

## بررسی اثر هیپرگلیسمی و هیپوگلیسمی بر فعالیت ضد درد مرفین در رات

دکتر ولی‌الله حاج‌هاشمی<sup>\*</sup>، دکتر تقی قفقازی<sup>\*\*</sup>، دکتر همایون رسولی<sup>†</sup>

### چکیده:

تجویز گلوکز یا انسولین اثرات فارماکولوژیک بعضی از داروها را تغییر می‌دهد. به عنوان مثال گزارش شده که تغییر قند خون اثر بخشی باریبورتوریک‌ها و آمفتامین را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در تحقیق حاضر اثر کاهش یا افزایش قند خون بر فعالیت ضد درد مرفین مورد مطالعه قرار گرفت. در این تحقیق از رات‌های نر از نژاد ویستار و با وزن  $250 \pm 25$  گرم استفاده شد. اثر ضد درد مرفین با روش Tail-immersion سنجش شد و برای ایجاد هیپرگلیسمی از تزریق گلوکز (۵-۱/۲۵ g/kg داخل صفاقی) یا دیابتی نمودن حیوانات با استرپتوزوسین (۷۵ mg/kg, i.p.) استفاده شد. هیپوگلیسمی با بکار بردن دوزهای مختلف انسولین (۱ IU/kg - ۰/۲) یا گرسنه نگه داشتن حیوانات به مدت ۲۴ ساعت یا با کمک داروهای ضد دیابت خوراکی شامل گلی بنکلامید (۱ mg/kg) یا کلرپروپامید (۱۲۵ mg/kg) ایجاد شد. غلظت‌های بالاتر از ۲۰۰ mg/dl گلوکز به عنوان هیپرگلیسمی و غلظت‌های کمتر از ۶۰ mg/dl به عنوان هیپوگلیسمی در نظر گرفته شد. نتایج حاصله نشان داد که گلوکز به صورت وابسته به دوز اثر مرفین را تضعیف می‌کند. همچنین دیابت باعث کاهش اثربخشی مرفین شد در حالی که تمامی روش‌های به کار رفته که هیپوگلیسمی ایجاد نمود اثر ضد درد مرفین را تقویت کرد. از آنجایی که به دنبال تجویز گلوکز به علت ترشح انسولین یک حالت هیپر انسولینمی و به دنبال ایجاد دیابت توسط استرپتوزوسین به علت تخریب سلول‌های بتای پانکراس یک حالت هیپوانسولینمی وجود دارد و با استناد به اینکه تجویز گلوکز و القاء دیابت هر دو اثر مرفین را تضعیف نموده‌اند به نظر می‌رسد که این اثرات مستقل از غلظت خونی انسولین باشد. در مورد کلرپروپامید و گلی بنکلامید مشاهده شد که کلرپروپامید اثر ضد درد مرفین را به میزان بیشتری تقویت می‌کند که شاید این پدیده به این علت باشد که کلرپروپامید باعث تحریک آزاد شدن ADH و به دنبال آن افزایش آزاد شدن بتا اندورفین از هیپوفیز می‌شود.

واژه‌های کلیدی: هیپرگلیسمی، هیپوگلیسمی، مرفین، اثر ضد درد

### مقدمه:

داروهایی نظیر آمفتامین را کاهش می‌دهد (۸، ۱۱، ۱۲، ۱۳). در رابطه با مرفین و قند خون به نظر می‌رسد که این دو آثار متقابلی بر یکدیگر دارند به طوری که تجویز مرفین در حیوانات باعث هیپرگلیسمی شده است (۳، ۴، ۵، ۷) و در مقابل استون و راد (۱۶)

گزارشاتی مبنی بر اثر دیابت در تغییر حساسیت حیوانات آزمایشگاهی نسبت به داروها وجود دارد. به عنوان مثال نشان داده شده که هیپرگلیسمی یا دیابت باعث افزایش اثربخشی باریبورتوریک‌ها می‌شود (۱، ۲، ۱۰، ۱۷، ۱۸)، در حالی که همین شرایط اثر بخشی

<sup>\*</sup>استادیار گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

<sup>\*\*</sup>استاد گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

<sup>†</sup>دکترای داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مرفین در سرم فیزیولوژی، گلوکز در آب مقطر و استریتوزوتوسین در بافر سترات سدیم ۰.۱٪ مولار حل شد. گلی بنکلامید و کلروپروپامید با کمک کربوکسی متیل سلولز (۱ W/v) به صورت سوسپانسیون تهیه شد.

#### ج) روش‌ها:

ارزیابی اثر ضد درد مرفین با روش Tail-immersion که قبلاً توسط Janssen (۹) توصیف شده بود صورت گرفت. به طور خلاصه ۵ سانتی متر از انتهای دم موش در آب با درجه حرارت ثابت  $54 \pm 0.5$  درجه سانتی گراد فرو برده شد و مدت زمانی که طول کشید تا در اثر درد حیوان دم خود را حلقه زده و از آب بیرون بیاورد ثبت گردید. این عمل قبل و بعد از تجویز داروی ضد درد و در فواصل زمانی مختلف تکرار شد و با توجه به فرمول زیر درصد حداکثر پاسخ ضد درد (MPE%) محاسبه گردید.

$$\%MPE = \frac{\text{Test latency (Sec)} - \text{control latency (Sec)}}{\text{Cut-off time (Sec)} - \text{control latency (Sec)}} \times 100$$

در فرمول فوق control latency زمان تحمل درد قبل از تجویز دارو و Test latency زمان تحمل پس از تجویز دارو می‌باشد. ضمناً به منظور کاهش اثر آسیب رسان حرارت یک زمان ۱۲ ثانیه‌ای به عنوان Cut-off در نظر گرفته شد.

هیپوگلیسمی با تجویز داخل صفاقی دوزهای مختلف گلوکز (۱/۲۵ تا ۵ گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن حیوان) و یا دیابتی نمودن حیوانات ایجاد شد. برای ایجاد دیابت در حیوانات از تزریق داخل صفاقی استریتوزوتوسین (۷۵ mg/kg) استفاده شد و برای تأیید ایجاد دیابت در روزهای سوم و پنجم بعد از تزریق قند خون با روش ارتوتولویدین (۶) مورد سنجش قرار گرفت. برای ایجاد هیپوگلیسمی در حیوانات از سه روش زیر استفاده شد.

۱- گرسنه نگه داشتن حیوانات به مدت ۲۴ ساعت.

۲- تزریق دوزهای مختلف انسولین (۱ IU/kg - ۰/۲)

گزارش داده‌اند که تزریق گلوکز به طور برجسته افزایش فعالیت ناشی از مرفین را در موش سوری تضعیف می‌کند. همچنین سیمون و همکارانش (۱۵) گزارش داده‌اند که در موش سوری غلظت گلوکز خون بر اثر ضد درد مرفین تأثیر می‌گذارد.

از آنجائی که پیشنهاد شده که نوروپاتی دردناک بیماران دیابتی ممکن است نتیجه تداخل هیپوگلیسمی با اویپوئیدهای آندروژن باشد این تحقیق به منظور بررسی دقیق‌تر تأثیر غلظت گلوکز خون با اثر ضد درد مرفین صورت گرفت تا اولاً مشخص گردد که آیا تأثیر به صورت وابسته به غلظت است یا نه و ثانیاً تغییرات احتمالی آستانه درک درد در شرایط هیپوگلیسمی و هیپوگلیسمی مشخص شود.

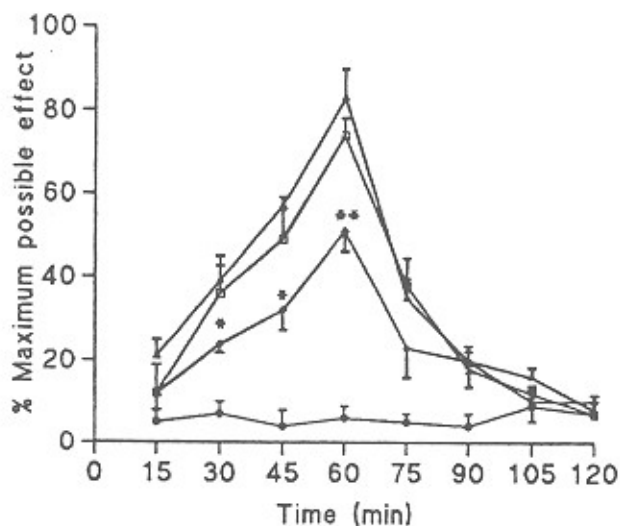
#### مواد و روشها:

##### الف) حیوانات

در این مطالعه از رات‌های نر از نژاد ویستار و با وزن  $250 \pm 25$  گرم در گروه‌های ۶ عددی استفاده شد. حیوانات در درجه حرارت حدود ۲۲ درجه سانتی گراد و دوره ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. آب و غذا تا زمان شروع آزمایش در اختیار حیوانات بود و فقط یک گروه از حیوانات به منظور ایجاد هیپوگلیسمی به مدت ۲۴ ساعت از غذا محروم شدند. غذای حیوانات، غذای استاندارد (Standard food pellet) بود.

##### ب) مواد شیمیائی

در این تحقیق مرفین هیدروکلراید (شرکت تولید دارو ایران) گلی بنکلامید (شیمی دارو ایران) کلروپروپامید (شرکت رازک ایران) انسولین معمولی (Novo industrials) گلوکز (شرکت مرک آلمان) و استریتوزوتوسین (شرکت Upjohn آمریکا) مورد استفاده قرار گرفت.



نمودار شماره ۲: اثر دیابت بر فعالیت ضد درد مرفین و برگشت آن توسط انسولین

● ۵ روز قبل از آزمایش استرپتوزوتوسین و ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش سرم فیزیولوژی (۱ ml/kg زیر جلدی) مرفین (۵ mg/kg زیر جلدی)  
 ▲ ۵ روز قبل از آزمایش استرپتوزوتوسین (۷۵ mg/kg داخل صفاقی) و در زمان آزمایش مرفین (۵ mg/kg زیر جلدی)  
 ◆ ۵ روز قبل از آزمایش استرپتوزوتوسین (۷۵ mg/kg داخل صفاقی) ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش انسولین (۱ IU/kg داخل صفاقی) در زمان آزمایش مرفین (۵ mg/kg زیر جلدی)  
 ■ اثر ضد درد مرفین در زمانهای مشخص شده با روش tail-immersion سنجش شد و درصد حداکثر پاسخ ممکن محاسبه گردید. مقادیر نشان داده شده میانگین ± انحراف استاندارد درصد حداکثر پاسخ ممکن مربوط به ۶ حیوان در هر گروه می باشد.  
 \*P<۰/۰۵, \*\*P<۰/۰۰۵

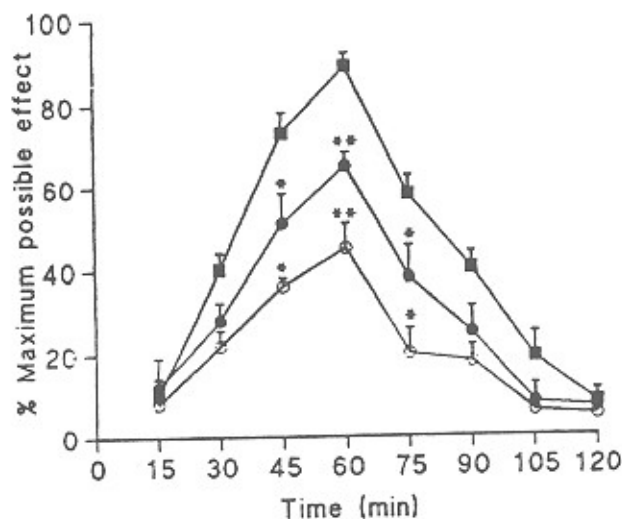
مورد استفاده قرار گرفت.

### نتایج:

نتایج حاصله را می توان در دو قسمت خلاصه نمود.

#### الف) اثر هیپرگلیسمی بر فعالیت ضد درد مرفین

گلوکز در دوزهای ۱/۲۵، ۲/۵، ۳/۷۵ و ۵ گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن حیوانات به کار رفت. سنجش غلظت گلوکز خون نشان داد که ۶۰ دقیقه پس از تجویز



نمودار شماره ۱: اثر تجویز گلوکز بر فعالیت ضد درد مرفین در رات

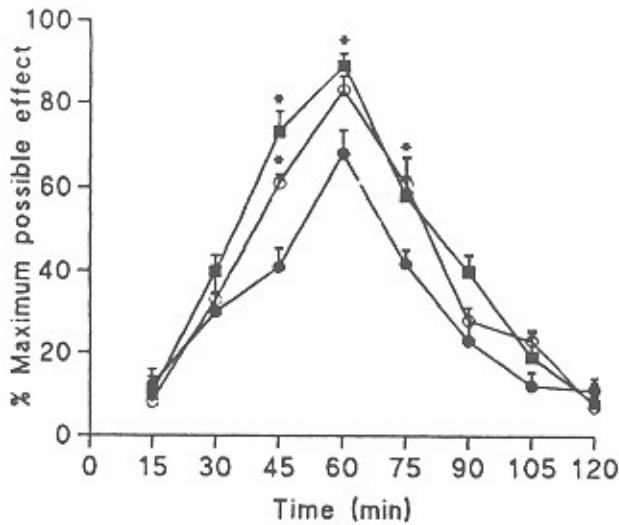
■ ابتدا سرم فیزیولوژی (۵ ml/kg داخل صفاقی) و ۳۰ دقیقه بعد مرفین (۵ ml/kg زیر جلدی)  
 ● ابتدا گلوکز (۲/۵ g/kg داخل صفاقی) و ۳۰ دقیقه بعد مرفین (۵ ml/kg زیر جلدی)  
 ▲ ابتدا گلوکز (۵ g/kg داخل صفاقی) و ۳۰ دقیقه بعد مرفین (۵ ml/kg زیر جلدی)  
 ○ اثر ضد درد مرفین در زمانهای مشخص شده با روش tail-immersion سنجش شد و درصد حداکثر پاسخ ممکن محاسبه گردید. مقادیر نشان داده شده میانگین ± انحراف استاندارد درصد حداکثر پاسخ ممکن مربوط به ۶ حیوان در هر گروه می باشد.  
 \*P<۰/۰۵, \*\*P<۰/۰۰۵

داخل صفاقی) به صورت دوز منفرد.

۳- تجویز داروهای ضد دیابت خوراکی: گلی بنکلامید (۱ mg/kg از راه خوراکی) یا کلروپروپامید (۱۲۵ mg/kg از راه خوراکی) به صورت دوز منفرد.

#### د) محاسبات آماری

در مواردی که دو گروه مورد مقایسه بودند با استفاده از روش Student's t-test و در مواردی که گروهها بیش از دو تا بودند روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA)



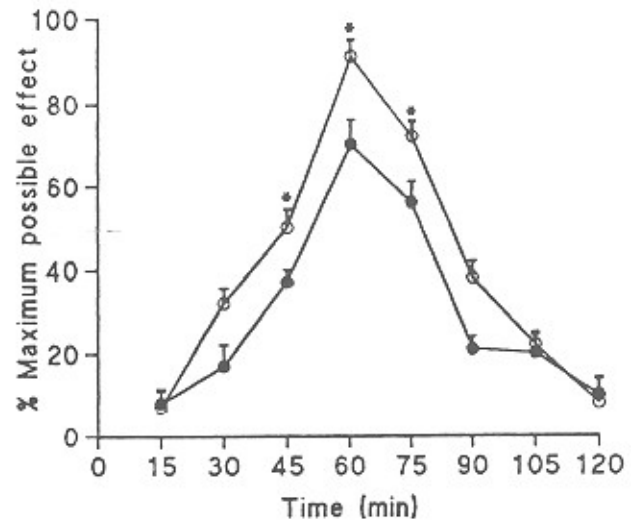
نمودار شماره ۴: اثر تجویز انسولین بر فعالیت ضد درد مرفین در رات

- ● سرم فیزیولوژی (۱ ml/kg داخل صفاقی) و ۳۰ دقیقه بعد مرفین (۵ mg/kg زیر جلدی)
- ○ انسولین (۰/۶ IU/kg داخل صفاقی) و ۳۰ دقیقه بعد مرفین (۵ mg/kg زیر جلدی)
- ■ انسولین (۱ IU/kg داخل صفاقی) و ۳۰ دقیقه بعد مرفین (۵ mg/kg زیر جلدی)

اثر ضد درد مرفین در زمانهای مشخص شده با روش tail-immersion سنجش شد و درصد حداکثر پاسخ ممکن محاسبه گردید. مقادیر نشان داده شده میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد درصد حداکثر پاسخ ممکن مربوط به ۶ حیوان در هر گروه می باشد. \* $P < 0/05$

دسی لیتر (۲/۲۵ و ۳/۸ برابر گروه کنترل) بود. دیابت نیز باعث تضعیف اثر ضد درد مرفین شد.

همان طور که در نمودار شماره ۲ ملاحظه می شود استرپتوزوتوسین به تنهایی اثری بر درک درد نداشته در حالی که در حیواناتی که با استرپتوزوتوسین دیابتی شده اند اثر ضد درد مرفین تضعیف شده به طوری که در زمانهای ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از تجویز مرفین اثر ضد درد به ترتیب ۳۸، ۴۴، ۳۸ درصد کاهش داشته است. با تجویز انسولین و تصحیح قند خون این اثر تضعیفی برگشت نمود (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۳: اثر گرسنگی بر فعالیت ضد درد مرفین در رات

- ● مرفین (۵ mg/kg زیر جلدی)
- ○ ۲۴۰ ساعت گرسنگی و به دنبال آن تجویز مرفین (۵ ml/kg جلدی)

اثر ضد درد مرفین در زمانهای مشخص شده با روش tail-immersion سنجش شد و درصد حداکثر پاسخ ممکن محاسبه گردید. مقادیر نشان داده شده میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد درصد حداکثر پاسخ ممکن مربوط به ۶ حیوان در هر گروه می باشد. \* $P < 0/05$

دوز بالای گلوکز (۵ mg/kg) میانگین غلظت خونی گلوکز به ۳۲۰ میلی گرم بر دسی لیتر (۳/۲ برابر گروه کنترل) رسیده است. گلوکز به صورت وابسته به دوز اثر ضد درد مرفین را تضعیف نمود. به طوری که با دوزهای ذکر شده ۶۰ دقیقه پس از تجویز مرفین که حداکثر اثر ضد درد حاصل می شود به ترتیب ۱۵٪، ۲۹٪، ۳۷٪ و ۵۰٪ کاهش در اثر ضد درد مشاهده شد. نتایج مربوط به دوزهای ۵ mg/kg و ۲/۵ در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.

در حیواناتی که با استرپتوزوتوسین دیابتی شدند ۳ و ۵ روز پس از تجویز استرپتوزوتوسین میانگین غلظت گلوکز خون به ترتیب ۲۲۵ و ۳۸۰ میلی گرم در

ب) اثر هیپوگلیسمی بر فعالیت ضد درد مرفین  
 گرسنه نگه داشتن حیوانات به مدت ۲۴ ساعت باعث کاهش گلوکز خون شد به طوری که میانگین غلظت خونی گلوکز به ۶۵ میلی گرم در دسی لیتر رسید که نسبت به گروه کنترل ۳۵٪ کاهش دارد. این پدیده باعث تشدید اثر ضد درد مرفین شد. به طوری که ۴۵، ۶۰ و ۷۵ دقیقه پس از تجویز مرفین اثر ضد درد به ترتیب به میزان ۲۶٪، ۲۳٪ و ۲۲٪ نسبت به گروه کنترل افزایش داشت و این اختلاف از نظر آماری با  $P < 0/05$  معنی دار بود (نمودار شماره ۳).

انسولین در دوزهای ۲/۰، ۴/۰، ۶/۰، ۸/۰ و ۱ واحد بر حسب کیلوگرم وزن بدن حیوانات به کار رفت و با این مقادیر گلوکز خون را به ترتیب ۲۵٪، ۲۸٪، ۳۱٪، ۴۰٪ و ۴۵٪ نسبت به گروه کنترل کاهش داد و همین مقادیر انسولین به طور وابسته به دوز اثر ضد درد مرفین را تشدید نمود. به طوری که در دوزهای فوق و زمان ۶۰ دقیقه پس از تجویز مرفین اثر ضد درد به ترتیب به میزان ۸٪، ۱۰٪، ۱۸٪، ۲۲٪ و ۲۵٪ افزایش یافته است. نتایج مربوط به دوزهای ۶/۰ و ۱ واحد بر حسب کیلوگرم در نمودار شماره ۴ نشان داده شده است. همچنین کلرپروپامید با دوز ۱۲۵ mg/kg و گلی بنکلامید با دوز ۱ mg/kg فعالیت ضد درد مرفین را به صورت بارز تقویت نمودند. به طوری که ۶۰ دقیقه پس از تجویز مرفین کلرپروپامید به میزان ۳۶٪ و گلی بنکلامید به میزان ۲۴٪ اثر مرفین را افزایش داده‌اند.

### بحث:

تجویز گلوکز به صورت وابسته به دوز اثر بخشی مرفین را کاهش داد. همچنین دیابت ناشی از تجویز استریتوزوتوسین اثر مشابه در تضعیف اثر ضد درد مرفین داشت. این نتایج با نتایج سیمون و همکارانش (۱۵) مطابقت دارد هر چند که در این تحقیق از موش صحرائی استفاده شده در حالی که تحقیق سیمون بر

روی موش سوری صورت گرفته است. بر این اساس می توان گفت که اثر ضد درد مرفین احتمالاً در گونه‌های مختلف حیوانات در اثر تجویز گلوکز یا ایجاد دیابت کاهش می‌یابد. در این تحقیق نشان داده شد که دیابت حساسیت حیوانات نسبت به درد (آستانه درک درد) را تغییر نمی‌دهد. بدین معنی که در غیاب مرفین حیوانات دیابتی آستانه پایین‌تری برای درک درد در مقایسه با حیوانات غیر دیابتی ندارند.

به نظر می‌رسد که تضعیف اثر ضد درد مرفین در اثر تجویز گلوکز یا ایجاد دیابت در ارتباط با غلظت قند خون است و با غلظت انسولین در خون ارتباطی ندارد چرا که در هر دو حالت غلظت قند خون بالا است. در حالی که متعاقب تجویز گلوکز افزایش ترشح انسولین و هیپر انسولینمی (۱۴) و متعاقب ایجاد دیابت توسط استریتوزوتوسین به علت تخریب سلولهای بتا پانکراس هیپرانسولینمی (۱۴) وجود دارد. اینکه چگونه دیابت و یا تجویز گلوکز اثر بخشی مرفین را کاهش داده به درستی روشن نیست اما یک توجیه احتمالی این است که اثر ضد درد مرفین عمدتاً از طریق گیرنده‌های میو و کاپا اپیوئیدی صورت می‌گیرد و مرفین با اتصال به این گیرنده‌ها باعث باز شدن کانالهای پتاسیم و بسته شدن کانالهای کلسیم می‌شود (۱۴). در سلولهای بتای پانکراس مشخص شده که گلوکز با افزایش سطح ATP داخل سلولی، باعث بسته شدن کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP و باز شدن کانالهای کلسیم می‌شود (۱۴). اگر چنین موردی در سطح سلولهای مغز نیز رخ دهد می‌توان گفت که افزایش ATP ناشی از هیپرگلیسمی اثر ضد درد مرفین را تضعیف نموده است. عوامل ایجاد هیپوگلیسمی (روزه‌داری، تجویز انسولین، تجویز کلروپروپامید یا گلی بنکلامید) بر خلاف عوامل ایجاد کننده هیپرگلیسمی باعث تشدید اثر ضد درد مرفین شدند و این پدیده مستقل از نوع عامل یا داروی کاربردی بود و به کاهش غلظت گلوکز خون نسبت داده می‌شود. در رابطه با روزه‌داری نتایج این تحقیق به

خون دارند اما در مورد کلرپروپامید تشدید اثر ضد درد مرفین برجسته تر بوده که این پدیده را شاید بتوان به افزایش ترشح ADH در اثر این دارو (۱۴) ربط داد. ADH از طریق افزایش هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRF) باعث افزایش آزاد شدن ACTH و بتاندورفین می شود (۱۹) و بتا اندورفین به عنوان یک اپیوئید درون زا اثر ضد درد مرفین را تشدید می کند.

خوبی با نتایج سیمون و همکارانش (۱۵) مطابقت دارد و از طرف دیگر تجویز انسولین به تنهایی و یا کاربرد داروهای ضد دیابت خوراکی که برای اولین بار در تحقیق حاضر بررسی شده اند نیز نظیر روزه داری باعث تشدید اثر ضد درد مرفین شده است. بررسیهای ما نشان داد که هر چند که کلرپروپامید و گلی بنکلامید در مقادیری به کار رفته اند که اثر تقریباً یکسانی در کاهش میزان قند

## References:

- 1- Ackerman DM.; Leibman KC. Effect of experimental diabetes on drug metabolism. *Fed Proc*, 34: 761, 1975.
- 2- Ackerman DM. Continuous studies on the effect of experimental diabetes on drug metabolism. *Fed Proc*, 35: 407, 1976.
- 3- Borison HL.; Fishburn BR.; Bhide NK.; McCarthy LE. Morphine induced hyperglycemia in the cat. *J Pharmacol Exp Ther*, 138: 229-35, 1962.
- 4- Borison HL.; Fishburn BR.; McCarthy LE. A possible receptor role of the subfornical organ in morphine induced hyperglycemia. *Neurology*, 14: 1049-53, 1964.
- 5- Dey PK.; Feldberg W. Hyperglycemia produced by drugs with analgesic properties introduced into the cerebral ventricle of cats. *Br J Pharmacol*, 54: 163-70, 1975.
- 6- Dubowski RM. An O-toluidine method for body fluid glucose determination. *Clin Chem*, 8: 215-7, 1962.
- 7- Feldberg W.; Shaligram SV. The Hyperglycemia effects of morphine. *Br J Pharmacol*, 46: 602, 1972.
- 8- Fernando JCR.; Curzon G. Effect of d-amphetamine on tryptophan and other aromatic amino acids in brain. *Eur J Pharmacol*, 49: 339-49, 1978.
- 9- Janssen PAJ.; Niemegeers CJE.; Dong JGH. The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex. *Arzheimittel Forsch*, 13: 502-7, 1963.
- 10- Lamson PD.; Greig ME.; Hobdy CJ. Modification of barbiturate anesthesia by glucose, intermediary metabolites and certain other substances. *J Pharmacol Exp Ther*, 103:460-70, 1951.
- 11- Marshal JF.; Friedman MI.; Heffner TG. Reduced anorexic and locomotor - stimulant action of d-amphetamin in alloxan-diabetic rats. *Brain Res*, 111: 428-32, 1976.
- 12- Marshal JF. Further analysis of the resistance of the diabetic rat to d-amphetamin. *Pharmacol Biochem Behav*, 8: 281-6, 1978.
- 13- Marshal JF. Resistance of alloxan-diabetic rats to the behavioral activation induced by d-amphetamine. *Physiol Behav*, 20: 319-22, 1978.
- 14- Reisine T.; Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Hardman JG.; Limbird LE.; Molinoff PB.; Ruddon RW.; et al. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics: From McGraw-Hill, New York: USA, 9th ed. 525-6, 1996.*

- 15- Simon GS.; Borzelloca J.; Dewey WL. Narcotics and diabetes. II. Streptozotocin-induced diabetes selectively alters the potency of certain narcotic analgesics. Mechanism of diabetes: morphine interaction. J Pharmacol Exp Ther, 218: 324-9, 1981.
- 16- Stone WS.; Rudd RJ. Glucose and physostigmine effects on morphine- and amphetamine-induced increases in locomotor activity in mice. Behav Neural Biol, 54: 146-55, 1990.
- 17- Strother A.; Throckmorton JK.; Herzer C. The influence of high sugar consumption by mice on the duration of action of barbiturates and *in vitro* metabolism of barbiturates, aniline and P-nitroanisol. J Pharm Exp Ther, 179: 490-8, 1971.
- 18- Strother A. Effects of glucose on enzyme activity and duration of drug action. Fed Proc, 38: 366, 1979.
- 19- Sweep CGJ.; Barna I.; Logtenberg AW.; Wiegant VM. Vasopressin modulates  $\beta$ -endorphine levels in rat cerebrospinal fluid. Farm Weekbl Sci, 11: 296, 1987.