

# اثرات آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا ۲ آدرنرژیک و سروتونرژیک (5-HT<sub>2</sub>) در بیدردی ناشی از آمی‌تریپتیلین در موش صحرائی

دکتر شیرین پروینی (استادیار)، دکتر اعظم بختیاریان (استادیار)، دکتر ساناز طبرستانی (پزشک عمومی)، علیرضا  
پرتوآذر (کارشناس ارشد)  
گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده

مقدمه: آمی‌تریپتیلین و سایر ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای بطور وسیعی در دردهای مزمن انسان مورد استفاده قرار می‌گیرند. این  
مصارف شامل دردهای نوروپاتیک که به همراه ضایعاتی در اعصاب محیطی یا مرکزی است.  
مواد و روشها: در مطالعه حاضر اثر یوهمبین (آنتاگونیست آلفا ۲ آدرنرژیک) و کتانسیرین (آنتاگونیست زیر گروه ۲ گیرنده‌های  
سروتونرژیک) بر بیدردی محیطی ناشی از آمی‌تریپتیلین در موش صحرائی مورد بررسی قرار گرفت.  
یافته‌ها و نتیجه‌گیری: تجویز موضعی آمی‌تریپتیلین به تنهایی در دوزهای (۴ mg/kg و ۸ و ۱۶) سبب بیدردی وابسته به دوز  
گردید. یوهمبین، آنتاگونیست گیرنده آلفا (۲) آدرنرژیک (۲ mg/kg) سبب کاهش پاسخ ناشی از آمی‌تریپتیلین ولی کتانسیرین  
(آنتاگونیست گیرنده سروتونرژیک با دوز ۱ mg/kg) سبب افزایش پاسخ ناشی از آمی‌تریپتیلین گردید که بنظر می‌رسد کتانسیرین سبب  
افزایش آستانه درد گردیده است. همچنین آزمایشات حاکی از نقش گیرنده آلفا دو آدرنرژیک در بیدردی محیطی ناشی از آمی‌تریپتیلین  
می‌باشد.

کلمات کلیدی: آمی‌تریپتیلین، یوهمبین، آمی‌تریپتیلین

## مقدمه

آمی‌تریپتیلین و سایر ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای بطور وسیعی در دردهای مزمن انسان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱) این مصارف شامل دردهای نوروپاتی که به همراه ضایعاتی در اعصاب محیطی یا مرکزی است (۲) همچنین دردهای التهابی مثل دردهای آرتريت روماتوئید می‌باشد (۳، ۴) از آنجا که اثرات ضددردی ضدافسردگی سه حلقه‌ای، علی‌الخصوص اثر ضددردی محیطی آنها در تست فرمالین و مدل نوروپاتی کاملاً "محرز و آشکار شده است (۵، ۶). این احتمال وجود دارد که این دسته از داروها بتواند بصورت موضعی مصرف شوند و بعنوان ضددردهایی که بصورت محیطی اثر می‌کنند در انسان مورد استفاده قرار بگیرند. بطور کلی علاقه فراوانی برای تولید ضددردهای موضعی برای تسکین دردهای حاد و مزمن وجود دارد، با استفاده از این روش نه تنها ایجاد غلظت مؤثری از دارو در محل منشاء درد امکان‌پذیر می‌شود بلکه اثرات جانبی کمتری بدلیل کاهش غلظت سیستمیک دارو در مقایسه با تجویز سیستمیک آن ایجاد می‌شود. تاکون، لیدوکائین و ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی برای درمان موضعی درد در دسترس بوده‌اند. اما موفقیت این داروها محدود بوده است و هنوز نیاز به سایر درمان‌های مؤثر وجود دارد. ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای ممکن است بالقوه جایگزین خوبی در این مورد باشند. شواهد زیادی دال بر اثر ضددردی محیطی ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای وجود دارد (۷، ۸). همانگونه که در بالا ذکر شد مصرف موضعی ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای در تست فرمالین، مدلی برای درد مداومی مشتمل بر عناصر التهابی و تحریکات مرکزی، ایجاد بی‌دردی یا آنالژزی می‌کند (۹). اثر ضددردی موضعی این داروها در اعصاب نخاعی ligate شده نیز نشان داده شده است (۱۰، ۱۱). مطالعات الکتروفیزیولوژی در دردهای احشایی نیز شواهد بیشتری برای اثر محیطی ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای فراهم کرده است (۱۲). در مطالعه Reimann و همکارانش در سال ۱۹۹۹، در تست Tail-flick اثرات ضد دردی ناشی از ترکیبی از مورفین و دیسپیرامین توسط یوهیمین خنثی شده است. اثرات ضددردی

در سطح نخاعی بوسیله فعال شدن سیستم‌های نورآدرنژیک و سروتونرژیک می‌تواند ایجاد شود. آنتاگونیست‌ها رستورهای آلفا ۲ آدرنژیک جهت بررسی نقش سیستم آدرنژیک و آنتاگونیست رستور نوع ۲ سروتونین، جهت بررسی دخالت سیستم سروتونرژیک مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

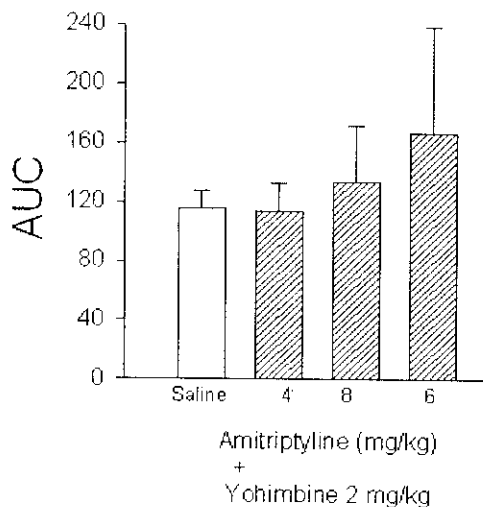
## حیوانات

برای انجام آزمایشات از تعداد ۱۰۸ موش صحرایی نر نژاد (Sprague-dawley) با وزن تقریبی ۲۹۰-۲۵۰ گرم که بطور تصادفی انتخاب شدند، استفاده شد. معیار ورود وزن، سلامتی و جنس حیوانات می‌باشد. حیوانات هر کدام جداگانه در شرایط دمایی ثابت (۲۱±۲C) و نور کنترل شده (دوره روشنایی از ۷ صبح تا ۷ غروب) نگهداری شد و در تمام مدت نگهداری به جز هنگام آزمایش به آب و غذای کافی دسترسی داشتند.

## تست tail-flick

یکی از تستهای استاندارد در مورد اندازه‌گیری میزان بی‌دردی یا آنالژزی می‌باشد. در این سنجش، نوری با شدت زیاد روی قسمتی از دم موش صحرایی که قبلاً "علامتگذاری شده و در تمامی آزمایشات ثابت است متمرکز می‌شود و مدت لازم برای ایجاد رفلکس نخاعی به کشیدن دم از زیر مسیر نور اندازه‌گیری می‌شود که به آن (TFL) tail-flick latency می‌گویند. در صورت مصرف داروهای ضددردی یا آنالژژیک این پاسخ به تاخیر می‌افتد و یا به کلی از بین می‌رود. شدت نور طوری تعیین می‌شود که حیوانات در کنترل بین ۲ تا ۳ ثانیه واکنش نشان دهند و Cut off در این آزمایشات ۷ ثانیه در نظر گرفته می‌شود.

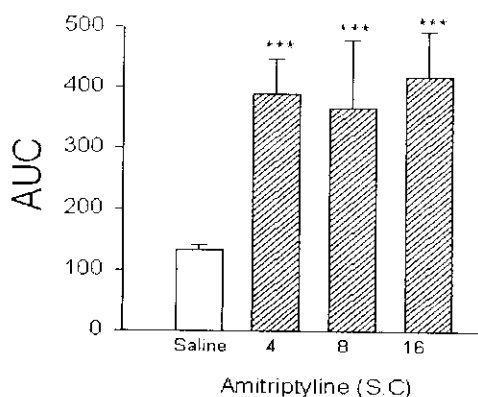
آزمایشات با استفاده از Latin square cross over انجام گرفته می‌شود. آزمایشات یک روز در میان انجام می‌شوند. در هر گروه شش موش صحرایی نر که آزمایشات بصورت Cross over بر روی آنها انجام می‌شود، مورد مطالعه قرار می‌گیرند. در کل آزمایشات دو گروه حیوان (تجویز سیستمیک



نمودار شماره ۲- مقایسه اثرات ایجاد بیدردی آمی تریپتیلین در دوزهای مختلف همراه با یوهیمین از طریق تجویز سیستمیک با نرمال سالین

### اثرات ضد دردی تجویز موضعی آمی تریپتیلین

تجویز موضعی آمی تریپتیلین به تنهایی در دوزهای ۴ و ۸ و ۱۶ نسبت به نرمال سالین در ایجاد بی‌دردی در گروه‌های مورد آزمایش از لحاظ آماری تفاوت معنی‌دار ( $P < 0.001$ ) نشان می‌دهد ولی تفاوت معنی‌داری بین دوزهای مختلف دیده نمی‌شود (نمودار شماره ۳). همچنین تجویز موضعی آمی تریپتیلین در دوزهای ۴ و ۸ و ۱۶ همراه با یوهیمین ۲ mg/kg نسبت به نرمال سالین در ایجاد بی‌دردی تفاوت معنی‌دار ایجاد می‌کند ( $P < 0.001$ ). همچنین دوز ۱۶ mg/kg در مقایسه با دوزهای ۴ و ۸ و از لحاظ ایجاد اثرات بی‌دردی تفاوت معنی‌دار نشان می‌دهد.



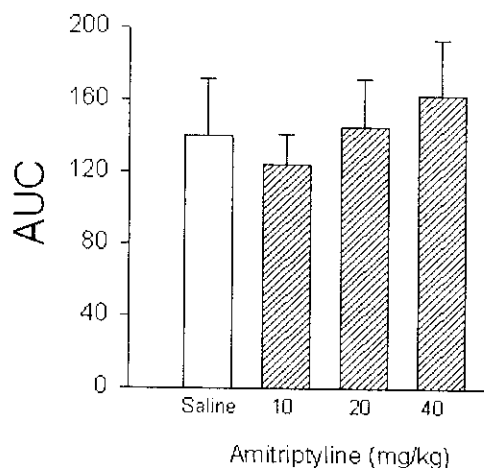
نمودار شماره ۳- مقایسه اثرات ایجاد بیدردی آمی تریپتیلین در دوزهای مختلف از طریق تجویز موضعی با نرمال سالین (\*\*\* :  $P < 0.001$ )

و تجویز موضعی آمی تریپتیلین) مورد استفاده قرار می‌گیرد. تزریقات: جهت انجام آزمایشات داروها به دو روش به موش‌های صحرانی تزریق شد: یکی به روش زیرجلدی در محل تابش نور در روی دم و دیگری به روش تزریق داخل صفاقی.

## یافته‌ها

### اثرات ضد دردی تجویز سیستمیک آمی تریپتیلین در حضور یوهیمین

تجویز سیستمیک آمی تریپتیلین (تزریق I.P.) به تنهایی در دوزهای ۱۰ و ۲۰ و ۴۰ در مقایسه با نرمال سالین (کنترل) در ایجاد بی‌دردی در گروه‌های مورد آزمایش از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد (نمودار شماره ۱) همچنین تجویز سیستمیک آمی تریپتیلین در دوزهای ۴ و ۸ و ۱۶ همراه با یوهیمین در دوز ۲ mg/kg در مقایسه با نرمال سالین در گروه‌های مورد آزمایش از لحاظ آماری تفاوت معنی‌دار نشان نمی‌دهد (نمودار شماره ۲).

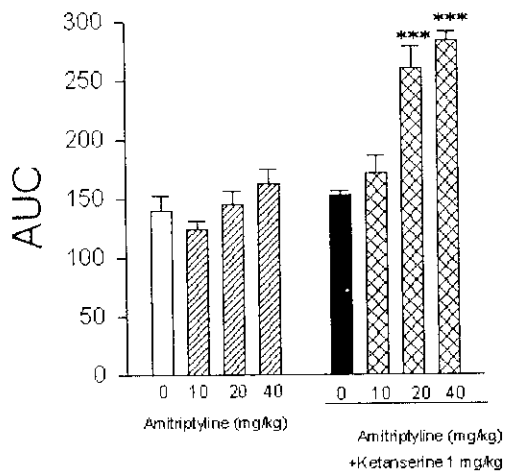


نمودار شماره ۱- مقایسه اثرات ایجاد بیدردی آمی تریپتیلین در دوزهای مختلف از طریق تجویز سیستمیک با نرمال سالین

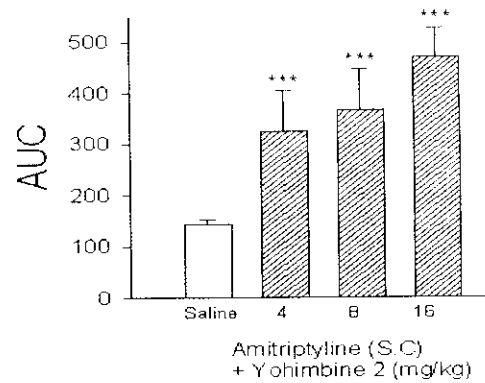
از طریق تزریق سیستمیک با نرمال سالین ( $P < 0.001$ : \*\*\*) و نیز مقایسه آن با آمی تریپتیلین به تنهایی ( $P < 0.001$ : +++); ( $P < 0.01$ ): از طریق تجویز موضعی

## اثرات ضدردی تجویز سیستمیک آمی تریپتیلین در حضور کتانسرین

در بررسی اثرات سیستمیک تجویز آمی تریپتیلین به صورت I.P در دوزهای ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg همراه با کتانسرین ۱ mg/kg در مقایسه با نرمال سالین تفاوت معنی داری در دوزهای ۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg نسبت به نرمال سالین مشاهده می شود ( $P < 0.001$ ) که در مقایسه با اثرات ضدردی آمی تریپتیلین به تنهایی نیز به لحاظ آماری تفاوت چشمگیری از لحاظ ایجاد اثرات ضد درد مشهود است که می تواند شاخصه تأثیر کتانسرین در زمینه افزایش آستانه درد همراه با تجویز آمی تریپتیلین در گروههای آزمایشی فوق باشد (نمودار شماره ۶).



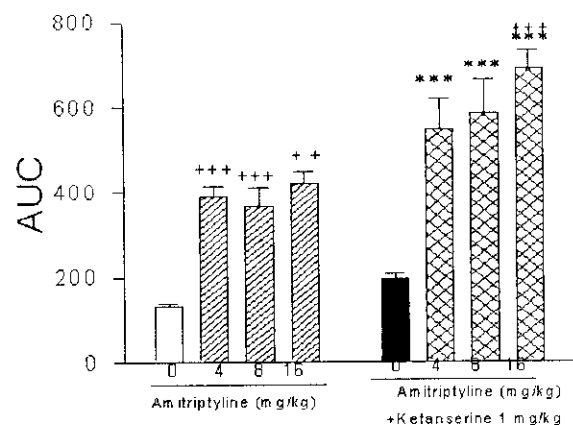
نمودار شماره ۶- مقایسه اثرات ایجاد بیدردی آمی تریپتیلین در دوزهای مختلف از طریق تجویز سیستمیک همراه با کتانسرین ۱ mg/kg از طریق تزریق سیستمیک با نرمال سالین (\*\*\*) ( $P < 0.001$ ): و نیز مقایسه آن با آمی تریپتیلین به تنهایی از طریق تجویز سیستمیک



نمودار شماره ۴- مقایسه اثرات ایجاد بیدردی آمی تریپتیلین در دوزهای مختلف از طریق تجویز موضعی همراه با یوهیمبین ۲ mg/kg با نرمال سالین ( $P < 0.001$ : \*\*\*)

## اثرات ضدردی تجویز موضعی آمی تریپتیلین در حضور کتانسرین

تجویز موضعی آمی تریپتیلین در دوزهای ۸، ۱۶ mg/kg همراه با تزریق داخل صفاقی کتانسرین به میزان ۱ mg/kg به مدت ۱۵ دقیقه قبل از تزریق آمی تریپتیلین تفاوت معنی دار را در مقایسه با نرمال سالین از لحاظ آماری نشان داده است ( $P < 0.001$ ) همچنین در مقایسه تجویز موضعی آمی تریپتیلین همراه با کتانسرین نسبت به آمی تریپتیلین به تنهایی در دوزهای معادل تفاوت معنی دار قابل توجهی مشهود است که نشانگر افزایش تحمل آستانه درد در تجویز آمی تریپتیلین همراه با کتانسرین در گروههای آزمایشی می باشد (نمودار شماره ۵).



نمودار شماره ۵- مقایسه اثرات ایجاد بیدردی آمی تریپتیلین در دوزهای مختلف از طریق تجویز موضعی همراه با کتانسرین ۱ mg/kg

## بحث

داروهای ضدافسردگی به مدت بیش از چهل سال به عنوان داروهای کمکی در درمان درد مزمن از راه دهان تجویز می‌شوند (۱۴). با این وجود مکانیسم عمل این ترکیبات وقتی به عنوان ضد درد مصرف می‌شوند به طور مبهم مشخص شده است و به همین دلیل توسعه استفاده از آنها را در درمان دردهای مزمن محدود کرده است. به علاوه میزان ایجاد بی‌دردی اغلب ناکامل است و به علت ایجاد عوارض جانبی محدود می‌شود. پانکرازین و همکاران نشان دادند که ضدافسردگی‌ها کانالهای سدیم را نیز بلوک می‌کنند که این مساله بیانگر آن است که این ترکیبات به عنوان ضددردهای موضعی عمل می‌کنند (۱۵). این یافته‌ها اخیراً مورد توجه قرار گرفته‌اند و منجر به انجام آزمایشاتی جهت ارزیابی ویژگی‌های ضددردی موضعی آمی‌تریپتیلین در محیط زنده (عصب سیاتیک موش صحرائی) و در محیط آزمایشگاه (سلول‌های CH3 هیپوفیز موش صحرائی) توسط Gerner و همکاران شده است (۱۶). همچنین ساویناک و همکاران نشان دادند که مصرف موضعی آمی‌تریپتیلین در تست فرمالین مدلی برای درد مداومی مشتمل بر عناصر التهابی و تحریکات مرکزی ایجاد بی‌دردی یا آنالژزی در موش صحرائی می‌کند (۱۷). در یک مطالعه دیگر ساویناک و همکاران نشان دادند که تجویز موضعی و محیطی ضدافسردگی‌ها (آمی‌تریپتیلین) و آنتاگونیست‌های رسپتورهای اسیدهای آمینه تحریکی (کتامین و دکسترومتورفان) باعث افزایش اثر بی‌دردی آنها و کاهش عوارض جانبی موضعی آنها در موش صحرائی می‌شود (۱۸). بنابراین این داروها ممکن است در استفاده موضعی ضددردهای مؤثری باشند. این راه تجویز دارو استفاده از غلظت‌های بالای دارو در محل عمل آن را امکان‌پذیر می‌سازد و ممکن است اثرات ضددردی موضعی مؤثر و طولانی را در جراحی‌های سرپایی فراهم سازد. ایده استفاده از ضدافسردگی‌ها به صورت موضعی کاملاً جدید می‌باشد. کرم

موضعی دگزپین باعث کاهش قابل توجه درد نوروپاتیکی بعد از سه هفته درمان می‌شود (۲۰، ۱۹).

در دهه اخیر مدل‌های مختلف حیوانی جهت بررسی درد معرفی گردیده‌اند. یکی از این مدل‌ها استفاده از تست - tail flick است. در مطالعه حاضر تجویز موضعی آمی‌تریپتیلین به تنهایی سبب ایجاد اثر ضد درد محیطی گردید و این نتایج ممکن است معرف تاثیر مفید آمی‌تریپتیلین در انواع درد باشد. گزارشهای مختلف حاکی از اثرات داروهای ضدافسردگی در مهار بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین می‌باشد (۲۱). گزارشات نشان می‌دهد که مهار سنتز مونوآمین‌ها سبب کاهش اثرات ضددردی ضدافسردگی‌ها می‌گردد (۲۲). مطالعات ما همچنین با مطالعه Reimann و همکارانش، در سال ۱۹۹۹ که اثرات ضددردی ناشی از ترکیبی از مورفین و دسیپرامین توسط یوهمبین یک آنتاگونیست آلفا ۲ آدرنژیک خنثی شده بود سازگار است. گزارشات Tasker 1992, Vargas 1989 و همکارانش حاکی از نقش گیرنده آلفا دو آدرنژیک در پاسخ به محرک‌های حرارتی است (۲۳، ۲۴). در توافق با اطلاعات ارائه شده در این تحقیق بنظر می‌رسد گیرنده آلفا دو آدرنژیک در پاسخ آمی‌تریپتیلین نقش اساسی دارد. زیرا همچون گزارش Ghelardini و همکارانش در سال ۲۰۰۰ یوهمبین، آنتاگونیست گیرنده آلفا دو آدرنژیک سبب کاهش پاسخ به آمی‌تریپتیلین گردید. بنابر این بیدردی ناشی از آمی‌تریپتیلین ممکن است از طریق گیرنده آلفا دو آدرنژیک صورت گیرد. همچنین مطالعات نشان داد که تجویز کنتسیرین، آنتاگونیست گیرنده سروتونرژیک به‌مراه آمی‌تریپتیلین سبب افزایش اثر ضددردی ناشی از آمی‌تریپتیلین گردید، که بنظر می‌رسد کنتسیرین سبب افزایش آستانه درد در گروه‌های مورد آزمایش گردید. مطالعات بیشتری جهت روشن شدن مکانیسم دقیق دخیل در بیدردی ناشی از آمی‌تریپتیلین، مورد نیاز باشد.

## منابع

1. Eschalier A , Ardid D, Dubray C. Tricyclic and other antidepressants as analgesics . In : Novel aspects of pain management: opioids and beyond . Sawynond J , Cowan A , editions . New york: Wiley; 1999. p 303-20.
2. Butler SH , Weil- fugazza J , Godfroy F , Besson JM . Reduction of arthritis and pain behavior following chronic administration of amitriptyline or imipramine in rats with adjuvant - induced arthritis . pain 1985; 23: 159-75.
3. Abad F , Feria M , Boada J. Chronic amitriptyline decreases autonomy dorsal rhizotomy in rats . Neurosci Lett 1989 ; 99: 187-90.
4. Setzer Z, Tal M, Sharav Y. Automy behavior in rats following peripheral differentiation is suppressed by daily injections of amitriptyline , diazepam and saline . pain 1989 ; 37 : 245050.
5. Sawynok J, Reid AR, Esser MJ. Peripheral antinociceptive action of amitriptyline in the rat formalin test : involvement of adenosine . pain 1999; 80: 643-53.
6. Esser MJ, sawynok J. Acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain . Differential symptom and route effects . pain 1999; 80: 643-53.
7. Hwang AS , Wilcox GL. Analgesic properties of intrathecally administered heterocyclic antidepressants . pain 1987; 28: 343-55.
8. 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: 1360-6.
9. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and Neuropathic pain test in the rat . pain 1999; 149-58.
10. Spiegel K, Kalb R, Pasternak GW. Analgesic activity of tricyclic antidepressants . Ann Neurol 1983; 13 : 642-5.
11. Kim SH, Chung JM. An experimental model neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 1989 ; 50 : 355-63.
12. SU X, Gebhart GF. Effects of tricyclic antidepressants on mechanosensitive pelvic nerve afferent fibers innervating the rat colon . pain 1998 ; 76 : 105-14.
13. Reimann W, Schultz - H selve N . The antinociceptive effects of morphine , desipramine , and serotonin and their combinations after intrathecal injection in the rat. Anesthesia and Analgesia 1999 Jan ; 88(1): 141-5.
14. Watson CP. Antidepressant drugs as adjuvant analgesics. J pain symptom Manage. 1994 Aug; 9(6): 392-405.
15. Pancrazio JJ, Kamatchi GL, Roscoe AK, Lynch C. Inhibition of neuronal Na<sup>+</sup> channels by Antidepressant drugs. J Pharmacol Exp Ther. 1998 Jan; 284(1): 208-14.
16. Gerner P, Mujtaba M, Sinnott CJ, Wang GK. Amitriptyline versus bupivacaine in rat Sciatic nerve blockade. Anesthesiology, 2001 APR; 94(4): 661-7.
17. Sawynok J, Reid AR, Esser MJ. Peripheral antinociceptive action of amitriptyline in the rat formalin test: Involvement of adenosine. Pain 1999 Mar; 80(1-2): 45-55.
18. Sawynok J, Reid AR . Peripheral interactions between dextromethorphan, Ketamine and amitriptyline on formalin-evoked behaviors and paw edema in rats. Pain 2003 Mar; 102(1-2)179-86.
19. McCleane G. Topical application of doxepin hydrochloride Capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.Br J Clin Pharmacol. 2000; 49(6): 574-9.
20. McCleane G. Topical application of doxepin hydrochloride can reduce the symptoms of complex regional pain syndrome: a case report. Injury 2002 Jan; 33(1): 88-9.

21. Magni, G., The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of current evidence. *Drugs*. 1991. 42, 730-748.
22. Sierralta, F., Pinardi, G., Miranda, H.F. Effect of p-chlorophenylalanine and alpha-methyltyrosine on the antinociceptive effect of antidepressant drugs. *Pharmacol. Toxicol.*, 1995. 77, 276-280.
23. Tasker, R.A.R., Conell, B.J., Yole, M.J., Systemic involvement of alpha-1 adrenergic agonists produce antinociception in the formalin test. *Pain* 1992, 49, 383-391.
24. Vargas, M.L., Bansinath, M., Turndorf, H., Puig, M.M., Antinociceptive effect of azepevole (BHT 933) in mice. *Pain* 1989, 36, 117-123.