmiştir (McCormack 1994). Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar santral etkilerini opioidlerjik, serotonerjik, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri ve eksitatuar aminoasitler yoluyla da gösterebilirler (Eroğlu ve ark. 2002). Aynı zamanda bu ilaçların antienflamatuar etkilerini, indüklenebilen NO üzerinden gösterdiği bildirilmiştir (Wallace ve ark. 2003, Keeble ve ark. 2002). Biz de çalışmamızda,

hot-plate testinde anlamlı sonuçlar bulmamızı, supraspinal etki mekanizmalarının periferik etkiyi desteklediği şeklinde açıklayabiliriz.

Nitrogliserin, hücre içinde NO'ya dönüşerek etki gösterir (Sousa ve Prado 2001). Yarılanma ömrü 2.5 dakikadır (Hashimoto ve Kobayashi 2003). Nitrik oksit, hücre içi cGMP (siklik guanosin mono fosfat) konsantrasyonunu artırarak santral ve periferik sinir sisteminde ağrının modülasyonunda rol oynar (Sousa ve Prado 2001). NO aynı zamanda NMDA ve GABA (gama amino butirik asit) üzerinden de etki gösterebilir (Sousa ve Prado 2001, Fukami ve ark. 1998, Bogdanov ve Wurtman 1997). Transdermal nitrogliserinin spinal sufentanil ve neostigminin etkisini artırarak postoperatif analjezik tüketimini azalttığı bildirilmiştir (Lauretti ve ark. 1999).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda nitrogliserinin düşük dozlarının (6 mg/günün altında) analjezik, yüksek dozlarının ise (30 mg/gün) hiperanaljezik etkili olduğu gösterilmiştir (Hashimoto ve Kobayashi 2003, Sousa ve Prado 2001). Yine hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda NO donörlerinin hiperanaljezik veya analjezik etki gösterebildiği ve bu-

nun da kullanılan ajanın dozu, uygulama yolu, dağılımı ve farmakokinetiği ile bağlantılı olacağı belirtilmiştir (Sousa ve Prado 2001). Sıçanlarda yapılan çalışmada L-argininin (NO donörü) ciltaltına 0.3-1 mg/kg dozunda uygulandığında hiperaljeziyi önlediği, intravenöz 600 mg/kg dozunda ise etkili olmadığı bildirilmiştir (Kawabata ve ark. 1992). Biz de çalışmamızda bu nedenle 1 mg/kg dozunda nitrogliserin kullandık.

Nitrik oksit katkılı NSAI ilaçların etki mekanizması halen açık değildir. Örneğin NO-parasetamolün analjezik etki mekanizması açıklanırken, NO'nun arka kök ganglionlarında wind-up fenomeninde rol oynadığı, ama parasetamolün tek başına bu etkiyi oluşturmadığı bildirilmiştir (Romero-Sandoval ve ark. 2001). Ketoralak'ın ise periferde NO sentezini artırarak antinosesepiyonda etkili olduğu ve böylece PG sentez inhibisyonuna destek sağladığı gösterilmiştir (Lazaro-Ibanez ve ark. 2001). Benzer şekilde NSAI ilaçların etkilerini NO-cGMP üzerinden göstermesi de PG inhibisyonuna katkı sağlayabilir (Ventura-Martinez ve ark. 2004).

Çalışmamızda LNO-1 grubunda, diğer gruplara göre daha erken (30 dakikada) ve daha anlamlı analjezi sağlanmasını; nitrik oksitin, lornoksikamın santral ve periferik etkisine olan katkısına bağlayabiliriz. Yine çalışmamızda Grup L-1'de, L-2'ye göre daha anlamlı yanıt almamızda ise tavan etkisi rol oynayabilir. Gerçekten non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların çoğu düşük dozlarda analjezik, antipiretik, yüksek dozlarda ise anti-inflamatuar etki gösterirler. Analjezik doz-yanıt eğrisi yaktır, doz arttıkça analjezik etki artmazken (tavan etkisi), istenmeyen yan etkilerin şiddeti artabilmektedir (Eroğlu ve ark. 2002).

Sonuç olarak lornoksikamın 1.3 mg/kg dozunun nitrogliserinle birlikte kullanımının, daha erken ve daha fazla analjezik etki sağladığını, ancak 2.6 mg/kg dozunun analjezik etkiyi artırmadığını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

Balfour JA, Fitton A, Barradell LB.: Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996; 51: 639-657.

Berg J, Fellier H, Christoph T, Grarup J, Stimmeder D.: The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/2, inducible

nitric oxide (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflamm Res* 1999; 48: 369-379.

Berrazueta JR, Losada A, Poveda J.: Successful treatment of shoulder pain syndrome due to supraspinatus tendinitis with transdermal nitroglycerin. A double blind study. *Pain* 1996; 66: 63-37.

Bianchi M, Panerai AE.: Effects of lornoxicam, piroxicam, and meloxicam in a model of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in rat tail. *Pharmacol Res* 2002; 45: 101-105.

Bogdanov MB, Wurtman RJ.: Possible involvement of nitric oxide in NMDA-induced glutamate release in the rat striatum: An in vivo microdialysis study. *Neurosci Lett* 1997; 221: 197-201.

Burian M, Geisslinger G.: COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 139-154.

Buritova J and Besson M.: Dose-related anti-inflammatory/analgesic effects of lornoxicam: A spinal c-Fos protein study in the rat. *Inflamm Res* 1998; 47: 18-25.

Cashman JN.: The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996; 52: 13-23.

Eroğlu L.: Periferik Analjezikler. Ağrı. Ed. Erdine S, Abdi İbrahim A.Ş. Algoloji Derneği, İstanbul, 2002: 487-495.

Fukami S, Uchida I, Mashimo T, Takenoshita M, Yoshiya I.: Gamma subunit dependent modulation by nitric oxide (NO) in recombinant GABA-A receptor. *Neuroreport* 1998; 20: 1089-1092.

Gottlieb S. COX 2 inhibitors may increase risk of heart attack. *BMJ* 2001; 323: 471

Hashimoto S, Kobayashi A.: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyceryl trinitrate and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 205-221.

Hein A, Norlander C, Blom L, Jakobsson J.: Is pain prophylaxis in minor gynaecological surgery of clinical value? A double-blind placebo controlled study of paracetamol 1 g versus lornoxicam 8 mg given orally. *Ambul Surg* 2001; 9: 91-94.

Ilias W, Jansen M.: Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 197-202.

Jolliet P, Simon N, Bree F, Urien S.: Blood-to-brain transfer of various oxycams: effects of plasma binding on their brain delivery. *Pharm Res* 1997; 14: 650-656.

Kawabata A, Nishimura Y, Takagi H.: L-leucyl-L-arginine, naltrindole and D-arginine block antinociception elicited by L-arginine in mice with carrageenin-induced hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 1096-101.

Keeble JE, Moore PK.: Pharmacology and potential therapeutic applications of nitric oxide-releasing non-steroidal anti-inflammatory and related nitric oxide-donating drugs. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 295-310.

Lauretto GR, de Oliveira R, Reis MP, Mattos AL, Pereira NL.: Transdermal Nitroglycerine Enhances Spinal Sufentanil Postoperative Analgesia following Orthopedic Surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 734-39.

Lazaro-Ibanez GG, Torres-Lopez JE, Granados-Soto V.: Participation of the nitric oxide-cyclic GMP-ATP-sensitive K(+) channel pathway in the antinociceptive action of ketorolac. *Eur J Pharmacol* 2001; 426: 39-44.

Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW.: Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 597-652.

McCormack KJ.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processes. *Pain* 1994; 59: 9-43.

Romero-Sandoval EA, Mazario J, Howat D, Herrero JF.: NCX-701 (nitroparacetamol) is an effective antinociceptive agent in rat

- withdrawal reflexes and wind-up. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 1556-1562.
- Skjoldt NM, Davies NM.: Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxycam. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 421-428.
- Sousa AM, Prado WA.The dual effect of a nitric oxide donor in nociception. *Brain Res* 2001; 897: 9-19.
- Staunstrup H, Ovesen J, Larsen UT, Elbaek K, Larsen U, Kroner K.: Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 834-841.
- Wallace JL, Del Soldato P.: The therapeutic potential of NO-NSAIDs. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 11-20.
- Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham MB, Cirino G.: Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat. *Gastroenterology* 1994; 107: 173-179.
- Ventura-Martinez R, Deciga-Campos M, Diaz-Reval MI, Gonzalez-Trujano ME, Lopez-Munoz FJ.: Peripheral involvement of the nitric oxide-cGMP pathway in the indomethacin-induced antinociception in rat. *Eur J Pharmacol* 2004; 503: 43-48.