

بررسی اثر موضعی ژل آمی تریپتیلین در تکمیل بی حسی دندان های با پالپ ملتهب

علی اکبر مقدم نیا^{۱*}، ماندانا پرتوی^۲، ایمان محمدیان فر^۳، محمود رضا حمیدی^۲، محمود برادران^۴، ابراهیم ذبیحی^۴

۱- استاد گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استادیار گروه اندودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳- دندانپزشک عمومی ۴- استادیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: آمی تریپتیلین از داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای و دارای محل های اتصال در جوار کانال های سدیم سلولهای عصبی است که می تواند با گیرنده های داروهای بی حس کننده موضعی هم پوشانی (overlap) داشته باشد. این مطالعه به اثرات آمی تریپتیلین بصورت ژل در تکمیل بی حسی دندانهایی که به روش معمول به بی حسی جواب نمی دهند، می پردازد.

مواد و روشها: مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۵۶ بیمار که علیرغم بی حسی موضعی هنگام ایجاد حفره اندودنتیکس همچنان درد داشتند انجام شد. تمام بیماران از نظر بیماریهای سیستمیک بررسی و سلامت آنها مورد تأیید قرار گرفت. حداکثر ۲ کارپول لیدوکائین ۲٪ با اپی نفرین ۱/۸۰۰۰۰ در بیماران استفاده شد. پس از در معرض قرار گرفتن پالپ، با کمک سرنگ مربوطه حداکثر ۰/۲ میلی لیتر ژل ۲٪ آمی تریپتیلین با ژل دارونما (پلاسیبو) در فضای ایجاد شده روی پالپ اضافه گردید و براساس معیار VAS، شدت درد، در دقایق صفر (قبل از تجویز)، یک، سه، پنج، هفت و نه دقیقه پس از مصرف دارو ثبت گردید.

یافته ها: در گروه آمی تریپتیلین شدت درد قبل از کار نسبت به دقیقه ۹ پس از درمان حدود ۹۲/۵٪ کاهش داشته است در حالی که گروه پلاسیبو فقط ۱۳/۵٪ کاهش داشته است که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/001$). همچنین کاهش درد در گروه آمی تریپتیلین در مقاطع زمانی مختلف نیز از نظر آماری معنی دار بود. به عبارت دیگر میانگین شدت درد از ۸/۶۰ در دقیقه صفر به ۰/۶۵ در دقیقه ۹ رسید ($p < 0/001$).

نتیجه گیری: آمی تریپتیلین می تواند سبب تقویت آثار بی حس کننده های موضعی شود و احتمالاً این به دلیل شباهت اثر آن با بی حس کننده ها روی کانالهای سدیمی است. لذا نقش موثری جهت تکمیل اثرات بی حس کننده های موضعی می تواند داشته باشد.

واژه های کلیدی: آمی تریپتیلین، بی حسی موضعی، کانالهای سدیم، پالپ غیر قابل برگشت.

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شماره ۷، بهمن - اسفند ۱۳۸۵، صفحه ۲۴-۲۹

مقدمه

بافت های پری اپیکال و در اثر التهاب یا عفونت، دست یابی به بیحسی عمیق پالپ مشکل و گاه غیر ممکن است. این مشکل با دندانهای با پالپیت غیر قابل بازگشت دردناک و مولرهای مندیبل به اوج خود می رسد. در اینگونه موارد از روشهای کمکی و مکمل مثل تزریق داروهای بی حسی به داخل حفره پالپی باز شده در اثر پوسیدگی یا ورود فرز می باشد (۳و۱). اثرات داروهای ضد افسردگی

از مشکلات مهم درمان های اندودنتیکس، کنترل درد بیمار حین درمان است. مطالعات نشان داده است که دلیل اصلی عدم مراجعه بیش از ۵۰٪ افراد بزرگسال آمریکا به مطب دندانپزشکی ترس از درد است (۱). کاهش اضطراب و هیجان بیمار، درمان مناسب کانال ریشه، بی حسی مناسب و در نهایت دارو درمانی در کنترل درد موثر هستند (۲). در بسیاری از موارد به علت کاهش pH

نداشته و در سنین بین ۱۴ تا ۴۹ سال بودند وارد مطالعه شدند. بیماران باردار، شیرده و افرادی که ۶-۴ ساعت قبل از عمل، داروی ضد درد سیستمیک مصرف کرده بودند، وارد مطالعه نشدند. بیمارانی که در حین تهیه حفره دسترسی حتی پس از تزریق حداکثر ۲ کارپول لیدوکائین ۲٪ (به همراه اپی نفرین ۱/۸۰۰۰۰) هنوز درد داشتند وارد مطالعه شدند. در صورت باز نبودن فضای پالپ (Pulp Chamber) با فرز Taper توربین یک نقطه از پالپ بار شده و سپس فرم ارزیابی درد (VAS) در اختیار بیمار قرار می گرفت. این فرم شامل یک خط کش - نمودار ۱۰ سانتیمتری بود که بیمار میزان درد خود را در لحظه صفر (قبل از تجویز ژل) و در زمانهای ۱، ۳، ۵، ۷ و ۹ (بر حسب دقیقه) روی فرم علامت می زد و هم زمان از نظر کیفی (بی درد، خفیف، متوسط، شدید) نیز ثبت می کرد. پس از ثبت داده ها در زمان صفر، بیماران بصورت تصادفی به دو گروه دریافت کننده دارو و گروه پلاسبو تقسیم شدند. در گروه دارو حداکثر ۰/۲ میلی لیتر ژل آمی تریپتیلین ۲٪ بوسیله سرنگ مربوطه داخل فضای پالپ تزریق شد. ژل پایه برای گروه پلاسبو نیز با همین حجم برای گروه مربوطه استفاده شد. ضمناً شخص محقق از نوع ژل اطلاعی نداشت و ژلها کاملاً بصورت Blind مورد استفاده قرار گرفتند. سپس در پاسخ به تماس نوک سوند با فضای پالپ، در زمانهای یاد شده بیمار شدت درد یا عدم درد را روی فرم VAS ثبت میکرد. همچنین بیماران در صورت بروز عارضه خاصی آنرا گزارش می نمودند.

میانگین تغییرات در میزان VAS به همراه SD برای زمان صفر و مقاطع زمان مختلف محاسبه گردید. برای تحلیل داده ها در مقاطع زمانی خاص بین گروههای درمانی و نشان دادن اهمیت و میزان تغییرات از سطح پایه (baseline)، از تست Mann-Whitney Repeated measure استفاده شد. همچنین از تست Chi-square برای تحلیل داده های داخل گروهی در مقاطع زمانی خاص استفاده گردید. ضمناً در مورد تحلیل داده های کیفی از تست Chi-square استفاده شد. اختلاف با $p < 0/05$ بعنوان سطح معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

از کل ۵۶ بیمار ۲۷ نفر در گروه ژل آمی تریپتیلین قرار گرفتند. میانگین و محدوده سنی افراد گروه دارو ($27/75 \pm 8/50$) و

سه حلقه ای مانند آمی تریپ تیلین در کنترل دردهای نوروپاتیکی گزارش شده است (۴). این اثر نیز مستقل از آثار ضد افسردگی آنهاست (۵). چنین اثری در صورت تجویز آمی تریپ تیلین بصورت خوراکی دیده شده است (۶-۸). داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (TCAs) دارای آثار گسترده محیطی و مرکزی هستند. مشخص شده است که آمی تریپ تیلین و دزی پیرامین در درد ایجاد شده در مدل فرمالین در حیوانات بی دردی ایجاد می کنند (۹ و ۱۰). به نظر می رسد که بعضی از اثرات ضد دردی آمی تریپ تیلین از طریق گیرنده های آدنوزین اعمال می شود (۱۱). با توجه به اینکه داروهای بی حس کننده موضعی با انسداد کانالهای سدیمی سبب بی حسی می شوند و اثرات ضد دردی داروهای TCAs به صورت سیستمیک و حتی مصرف موضعی مثل دوکسپین به اثبات رسیده است و نیز نشان داده شد که TCAs از جمله آمی تریپ تیلین تمایلی به اتصال به همان جایگاه بی حس کننده ها در سطح کانال سدیمی دارد (۱۲ و ۱۳). به عبارت دیگر گیرنده آمی تریپ تیلین با بیحس کننده ها در کانال سدیم هم پوشانی دارد (۱۳).

به نظر می رسد که در موارد دردهای پری اپیکال که بیحسی به هر دلیلی کامل نیست می توانند بعنوان مکمل مورد استفاده قرار گیرند. لذا این مطالعه به منظور بررسی آثار آمی تریپ تیلین بعنوان داروی مهم خانواده TCAs با اثرات متنوع، بر میزان بیحسی داروهای بی حس کننده موضعی دندانهایی که به روش معمولی بی حس جواب نمی دهند، طراحی شده است.

مواد و روشها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور کنترل شده، ۵۶ بیمار داوطلب تحت بررسی قرار گرفتند. جهت رعایت ملاحظات اخلاقی پس از توضیح کامل نحوه عمل و آگاه کردن بیماران از نوع دارو رضایت نامه کتبی نیز اخذ گردید. همه بیماران علیرغم دریافت بی حسی موضعی در حین تهیه حفره دسترسی، درد متوسط تا شدید و با تشخیص پالپیت غیر قابل برگشت در یکی از دندانهای مولر داشتند که این درد به ترکیبات بیحس کننده پاسخ نمی داد، انتخاب شدند. بیمارانی که بیماری سیستمیک نداشته و نیز حساسیت به داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای، اپی نفرین و لیدوکائین نیز

معنی دار نشان نداد. آنالیز Repeated. Measure در هر دو گروه تفاوت معنی دار را نشان داد به عبارت دیگر تفاوت در هر دو گروه مشخص بود ($p < 0.001$). علاوه بر این مقایسه بین گروهی و بین گروه دریافت کننده آمی تریپتیلین و گروه ژل پایه تفاوت معنی داری را نشان داد ($p < 0.001$).

روند اثر بخشی درمان در هر کدام از گروهها طی زمان اندازه گیری نیز مورد بررسی قرار گرفت. یافته های این روند به صورت گراف زیر مورد توجه می باشد. میزان شدت درد در زمانهای مختلف در هر کدام از گروههای آمی تریپتیلین و ژل پایه (پلاسیبو). با یافته زمان صفر هر کدام بطور جداگانه با هم مقایسه شده و داروهای مربوطه در نمودار ۲ نشان داده شده است. همانگونه که از نمودار ۲ مشخص است، یک روند کاهش در میزان شدت درد در گروه آمی تریپتیلین زمانهای مختلف در مقایسه با یافته زمان صفر دیده می شود.

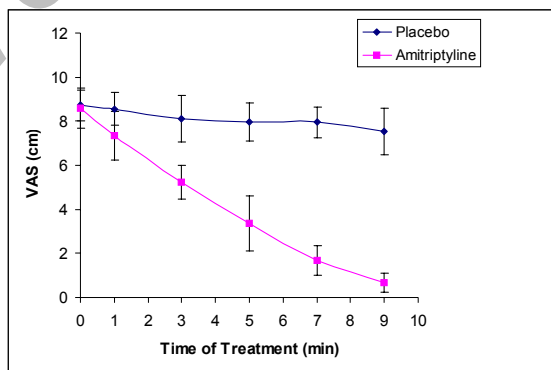
جدول ۱. میانگین و انحراف معیار مقیاس VAS بر حسب سانتی متر در بیماران دو گروه مورد مطالعه ژل آمی تریپتیلین و ژل پایه

ارزش P تست Repeated measure	زمان (دقیقه)						گروه درمانی
	۹	۷	۵	۳	۱	۰	
NS	۷/۵۳ (۱/۰۵)	۷/۹۴ (۰/۷۲)	۷/۹۶ (۰/۸۵)	۸/۱۳ (۱/۰۶)	۸/۵۶ (۰/۷۴)	۸/۷۲ (۰/۶۸)	پلاسیبو
۰/۰۰۰۱	۰/۶۵ (۰/۴۲)	۱/۶۸ (۰/۶۷)	۳/۳۷ (۱/۲۵)	۵/۲۳ (۰/۷۸)	۷/۵۳ (۱/۱)	۸/۶۰ (۰/۹۰)	آمی تریپتیلین
۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	NS*	ارزش P (بین گروهی)

NS: Not – Significant

NS* = معنی دار نیست.

+ مقایسه بین گروهی



نمودار ۱. مقایسه اثر بخشی ژل آمی تریپتیلین و پلاسیبو بر تکمیل بی حس دندانهای با پالپ ملتهب بیماران میزان درد خود را قبل از تجویز ژل مشخص کردند. آنگاه پس از تجویز ژل، درد را در زمانهای یک، سه، پنج، هفت و نه دقیقه روی مقیاس VAS (۱۰-۰ cm) علامت زدند.

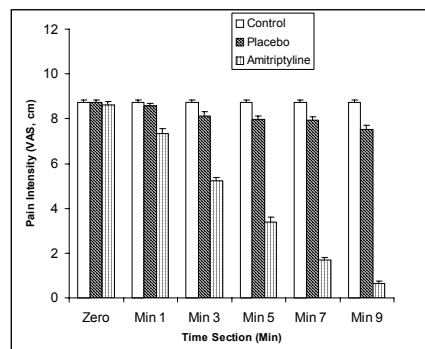
عدد ۰ حالت بدون درد می باشد. * تفاوت معنی دار با گروه آمی تریپتیلین ($n = 27$) و گروه ژل پایه ($n = 29$)

Archive of SID

(۱۲ و ۱۵ و ۱۶). بدین جهت به دلیل اثرات مرکزی آمی تریپتیلین در مسیرهای عصبی دردناک از آن به عنوان یک آنالژزیک در نوروپاتی های ناشی از زونا و نیز به همراه سایر داروها در سندرم سوختگی دهان نیز استفاده شده است (۱۲ و ۱۷-۱۹). آثار آمی تریپتیلین نوروپاتی های یاد شده را می توان با اثرات آن بر مسیرهای نزولی سروتونرژیک در شاخ خلفی نخاع و تاثیر بر سیستم های اندورفینی توجیه نمود (۱۵ و ۱۶).

اما هر چند یافته های این مطالعه اثرات ضد دردی و بی حسی تکمیلی آن را در پالیپت غیر قابل برگشت نشان داده است ولی توجیه اثرات آن با رابطه اثرات مرکزی متصور نیست. این مسئله از آنجا ناشی می شود که در استفاده موضعی ژل آمی تریپتیلین در این مطالعه اولاً فضا و امکانات جذب سیستمیک کافی وجود نداشته و ثانیاً، فرصت کافی برای جذب وسیع و بروز اثرات آن وجود ندارد. با توجه به یافته ها روشن است که اثر دارو فقط در مدت حداکثر ۱۰ دقیقه مطالعه شده است که این اثرات منشا موضعی دارند. هر چند این آثار تا حدی شبیه اثرات Capsicine می باشند ولی احتمالاً از نظر مکانیسمی تفاوت هایی وجود دارد. کپسایسین عمدتاً با تاثیر بر فیبرهای عصبی حسی نوع C اثر می کند (۱۴). بنابراین احتمال اینکه اثرات آمی تریپتیلین به آثار بی حس کننده های موضعی نزدیک باشد بسیار زیاد است. مطالعات نشان دادند که آمی تریپتیلین دارای محللهای اتصال مشابه با بیحس کننده های موضعی در کانالهای سدیمی می باشند. این جایگاههای اتصال با گیرنده های بیحس کننده های موضعی همپوشانی ایجاد می نمایند (۱۳ و ۲۰). عبارت دیگر ممکن است آمی تریپتیلین جایگاه اثر یکسانی با بیحس کننده های موضعی در کانالهای سدیم داشته یا اینکه جایگاههای اتصال از نظر محل و عملکرد بسیار بهم نزدیک باشند. در این مطالعه نشان داده شد که ژل آمی تریپتیلین در

سنجش درد در زمانهای مختلف در مقایسه با ژل پلاسبو اثر بخش بوده است. ممکن است تاثیر بی دردی را به فشار وارده به فضای پالپ آسیب دیده که بسیار هم فضای کمی است نسبت داد کما اینکه برخی از مطالعات نیز نشان داده اند که فشار حین تزریق داخل پالپی در کنترل درد موثر است (۲۱). البته در مطالعه حاضر خلاف این مسئله وجود داشت. به عبارت دیگر می توان گفت که اثرات



نمودار ۲. مقایسه اثر بخشی آمی تریپتیلین با پلاسبو و شدت درد در زمان صفر در مقاطع زمانی مختلف.

بحث و نتیجه گیری

با مصرف هر دارو برای درمان بیماری، در کنار آثار مفید آن ممکن است اثرات جانبی هم دیده شود. علیرغم آشکار شدن آثار مفید TCAs در دردهای نوروپاتیک و اثبات اثرات مسدود کنندگی کانالهای سدیم (۱۳ و ۴)، عوارض جانبی سیستمیک داروهای مزبور قابل ملاحظه می باشند. این مطالعه نشان داد که مصرف موضعی آمی تریپتیلین بصورت ژل دارای اثر ضددردی و نیز اثر تکمیل کننده بی حسی موضعی لیدوکائین را در پالیپت غیر قابل برگشت دارا می باشد همچنین مطالعه حاضر نشان داد که ضمن این که اثر دارو با تجویز سیستمیک دارو قابل مقایسه است. به دلیل مصرف موضعی آثار جانبی جدی به بیمار تحمیل نمی شود. بنابراین هر چند دست یابی به یک بی حسی مناسب و کامل جهت انجام درمان های معمول دندانپزشکی برای کنترل قطعی درد برای انجام درمان در بعضی از بیماران مبتلا به پالیپت غیر قابل برگشت دردناک مشکل می باشد ولی مصرف موضعی ژل آمی تریپتیلین در این مطالعه نشان داد که برای آن دسته از بیماران دارای درد علیرغم بیحسی، می توان یک روش تکمیلی برای درمان باشد.

برای کنترل درد مزبور از داروهای ضد درد مخدر مثل مرفین استفاده شده است. مرفین با تاثیر بر گیرنده های خود اثرات بی دردی خود را اعمال می کند (۱۴). علاوه بر این تجویز آمی تریپتیلین خوراکی ۹۰ دقیقه قبل از عمل نیز آثار بی دردی تکمیلی را در پی داشته است (۱۵ و ۱۶). البته این اثرات از طریق سیستم های عصبی مرکزی و نیز رابطه انسکفالین ها انجام می شود

عصب توصیه نمی شود. هر چند این مسئله در پالپکتومی به دلیل خارج نمودن محتویات کامل یا نسبی داخل حفره شاید از نظر نوروتوکسیستمی (حداقل ۰/۴ میلی گرم) اهمیت چندانی نداشته باشد. هر چند در دوزهای بکار رفته در این مطالعه امکان بروز نوروتوکسیستمی بسیار کم است چون دوز لازم برای نوروتوکسیستمی حداقل ۰/۶۲۵ میلی گرم می باشد (۲۳). با توجه به یافته های این پژوهش و نیز مطالعات انجام شده از نحوه مکانیسم اثر آمی تریپ تیلین و تبعات استفاده آن، مصرف آن در کمک به تکمیل بی حسی در بیماران دچار پالپ آسیب دیده و غیر قابل برگشت دردناک می تواند مفید باشد و بدین وسیله فرصت کافی به دندانپزشک می دهد تا با دقت و سر فرصت نسبت به درمان اقدام نماید.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری تمامی کارکنان بخش اندودونتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل و مساعدت کلیه بیماران در انجام این مطالعه تقدیر و تشکر می گردد.

References

1. Cohen ST, Bums RC. Pathways of the pulp, 8th ed, Mosby 2002; pp: 26-46.
2. Jeske AH. Selecting new drugs for pain control: evidence-based decisions or clinical impressions? J Am Dent Assoc 2002; 133(8): 1052-6.
3. Ahn DK, Kim YS, Park JS. Central NO is involved in the antinociceptive action of intracisternal antidepressants in freely moving rats. Neurosci Lett 1998; 243(1-3): 105-8.
4. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996; 68(2): 217-27.
5. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, Dubner R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology 1987; 37(4): 589-96.
6. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. Neurology 1988; 38(9): 1427-32.
7. Watson CP, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. Neurology 1982; 32(6): 671-3.
8. Watson CP, Evans RJ. A comparative trial of amitriptyline and zimelidine in post-herpetic neuralgia. Pain 1985; 23(4):387-94.

9. Acton J, McKenna JE, Melzack R. Amitriptyline produces analgesia in the formalin pain test. *Exp Neurol* 1992; 117(1):94-6.
10. Lund A, Mjøllem Joly N, Hole K. Chronic administration of desipramine and zimelidine changes the behavioural response in the formalin test in rats. *Neuropharmacology* 1991; 30(5): 481-7.
11. Sawynok J, Reid AR, Esser MJ. Peripheral antinociceptive action of amitriptyline in the rat formalin test: involvement of adenosine. *Pain* 1999; 80(1-2): 45-55.
12. McClean G. Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(6): 574-9.
13. Pancrazio JJ, Kamatchi GL, Roscoe AK, Lynch C 3rd. Inhibition of neuronal Na⁺ channels by antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284(1): 208-14.
14. Eisenach JC, Hood DD, Curry R, Tong C. Alfentanil, but not amitriptyline, reduces pain, hyperalgesia, and allodynia from intradermal injection of capsaicin in humans. *Anesthesiology* 1997; 86(6): 1279-87.
15. Honda M, Nishida T, Ono H. Tricyclic analogs cyclobenzaprine, amitriptyline and cyproheptadine inhibit the spinal reflex transmission through 5-HT (2) receptors. *Eur J Pharmacol* 2003; 458(1-2): 91-9.
16. Kobayashi H, Hasegawa Y, Ono H. Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant, acts on descending serotonergic systems. *Eur J Pharmacol* 1996; 311(1): 29-35.
17. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: a unifying hypothesis. *Pain Res Manag* 2003; 8(3): 133-5.
18. McClean GJ. Pharmacological management of neuropathic pain. *CNS Drugs* 2003; 17(14): 1031-43.
19. Van Houdenhove B, Joostens P. Burning mouth syndrome. Successful treatment with combined psychotherapy and psychopharmacotherapy. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17(5): 385-8.
20. Wang GK, Russell C, Wang SY. State-dependent block of voltage-gated Na⁺ channels by amitriptyline via the local anesthetic receptor and its implication for neuropathic pain. *Pain* 2004; 110(1-2): 166-74.
21. Walton RE, Torabinejad M. Principle and practice of endodontics, 3rd ed, Philadelphia, WB Saunders Co 2002; pp: 9-112.
22. Khan MA, Gerner P, Kuo Wang G. Amitriptyline for prolonged cutaneous analgesia in the rat. *Anesthesiology* 2002; 96(1): 109-16.
23. Estebe JP, Myers RR. Amitriptyline neurotoxicity: dose-related pathology after topical application to rat sciatic nerve. *Anesthesiology* 2004; 100(6): 1519-25.

* آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی بابل، گروه فارماکولوژی، تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۲۹۵۹۱-۵.

moghadamnia@yahoo.com